
BOLLETTINO

UNIONE MATEMATICA ITALIANA

Sezione A – La Matematica nella Società e nella Cultura

NICOLA BELLOMO

Nuova Frontiera della Ricerca Matematica nelle Scienze Mediche e Biologiche Immunologia e Oncologia Matematica

*Bollettino dell'Unione Matematica Italiana, Serie 8, Vol. 9-A—La
Matematica nella Società e nella Cultura (2006), n.3-1, p. 415–448.*

Unione Matematica Italiana

[<http://www.bdim.eu/item?id=BUMI_2006_8_9A_3-1_415_0>](http://www.bdim.eu/item?id=BUMI_2006_8_9A_3-1_415_0)

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Nuova Frontiera della Ricerca Matematica nelle Scienze Mediche e Biologiche Immunologia e Oncologia Matematica

BELLOMO NICOLA

1. – La matematica incontra la materia vivente - nuova frontiera di ricerca.

La comunità scientifica concorda nel ritenere che una delle sfide più importanti di questo secolo sia la formalizzazione matematica dei sistemi della materia vivente. Le scienze matematiche affrontano quindi il difficile compito di contribuire all'evoluzione dell'approccio delle scienze biologiche, tradizionalmente sperimentale ed euristico, verso formalizzazioni rigorose che interpretino i fenomeni complessi della biologia mediante equazioni matematiche.

Nei due secoli precedenti l'indagine scientifica è stata caratterizzata da un'affascinante evoluzione delle scienze matematiche, che hanno interagito sistematicamente prima con le scienze fisiche e poi con quelle tecnologiche. L'oggetto dello studio è stata la materia inerte, ed ha dato luogo ad interazioni di reciproco stimolo tali da produrre risultati di indubbio rilievo. In alcuni casi, partendo dalle motivazioni indotte da tale interazione, sono state costruite nuove strutture matematiche. Inoltre, la comunità scientifica e produttiva ha riconosciuto il contributo dato dalla matematica ad una più profonda conoscenza dei fenomeni fisici e al progresso tecnologico. Tale contributo costituisce un patrimonio culturale per la società in cui viviamo.

Lo studio della materia vivente rappresenta una prospettiva affascinante, che già ora attrae molte risorse intellettuali e che catturerà certamente un numero sempre crescente di scienziati che operano in ambito matematico. Tuttavia sarebbe ingenuo non comprendere in

pieno le difficoltà concettuali che questa sfida impone. Cerchiamo di comprenderne alcuni aspetti a partire da alcune osservazioni formulate da eminenti studiosi delle scienze biologiche. Robert May analizza, in un recente articolo comparso sulla rivista *Science* [1], questioni generali relative all'interazione fra scienze biologiche e matematiche. La prima frase di questo interessante articolo mette rapidamente a fuoco l'essenza del problema:

In the physical sciences, mathematical theory and experimental investigation have always marched together. Mathematics has been less intrusive in the life sciences, possibly because they have been until recently descriptive, lacking the invariance principles and fundamental natural constants of physics.

L'Autore non manifesta un ingenuo entusiasmo, tuttavia è attratto dall'idea che la matematica possa contribuire alla svolta auspicata nella ricerca nelle scienze biologiche ed affida ad una frase di Charles Darwin il compito di contribuire all'impegno di risorse intellettuali finalizzate alla svolta di cui parliamo:

I have deeply regretted that I did not proceed far enough at least to understand something of the great leading principles of mathematics; for men thus endowed seem to have an extra sense.

Cerchiamo di capire quali sono le difficoltà da affrontare nella formalizzazione matematica dei fenomeni biologici. Un interessante contributo è affidato all'attenzione di matematici e fisici dal Premio Nobel Hartwell, in collaborazione con studiosi del suo gruppo, in un articolo [2] apparso su *Nature*:

Biological systems are very different from the physical or chemical systems analyzed by statistical mechanics or hydrodynamics. Statistical mechanics typically deals with systems containing many copies of a few interacting components, whereas cells contain from millions to a few copies of each of thousands of different components, each with very specific interactions.

In addition, the components of physical systems are often simple entities, whereas in biology each of the components is often a microscopic device in itself, able to transduce energy and work far from equilibrium.

Inoltre Hartwell osserva come i sistemi biologici non possano sempre essere osservati ed interpretati ad un livello macroscopico, che generalmente offre solo il risultato globale di comportamenti ed interazioni a livello microscopico. Queste a loro volta si svolgono sulla base di funzioni biologiche e capacità organizzativa che sono tipiche della materia vivente. In particolare:

Although living systems obey the laws of physics and chemistry, the notion of function or purpose differentiate biology from other natural sciences.

E ancora:

More important, what really distinguish biology from physics are survival and reproduction, and the concomitant notion of function.

È interessante verificare come concetti sostanzialmente analoghi sono proposti da Reed [3] dal punto di vista matematico. Pertanto gli stimoli del lavoro [2] vanno analizzati con grande cura anche in considerazione dell'esplicito invito rivolto agli studiosi di scienze matematiche e fisiche perchè si impegnino intellettualmente nello studio di fenomeni biologici. Una ulteriore lezione che si trae dalla lettura degli articoli sopra citati è come sia necessario andare oltre la ricerca di modelli matematici idonei, alle volte anche con successo, a descrivere fenomeni particolari. Occorre invece lavorare nella direzione di teorie bio-matematiche idonee a descrivere, analogamente alle teorie fisico-matematiche, una varietà ampia di fenomeni biologici anche in condizioni fisiche che non sempre è possibile riprodurre sperimentalmente.

È necessario, per perseguire tale fine, scegliere un ambito biologico ben definito ed analizzare la varietà di fenomeni che questo esprime, quindi costruirne la formalizzazione matematica nell'ambito di una teoria matematica unitaria. In tal senso questo articolo è rivolto allo studio dei fenomeni di competizione immunitaria fra cellule neoplastiche e sistema immunitario che cerca di contrastarne la crescita; e quindi anche ai fenomeni di condensazione e crescita cellulare in interazione con il sistema vascolare.

È interessante, riferendosi a tale ambito biologico, comprendere cosa si intenda per teoria bio-matematica, come occorra lavorare per costruirla, quali siano le realtà di ricerca esistenti e quindi anche quali siano le conseguenze sulla ricerca scientifica. È una prospettiva scientifica interessante non solo per il suo valore sociale, ma anche per il rilievo degli stimoli verso la ricerca matematica. Lo studio dei sistemi complessi sopra descritti genera problemi matematici nuovi e di grande rilievo. Nuove strutture matematiche sono infatti necessarie nella sfida scientifica di questo secolo.

Nel seguito cercheremo di fornire un quadro di comprensione dei vari temi indicati in questa introduzione. In particolare, il Paragrafo 2 analizza un aspetto cruciale dell'approccio matematico al *cancer modeling* e descrive le diverse scale di rappresentazione dei complessi fenomeni del sistema in esame e le implicazioni, a livello matematico, che derivano dalla scelta di scale specifiche. I paragrafi seguenti sono conseguenza dell'analisi di cui sopra, nel senso che il Paragrafo 3 tratta gli aspetti di modellizzazione di sistemi multicellulari con una analisi critica di metodi, difficoltà concettuali e primi risultati nella direzione dello sviluppo di una teoria biomatematica sulla dinamica di cellule interagenti in organismi viventi.

Nella realtà fisica tuttavia, le varie scale di riferimento che caratterizzano i fenomeni biologici in esame nella costruzione di modelli, vanno prese in considerazione contestualmente, senza trascurare l'una rispetto all'altra. Inoltre, alcuni fenomeni, ad esempio la formazione di capillari nei fenomeni di angiogenesi, sono caratterizzati da strutture non regolari e da evidenti fenomeni di biforcazione. Il Paragrafo 4 analizza alcuni risultati su questa tematica, a partire dalla derivazione di modelli macroscopici iniziando da quelli alla scala microscopica. È un problema di notevole difficoltà matematica, ove la deduzione euristica di modelli della meccanica del continuo viene sostituita da una derivazione rigorosa di equazioni alle derivate parziali per materia biologica.

La ricerca di modelli matematici e l'analisi di problemi analitici e computazionali nell'applicazione di modelli allo studio di fenomeni reali, generano problemi matematici di grande complessità. Solo alcuni risultano adeguatamente trattati, mentre la maggior parte dei problemi posti risulta ancora aperta. Il Paragrafo 5 si propone di portare

alcuni problemi anche di organizzazione (e prospettive) della ricerca all'attenzione delle scienze matematiche.

L'ultimo paragrafo analizza infine alcune implicazioni, a livello europeo, che i temi di ricerca trattati in questo articolo hanno sulla società in cui viviamo. L'Unione Europea ha organizzato possibili contributi della matematica applicata nella ricerca oncologica con l'auspicio di valorizzare le scienze fondamentali, e quindi anche di orientare le vocazioni dei giovani, verso studi a forte impatto sociale.

La bibliografia è proposta con 50 titoli. Si tratta di una scelta precisa. Un'ipotesi di completezza avrebbe condotto a ordini di grandezza ben superiori. È stata operata una selezione, che comunque dà un'idea quantitativa del grande interesse della matematica verso questa tematica di ricerca nel cui ambito vedremo, nei prossimi anni, risultati di grande rilievo. Inoltre, solo una parte della complessa problematica è trattato: ad esempio, le questioni relative alla modellizzazione di terapie e di formazione di vasi sanguigni, non sono trattati, come molti altri temi, con la dovuta estensione. La scelta dei temi trattati è dettata da limiti di estensione che l'autore si è posto come scelta *a priori*.

2. – Cancer Modeling è un problema multiscala.

