

Modelli Matematici della Crescita e Trattamento Tumorale; Modelli Epidemiologici

Federico Papa



Consiglio Nazionale delle Ricerche
Istituto di Analisi dei Sistemi ed Informatica "Antonio Ruberti"

Campi di applicazione

➤ **Crescita tumorale e trattamento**

- Costruzione di un modello dinamico (PDE) per descrivere le fasi caratteristiche della crescita *in vitro* degli sferoidi tumorali multicellulari e la loro risposta al trattamento radioterapico (dipendente dal livello di ossigenazione delle cellule);
- Ottimizzazione dei protocolli clinici di frazionamento della dose di radiazione nella radioterapia tumorale;
- Controllo a ciclo chiuso della crescita tumorale mediante somministrazione di farmaci antiangiogenici;
- Duplice approccio, deterministico (ODE) e stocastico (CME), nella descrizione della crescita e trattamento farmacologico dei tumori.

➤ **Dinamiche di popolazione e evoluzione delle epidemie**

- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per descrivere la dinamica dell'HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha sull'evoluzione dell'epidemia (studio dell'impatto dell'anticipo del trattamento e del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati);
- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per la descrivere l'epidemia da COVID-19 in Italia e la valutazione del numero di infetti asintomatici; studio dell'interazione tra macroregioni (ItaliaVsCina, Italia NordVsCentroVsSud) nell'evoluzione del COVID-19.

➤ **Altri temi di ricerca**

- Costruzione di un modello “coarse-grain”, “whole-cell” della cellula lievito, integrando le tre principali funzioni della cellula: metabolismo, crescita e ciclo cellulare.
- Formulazione di un modello matematico della via di segnale dell'insulina con lo scopo di investigare su possibili fattori che influenzano le curve dose-risposta dei principali componenti della via e che possono indurre patologie quali l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2 ed il cancro.

Modello matematico

- **Che cos'è?**

- Un modello matematico è uno strumento per la rappresentazione quantitativa di un fenomeno fisico.
- La costruzione del modello si basa su teorie della fisica e strumenti/metodologie della matematica (equazioni algebriche, differenziali, differenze finite, stocastiche, teoria della probabilità, teorie dei sistemi, etc.).

- **A cosa serve?**

- Il modello matematico può avere una funzione *descrittiva* del fenomeno rappresentato (sia in termini qualitativi che quantitativi), *predittiva* sul suo andamento futuro o *prescrittiva* degli interventi (azioni di controllo) necessari per ottenere determinati obiettivi.

- **Tipologie di modelli:**

- Continuo Vs Discreto;
- Deterministico Vs Stocastico;
- Dinamico (semplice o strutturato) Vs Stazionario.

Campi di applicazione

➤ **Crescita tumorale e trattamento**

- Costruzione di un modello dinamico (PDE) per descrivere le fasi caratteristiche della crescita *in vitro* degli sferoidi tumorali multicellulari e la loro risposta al trattamento radioterapico (dipendente dal livello di ossigenazione delle cellule);
- Ottimizzazione dei protocolli clinici di frazionamento della dose di radiazione nella radioterapia tumorale;
- Controllo a ciclo chiuso della crescita tumorale mediante somministrazione di farmaci antiangiogenici;
- Duplice approccio, deterministico (ODE) e stocastico (CME), nella descrizione della crescita e trattamento farmacologico dei tumori.

➤ **Dinamiche di popolazione e evoluzione delle epidemie**

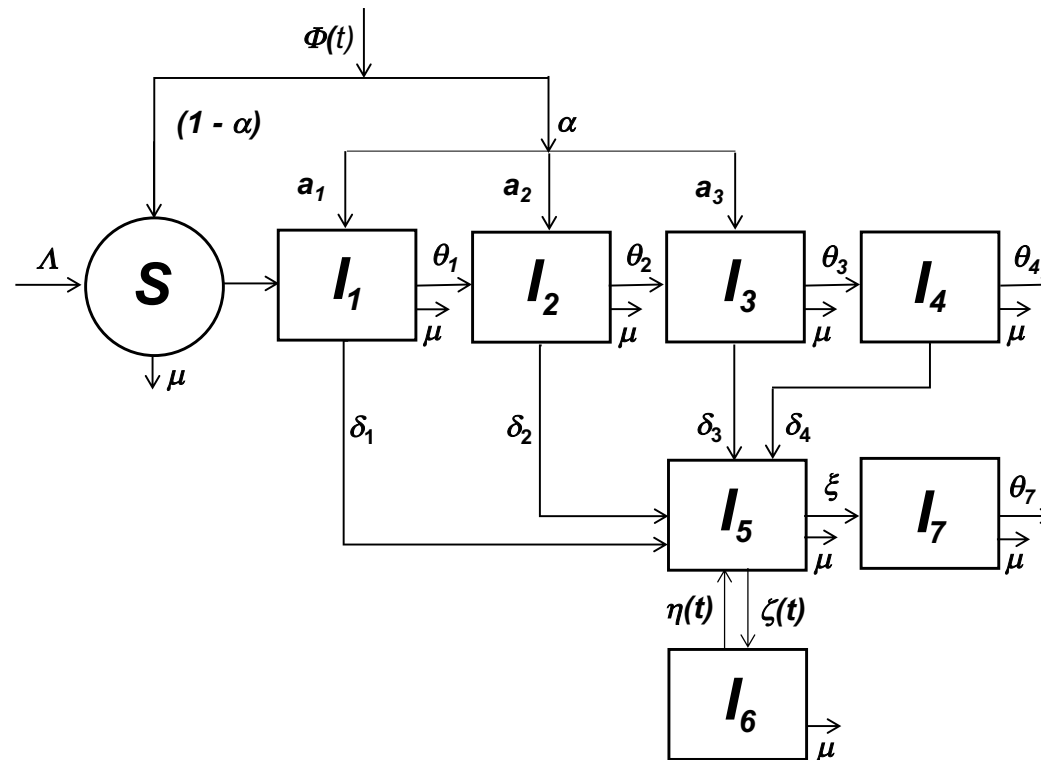
- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per descrivere la dinamica dell'HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha sull'evoluzione dell'epidemia (studio dell'impatto dell'anticipo del trattamento e del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati);
- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per la descrivere l'epidemia da COVID-19 in Italia e la valutazione del numero di infetti asintomatici; studio dell'interazione tra macroregioni (ItaliaVsCina, Italia NordVsCentroVsSud) nell'evoluzione del COVID-19.

