

Matematyczne modelowanie przejścia epitelialno-mezenchymalnego i strukturalnych zmian w otrzewnej u pacjentów na dializie otrzewnowej

Oferta tematyki badawczej

opiekunowie:

prof. dr hab. Jacek Waniewski, Zakład Matematycznego Modelowania Procesów Fizjologicznych, Pracownia Modelowania Matematycznego Systemów Biomedycznych, Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, jwaniewski@ibib.waw.pl

dr hab. Urszula Forys, prof. UW, Zakład Biomatematyki i teorii Gier, Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki, Wydział matematyki, Informatyki i Mechaniki, Uniwersytet Warszawski, urszula@mimuw.edu.pl

Dializa otrzewnowa wywołuje różnorodne zmiany w strukturze tkanki, będącej w kontakcie z płynem dializacyjnym. W szczególności komórki mezotelium, o typie komórek epitelialnych, mogą przekształcać się w fibroblasty (komórki mezenchymalne), które rozpoczynają produkcję składników macierzy międzykomórkowej, co prowadzi do zwłóknienia błony otrzewnej. Jeden z najlepiej poznanych szlaków sygnałowych biorących udział w tym przekształcaniu się komórek jest indukowany przez TGFbeta-1 [1].

Celem projektu jest sformułowanie modelu matematycznego przemiany epitelialno-mezenchymalnej (epithelial to mesenchymal transition, EMT) inicjowanej przez dializę otrzewnową na poziomie subkomórkowym i komórkowym, a następnie opis skutków pojawienia się zwiększonej liczby fibroblastów w tkance otrzewnowej dla struktury tkanki i zmian w jej charakterystykach transportowych. Głównym czynnikiem stymulującym EMT w komórkach mezotelium jest wysokie stężenie glukozy w płynie dializacyjnym. Zwiększona liczba fibroblastów w błonie otrzewnej przyczynia się do nadprodukcji macierzy śródkomórkowej, co daje w wyniku zwłóknienie i rozrost tkanki otrzewnej. Efektem jest spadek szybkości transportu substancji i wody. Modelowanie matematyczne procesów wewnątrzkomórkowych prowadzących do EMT, wynikających z pojawienia się nadmiernej liczby fibroblastów, zmian w strukturze i rozmiarach tkanki oraz, kluczowych dla efektywności dializy otrzewnowej, zmian w parametrach opisujących transport otrzewnowy, powinno dostarczyć wieloskalowego opisu procesów istotnych dla pogarszania się warunków prowadzenia dializy otrzewnowej i umożliwić poszukiwanie metod hamujących wspomniane procesy. Modelowanie obejmie różne skale anatomiczne i fizjologiczne, od procesów sygnałowych i ekspresji genów w komórkach, poprzez zmiany liczebności populacji komórkowych, do zmian w strukturze tkanki i jej skutków dla efektywności procesów transportowych, przy zastosowaniu różnych metod matematycznych odpowiednich do opisu poszczególnych mechanizmów, w szczególności układów równań różniczkowych różnego typu, por. [2].

Podstawowe różniczkowe modele szlaków sygnałowych bazują na prawie działania mas. Równania buduje się z uwzględnieniem schematów sprzężeń występujących w kaskadzie procesów sygnałowych. Podobnie modele na poziomie populacyjnym można opisywać takimi układami równań. Czasami jednak istotny jest czas trwania jakiegoś procesu, co można odzwierciedlić za pomocą opóźnienia występującego w równaniach. Może też zdarzyć się tak, że jakiś proces uruchamiany jest losowo, co opisujemy równaniami różniczkowo-stochastycznymi. Kolejny element, który zapewne trzeba będzie uwzględnić, to analiza przestrzenna związana z procesami transportu. W tym przypadku stosujemy równania różniczkowe cząstkowe, a jednym z istotnych aspektów są warunki brzegowe. Modele będą analizowane teoretycznie i numerycznie (w szczególności głównym narzędziem do badania równań stochastycznych jest algorytm Gillespiego, a w pozostałych przypadkach można stosować standardowe narzędzia MATLAB-a) oraz testowane

na danych eksperymentalnych z [3].

- [1] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009; 119 (6): 1420-8.
- [2] Murray JD. Wprowadzenie do biomatematyki, PWN 2006.
- [3] Ha H, Yu MR, Lee HB. High glucose-induced PKC activation mediates TGF-beta 1 and fibronectin synthesis by peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 2001; 59 (2): 463-70.