Per *cancer modeling* si intende la costruzione di modelli matematici idonei a descrivere i complessi fenomeni relativi alla nascita di cellule tumorali che successivamente iniziano a proliferare, avendo perso la capacità di autodistruzione programmata chiamata *apoptosi*. La proliferazione conduce ad aggregazioni cellulari in forme condensate che attraggono dai vasi sanguigni alimento per la loro crescita. Questo fenomeno è noto con il termine di *angiogenesi*. La crescita è contrastata, ma non sempre con successo, dal sistema immunitario e ovviamente da azioni terapeutiche.

Come noto, la descrizione matematica di sistemi reali richiede la scelta di scale di osservazione e rappresentazione alle quali corrispondono strutture e classi di equazioni diverse. Il piccolo, inteso in senso relativo, determina comportamenti collettivi ben analizzati, a livello qualitativo, nel lavoro di Vicsiek [4]. I sistemi reali si manifestano sempre a scale diverse, tuttavia è generalmente possibile ana-

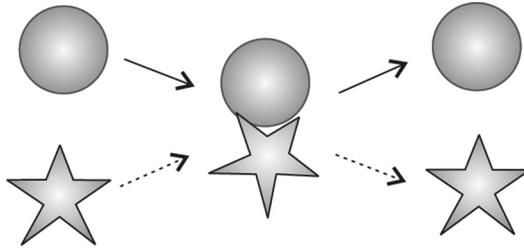


Fig. 2.1. – Rappresentazione dinamica di interazioni conservative.

lizzarli a ciascuna scala di osservazione. Questo approccio non è invece sempre possibile per i sistemi biologici, e in particolare non lo è nel caso di crescita tumorale.

L'evoluzione del sistema è determinata dalle interazioni fra cellule e da quelle che queste hanno con l'ambiente esterno. Le Figure 2.1 e 2.2*a, b* visualizzano, rispettivamente, la dinamica delle interazioni che

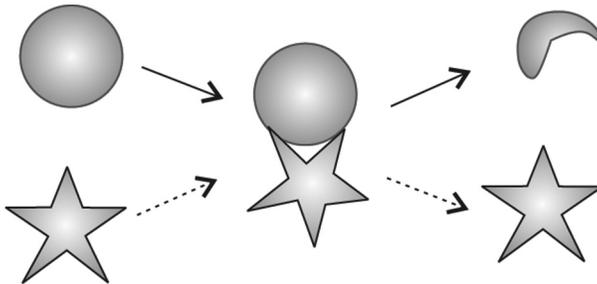


Fig. 2.2*a*. – Rappresentazione dinamica di interazioni con distruzione.

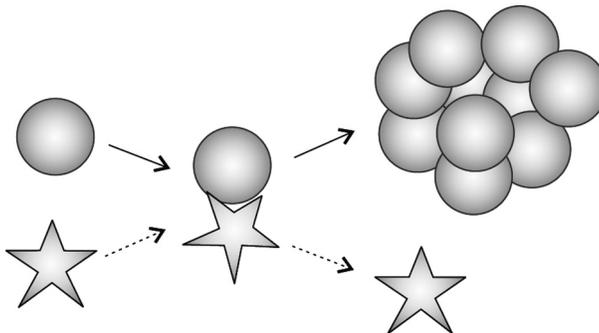


Fig.2.2*b*. – Rappresentazione dinamica di interazioni con proliferazione.

modificano le funzioni delle cellule e quelle che conducono alla distruzione di cellule tumorali per azione del sistema immunitario o a crescita tumorale a seguito della perdita della capacità di autodistruzione programmata. La visualizzazione è volutamente stilizzata e ***sdrammatizzata***.

Nelle figure, sono visibili le scale di rappresentazione che hanno implicazioni importanti sui metodi di modellizzazione matematica. In particolare:

La scala sub-cellulare riguarda l'evoluzione della cellula regolata dai geni contenuti nel suo nucleo. Ricettori sulla superficie della cellula possono ricevere segnali che sono quindi trasmessi al nucleo dove i geni possono essere attivati o soppressi. In condizioni estreme, segnali particolari possono indurre la cellula a riprodursi in esemplari identici (***espansione clonale***) o morire senza traccia apparente (***apoptosi*** o ***morte programmata***). Se il sistema immunitario è attivo e tale da riconoscere le cellule tumorali, allora può anche sviluppare un'azione distruttiva, altrimenti, la crescita tumorale può svilupparsi senza significativo contrasto. L'attivazione e disattivazione delle cellule immunitarie può, a sua volta, essere regolata da proteine.

I modelli matematici alla **scala cellulare** simulano gli effetti del fallimento nella cellula della morte programmata seguita dalla perdita della differenziazione. Se e quando una cellula tumorale è riconosciuta dal sistema immunitario, ha inizio una competizione che può concludersi o con la distruzione della cellula tumorale o con l'inibizione delle cellule del sistema immunitario, e quindi con la proliferazione incontrollata del tumore. Le interazioni cellulari sono regolate da segnali emessi e ricevuti dalle cellule mediante complessi meccanismi di ricezione e traduzione. Quindi le interconnessioni con la scala sub-cellulare sono evidenti. Per contro se la proliferazione di cellule tumorali non è sufficientemente contrastata, queste si condensano in forme aggregate e le peculiarità macroscopiche diventano importanti.

La differenza principale fra i sistemi cellulari e i sistemi di molte particelle della meccanica classica consiste nel fatto che lo stato microscopico delle cellule include, in aggiunta alle variabili meccaniche, anche le funzioni biologiche che hanno, a loro volta, una capacità organizzativa che influenza la dinamica del sistema. La genetica fornisce

strumenti per interpretare le interazioni cellulari ed in particolare alcune pubblicazioni recenti [5], [6] suggeriscono lo sviluppo di una nuova teoria dei giochi come approccio matematico verso la descrizione di tali interazioni. Il lavoro [7] parte dalle considerazioni appena esposte ed anticipa, almeno in parte, il lavoro di Greller, Tobin and Poste [8], che contiene vari interessanti stimoli, dal punto di vista degli studiosi di biologia, nella direzione della formalizzazione matematica di sistemi multicellulari utilizzando i metodi della meccanica statistica.

Tumor cellular populations are characterized by progression distributions, progression velocities and progression dependent growth rates. Major genetic changes alter the tumor dynamics as each subpopulation moves further away from genetic normality.

La letteratura matematica sul **cancer modeling** è ormai vasta anche se recente; troppo vasta per riportarla in modo esaustivo. Tuttavia, un riferimento sufficientemente completo è reperibile nelle rassegne pubblicate nei volumi [9], [10]; in numeri speciali di riviste matematiche [11], [12] dedicate al tema trattato in questo lavoro; ed infine in lavori di rassegna [13]. Questa letteratura indica un crescente interesse al **cancer modeling** ed in particolare ai metodi multiscala sui quali si tornerà nel seguito.

3. – La competizione immunitaria – verso una teoria bio-matematica.

In che modo le scienze matematiche possono interagire e collaborare con le scienze della medicina e della biologia? Quali sono i benefici che la ricerca sui tumori può trarre da tale collaborazione? Di particolare importanza, nei modelli matematici, è la capacità di descrivere la competizione delle cellule che, avendo perso l'abilità di autodistruzione programmata, iniziano un processo incontrollato di riproduzione in cloni. Come già annunciato precedentemente, questo processo è contrastato dal sistema immunitario e con eventuali agenti terapeutici, con il risultato o della loro eliminazione dovuta a questa azione congiunta o, nei casi nefasti, della loro moltiplicazione fino all'aggregazione in forme solide.

La letteratura propone diversi approcci alla modellizzazione di questa complessa competizione. Un metodo di modellizzazione relativamente semplice è quello di ricondursi a modelli del tipo Lotka-Volterra per specie in competizione. Fra i diversi modelli, è utile indicare quelli di Kirshner e Panetta [14], Nani e Freedman [15], d'Onofrio [16]. La semplicità prima richiamata sta nell'ipotesi che le cellule evolvano tutte con lo stesso stato di progressione e non con uno stato statisticamente distribuito come previsto da Greller, Tobin e Poste [8]. Tuttavia, l'attenta analisi sviluppata in [16] indica come una scelta opportuna dei parametri del modello conduca a descrivere fenomeni interessanti dal punto di vista della biologia ed, in particolare, proprietà di stabilità ed instabilità dei punti di equilibrio della competizione diano luogo a precise interpretazioni biologiche. L'analisi qualitativa è posta in relazione alla modellizzazione di terapie ed alla loro ottimizzazione e controllo.

Relativamente più sofisticati appaiono i modelli con struttura interna legata all'età della cellula intesa come parametro del ciclo cellulare. I contributi di ricerca nella linea appena esposta si sono sviluppati a partire dai lavori di Gyllenberg e Webb [17], e sono attualmente oggetto di ricerca matematica sia su aspetti di modellizzazione, sia di analisi qualitativa di problemi matematici. Contributi recenti sono dovuti a vari autori. Fra gli altri [18], [19].

Metodi della teoria cinetica matematica e della meccanica statistica furono introdotti nel lavoro [7] e quindi sviluppati da vari autori come documentato in [20]-[24]. La descrizione matematica proposta in [7] si basa sull'idea di descrivere i sistemi multicellulari, per ogni popolazione di cellule, mediante la distribuzione statistica $f_i(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}, \mathbf{u})$ sullo stato microscopico delle cellule, in particolare: posizione \mathbf{x} , velocità \mathbf{v} e funzione biologica \mathbf{u} , ove il pedice si riferisce alla popolazione.

Questa rappresentazione segue le idee del lavoro [2] sulla necessità di caratterizzare le molte popolazioni diverse di cellule mediante le loro funzioni biologiche e quindi le idee di [8] di ritenere che l'evoluzione del sistema sia di tipo statistico con distribuzioni diverse su ciascuna cellula. Le equazioni che descrivono l'evoluzione del sistema sono derivate con bilancio del numero di particelle nello spazio degli stati microscopici, ovvero lo spazio delle fasi e delle attività come rappresentato nella Figura 3.1.