➤ **Altri temi di ricerca**

- Costruzione di un modello “coarse-grain”, “whole-cell” della cellula lievito, integrando le tre principali funzioni della cellula: metabolismo, crescita e ciclo cellulare.
- Formulazione di un modello matematico della via di segnale dell'insulina con lo scopo di investigare su possibili fattori che influenzano le curve dose-risposta dei principali componenti della via e che possono indurre patologie quali l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2 ed il cancro.

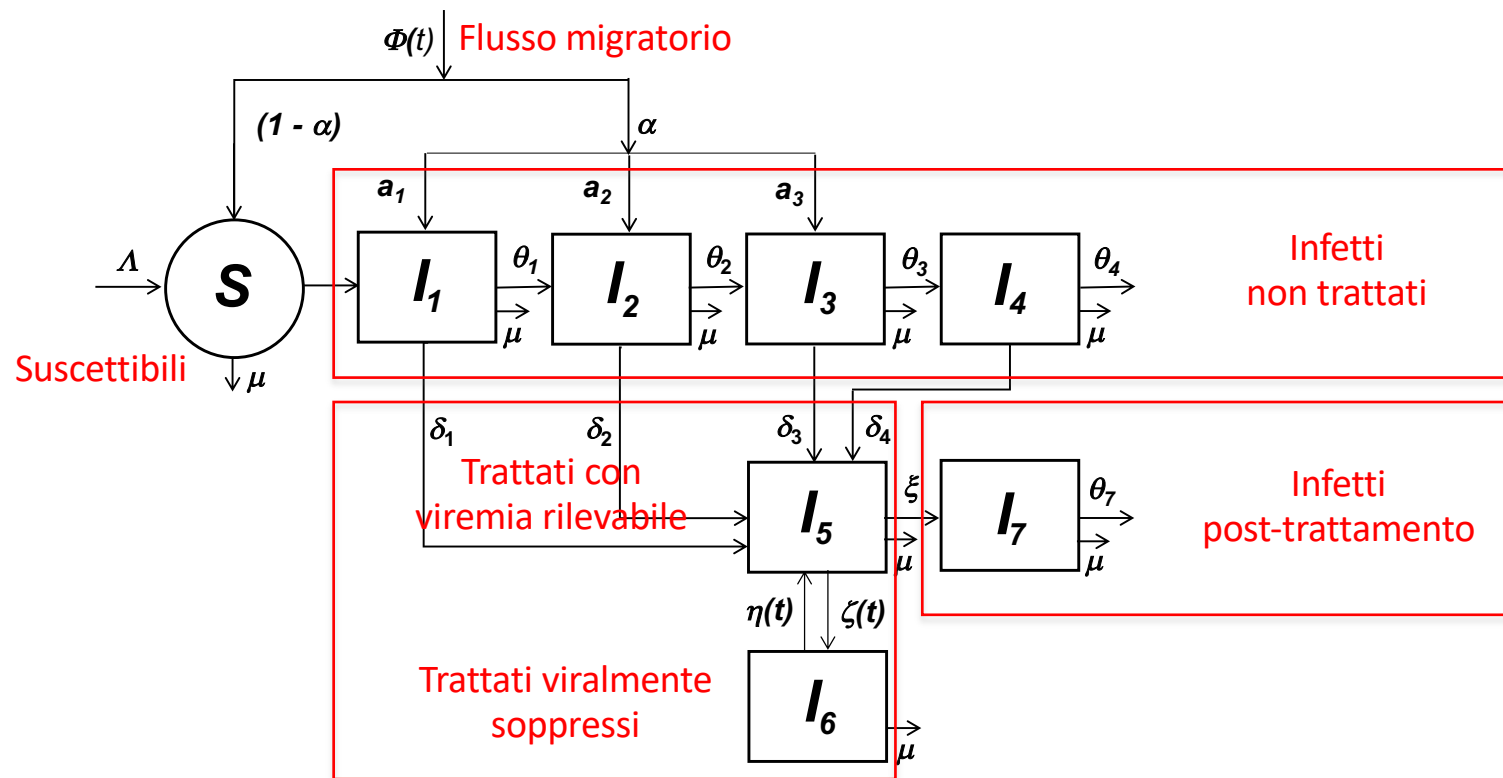
Applicazione 1 – Modello dell'evoluzione dell'HIV in Italia

Obiettivo: formulazione di un modello dinamico compartimentale (ODE) per descrivere la dinamica dell'epidemia da HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha su di essa, con particolare attenzione sull'incidenza del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati e dell'anticipo del trattamento sull'evoluzione futura della malattia.



