
La Matematica nella Società e nella Cultura

RIVISTA DELL'UNIONE MATEMATICA ITALIANA

GIUSEPPINA ALBANO

Modelli matematici di attività neuronale e crescita tumorale: analisi teorica e computazionale

La Matematica nella Società e nella Cultura. Rivista dell'Unione Matematica Italiana, Serie 1, Vol. 1 (2008), n.2 (Fascicolo Tesi di Dottorato), p. 199–202.

Unione Matematica Italiana

http://www.bdim.eu/item?id=RIUMI_2008_1_1_2_199_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/>

La Matematica nella Società e nella Cultura. Rivista dell'Unione Matematica Italiana, Unione Matematica Italiana, 2008.

Modelli matematici di attività neuronale e crescita tumorale: analisi teorica e computazionale

GIUSEPPINA ALBANO

Il lavoro di tesi è incentrato su problemi di primo passaggio connessi a processi di diffusione che nascono quando ci si propone di fornire una descrizione della dinamica temporale di alcuni sistemi biologici. Lo studio di detti sistemi è effettuato mediante metodi propri della teoria dei processi stocastici di tipo diffusivo soffermandosi sul problema generale della determinazione di proprietà dei tempi di primo passaggio attraverso opportune barriere. In particolare, il contributo del lavoro consiste nel provvedere soluzioni esplicite o quasi-esplicite a tali problemi in due differenti scenari: l'attività di un singolo neurone e la progressione tumorale.

Nei successivi paragrafi saranno mostrati le linee generali ed i principali risultati ottenuti.

1. – Modellizzazione neuronale.

Nel secondo capitolo del lavoro di tesi si indaga il ruolo della refrattarietà conseguente ciascun impulso nervoso nell'ipotesi in cui sia la registrazione degli impulsi che la generazione dei tempi di sparo siano descritti da un unico processo di diffusione. L'ipotesi innovativa consiste nel supporre separati e indipendenti il processo delle registrazioni e la successione costituita dagli intervalli di refrattarietà seguenti la generazione di un potenziale di azione. Tale ipotesi che, nella struttura neuronale, si esplica nell'assunzione che le registrazioni e i periodi di refrattarietà riguardino differenti componenti neuronali, concede maggiore versatilità alla costruzione di routine numeriche per il fittaggio di dati reali e un beneficio di interpretazione rispetto al ruolo della refrattarietà non come inibitore, ma piuttosto come veicolo di informazione. Il comportamento del neurone è schematizzato attraverso il potenziale di membrana da un processo di diffusione, e la refrattarietà, non inclusa nella caratterizzazione matematica del potenziale di membrana, è descritta da una specifica densità di probabilità. Si ottengono soluzioni esplicite per la distribuzione degli output e per la densità degli intervalli tra successive generazioni di spike nell'ipotesi in cui gli input siano caratterizzati da una distribuzione di Poisson per un'ampia classe di densità di refrattarietà. Si generalizza poi il modello in esame al caso in cui il processo descrivente l'intensità degli input sia il processo di Wiener e si ottengono anche in tal caso soluzioni analitiche per le distribuzioni coinvolte nell'ipotesi in cui la durata del periodo di refrattarietà sia di ampiezza fissata o caratterizzata da una

distribuzione esponenziale. Più precisamente, sia $\{X(t), t \geq 0\}$ un processo di diffusione temporalmente omogeneo definito in (r_1, r_2) . Detti η lo stato che descrive il potenziale di membrana a riposo e S lo stato che descrive la soglia di sparo, si costruisce il processo istantaneo di ritorno $\{Z(t), t \geq 0\}$ in (η, S) ($r_1 < \eta < S < r_2$) come segue. A partire dallo stato η al tempo $t = 0$, si ha la generazione di una spike quando $X(t)$ raggiunge per la prima volta la soglia S , dopodiché si ha un periodo di refrattarietà di durata aleatoria, al termine del quale $Z(t)$ è istantaneamente riportato a η . La successiva evoluzione di $Z(t)$ è descritta in termini di $X(t)$, finché S è nuovamente raggiunto e così via. Sia F_i ($i = 0, 1, \dots$) la v.a. descrivente l'ampiezza dell'intervallo di sparo, ovvero l'intervallo di tempo tra l' i -esimo ritorno a η e l' $(i + 1)$ -esimo attraversamento di S ; R_i ($i = 1, 2, \dots$) descriva, inoltre, l'ampiezza dell' i -esimo periodo di refrattarietà. Sia $\{M(t), t \geq 0\}$ il numero di spari rilasciati dal neurone in $[0, t)$ e sia $q_k(t | \eta) = \text{Prob}[M(t) = k | Z(0) = \eta]$ ($k = 0, 1, 2, \dots$). Se si assume l'indipendenza delle v.a. F_i ed R_i e, inoltre, che le v.a. R_i siano identicamente distribuite con densità $\varphi(t)$ dipendente solo dall'ampiezza dell'intervallo di refrattarietà, si ha:

$$q_0(t | \eta) = 1 - \int_0^t g(S, \tau | \eta) d\tau,$$

$$q_k(t | \eta) = [g(S, t | \eta) * \varphi(t)]^{(k)} * \left[1 - \int_0^t g(S, \tau | \eta) d\tau \right]$$

$$+ g(S, t | \eta) * [\varphi(t) * g(S, t | \eta)]^{(k-1)} * \left[1 - \int_0^t \varphi(\tau) d\tau \right] \quad (k \geq 1),$$

dove $g(S, t | \eta)$ indica la densità della v.a. $T_{\eta, S}$ descrivente il tempo di primo passaggio del processo $X(t)$ attraverso S a partire dallo stato η , (*) indica l'operatore di convoluzione e (n) denota la convoluzione n -esima. La determinazione della densità delle v.a. rappresentanti gli intervalli tra successive generazioni di spike è l'aspetto fondamentale da considerare nello studio dell'attività del neurone. A tale densità, infatti, è attribuita la funzione di codifica delle informazioni trasmesse all'interno del sistema nervoso. Sia, quindi, I_k ($k = 1, 2, \dots$) la v.a. che descrive l'intervallo che intercorre tra la $(k - 1)$ -esima e la k -esima spike e sia $\gamma_k(t)$ la sua densità di probabilità. Evidentemente I_1 si identifica con il tempo di primo passaggio $T_{\eta, S}$ e, dunque, $\gamma_1(t) \equiv g(S, t | \eta)$. Inoltre, è facile rendersi conto che le I_k sono legate alle F_j e alle R_j dalla relazione $I_k = F_{k-1} + R_k$, ($k = 2, 3, \dots$) da cui si ricava che esse sono *iid* con densità

$$\gamma_k(t) \equiv \gamma(t) = \int_0^t \varphi(\theta) g(S, t - \theta | \eta) d\theta.$$

Nel lavoro di tesi è stato analizzato il caso in cui il processo $\{X(t), t \geq 0\}$ ammette una densità steady-state; in tal caso, per soglie S sufficientemente lontane da η , la densità di sparo $g(S, t | \eta)$ esibisce un comportamento di tipo esponenziale di valor medio $t_1(S | \eta) \equiv E[T_{\eta, S}]$.

Si osservi che ciò equivale ad assumere che gli input si presentano con distribuzione di Poisson di parametro $[t_1(S | \eta)]^{-1}$. Sono state ottenute forme chiuse per la distribuzione del processo $\{M(t), t \geq 0\}$ e per la densità delle v.a. I_k per un'ampia classe di periodi di refrattarietà. Precisamente, si è assunto che il tempo medio del periodo di refrattarietà sia finito e uguale a ζ e che $\varphi(t) := \varphi(t; \zeta)$ soddisfi la relazione $\mathcal{D} \varphi(t; \zeta) = \varphi\left(t; \frac{\zeta}{\mathcal{D}}\right)$ per ogni $\mathcal{D} > 0$. È stato, inoltre, possibile ottenere la distribuzione di $\{M(t), t \geq 0\}$ e la densità delle v.a. I_k allorquando si considerino densità di refrattarietà ottenibili mediante traslazione di altre densità. Osserviamo esplicitamente che tali densità sono atte a descrivere periodi di refrattarietà composti da una componente deterministica e una stocastica. È possibile, dunque, mediante esse, prendere in esame il ritardo sinaptico che a priori è trascurato nella modellizzazione. Infine, una prima e naturale generalizzazione consiste nell'indagare le distribuzioni coinvolte nel caso in cui il processo $X(t)$ non ammetta densità steady-state. Si è perciò considerato il processo di Wiener con drift. Risultati in forma chiusa sono stati ottenuti nel caso in cui la densità della durata del periodo di refrattarietà sia di tipo deterministico ed esponenziale.

2. – Modellizzazione tumorale.

Nel terzo capitolo si indaga il ruolo delle fluttuazioni ambientali nella progressione tumorale nell'ipotesi ampiamente accettata in letteratura che la popolazione tumorale evolva seguendo una curva di crescita di tipo Gompertz in quanto questa sembra essere particolarmente consistente con tale fenomeno. D'altro canto i dati clinici mostrano che l'origine e la progressione tumorale sono di carattere stocastico in quanto sono presenti in essi fluttuazioni più o meno intense. Si è pertanto considerato il modello di Gompertz generalizzato in cui il tasso di crescita a è sostituito da $a + \Gamma(t)$, dove $\Gamma(t)$ è un rumore bianco gaussiano con valor medio nullo ed autocovarianza $\langle \Gamma(t), \Gamma(t') \rangle = \sigma^2 \delta(t - t')$. Il processo diffusivo risultante $\{X(t), t \geq 0\}$ è definito in $(0, +\infty)$ e ha momenti infinitesimali:

$$A_1(x) = ax - \beta x \ln x, \quad A_2(x) = \sigma^2 x^2.$$

Al fine di simulare l'effetto di una terapia, si è introdotta una funzione $C(t) \in C^1[0, +\infty)$ nell'equazione di Gompertz. In tal caso, generalizzando a a parametro stocastico, si ottiene un processo diffusivo $X_C(t)$, questa volta non temporalmente omogeneo con momenti infinitesimali

$$A_1^C(x) = [a - C(t)]x - \beta x \ln x, \quad A_2^C(x) = \sigma^2 x^2.$$

Nell'ambito della modellizzazione, è interessante determinare il tempo di prima uscita della popolazione tumorale da un opportuno intervallo (S_1, S_2) . Essendo, però, il processo $X_C(t)$ non temporalmente omogeneo in generale non sono note in letteratura soluzioni esplicite per il problema di prima uscita. Si è, dunque, provato che l'analisi di tale problema è riconducibile al processo di Ornstein-Uhlenbeck (OU) $Y_C(t)$ caratterizzato da momenti infinitesimali

$$B_1^C(z) = (a - \sigma^2/2)z - \beta z, \quad B_2^C(z) = \sigma^2,$$

attraverso un'opportuna trasformazione dipendente dalla funzione $C(t)$. In tal modo la dipendenza dal tempo che compare nel drift viene "trasferita" alle soglie. Si ottiene, inoltre, in maniera analitica la densità di transizione del processo $X_C(t)$. Risultati numerici sono ottenuti nel caso di un tumore alla tiroide e del mieloma multiplo.

Una prima e naturale generalizzazione consiste nel tener conto delle differenti capacità proliferative nell'ambito della popolazione tumorale. Precisamente si individuano due comportamenti cellulari: proliferante e quiescente. La prima popolazione è caratterizzata da un tasso di crescita positivo mentre le cellule quiescenti presentano un tasso di crescita nullo, ma risulta positivo il tasso di transizione tra le due popolazioni. Inoltre, le due sottopopolazioni sono legate alla popolazione totale dalle seguenti relazioni:

dove
$$P(t) = \rho(t) X(t), \quad Q(t) = \omega(t) X(t),$$

$$\rho(t) = \frac{\mu_q + a e^{-\beta t}}{\eta - \mu_p + \mu_q} \quad \text{e} \quad \omega(t) = 1 - \rho(t).$$

A partire da $X(t)$ si ottengono, quindi, due processi diffusivi: $P(t)$ descrivente la popolazione proliferante e $Q(t)$ quella quiescente. Inoltre, i momenti infinitesimali dei processi $P(t)$ e $Q(t)$ si possono riscrivere come segue:

$$\begin{aligned} A_1^P(x, t) &= [a - G(t)]x - \beta x \ln x, \\ A_1^Q(x, t) &= [a - H(t)]x - \beta x \ln x, \end{aligned}$$

con

$$G(t) = -\frac{\rho'(t)}{\rho(t)} - \beta \ln \rho(t) \quad \text{e} \quad H(t) = -\frac{\omega'(t)}{\omega(t)} - \beta \ln \omega(t).$$

Quest'ultimo risultato permette di ricondurre $P(t)$ e $Q(t)$ ancora ad un processo OU. Il vantaggio di "splittare" la popolazione tumorale in due sottopopolazioni è quello di poter testare l'azione di farmaci antitumorali che siano fase-non-specifici, aventi cioè azione indipendente dalle cellule in ciclo, e farmaci fase-specifici che agiscono esclusivamente su cellule in una particolare fase del ciclo cellulare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] ALBANO G., GIORNO V., *A stochastic model in tumor growth*, J. Theor. Biol., **242** (2006), 329-336
- [2] ALBANO G., GIORNO V., NOBILE A.G., RICCIARDI L.M., *A Wiener neuronal model in the presence of random refractoriness*, BioSystems, **88** (2007), 202-215
- [3] ALBANO G., GIORNO V., *Towards a stochastic two-compartment model in tumor growth*, Scientiae Mathematicae Japonicae (2008), 15-28.
- [4] KOZUSKO F., BAJZER Z., *Combining Gompertzian growth and cell population dynamics*, Math. Biosci., **185** (2003), 153-167.

Dipartimento di Matematica e Informatica

e-mail: pialbano@unisa.it

Dottorato di Ricerca in Matematica

(sede amministrativa: Università di Salerno) - Ciclo XIX (V Nuova serie)

Direttore di ricerca: Prof.ssa Virginia Giorno, Università di Salerno