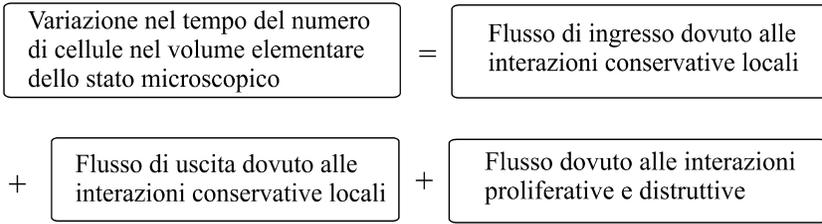


Fig. 3.1. — Bilancio numerico cellule nello spazio degli stati microscopici.

Modelli relativamente più semplici si ottengono nel caso spazialmente omogeneo in cui l'evoluzione delle funzioni biologiche predomina rispetto al moto delle cellule.

Riportiamo, con riferimento al lavoro [23], un modello matematico che descrive l'interazione e competizione fra due popolazioni cellulari: la prima di cellule epiteliali che possono eventualmente progredire verso stati patologici, la seconda di cellule del sistema immunitario che si organizza per contrastare la progressione e proliferazione delle cellule patologiche. La funzione biologica delle cellule di ciascuna popolazione è identificato da una variabile scalare u . Il significato biologico è il seguente:

Prima popolazione: Valori negativi di u rappresentano stati normali caratterizzati dall'abilità di morte programmata 'apoptosi', ove valori crescenti di $|u|$ indicano capacità crescente di non essere soggetti a progressione degenerativa. Per contro valori positivi indicano uno stato patologico che degenera progressivamente al crescere di u .

Seconda popolazione: Valori negativi di u rappresentano inibizione delle cellule immunitarie. Per contro valori positivi indicano capacità di contrasto che cresce al al crescere di u .

Lo stato complessivo del sistema è rappresentato dalle funzioni di distribuzione $f_1(t, u)$ ed $f_2(t, u)$ relative, rispettivamente, alla distribuzione delle cellule epiteliali (sane e in progressione) e a quelle del sistema immunitario. L'integrazione rispetto alla variabile microscopica fornisce il numero di cellule delle due popolazioni:

$$(3.1) \quad n_1(t) = \int_{-\infty}^{\infty} f_1(t, u) du, \quad n_2(t) = \int_{-\infty}^{\infty} f_2(t, u) du,$$

mentre separatamente le cellule epiteliali sane e in progressione sono, rispettivamente, indicate dalle espressioni:

$$(3.2) \quad n_1^E(t) = \int_{-\infty}^0 f_1(t, u) \, du, \quad n_1^T(t) = \int_0^{\infty} f_1(t, u) \, du.$$

Calcoli analoghi conducono al calcolo di cellule immunitarie inibite e attive:

$$(3.3) \quad n_2^I(t) = \int_{-\infty}^0 f_2(t, u) \, du, \quad n_2^A(t) = \int_0^{\infty} f_2(t, u) \, du.$$

Il seguente modello è riportato nel lavoro [23]:

$$(3.4) \quad \left\{ \begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial t}(t, u) &= \frac{1}{1 + a_{11}} \left[f_1\left(t, \frac{u}{1 + a_{11}}\right) - f_1(t, u) \right] \int_{-\infty}^{\infty} f_1(t, u) \, du \\ &+ U_{[0, \infty)}(u) \left[\frac{1}{1 - a_{12}} f_1\left(t, \frac{u}{1 - a_{12}}\right) \int_0^{\infty} f_2(t, u) \, du \right. \\ &\left. + f_1(t, u) \left(\beta_{11} \int_{-\infty}^0 f_1(t, u) \, du - (1 + \beta_{12}) \int_0^{\infty} f_2(t, u) \, du \right) \right], \\ \frac{\partial f_2}{\partial t}(t, u) &= \left[f_2(t, u + a_{21}) U_{[0, \infty)}(u + a_{21}) \right. \\ &\left. + (\beta_{21} - 1) f_2(t, u) U_{[0, \infty)}(u) \right] \int_0^{\infty} f_1(t, u) \, du, \end{aligned} \right.$$

Il modello è caratterizzato da sei parametri fenomenologici a valori positivi: tre indicati con il simbolo a relativi alle interazioni di tipo conservativo, e tre, indicati con β , relativi ad interazioni con proliferazione e/o distruzione. Tutti i parametri sono quantità piccole rispetto all'unità.

I parametri relativi a interazioni conservative a_{11} , a_{12} , e a_{21} corri-

spondono, rispettivamente, alla tendenza delle cellule normali ad aumentare la propria progressione, all'abilità delle cellule immunitarie attive a ridurre la progressione delle cellule del tumore, e all'abilità delle cellule tumorali ad inibire quelle attive del sistema immunitario. Invece, β_{11} , β_{12} , e β_{21} corrispondono, rispettivamente, alla capacità proliferativa delle cellule tumorali a seguito degli incontri con le cellule epiteliali, all'abilità delle cellule immunitarie attive a distruggere le cellule del tumore, e alla proliferazione delle cellule immunitarie a seguito delle interazioni con le cellule tumorali.

Il modello appena descritto è davvero semplice, e descrive solo una parte dell'ampia varietà di fenomeni del complesso sistema in studio. Infatti, anche senza entrare nel dettaglio, è possibile indicare varie semplificazioni che lo caratterizzano. Ad esempio, il numero di popolazioni che interagiscono è stato ridotto a due, mentre le cellule immunitarie appartengono a diverse popolazioni specializzate ciascuna da diverse attività. Inoltre il modello non descrive fenomeni di eterogeneità. Per questi occorre ricorrere a modelli più sofisticati, come quello proposto in [24], nel quale la variabile microscopica include anche le variabili meccaniche con interazione fra dinamica spaziale e biologica.

Tuttavia il modello è già in grado di descrivere fenomeni interessanti, quali l'influenza dei parametri sul comportamento asintotico delle soluzioni. Infatti, l'analisi qualitativa indica, con dipendenza dai parametri, due comportamenti asintotici diversi:

Crescita delle cellule tumorali con inibizione di quelle del sistema immunitario. Ovvero, progressiva distruzione delle cellule tumorali dovuta a quelle immunitarie che rimangono sufficientemente attive.

I due differenti comportamenti sono visualizzati nelle Figure 3.2-3.5. In particolare, la Figura 3.2 mostra l'evoluzione della funzione di distribuzione della prima popolazione, ove l'attività è la progressione. Tale figura indica come il numero di cellule in progressione aumenti e come la distribuzione si sposti su valori crescenti. La Figura 3.3 mostra l'evoluzione della funzione di distribuzione della seconda popolazione, ove l'attività è la capacità delle cellule immunitarie a contrastare la presenza dell'aggressore. Tale figura indica come la distribuzione si

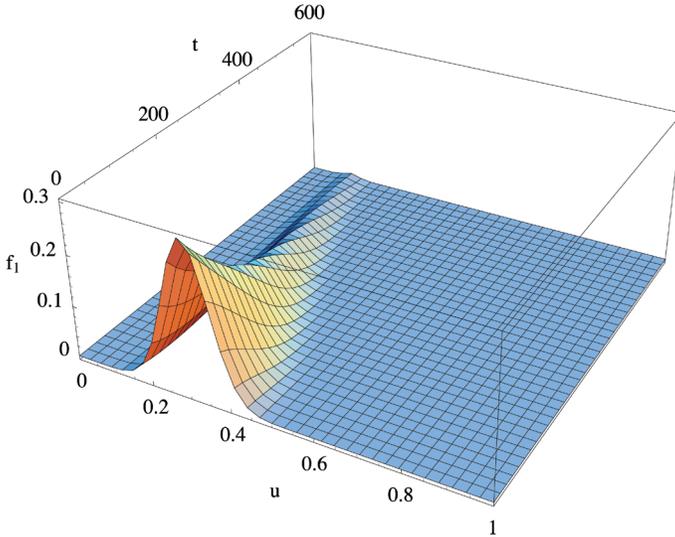


Fig. 3.2. – Crescita incontrollata del numero e della progressione delle cellule del tumore.

sposti su valori decrescenti dell'attività. Le Figure 3.4 e 3.5 indicano invece il comportamento opposto, che si realizza per valori del parametro a_{21} inferiori ad una soglia critica, mentre il comportamento opposto si osserva per valori superiori.

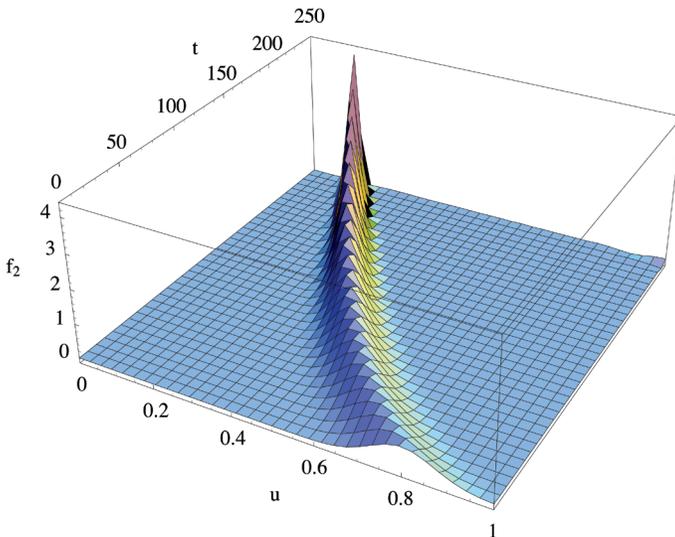


Fig. 3.3. – Progressiva inibizione delle cellule immunitarie.