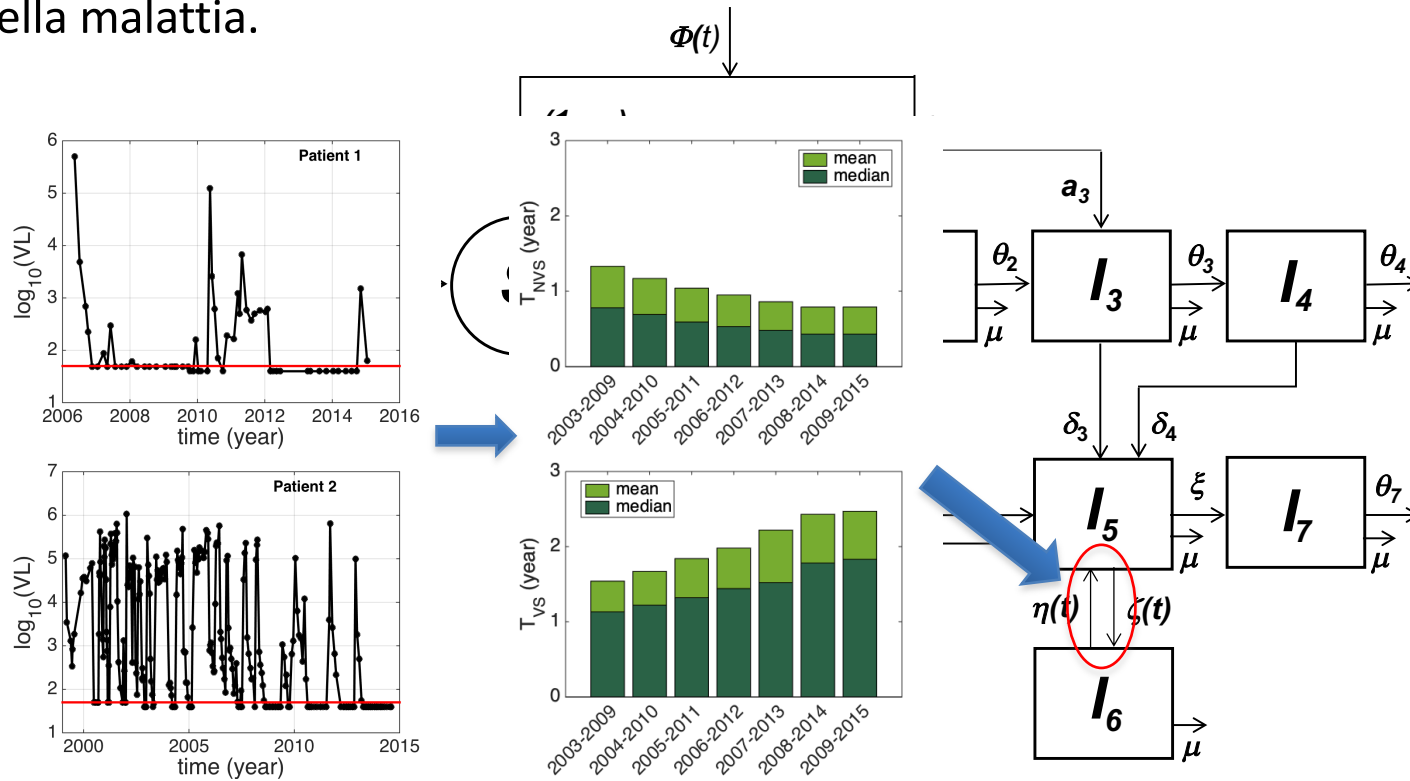
Applicazione 1 – Modello dell'evoluzione dell'HIV in Italia

Obiettivo: formulazione di un modello dinamico compartimentale (ODE) per descrivere la dinamica dell'epidemia da HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha su di essa, con particolare attenzione sull'incidenza del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati e dell'anticipo del trattamento sull'evoluzione futura della malattia.



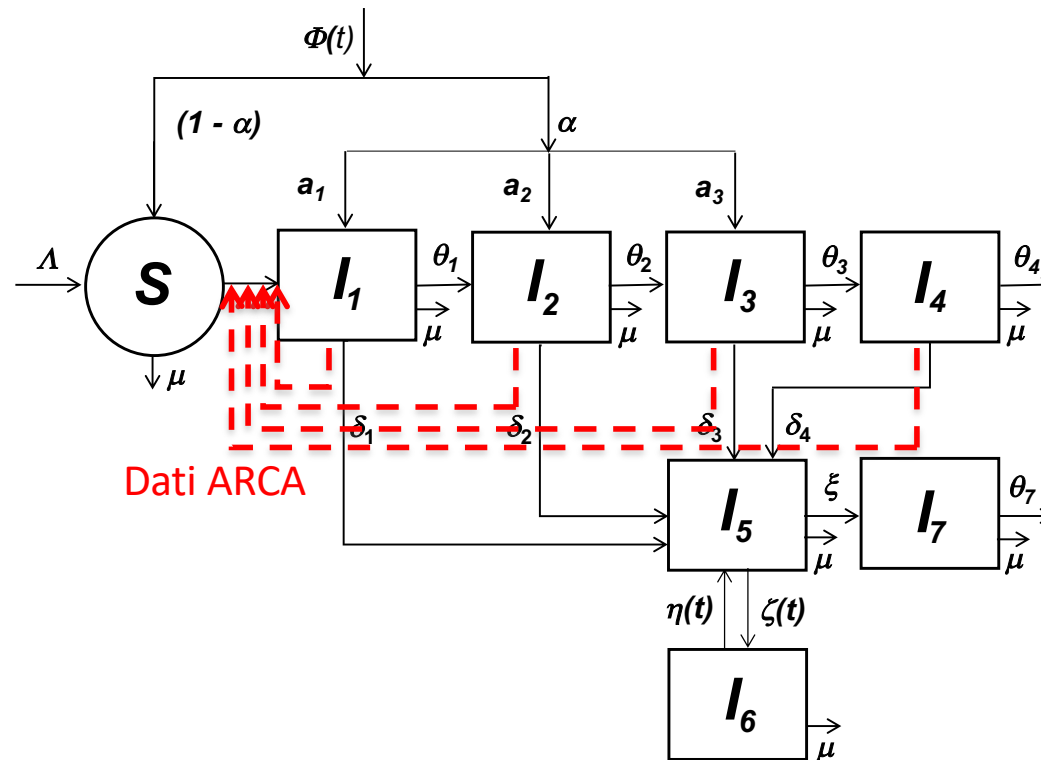
Applicazione 1 – Modello dell'evoluzione dell'HIV in Italia

