

# Åldersbaserad modell av cellcykeln: Analys och implementering

I en åldersbaserad modell av cellcykeln som härstammar från cancerforskning kan cellcykeln delas in i två faser: en av variabel längd och en av fix längd. Det totala antalet celler i en tumör kan, tillsammans med antalet celler som just avslutat en cykel och ska genomgå celledelning, beskrivas genom ett system av integralekvationer. I arbetet studeras detta system dels analytiskt och dels numeriskt, genom förfinad implementering av modellen i MATLAB och simulering för många olika val av modellens ingående komponenter. Bland annat undersöks huruvida återväxt av en tumör efter avslutad behandling beror av så kallade cancerstamceller.

Cellcykeln är den följd av processer en cell genomgår under sin livstid fram till tidpunkten då cellen delar sig i två dotterceller. I den första av modellens två faser växer cellerna och samlar näring för att i den andra fasen duplicera sitt genetiska material, växa ytterligare, syntetisera nödvändiga proteiner och slutligen dela sig i två. Antalet celler i de två faserna beror av tidpunkt och ålder, där ålder avser hur länge en cell befunnit sig i fasen. I arbetet visas inledningsvis att det går att beskriva antalet celler som befinner sig i var och en av faserna vid en viss tidpunkt genom ett system av olinjära partiella differentialekvationer (PDEer), med tillhörande initial- och randvärden. Randvärdena beskriver hur celler lämnar en fas och går in i nästa, medan initialvärdena beskriver en ursprunglig åldersdistribution för cellerna i respektive fas för tidpunkten då simuleringen startar. För fasen med variabel längd (fas 1) gäller att cellerna lämnar denna fas och övergår i nästa fas enligt en fördelningsfunktion,  $F(\tau)$ , där det är större chans för en gammal cell att övergå i fas 2 än för en cell som befunnit sig i fas 1 en kortare tid. Modellen är dock helt deterministisk och det som avses med fördelningsfunktionen är *andelen* celler som har övergått från fas 1 i åldersspannet  $[0, \tau]$ . I modellen förekommer även en så kallad trängselfunktion,  $f(p)$ , som anger andelen celler som genomgår celledelning efter fas 2 då den totala populationsstorleken är  $p$ . Trängselfunktionen används för att ta hänsyn till att celler inte alltid antas växa ohämmat, utan har svårare att dela på sig både vid trängsel, dvs. om systemet innehåller för många celler på liten yta så att näringsbrist råder, och vid eventuell så kallad quorum sensing, där cellerna signalerar varandra på ett sådant sätt att tumören självdör. Vidare antas den första fasen kunna få input från dotterceller från så kallade cancerstamceller. Dottercellerna är vanliga celler som ingår i modellen, medan cancerstamcellerna, som är väldigt få till antalet, inte gör det. Cancerstamcellerna kan vara en förklaring till att cancer inte sällan kommer tillbaka efter avslutad behandling. Det är debatterat huruvida cancerstamceller existerar eller ej och i arbetet undersöks därför kvalitativt skillnaden mellan att ta hänsyn till deras dotterceller och att inte göra det.

I en artikel i *Journal of Mathematical Analysis and Applications* som ligger till grund för detta arbete visar Sara Maad Sasane att initial- och randvärdesproblemet kan skrivas om som ett system av integralekvationer och att detta system har en entydig lösning. Integralekvationerna är enklare att studera än det ursprungliga systemet av PDEer och gör det möjligt att studera modellen numeriskt. Lösningarna till integralekvationerna är funktioner av en variabel, medan lösningarna till det ursprungliga systemet av PDEer är funktioner av två variabler. Detta gör att lösningarna till integralekvationerna är enklare att visualisera. I detta examensarbete presenteras integralekvationerna och den numeriska implementeringen av modellen förfinas genom att lösa systemet av integralekvationer genom trapetsmetoden och Simpsons metod. När trängselfunktionen ej är konstant måste en icke-linjär ekvation lösas i varje steg. En utmaning är att hantera diskontinuiteterna som finns i integralekvationerna och en rigorös felanalys presenteras därför för att undersöka felet i de båda numeriska metoderna. Simuleringar görs för att undersöka lösningarna efter lång tid för många olika val av trängselfunktion, inputfunktion och initiala åldersdistributioner, samt ett par olika val av fördelningsfunktion.

Då det biologiskt är svårt att exakt bestämma modellens konstanter och ingående funktioner, genomförs kvalitativa undersökningar. För specifika parameterintervall kan en övre gräns för antalet celler som genomgår celledelning vid tid  $t$  bestämmas. Trots relativt lite information om de biologiska förhållandena kan det då gå att få fram approximativa resultat om antalet delande celler.