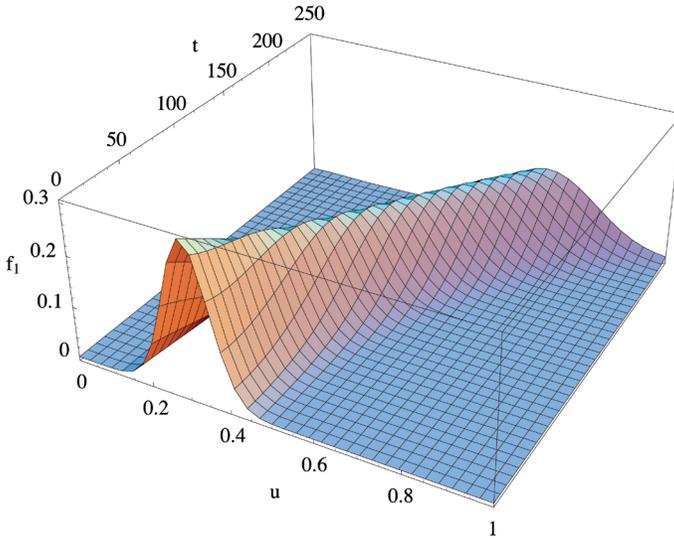


Fig. 3.4. – Riduzione della progressione e distruzione delle cellule del tumore.

Un obiettivo molto stimolante per i matematici applicati è quello di sviluppare, a partire da modelli matematici, una vera e propria teoria matematica dei sistemi biologici. Le difficoltà nel perseguire questo

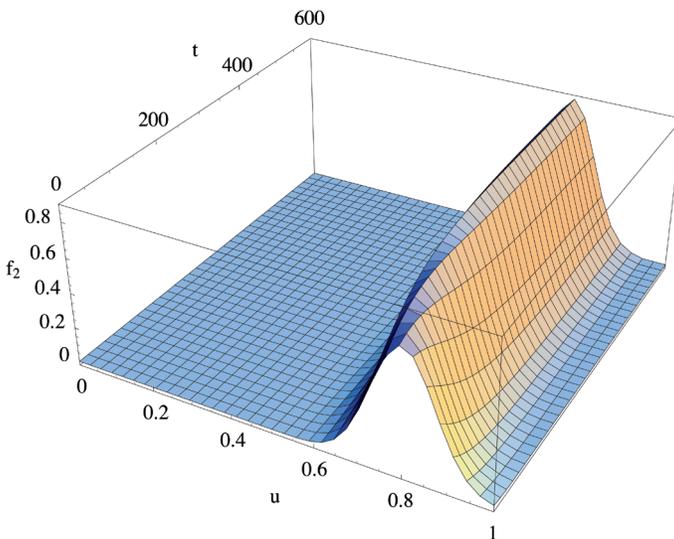


Fig. 3.5. – Le cellule del sistema immunitario rimangono attive.

ambizioso obiettivo sono state già delineate nel primo paragrafo. Possiamo sintetizzarle come segue:

I. I sistemi viventi, sia pur riferiti alle leggi della fisica e della chimica, si caratterizzano per le funzioni organizzate che li differenziano da quelli delle altre scienze naturali. Infatti, ciò che davvero distingue la biologia dalla fisica sono i fenomeni di sopravvivenza e riproduzione in rapporto alle funzioni di cui sopra. Inoltre le funzioni biologiche hanno l'abilità di modificare le leggi di conservazione della meccanica classica a causa del comportamento intelligente dei sistemi biologici della materia vivente.

II. I sistemi biologici sono molto diversi da quelli della fisica o della chimica descritti nell'ambito della meccanica statistica. Questa tratta sistemi di poche componenti, mentre i sistemi biologici possono coinvolgere un numero molto elevato di componenti.

III. I sistemi biologici non possono essere osservati e interpretati a livello macroscopico. Un sistema multicellulare manifesta comportamenti collettivi generati da interazioni microscopiche che non sono e non possono essere osservabili individualmente. Ne segue che una teoria matematica va riferita ad una scala precisa e deve risultare consistente con le scale inferiori e superiori alle quali il fenomeno si manifesta.

Lo sviluppo di una teoria matematica va riferito a sistemi particolari anche se sulla base, come in Fisica Matematica, di principi generali. In particolare occorre riferirsi a sistemi biologici specifici. Infatti una teoria, sia pur basata su principi generali, difficilmente ha carattere di universalità tale da risultare valida per tutti i sistemi.

La teoria va quindi riferita ad una scala specifica. Se si seleziona la scala microscopica questa si riferisce alle cellule delle varie popolazioni il cui stato microscopico include sia le variabili meccaniche, sia le funzioni biologiche. Quindi opportune relazioni di equilibrio e/o conservazione conducono alla deduzione di equazioni di evoluzione per le variabili che descrivono lo stato fisico del sistema considerato.

Nel caso dell'approccio della meccanica statistica, ad esempio, l'evoluzione riguarda la distribuzione di probabilità sugli stati microscopici a partire da modelli di interazioni a livello cellulare. In questo caso definiremo le equazioni di evoluzione come ***struttura matema-***

tica idonea a generare sia modelli particolari, sia una vera e propria *teoria biologica-matematica*. Un contributo importante a tale progetto è atteso dalla *genetica* molecolare.

In questo contesto matematico, i comportamenti macroscopici risultano descritti da medie derivate dalla distribuzione di probabilità fornita dai modelli statistici alla scala microscopica, mentre un'analisi dei percorsi concettuali per pervenire ad una teoria biologico-matematica per sistemi multicellulari è proposta nel lavoro [25].

4. – Dai modelli alla scala cellulare ai modelli multiscala.

L'analisi del paragrafo precedente è riferita alla descrizione matematica dei fenomeni nella fase iniziale di interazione e competizione, durante la quale le cellule possono considerarsi come oggetti isolati. Pur trattandosi ancora di una fase iniziale, essa può tuttavia essere seguita da fenomeni di proliferazione capaci di generare forme condensate, le quali possono descritte da equazioni derivate nell'ambito dei paradigmi della meccanica del continuo. Si tratta comunque di una approssimazione della realtà fisica in quanto il moto delle cellule può indurre strutture discrete non previste dall'ipotesi di continuità della materia.

La Figura 4.1 indica come si sviluppi tale evoluzione e quindi il passaggio dal microscopico al macroscopico. La figura, inoltre, pone in evidenza la non regolarità della superficie esterna della massa solida. Queste irregolarità presentano, in alcuni casi, struttura frattale dovuta alle diverse velocità di proliferazione delle cellule. Quindi il tumore, generalmente un aggregato di sferoidi multicellulari, interagisce con l'ambiente esterno mediante segnali che richiamano cellule epiteliali

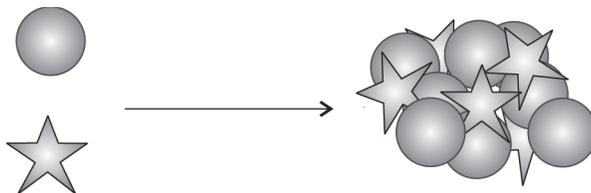


Fig. 4.1. – Dal microscopico al macroscopico.

per il suo nutrimento, fino a richiamare dai vasi sanguigni capillari che vanno a nutrirlo (angiogenesi) come indica la Figura 4.2.

La letteratura propone diversi modelli alla scala macroscopica, rendendo ben visibile una evoluzione dell'approccio concettuale che ha condotto a descrizioni matematiche sempre più attente alla fenomenologia del sistema biologico.

- In letteratura, sono stati proposti vari modelli alla scala macroscopica a seguito di ipotesi semplificative sia sulla geometria del sistema, sia sul comportamento materiale dei tessuti biologici. I primi, proposti da Greenspan [26], successivamente sviluppati da Adam [27], sono dedotti con ipotesi semplificative soprattutto sulla geometria della forma condensata.

- Importanti sviluppi successivi sono dovuti, fra vari altri, a Chaplain [28], Chaplain e Lolas [29], Byrne [30], si basano su ipotesi che conducono ad equazioni di reazione e diffusione.

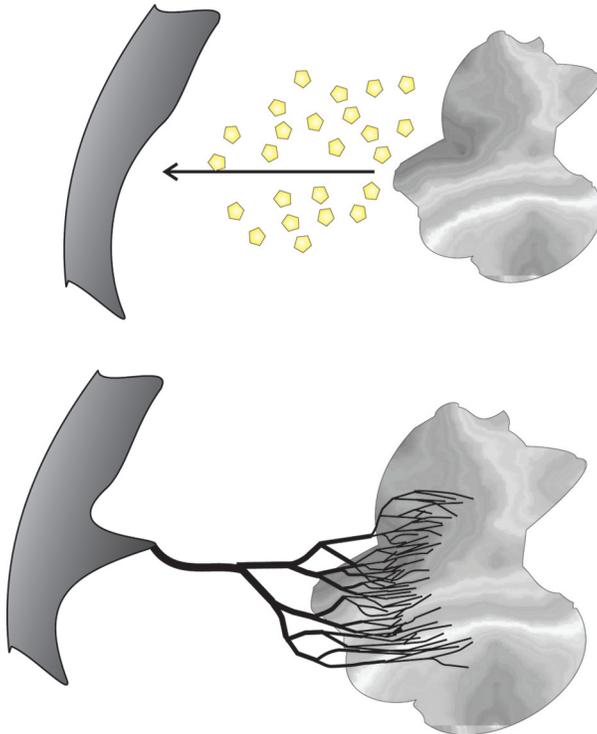


Fig. 4.2. – Tumore condensato e fase vascolare.