Obiettivo: formulazione di un modello dinamico compartimentale (ODE) per descrivere la dinamica dell'epidemia da HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha su di essa, con particolare attenzione sull'incidenza del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati e dell'anticipo del trattamento sull'evoluzione futura della malattia.



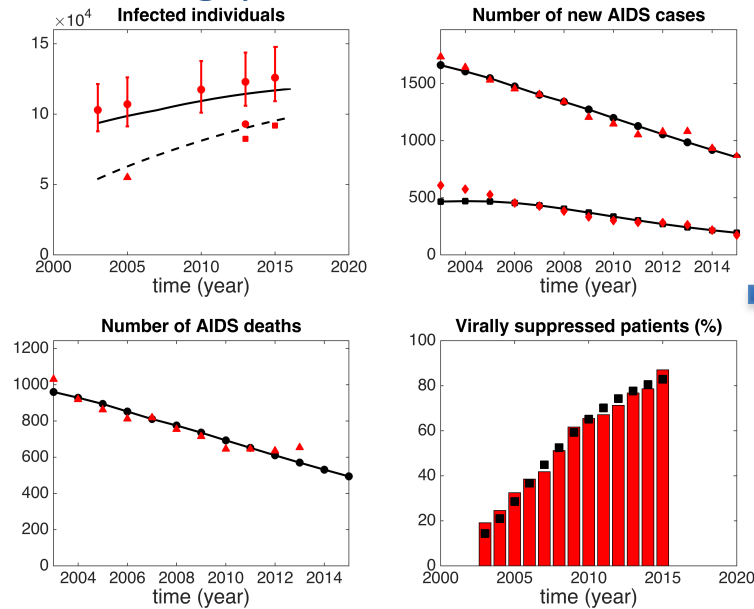
Applicazione 1 – Modello dell'evoluzione dell'HIV in Italia

Obiettivo: formulazione di un modello dinamico compartimentale (ODE) per descrivere la dinamica dell'epidemia da HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha su di essa, con particolare attenzione sull'incidenza del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati e dell'anticipo del trattamento sull'evoluzione futura della malattia.



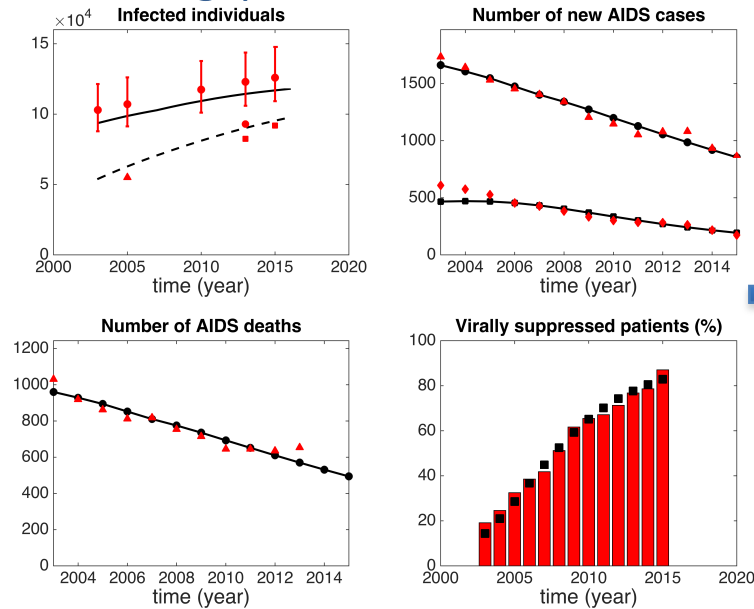
Applicazione 1 – Modello dell'evoluzione dell'HIV in Italia

