

KAN MATEMATIK GØRE OS KLOGERE PÅ LEUKÆMI?

FORMIDLINGSTEKST TIL DELTAGELSE I PH.D. CUP 2021
AF RASMUS KRISTOFFER PEDERSEN, PH.D. I MATEMATIK, ROSKILDE UNIVERSITET

Igennem størstedelen af menneskehedens historie har *matematik* været et uvurderligt værktøj til at forstå verden omkring os.

Matematiske modeller kan beskrive alt fra jordens rejse rundt om solen til spredning af sygdomme.

Nu er turen kommet til en matematisk forståelse af kroppens produktion af blod og leukæmi-behandling.

Vores blod består af et hav af forskellige celler, deriblandt hvide blodlegemer og blodplader. Blodcellerne er fra naturens side bygget til at dø og falde fra hinanden efter noget tid. Samtidigt deler stamceller sig og danner nye blodceller for at erstatte de døde celler. Dette kredsløb styres af immunsystemet gennem et væld af forskellige signalstoffer og gør blodet til en dynamisk del af vores krop.

Dette kredsløb kan dog blive forskubbet. Hvis der dannes for mange celler kan det lede til blodpropper og i værste fald død. Kronisk inflammation af immunsystemet eller muterede stamceller der overproducerer celler er bare nogle af årsagerne til øgede antal af blodceller. Netop forhøjede celle-tal, muterede stamceller og kronisk inflammation er nogle af diagnose-kriterierne for de myeloproliferative neoplasier (MPN), en gruppe af blod-cancere der udvikler sig og forværres over en længere årrække.

Ved brug af matematiske modellering har jeg i mit ph.d.-projekt undersøgt disse sygdomme, og set på hvorvidt matematik kan bruges til at forbedre behandlingsmulighederne for leukæmi-patienter i fremtiden.

En matematisk beskrivelse af kroppen

Den forskning mit ph.d.-projekt var del af, byggede på et relativt simpelt mål:

Kan vi, ved hjælp af matematik, forstå hvad der sker i kroppen på en patient diagnosticeret med MPN?

Kroppen er enormt kompleks, og det ville derfor være umuligt at beskrive hver enkelt detalje præcist. Ved i stedet at fokusere på de vigtigste dele af systemet kan man beskrive en forsimplet model af virkeligheden, som minder om det virkelige system. Dette er idéen bag såkaldte *mekanisme-baserede matematiske modeller*, hvor biologiske mekanismer oversættes til en matematisk model. Modellen kan så bruges som en slags matematisk mikroskop til at undersøge biologien. Hvis noget gælder for den matematiske model af kroppen, så gælder det sandsynligvis også for kroppen i virkeligheden. På den måde kan vi undersøge ændringer der ville være forskellen på liv og død, uden at være nødsaget til at lave forsøg på mennesker i virkeligheden.

På dette grundlag var jeg med til at skabe en matematisk model af blod-produktionen og udviklingen af MPN. Matematiske ligninger ligger til grund for et matematisk system der blandt andet beskriver hvad der skal til for at blodcelleproduktionen forøges; hvordan stamceller går i dvale i knoglemarven, og mange andre biologiske mekanismer. Som et Frankenstein's monster samlet af forskellige matematiske funktioner, udtryk og ligninger kan vi beskrive både hvordan blod produceres, hvordan leukæmi opstår og, endnu vigtigere, hvordan leukæmi kan behandles.

Kan vi lære noget af den matematiske model?

MPN kan i nogle tilfælde behandles med medikamentet *IFN- α* . Patienter med faretruende høje blodcelletal får ordineret *IFN- α* over en længere periode. Efter en tid begynder patienternes blodcelletal at falde til lave, raske niveauer, takket være behandlingen. Efter længere tids behandling kan mange patienter endda helt stoppe med at modtage behandlingen uden at blodcelletallene stiger igen. Der er dog fortsat tvivl om præcis hvilke biologiske mekanismer der gør *IFN- α* så effektivt.

Ved hjælp af vores matematiske model var vi i stand til at undersøge en hypotetisk biologisk forklaring bag *IFN- α* 's effekt. Hvis ikke den hypotetiske effekt af medikamentet resulterer i et fald i blodcelletal der passer med patientens data, så er der to mulige forklaringer: Enten er den matematiske model ikke fyldestgørende, eller også er den hypotetiske effekt af behandlingen forkert og en anden hypotese må forsøges i stedet.

Gennem løbende forbedring af den matematiske model og tests af forskellige biologiske forklaringer, lykkedes det at komme frem til et hypotese der stemte overens med data for en stor gruppe patienter. På den måde kunne vi sætte ord, og tal, på en mulig forklaring for hvorfor medicinen virker: *IFN- α* destruerer såvel raske og leukæmiske varianter af de såkaldte progenitor-celler, men først efter at have aktiveret de leukæmiske stamceller. Dette gør at netop de leukæmiske celler bliver hårdere ramt end de raske celler, og at patienten derved helbredes.

Bedre behandling - En virtuel patient?

En bedre forståelse af, hvordan et givent medikament virker, har en klinisk interesse i sig selv, da det åbner muligheden for bedre at justere behandling og overveje kombinationer med forskellige medikamenter. Den matematiske beskrivelse af den effekt *IFN- α* har på kroppen har dog samtidig yderligere potentiale: Den matematiske model kan nemlig også bruges til at lave forudsigelser og endda eksperimenter med forskellige behandlinger. Ved at bruge data fra blodprøvemålinger kan modellen justeres til at beskrive en specifik patient, hvilket gør det muligt at regne frem i tiden og forsøge at forudsige hvad der ville ske hvis patienten f.eks. fik ændret dosis eller helt stoppede behandlingen. Sådanne forudsigelser vil selvfølgelig ikke være en garanteret prognose af patients fremtid, ligesom vejrudsigten ikke altid rammer plet med morgendagens vejr. Men for såvel lægen som patienten selv, så er det brugbart at vide om man går solskinsvejr i møde eller om man skal være beredt på et stormvejr.

Efterhånden som matematiske modeller udbygges til at kunne beskrive effekten af forskellige medikamenter, så udvides de ting der kan laves forudsigelser omkring. Er et medikament godt for nogle patienter, men skidt for andre? Skal man bruge to forskellige medikamenter skiftevis eller samtidigt? Er der et personligt behandlingsforløb som kan tilrettes et individ automatisk? Dette er nogle af de spørgsmål som matematiske modellering af medicin kommer til at besvare i den nære fremtid.

Personaliseret behandling og matematisk modellering af sygdomme er nogle af de værktøjer der snart bliver hverdag. Når en patient bliver diagnosticeret med en livtruende sygdom, så kan behandlingen først testes matematisk på et utal af *virtuelle* patienter, før den mest succesfulde og effektive behandling bliver ordineret. Når nu alle er forskellige og alle kroppe er unikke, så er det svært at forestille sig at "one-size-fits-all" skulle være bedst for medicin og kræftbehandling. I stedet kan matematiske modeller, udregninger og data-baserede værktøjer være med til at gøre fremtidens lægevidenskab bedre og personligt målrettet til den individuelle patient.