- I modelli proposti nei lavori appena indicati si riferiscono a fasi particolari e successive dell'evoluzione del tumore da quella avascolare a quella vascolare. Per contro, il lavoro di De Angelis e Preziosi [31] propone una modellizzazione idonea a descrivere l'intera tipologia degli stati evolutivi prima indicati. Si perviene qui ad un interessante problema di frontiera mobile, con equazioni la cui tipologia evolve nel tempo all'interno del tumore in interazione con le formazioni vascolari dell'ambiente esterno, come rappresentato nella Figura 4.2. Questo fenomeno noto come angiogenesi è stato studiato da Folkmann [32] con l'idea anche di sviluppare terapie basate sul controllo della formazione dei vasi sanguigni e quindi della funzione di questi, che consentono al tumore di espandersi. Particolarmente importante è il ruolo della dinamica cellulare sulla superficie del tumore [33], dove si sviluppano i meccanismi non solo di crescita, ma anche di distacco delle metastasi che rappresentano la fase più pericolosa della patologia.

- L'applicazione della teoria delle miscele ha condotto a modelli che interpretano in modo relativamente più preciso gli aspetti fenomenologici della crescita tumorale [34].

- Modelli particolari sono stati proposti non per sistemi generali, ma con preciso riferimento a sistemi particolari. Questo è in caso di modelli che descrivono l'evoluzione di corde tumorali [35], che peraltro hanno generato, come vedremo nel prossimo paragrafo, interessanti problemi matematici.

Una rassegna, piuttosto completa, dei modelli fin qui proposti è reperibile nel lavoro [13], che propone inoltre una analisi critica dei vari approcci proposti in letteratura. In generale, e con riferimento alla Figura 4.2, il problema si configura come sistemi di equazioni per un problema di frontiera mobile con modelli diversi per descrivere l'evoluzione all'interno del tumore e in ambiente esterno ove il nutrimento è condotto dai vasi sanguigni alla massa tumorale per alimentarla.

In generale i modelli dovrebbero essere in grado di descrivere l'evoluzione completa dalla fase avascolare a quella angiogenica, e quindi a quella in cui avviene il distacco delle metastasi. Tenendo conto di questa considerazione e dell'utilità di fornire, analogamente a quanto fatto per i modelli alla scala microscopica, un'espressione dettagliata di un modello alla scala macroscopica, la descrizione del modello matematico di De Angelis e Preziosi [31] è riportata nel seguito.

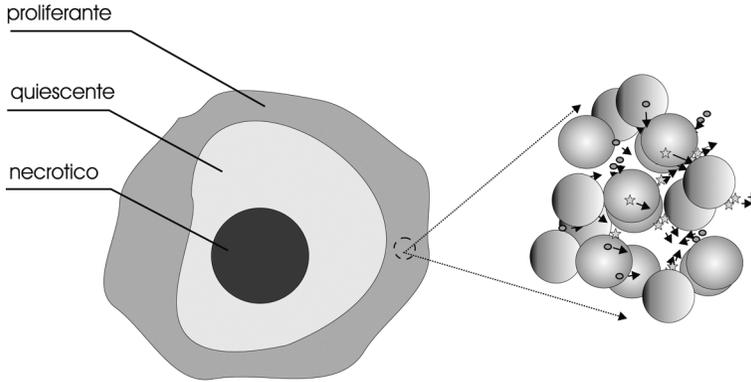


Fig. 4.3. – Tumore condensato e frontiere di separazione delle fasi biologiche.

La geometria del sistema è visualizzata nella Figura 4.3, ove $\mathcal{T}(t)$ è la regione, che varia nel tempo, occupata dalla massa tumorale. Il dominio $\mathcal{T}(t)$ è incluso in un dominio grande e fisso \mathcal{D} relativo all'ambiente esterno. L'evoluzione deve prevedere la formazione di una regione necrotica all'interno di \mathcal{T} . I capillari inizialmente esistono solo esternamente a \mathcal{T} ; tuttavia a causa del fenomeno di angiogenesi possono penetrare all'interno della massa tumorale, che può emettere segnali che favoriscono l'attrazione di vasi sanguigni.

Il modello matematico alla scala macroscopica è un'equazione di evoluzione per la variabile dipendente $\mathbf{u} = \mathbf{u}(t, \mathbf{x})$ idonea a descrivere, nel tempo e nello spazio, l'evoluzione del sistema. La variabile \mathbf{u} include sia popolazioni cellulari, sia sostanze chimiche prodotte dalle interazioni fra cellule. Occorre tuttavia tener presente che le cellule hanno volume e massa maggiore occupando spazi più grandi di quelli occupati dalle sostanze.

In particolare, si veda ad esempio in lavoro [31], le variabili idonee a descrivere il complesso del fenomeno biologico, sono le seguenti:

- densità u_T delle cellule tumorali vive;
- densità u_D delle cellule tumorali necrotizzate;
- densità u_I del fattore inibitorio della crescita;
- densità u_A del fattore attivatore dell'angiogenesi;
- densità u_C delle cellule endoteliali;
- densità u_N del nutriente.

nel dominio \mathcal{D} , e

$$(4.2) \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_T}{\partial t} = w_T \nabla \cdot (u_T \nabla u) \\ \quad + \left[\frac{\gamma_T u_N}{\varepsilon + \alpha u_I} H(u_N - \tilde{u}_N u_T) - \delta_T H(\bar{u}_N u_T - u_N) \right] u_T, \\ \frac{\partial u_D}{\partial t} = \delta_T H(\bar{u}_N u_T - u_N) u_T - \delta_D u_D, \\ \frac{\partial u_N}{\partial t} = \nabla \cdot [(k_E + k_N(u_C + \hat{u}_C)) \nabla u_N] - \delta_N u_T u_N, \end{array} \right.$$

nel dominio \mathcal{T} .

Si può notare che alcune delle variabili dipendenti delle (4.1) e (4.2), vale a dire u_I , u_A and u_C , sono definite sull'intero dominio \mathcal{D} , mentre altre, u_T , u_D e u_N , sono definite solo all'interno della zona del tumore condensato $\mathcal{T}(t)$. La frontiera evolve nel tempo, pertanto va definita un'equazione di evoluzione per la sua localizzazione; pertanto l'equazione di evoluzione della frontiera è espressa da un'equazione alle derivate ordinarie per ogni punto della frontiera stessa. La struttura delle equazioni è di tipo diverso nelle varie zone e può essere di tipo parabolico o iperbolico.

Il lettore interessato troverà in [31] tutti i dettagli tecnici necessari a comprendere la struttura complessa del problema matematico. Tuttavia occorre osservare che il modello appena visto, o sue modificazioni tecniche, è stato derivato nell'ambito di un approccio fenomenologico ove la struttura matematica delle equazioni (semplificando: parabolica, iperbolica ed ellittica) è generalmente postulata *a priori* sulla base di congetture indotte da osservazioni fenomenologiche. Tuttavia è necessario riprendere l'analisi *ab initio* identificando la struttura delle equazioni macroscopiche a partire dalla descrizione alla scala microscopica. Infatti la deduzione puramente fenomenologica appena presentata difficilmente tiene conto della pluralità di fenomeni biologici che caratterizzano il sistema in studio. In particolare, e fra molti altri: moto delle cellule, evoluzione delle funzioni biologiche, crescita cellulare per mitosi.

La derivazione di equazioni macroscopiche a partire da modelli a li-

vello microscopico si ottiene da opportuna analisi asintotica analoga a quella della teoria cinetica matematica. Gli aspetti matematici presentano tuttavia notevoli difficoltà, essenzialmente legate ai fenomeni di proliferazione ed alla difficoltà di identificare configurazioni di equilibrio.

L'idea seguita dai matematici che hanno operato nel settore, è quella di costruire un modello nel quale la dinamica del moto è un processo casuale che si sovrappone alla dinamica biologica. In tal senso hanno operato Othmer e Hillen [36] per sistemi in assenza di proliferazione; mentre fenomeni di aggregazione cellulare che conducono a formazioni spaziali sono studiati in [37], [38]. Lachowicz [39] indica come un opportuno limite asintotico conduca a equazioni di reazione-diffusione.

L'influenza dell'evoluzione di funzioni biologiche può avere implicazioni significative sulla deduzione delle equazioni macroscopiche che descrivono il comportamento meccanico del tessuto biologico, come evidenziato in [40] nel caso di più popolazioni di cellule interagenti. Questi lavori indicano come la struttura delle equazioni dipenda essenzialmente dai rapporti delle velocità con cui si manifestano i fenomeni della dinamica del moto, di mutazioni biologiche e infine di proliferazione e distruzione. Analoga analisi può essere sviluppata nel caso di modelli per i quali lo stato biologico è di tipo discreto [41]. Una trattazione unitaria e complessiva è reperibile nel libro [42].

I modelli appena descritti, si riferiscono tuttavia a fenomeni biologici particolari, che possono essere intesi come elementi che compongono un sistema complessivo. Questo aspetto è già visibile nella Figura 4.2 che rappresenta il fenomeno di angiogenesi dei vasi sanguigni, attratti dal tumore condensato e creano nuove formazioni sanguigne per alimentarlo. Il sistema complessivo va quindi visto come sistema di sistemi – si applica quindi la teoria dei moduli di Hartwell [2] – ciascuno dei quali interagisce con gli altri sistemi. Ogni sottosistema può a sua volta essere descritto da modelli a scale diverse.

L'approccio multiscala è necessario, ad esempio, per costruire modelli nei quali cellule di varia natura (ad esempio cellule del sistema immunitario) sono disperse nel mezzo continuo; ovvero forme geometriche alla scala microscopica si uniscono a elementi macroscopici. Un'ampia bibliografia sui modelli di angiogenesi è reperibile nel lavoro di Mantzaris, Webb e Othmer [43]. Come abbiamo visto il

ruolo di elementi alla scala microscopica sull'evoluzione macroscopica può essere rilevante. La bibliografia appena indicata anticipa lo sviluppo sistematico recentemente sviluppato da Alarcón, Byrne, Maini ed altri [44], ove il sistema globale è descritto da vari sistemi interconnessi e ove la rete di trasmissione fisica è modellizzata con automi cellulari.