Fitting/parameter estimation

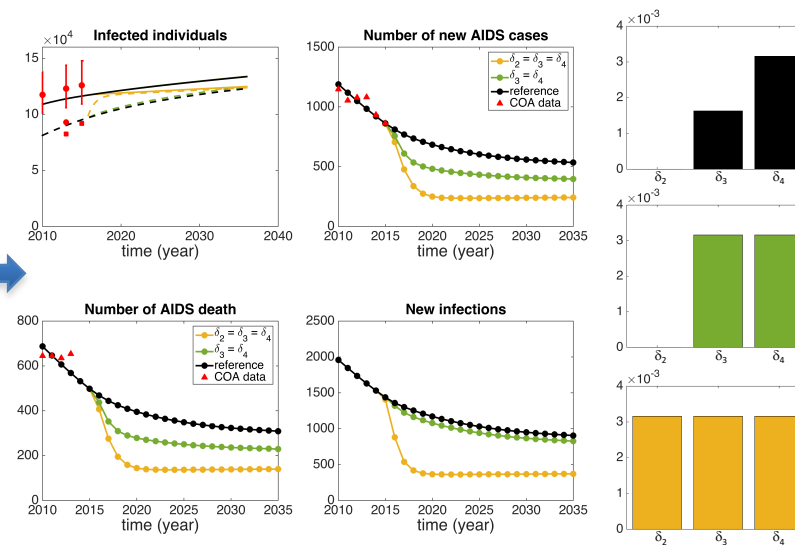


Applicazione 1 – Modello dell'evoluzione dell'HIV in Italia

Fitting/parameter estimation

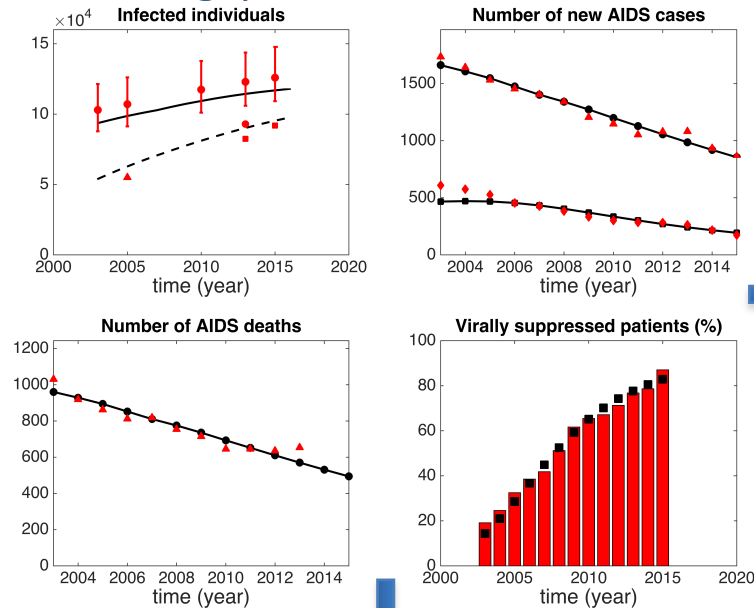


Predictions 1

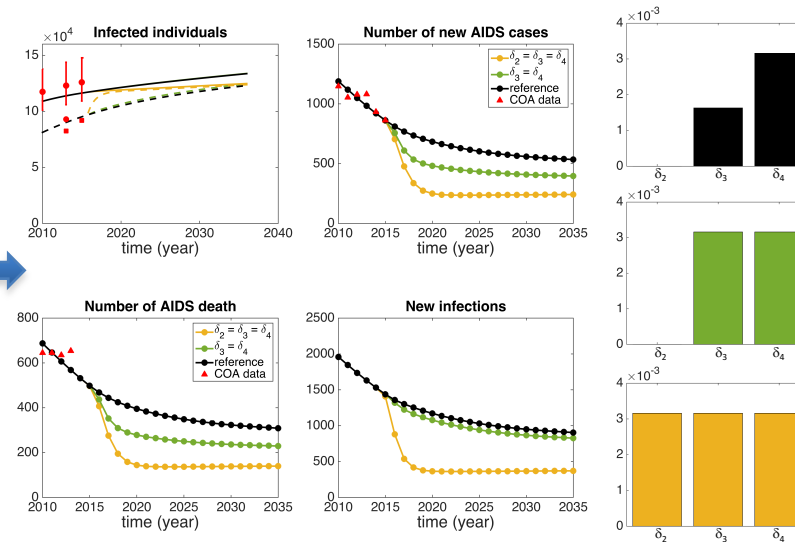


Applicazione 1 – Modello dell'evoluzione dell'HIV in Italia

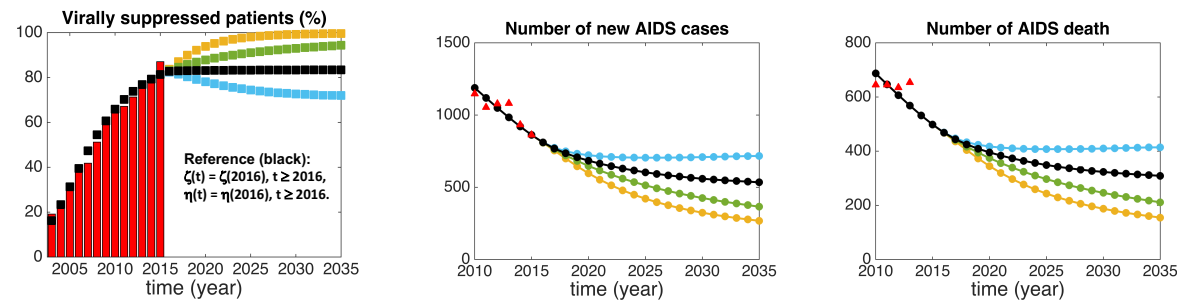
Fitting/parameter estimation



Predictions 1



Predictions 2



Campi di applicazione

➤ **Crescita tumorale e trattamento**

- Costruzione di un modello dinamico (PDE) per descrivere le fasi caratteristiche della crescita *in vitro* degli sferoidi tumorali multicellulari e la loro risposta al trattamento radioterapico (dipendente dal livello di ossigenazione delle cellule);
- Ottimizzazione dei protocolli clinici di frazionamento della dose di radiazione nella radioterapia tumorale;
- Controllo a ciclo chiuso della crescita tumorale mediante somministrazione di farmaci antiangiogenici;
- Duplice approccio, deterministico (ODE) e stocastico (CME), nella descrizione della crescita e trattamento farmacologico dei tumori.

➤ **Dinamiche di popolazione e evoluzione delle epidemie**

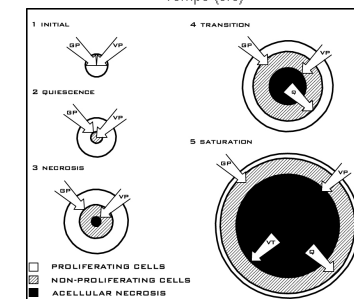
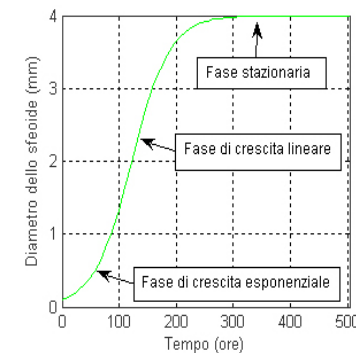
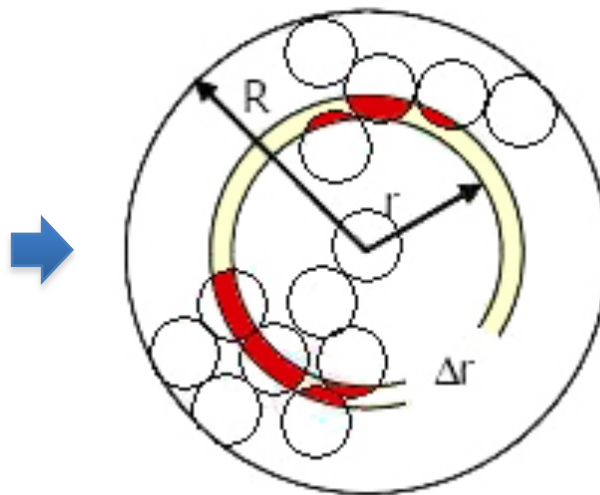
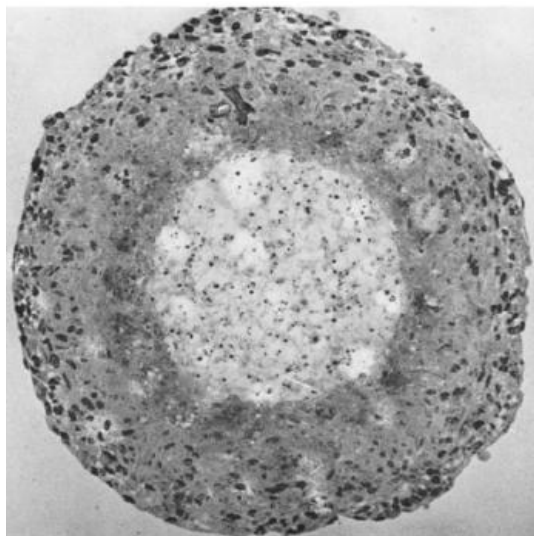
- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per descrivere la dinamica dell'HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha sull'evoluzione dell'epidemia (studio dell'impatto dell'anticipo del trattamento e del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati);
- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per la descrivere l'epidemia da COVID-19 in Italia e la valutazione del numero di infetti asintomatici; studio dell'interazione tra macroregioni (ItaliaVsCina, Italia NordVsCentroVsSud) nell'evoluzione del COVID-19.

➤ **Altri temi di ricerca**

- Costruzione di un modello “coarse-grain”, “whole-cell” della cellula lievito, integrando le tre principali funzioni della cellula: metabolismo, crescita e ciclo cellulare.
- Formulazione di un modello matematico della via di segnale dell'insulina con lo scopo di investigare su possibili fattori che influenzano le curve dose-risposta dei principali componenti della via e che possono indurre patologie quali l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2 ed il cancro.

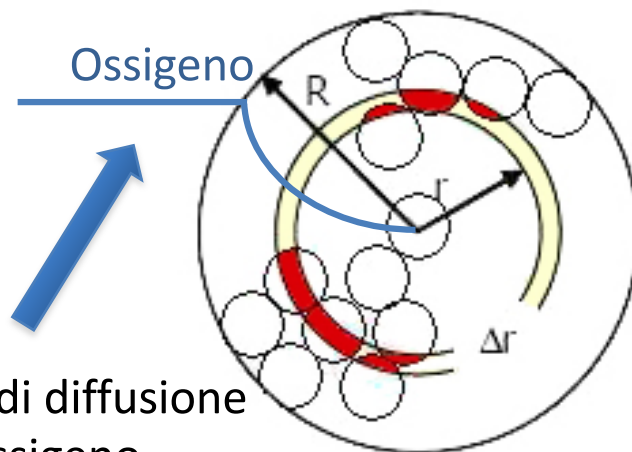
Applicazione 2 – Crescita e trattamento degli sferoidi tumorali

Obiettivo: formulazione di un modello spazialmente strutturato (PDE) in grado di descrivere le fasi caratteristiche della crescita *in vitro* degli sferoidi tumorali multicellulari e di descrivere/predire la loro *risposta al trattamento radioterapico* dipendente dal livello di ossigenazione delle cellule.