È utile osservare come il lavoro [44] apra interessanti prospettive di ricerca, ove ciascun modello di ogni sub-sistema può essere sviluppato in modo relativamente più approfondito, sempre con riferimento allo schema generale di rete di sistemi, il quale rimane valido pur modificando i modelli dei sistemi interconnessi. Mentre i matematici lavorano in tal senso, ancora una volta i biologi anticipano prospettive di descrizione matematica, come proposto nel lavoro di Aderm e Smith [45], che analizza aspetti della competizione immunitaria nell'ambito della teoria dei moduli, o se si preferisce, dei sistemi di sistemi. Questo metodo di analisi di sistemi complessi in biologia è generalmente identificato con il termine *system biology* e rappresenta attualmente il metodo di indagine più avanzato.

5. – Problemi matematici – una nuova sfida.

I paragrafi precedenti hanno indicato le linee da seguire nella costruzione di modelli matematici con riferimento allo studio dei fenomeni biologici relativi alla crescita tumorale ed alla interazione con il sistema immunitario. L'applicazione dei modelli allo studio di fenomeni reali genera problemi matematici di notevole difficoltà. Non sempre gli studiosi di scienze biologiche sono disponibili a comprendere le motivazioni che spingono i matematici ad affrontare questi problemi: in alcuni casi anzi l'utilità di questo tipo di analisi matematica è posta in discussione.

Per contro i matematici sono attratti fatalmente da problemi che pongono loro difficoltà da superare ed, in alcuni casi, l'analisi qualitativa e computazionale di problemi specifici assume un significato rilevante anche per le scienze biologiche. Senza l'ambizione di produrre una rassegna completa di problemi matematici, verranno invece illustrate, con riferimento ai paragrafi precedenti, le difficoltà concettuali

indotte dall'analisi dei problemi e la rilevanza che questi possono avere nell'interazione fra matematica e biologia.

Riprendiamo quindi il modello descritto nel Paragrafo 3. Questo genera un problema al valore iniziale che può essere formulato associando all'equazione (3.1) opportune condizioni iniziali per le due funzioni di distribuzione.

L'analisi del problema di Cauchy appena descritto è stato studiato da vari autori. In particolare, il lavoro [20] propone una analisi dettagliata di tale problema per un modello specifico di competizione fra cellule tumorali e cellule immunitarie. Analoga analisi per modelli diversi è proposta in vari lavori [21] e [24]. Senza entrare in dettagli tecnici, che richiederebbero un'ampia introduzione di strumenti matematici, osserviamo come l'analisi qualitativa dei problemi relativi al modello (3.1) conduca ad interessanti interpretazioni di tipo biologico. Infatti l'analisi qualitativa, condotta in opportuni spazi di Banach per funzioni continue rispetto al tempo ed alla variabile microscopica, indica come il comportamento asintotico (nel tempo) delle soluzioni dipenda dalla norma delle condizioni iniziali, riferita alle capacità di proliferazione delle cellule tumorali. Inoltre, il comportamento delle soluzioni dipende in modo significativo dal parametro a_{12} che descrive la capacità delle cellule tumorali di inibire le capacità di difesa del sistema immunitario. Tale comportamento è visualizzato nelle figure che abbiamo già visto al paragrafo precedente.

Questo tipo di analisi consente di identificare i parametri che svolgono un ruolo importante nell'evoluzione del sistema e quindi di comprendere i meccanismi biologici sui quali è necessario operare per ottenere il risultato voluto. Ovviamente la matematica non risolve problemi bio-farmacologici, ma contribuisce ad una più attenta individuazione di quei comportamenti del sistema che svolgono un ruolo rilevante ed, in alcuni casi, porta alla calibrazione e ottimizzazione di azioni terapeutiche.

Il problema presenta notevoli difficoltà tecniche, in quanto il modello descrive fenomeni di proliferazione e distruzione che non consentono di utilizzare stime a priori derivate dall'equazione di conservazione della massa. Si tratta quindi di derivare le disequazioni che consentono di sviluppare una analisi qualitativa sul comportamento asintotico delle soluzioni. L'analisi computazionale integra lo studio

qualitativo, nel senso che consente uno studio dettagliato della funzione di distribuzione, come indicato nelle figure di questo paragrafo, mentre l'analisi qualitativa conduce ad informazioni sulle densità delle cellule. I capitoli 3 e 4 del libro [42] trattano questo problema in modo accurato e completo.

Obiettivi analoghi si pone lo studio di modelli alla scala macroscopica nella formulazione di problemi di frontiera mobile che abbiamo descritto nel Paragrafo 4. Risultati di notevole interesse sono stati proposti da vari autori per problemi tecnicamente diversi. Lo studio sistematico di problemi di frontiera mobile generati dall'applicazione di modelli di crescita tumorale *in vivo* è dovuto all'iniziativa di Avner Friedman [46] e [47]. Di analogo interesse risulta l'analisi di problemi simili per corde tumorali di Bertuzzi, Gandolfi e Fasano [35]. L'analisi qualitativa proposta in [31] indica come le interpretazioni biologiche, ad esempio nel senso del controllo dell'angiogenesi, possano fornire interessanti indicazioni nella direzione dello sviluppo di terapie.

Queste pubblicazioni indicano l'interesse non solo verso lo studio qualitativo, ma anche nella direzione di approfondimenti sul modello matematico verso approcci multiscala. L'analisi di questo tipo di problemi significa che uno studio qualitativo e computazionale di ogni singolo sistema va opportunamente correlato a quello degli altri sistemi. Al momento si tratta di una prospettiva di grande difficoltà ancora del tutto aperta.

Come abbiamo visto, l'attrazione *fatale* dei matematici verso problemi complessi ha condotto a risultati di notevole interesse. Tuttavia, molti problemi rimangono aperti e rappresentano una sfida permanente per coloro che si occupano di *cancer modeling*. Non si tratta solo di migliorare i risultati esistenti, ma anche di affrontare problemi nuovi posti dall'applicazione di modelli in ricerche che vedono un crescente impegno dei matematici.

Un'interessante ipotesi di lavoro è quella di studiare i sistemi di equazioni alle derivate parziali che descrivono l'evoluzione macroscopica (generalmente un problema di frontiera mobile) accoppiati a sistemi di equazioni integro-differenziali che descrivono il comportamento della materia. Si tratta quindi di un modello multiscala che unisce i modelli del paragrafo 3 a quelli del paragrafo 4.

Il risultato dell'analisi qualitativa delle soluzioni può pervenire a risultati sostanzialmente diversi da quelli ottenuti per i modelli alla sola scala macroscopica ove il comportamento del tessuto biologico è generalmente assunto essere costante. Nei modelli su due scale, quelli alla scala microscopica definiscono l'evoluzione nel tempo del comportamento materiale dei tessuti biologici; quindi i parametri del sistema macroscopico possono evolvere nel tempo. Di conseguenza, e come documentato in [40], la struttura stessa delle equazioni evolve nel tempo.

Di notevole interesse risultano i problemi matematici legati allo studio dei modelli multiscala, che interpretano la realtà biologica come un sistema di sistemi. Si tratta infatti di studiare più sistemi interconnessi i quali si riconoscono (non necessariamente in modo completo). Le connessioni fra i vari sistemi definiscono le condizioni al contorno e/o le azioni esterne che ciascun sistema applica (o riceve) dagli altri. Si tratta quindi di operare in modo costruttivo secondo la teoria dei moduli di Hartwell [2]. I problemi generati sono di indubbia difficoltà ed almeno in questo caso si può parlare di uso adeguato della matematica, piuttosto che di abuso [1].

I matematici applicati, nell'affrontare i problemi posti dall'applicazione dei modelli alla descrizione della realtà biologica, sia quelli sopra delineati, sia altri di analoga difficoltà, si pongono obiettivi diversi. Fra gli altri:

i) Produrre un'analisi qualitativa e computazionale che sia in grado di fornire interessanti interpretazioni biologiche. In alcuni casi, la validità di tali interpretazioni può contribuire sia ad una più profonda conoscenza dei fenomeni biologici, sia ad una efficace, ed ottimizzata, calibrazione di azioni terapeutiche.

ii) Sviluppare metodi di dimostrazione e computazioni applicabili in altri ambiti e che valgono anche per problemi astratti formulati sulla base di generalizzazioni concettuali che partano dai modelli applicativi.

iii) Affrontare problemi concettualmente difficili indipendentemente dalla validità immediata delle applicazioni.

La prima considerazione è particolarmente importante in quanto gli esperimenti praticabili per analizzare fenomeni oncologici forniscono una limitata interpretazione dei complessi fenomeni alla scala cellulare

nonostante le moderne nanoscienze abbiano fornito strumenti di indagine (micro-arrays) di notevole capacità. Raramente comunque si è in grado di riprodurre *in vitro* fenomeni importanti della complessa dinamica cellulare. Inoltre, la realtà *in vivo* non è analizzabile se non per eventi di tipo macroscopico. Questo aspetto è posto in chiara evidenza nell'articolo [48] della rivista di divulgazione della scienza *La Recherche*, ove sono elencati i 35 enigmi posti all'attenzione dei ricercatori di questo secolo.