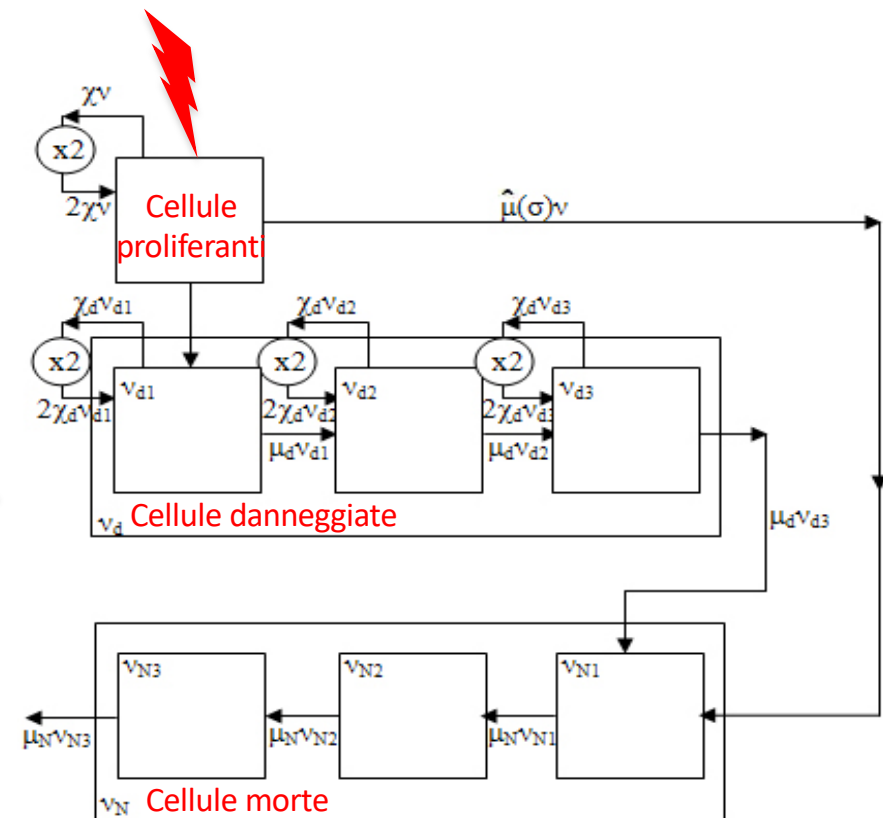
Applicazione 2 – Crescita e trattamento degli sferoidi tumorali

Variabili del modello: 1) cellule proliferanti; 2) cellule letalmente danneggiate dalla radiazione; 3) cellule morte; 4) concentrazione dell'ossigeno (diffusione dalla superficie perimetrale dello sferoide).



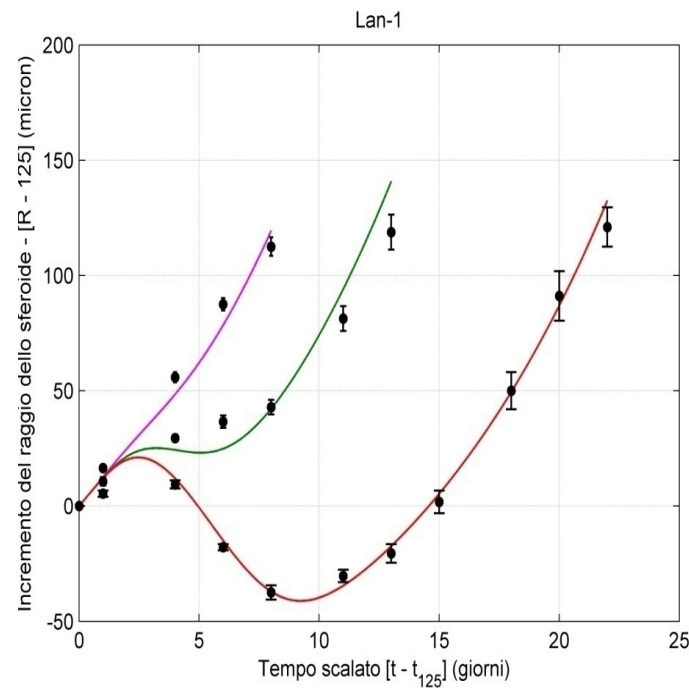
Equazione di diffusione dell'ossigeno

$$D_0 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma(r,t)}{\partial r} \right) = f(\sigma(r,t)) (v(r,t) + v_d(r,t)) v^*$$