Il problema della nascita delle cellule cancerogene, che si occultano all'azione del sistema immunitario, è quindi indicato come una delle difficili frontiere della scienza, insieme a altri problemi di grande rilievo quali la nascita dell'universo, il sistema cognitivo, ed altri. Proprio a partire dal contenuto di questo interessante articolo possiamo arguire che i modelli matematici possono condurre ad una più profonda interpretazione della realtà biologica ed in tal senso occorre operare con tentativi coraggiosi anche se alle volte apparentemente o realmente infruttuosi. Infatti, i biologi si interrogano sul futuro della ricerca in biologia [49] anche tenendo conto del contributo che la matematica può dare alle scienze biologiche.

Gli altri due aspetti appartengono con maggiore precisione alla tradizione della ricerca matematica, che ha sempre messo a punto metodi validi in un certo ambito e successivamente li ha elaborati in ambiti diversi, con evoluzione dei metodi stessi motivata dalla necessità di affrontare problemi nuovi.

Occorre infine ricordare che a volte alcuni risultati matematici hanno avuto riconoscimenti per le applicazioni solo molti anni dopo il risultato stesso. Quando ciò avviene, la matematica acquista visibilità anche in ambiti scientifici diversi. Quando non avviene, rimane comunque il risultato, anche astratto, di un esercizio mentale di grande fascino.

6. – Realtà europea e nazionale.

Abbiamo visto nei paragrafi precedenti come lo studio matematico dei sistemi biologici complessi e dei fenomeni tumorali in particolare, possa essere considerato come una nuova frontiera di ricerca delle scienze matematiche. Gli stimoli sono indubbiamente interessanti e

presentano notevole difficoltà, quindi individuano una sfida culturale che vale la pena di cogliere.

Le motivazioni a carattere sociale sono nella vita di tutti i giorni; è noto infatti che le malattie tumorali rappresentano, insieme alle malattie cardiovascolari, una delle cause principali di decesso. Ciò vale nei paesi occidentali, ma purtroppo la situazione non migliora nei paesi depressi dove le statistiche riducono l'incidenza di malattie tumorali solo a causa della mortalità precoce.

Come abbiamo visto, i modelli matematici sono in grado di descrivere e simulare i complessi meccanismi biologici individuando possibili linee strategiche per la progettazione di terapie specifiche, da svilupparsi in ambito medico, o più precisamente in biologia molecolare. Certo, nessuno pensa che i modelli matematici possano sostituire le scienze mediche; essi possono solo collaborare con queste, introducendovi elementi di interpretazione quantitativa idonei a ridurre i tempi di sperimentazione, a ottimizzare le terapie, ed in alcuni casi a identificare fenomeni che la sperimentazione non rende evidenti. I risultati delle ricerche sviluppate nell'ambito di questa rete hanno condotto ad alcune interessanti realtà e prospettive di ricerca. Gran parte della bibliografia citata in questo articolo è stata prodotta nell'ambito delle attività della Rete Europea.

Dove condurranno queste ricerche? Quali risultati è lecito attendersi nei prossimi anni? Si può forse affermare che i prossimi anni vedranno una crescita costante delle interazioni fra scienze biologiche e scienze matematiche e fisiche? I modelli matematici, uniti a sofisticati strumenti informatici, condurranno ad una simulazione e ad un'interpretazione sempre più profonda della realtà biologica. Di questo è convinta la comunità scientifica, che vede in questo incontro la strada che conduce alla rivoluzione scientifica di questo secolo. Da tale rivoluzione ci si attende un progresso delle scienze biologiche verso l'uso sempre più sistematico di strumenti teorici, in modo analogo a quanto è già avvenuto per le scienze fisiche nel secolo scorso. Infatti, alcune ricerche di punta già in corso in questo XXI secolo partono dall'oggetto dell'indagine scientifica stessa: si studia la materia vivente piuttosto che quella inerte. Tutto ciò richiede sia la progettazione di nuovi strumenti e strategie di indagine scientifica, sia di trovare mo-

dalità oggettive, capaci di attraversare tutte le culture, per trattare quei problemi etici dei quali si sente spesso parlare.

Da tale incontro nascerà di certo una nuova matematica, in grado di utilizzare in chiave interdisciplinare gli strumenti che questa disciplina sa offrire. Quindi non solo teoremi, ma un uso coordinato ed innovativo dell'intero potenziale di questa disciplina, fra altri: teoria dei modelli matematici, probabilità, equazioni differenziali, metodi computazionali, etc., tutti finalizzati all'obiettivo ambizioso di costruire un ambito concettuale idoneo a interpretare in modo rigoroso i complessi fenomeni biologici. In tal senso, è preferibile parlare di interazioni fra matematica e biologia nella convinzione che si giungerà alla formulazione di teorie bio-matematiche piuttosto che alla sola costruzione di modelli matematici.

L'ultimo ragionamento di questo articolo parte dalla convinzione che la matematica non solo possa dialogare con le scienze applicate, contribuendo ad una loro razionalizzazione e maggiore incisività, ma anche che questo dialogo generi nuovi stimoli per lo sviluppo della matematica stessa nei suoi aspetti fondamentali. Occorre quindi una società con più ricerca (e ricercatori) di base. Purtroppo non è così: a livello europeo, ma anche in quasi tutte le società occidentali, si assiste ad un progressivo declino di vocazioni verso lo studio delle scienze fondamentali. Questo declino, è sempre più evidente e preoccupante, si può osservare attraverso alcuni dati con flessioni che hanno superato, in pochi anni, il 50%.

L'evidenza è nei numeri; la preoccupazione nasce dalla difficoltà di sostenere la ricerca nelle scienze naturali ed applicate con le conoscenze fondamentali, comunque necessarie, che provengono dalle scienze di base: Biologia, Chimica, Fisica, Matematica. Non sembra praticabile l'ipotesi di risolvere questo problema con l'ingresso in Italia di laureati provenienti da altri paesi: oggi dall'Est Europeo, domani da India, Corea, Indocina. Non solo le leggi sull'immigrazione non sembrano poter distinguere casi specifici ed applicano in modo generalizzato norme restrittive (a volte rendendo difficili soggiorni e collaborazioni di ricerca anche di studiosi di prestigio), ma mancano progetti nazionali in grado di coinvolgere e valorizzare risorse di questo tipo. Inoltre, l'Italia si configura sempre più come paese che

offre costi di vita elevati e modeste opportunità di carriera. Pertanto i laureati provenienti da altri paesi sono indotti ad un rapido ritorno nella nazione di origine dopo un periodo di addestramento; sono state cioè impiegate delle risorse per questo addestramento, ma senza averne alcun ritorno. Si profila pertanto un preoccupante scenario nel quale verranno a mancare le risorse intellettuali necessarie allo sviluppo e all'innovazione scientifica e tecnologica.

La Comunità scientifica e tutti i principali settori produttivi conengono che la ricerca e l'innovazione tecnologica richiedano un uso sempre crescente di strumenti matematici ed informatici. Inoltre i metodi della ricerca scientifica si avvalgono sempre di più di un approccio interdisciplinare, che consente di utilizzare competenze e metodi di indagine sviluppati in ambiti diversi, e finalizzato alla realizzazione di obiettivi strategici. Pertanto ricerche avanzate vedono una crescente interazione fra scienze fondamentali e scienze applicate.

Il mondo accademico è preoccupato ma, come spesso accade, non sembra in grado di elaborare progetti tali da invertire questa tendenza. A livello ministeriale sono state adottate forme di incentivazione economica per l'iscrizione alle Facoltà di Scienze. Queste misure tuttavia non sono adeguate, in quanto non colgono la vera essenza del problema. Occorre infatti, tra l'altro, indirizzare i profili di formazione nell'ambito delle scienze fondamentali verso una maggiore interazione con le scienze applicate. In ogni modo, appare difficile immaginare che un incentivo economico possa da solo colmare un vuoto che è soprattutto culturale e formativo e che forse rappresenta un problema culturale che investe tutta la formazione scolastica.

Per quanto riguarda la matematica, i progetti formativi andrebbero indirizzati non solo al conseguimento di competenze negli aspetti astratti, ma anche all'acquisizione di competenze nella modellizzazione dei complessi sistemi del mondo reale e nello sviluppo di metodi computazionali per la simulazione della realtà descritta dai modelli. A volte, su questo tema, il mondo accademico si chiude in una disputa, priva di prospettive, fra matematica pura ed applicata, senza comprendere che occorre contrapporre al declino esistente un futuro che nasca dall'interazione con le scienze applicate. Quindi, dallo sviluppo degli strumenti che la matematica sa produrre, in un ambito di rigore

logico e formale, costruiti anche per la modellizzazione e l'analisi dei complessi sistemi delle scienze applicate.

L'Unione Europea pare aver colto il rilievo strategico dell'interazione fra scienze biologiche e matematiche ed ha promosso progetti di ricerca che vedono un'interazione fondamentale e strategica fra scienze di base e scienze applicate. finanziando per il periodo 2000-2003 e quindi anche 2004-2008 un grande progetto di ricerca e formazione sul contributo della matematica nella ricerca oncologica e nelle terapie innovative. Il progetto è strutturato in una rete, che include Università e centri di ricerca di prestigio, e si pone come obiettivo di divenire il riferimento principale a livello europeo per scienziati che operino su questa nuova frontiera della ricerca. In particolare, la rete, oltre ad organizzare l'attività di ricerca sui temi del progetto, cura la formazione di circa 20 giovani appartenenti alla Comunità Europea, che dovranno acquisire anche la capacità di condurre un dialogo fra scienze matematiche e biologiche.

Non resta che auspicare che a livello accademico e politico, seguendo anche gli stimoli della UE, si colga l'essenza del problema; ciò vorrebbe dire incentivare progetti di alto profilo scientifico che, partendo da una forte interazione tra scienze di base e scienze applicate, abbiano come obiettivo lo studio di problemi avanzati in un corretto rapporto con la sostenibilità ambientale.