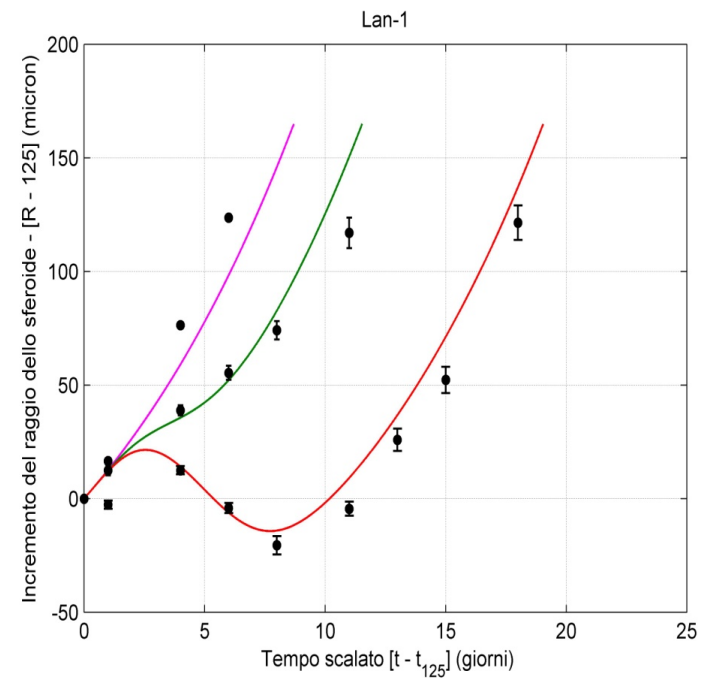


Applicazione 2 – Crescita e trattamento degli sferoidi tumorali

Fitting



Prediction



Campi di applicazione

➤ **Crescita tumorale e trattamento**

- Costruzione di un modello dinamico (PDE) per descrivere le fasi caratteristiche della crescita *in vitro* degli sferoidi tumorali multicellulari e la loro risposta al trattamento radioterapico (dipendente dal livello di ossigenazione delle cellule);
- [Ottimizzazione dei protocolli clinici di frazionamento della dose di radiazione nella radioterapia tumorale](#);
- Controllo a ciclo chiuso della crescita tumorale mediante somministrazione di farmaci antiangiogenici;
- Duplice approccio, deterministico (ODE) e stocastico (CME), nella descrizione della crescita e trattamento farmacologico dei tumori.

➤ **Dinamiche di popolazione e evoluzione delle epidemie**

- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per descrivere la dinamica dell'HIV in Italia e l'impatto che il trattamento antiretrovirale (HART) ha sull'evoluzione dell'epidemia (studio dell'impatto dell'anticipo del trattamento e del livello di soppressione virale nella popolazione dei trattati);
- Formulazione di un modello dinamico (ODE) per la descrivere l'epidemia da COVID-19 in Italia e la valutazione del numero di infetti asintomatici; studio dell'interazione tra macroregioni (ItaliaVsCina, Italia NordVsCentroVsSud) nell'evoluzione del COVID-19.

➤ **Altri temi di ricerca**

- Costruzione di un modello “coarse-grain”, “whole-cell” della cellula lievito, integrando le tre principali funzioni della cellula: metabolismo, crescita e ciclo cellulare.
- Formulazione di un modello matematico della via di segnale dell'insulina con lo scopo di investigare su possibili fattori che influenzano le curve dose-risposta dei principali componenti della via e che possono indurre patologie quali l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2 ed il cancro.

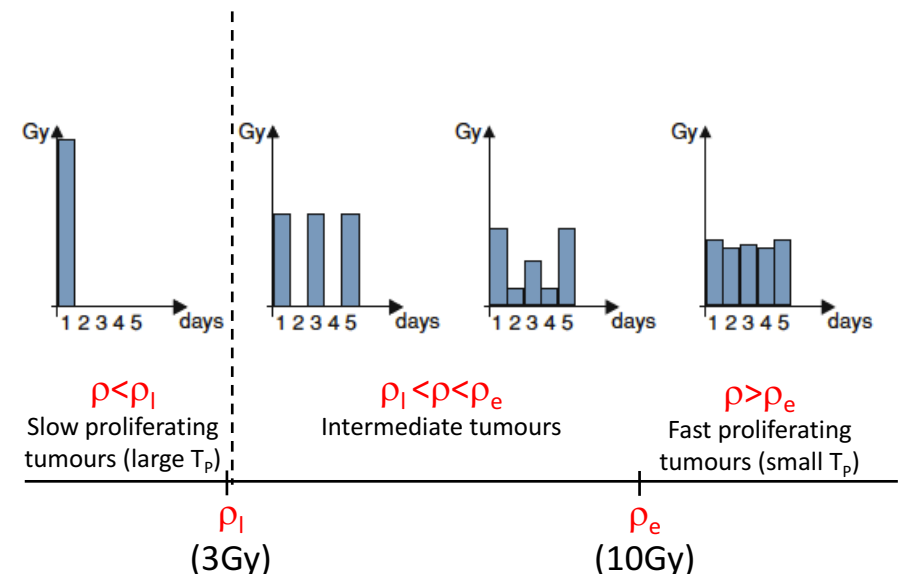
Applicazione 3 – Ottimizzazione della radioterapia frazionata

Obiettivo: Formulazione di un problema di ottimizzazione della radioterapia tumorale per determinare lo schema ottimale di frazionamento della dose totale, tale da massimizzare il danno complessivo al tumore mantenendo i danni ai tessuti sani circostanti al di sotto di un livello massimale tollerabile.

Modello LQ
$$S = e^{-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2}$$



- Formulazione del problema di ottimizzazione sulla base del modello LQ;
- Differenziazione della risposta del tumore e dei tessuti sani tramite il rapporto $\rho = \alpha/\beta$;
- Identificazione dell'ampiezza e del numero di frazioni ottimali del protocollo.
- Classificazione delle soluzioni per classi di tumori.



Grazie a tutti...tutti voi e tutti loro!!



Alberto Gandolfi



Alessandro Bertuzzi



Carlo Bruni



Carmela Sinisgalli



Pasquale Palumbo



Giovanni Felici



Federica Conte



Valerio Cusimano



Alessandro Borri