Operativamente occorre pensare a progetti nazionali, a carattere strategico, su temi che siano effettivamente in grado di cambiare la qualità della vita e di contribuire in modo significativo all'innovazione tecnologica. Progetti per i quali il monitoraggio e il controllo di qualità del prodotto siano un elemento essenziale. Tali progetti dovrebbero coinvolgere settori industriali e Istituti di ricerca, costituendo una fabbrica del futuro che si avvalga, in modo significativo, di ricercatori che operino nell'ambito di scienze di base, ma con un'interazione costruttiva con le scienze applicate e tecnologiche.

Se tutto ciò avverrà, saranno poste le basi per un'inversione di tendenza, ovvero potremo forse osservare un crescente interesse dei giovani verso le discipline scientifiche, e quindi anche un inserimento di risorse intellettuali nell'ambito di un progetto culturale, che si configura come strategico per lo sviluppo dell'Europa. Altri paesi, in grande sviluppo, lo stanno facendo.

Quindi si potrà avere una società con più matematica e informatica, e con giovani che siano culturalmente interessati alle scienze fondamentali: fra questi, alcuni si dedicheranno a quella che Gatenby e Maini [50] hanno definito oncologia matematica, e fra questi forse vedremo punte di ricerca dedicate allo sviluppo di teorie bio-matematiche.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] MAY R.M., *Uses and abuses of mathematics in biology*, Science, **303** (2004), 790–793.
- [2] HARTWELL H.L., HOPFIELD J.J., LEIBNER S. e MURRAY A.W., *From molecular to modular cell biology*, Nature, **402** (1999), c47-c52.
- [3] REED R., *Why is mathematical biology so hard?*, Notices of the American Mathematical Society, **51** (2004), 338-342.
- [4] VICSEK T., *A question of scale*, Nature, **418** (2004), 131.
- [5] GATENBY R.A., VINCENT T.L. e GILLIES R.J., *Evolutionary dynamics in carcinogenesis*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **15** (2005), 1619-1638.
- [6] NOVAK M.A. e SIGMUND K., *Evolutionary dynamics of biological games*, Science, **303** (2004), 793-799.
- [7] BELLOMO N. e FORNI G., *Dynamics of tumor interaction with the host immune system*, Mathematical Computer Modelling, **20** (1994), 107-122.
- [8] GRELLER L., TOBIN F. e POSTE G., *Tumor Heterogeneity and progression: conceptual foundation for modeling*, Invasion and Metastasis, **16** (1996), 177-208.
- [9] ADAM J. e BELLOMO N., Eds., *A Survey of Models on Tumor Immune Systems Dynamics*, Birkhäuser, Boston, (1997).
- [10] PREZIOSI L., Ed., *Modeling Cancer Growth*, CRC-Press - Chapman Hall, Boca Raton, (2003).
- [11] CHAPLAIN M.A.J., Ed., *Special Issue on “Mathematical Modelling and Simulation of Aspects of Cancer Growth*, Journal of Theoretical Medicine, **1** (2002), 1-93.
- [12] BELLOMO N. e MAINI P.K., *Preface and Special issue on “Multiscale Cancer Modelling - A New Frontier in Applied Mathematics*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **15** (2005), iii-viii.
- [13] BELLOMO N., DE ANGELIS E. e PREZIOSI L., *Multiscale modeling and mathematical problems related to tumor evolution and medical therapy*, Journal of Theoretical Medicine, **5** (2003), 111-136.
- [14] KIRSCHNER D. e PANETTA J.C., *Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction*, J. Mathematical Biology, **37** (1998), 235-252.
- [15] NANI F. e FREEDMAN H.I., *A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy*, Mathematical Biosciences, **163** (2000), 159-199.
- [16] D'ONOFRIO A., *Tumor-immune system interaction and immunotherapy: Modelling the tumor-stimulated proliferation of effectors*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **16** (2006).
- [17] GYLLENBERG M. e WEBB G., *A nonlinear structured population model of tumour growth with quiescence*, J. Mathematical Biology, **28** (1990), 671-684.
- [18] KHEIFETZ Y., KOGAN Y. e AGUR Z., *Long-range predicability in models of cell populations subjected to phase-specific drugs: Growth-rate approximation using*

- properties of positive compact operators*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **16** (2006).
- [19] MICHEL P., *Existence of solution of the cell division eigenproblem*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **16** (2006).
- [20] BELLOUQUID A. e DELITALA M., *Kinetic (cellular) models of cell progression and competition with the immune system*, Z. Angewandte Mathematical Physics, **55** (2004), 295-317.
- [21] DERBEL L., *Analysis of a new model for tumor-immune system competition including long time scale effects*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **14** (2004), 1657-1682.
- [22] KOLEV M., KOZLOWSKA E., e LACHOWICZ M., *Mathematical model of tumor invasion along linear or tubular structures*, Mathematical Computer Modelling, **41** (2005), 1083-1096.
- [23] BELLOMO N., BELLOUQUID A. e DELITALA M., *Mathematical topics on the modelling of multicellular systems in the competition between tumor and immune cells*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **14** (2004), 1683-1733.
- [24] BELLOUQUID A. e DELITALA M., *Mathematical methods and tools of kinetic theory towards modelling complex biological systems*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **15** (2005), 1639-1666.
- [25] BELLOMO N. e FORNI G., *Looking for new paradigms towards a biological-mathematical theory of complex multicellular systems*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **16** (2006).
- [26] GREENSPAN H.P., *Models for the growth of a solid tumour by diffusion*, J. Theoretical Biology, **52** (1972), 317-340.
- [27] ADAM J. e NOREN R., *Equilibrium model of a vascularized spherical carcinoma with central necrosis*, J. Mathematical Biology, **31** (1993), 735-745.
- [28] CHAPLAIN M.A.J., *From mutation to metastasis: The mathematical modelling of the stages of tumor development*, in J. Adam and N. Bellomo, Eds., *A Survey of Models on Tumor Immune Systems Dynamics* (Birkhäuser, Boston, 1997), 187-236.
- [29] CHAPLAIN M.A.J. e LOLAS G., *Spatio-temporal heterogeneity arising in a mathematical model of cancer invasion of tissue*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **15** (2005), 1735-1734.
- [30] BYRNE H., *A weakly nonlinear analysis of a model of avascular solid tumour growth*, J. Mathematical Biology, **33** (1999), 59-89.
- [31] DE ANGELIS E. e PREZIOSI L., *Advection diffusion models for solid tumours in vivo and related free-boundary problems*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **10** (2000), 379-408.
- [32] FOLKMAN J., *Role of angiogenesis in tumor growth and methastasis*, Seminars in Oncology, **29** (2002), 15-18.
- [33] BRU A., PASTOR J.M., FERNAUD I., BRU I., MELLE S. e BERENQUER C., *Super-rough dynamics on tumor growth*, Physical Review Letters, **81** (1998), 4008-4011.
- [34] AMBROSI D. e PREZIOSI L., *On the closure of mass balance models for tumour growth*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **12** (2002), 737-754.
- [35] BERTUZZI A., FASANO A. e GANDOLFI A., *A mathematical model for tumor cords incorporating the flow of interstitial fluids*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **15** (2005), 1735-1778.
- [36] OTHMER H.G. e HILLEN T., *The diffusion limit of transport equations II: chemotaxis equations*, SIAM J. Applied Mathematics, **62** (2002), 1222-1250.
- [37] CHALUB F., DOLAK-STRUSS Y., MARKOWICH P., OELTZ D., SCHMEISER C. e SOREF A., *Model hierarchies for cell aggregation by chemotaxis*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **16** (2006).

- [38] STEVENS A., *The derivation of chemotaxis equations as limit dynamics of moderately interacting stochastic many-particles systems*, SIAM J. Applied Mathematics, **61** (2002), 183-212.
- [39] LACHOWICZ M., *Micro and meso scales of description corresponding to a model of tissue invasion by solid tumors*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **15** (2005), 1667-1684.
- [40] BELLOMO N. e BELLOUQUID A., *On the onset of nonlinearity for diffusion models of binary mixtures of biological materials by asymptotic analysis*, International J. Nonlinear Mechanics, **41** (2006), 281-293.
- [41] BERTOTTI M.L. e DELITALA M., *From discrete kinetic and stochastic game theory to modeling complex systems in applied sciences*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **14** (2004), 1061-1084.
- [42] BELLOUQUID A. e DELITALA M., *Modelling Complex Biological Systems - A Kinetic Theory Approach* (Birkhäuser, Boston, 2006).
- [43] MANTZARIS N.V., WEBB S. e OTHMER H.G., *Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis*, J. Mathematical Biology, **47** (2004), 111-187.
- [44] BYRNE H., ALARCON T.A., MURPHY J. e MAINI P.K., *Modelling the response of vascular tumours to chemotherapy: a multiscale approach*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **16** (2006).
- [45] ADEREM A. e SMITH K.D., *A system approach to dissecting immunity and inflammation*, Seminars in Immunology, **16** (2004), 55-67.
- [46] FRIEDMAN A. e REITICH F., *Analysis of a mathematical model of tumor growth*, J. Mathematical Biology, **47** (1999), 391-423.
- [47] FRIEDMAN A. e LOLAS G., *Analysis of a mathematical model of tumor lymphangiogenesis*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **15** (2005), 95-107.
- [48] GILLET É., *À chaque cancer son scénario aléatoire*, La Recherche, **390** (2005), 73.
- [49] WOESE C.R., *A new biology for a new century*, Microbiology and Molecular Biology Reviews, **68** (2004), 173-186.
- [50] GATENBY R.A. e MAINI P.K., *Mathematical oncology: Cancer summed up*, Nature, **421** (2003), 321-323.

Bellomo Nicola: Dipartimento di Matematica, Politecnico di Torino,
Corso Duca degli Abruzzi 24, 10129 Torino, Italy;
e-mail: nicola.bellomo@polito.it