

# Spis treści

1.	<i>Wprowadzenie</i>	1
1.1	Streszczenie	1
1.2	Abstract	1
1.3	Cel pracy	1
1.4	Układ pracy	1
2.	<i>Wstęp</i>	3
2.1	Nowotwory	3
2.1.1	Rozwój nowotworów	3
2.1.2	Rodzaje nowotworów	3
2.2	Sposoby leczenia nowotworów	3
2.2.1	Znaczenie układu immunologicznego	3
2.2.2	Immunoterapia	3
2.2.3	Chemioterapia	3
2.2.4	Chemioimmunoterapia	3
2.3	Odniesienie do literatury	3
2.3.1	Alternatywne modele	3
3.	<i>Model</i>	4
3.1	Opis modelu	4
3.2	Założenia modelu	4
3.3	Równania modelu	5
3.4	Parametry modelu	5
4.	<i>Specyfikacja wewnętrzna</i>	6
5.	<i>Specyfikacja zewnętrzna</i>	7
6.	<i>Symulacje</i>	8
6.1	Scenariusz I	8
6.2	Scenariusz II	8
6.3	Scenariusz III	8
6.4	Scenariusz IV	8
6.5	Scenariusz V	8
7.	<i>Rezultaty</i>	9

---

8. Analiza wyników . . . . .	10
9. Podsumowanie . . . . .	11
 Dodatek . . . . .	 13
A. Dodatek A . . . . .	14
B. Dodatek B . . . . .	15
B.1 Wstawianie rysunków . . . . .	15
B.2 Wstawianie tabel . . . . .	15
C. Kwestie edytorskie . . . . .	17

# Spis rysunków

B.1 Logo Wydziału Inżynierii Biomedycznej. . . . .	16
--	----

# Spis tabel

B.1 Opis nad tabelką. . . . .	16
-------------------------------	----

# 1. Wprowadzenie

## 1.1 Streszczenie

W pracy przedstawiono model opisujący leczenie nowotworu skojarzonymi metodami immunoterapii i chemioterapii. Model ten oparty jest na modelu de Pillis'a oraz modelu Isaeva i Osiopov'a [1]. Uwzględnia on rozwój komórek nowotworowych w organizmie, odpowiedź układu immunologicznego – limfocytów naciekających nowotwór (TIL), komórek naturalnie bójczych (limfocytów NK), limfocytów CD8+ – na nowotwór oraz leczenie metodą chemioterapii i immunoterapii z użyciem cytokin: interleukin-2(IL-2) i interferonów alpha (INF- $\alpha$ ).

## 1.2 Abstract

## 1.3 Cel pracy

Celem pracy było:

- utworzenie modelu rozwoju nowotworu w organizmie z uwzględnieniem leczenia skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii,
- przeprowadzenie symulacji leczenia nowotworu metodą chemioterapii, immunoterapii oraz skojarzonych metod chemioterapii i immunoterapii,
- analiza rozwiązań modelu opisującego leczenie wyłącznie metodą chemioterapii,
- analiza rozwiązań modelu opisującego leczenie wyłącznie metodą immunoterapii,
- analiza rozwiązań modelu opisującego leczenie zarówno metodą chemioterapii, jak i immunoterapii.

## 1.4 Układ pracy

Praca składa się z następujących części:

- wstępu teoretycznego zawierającego informacje na temat rodzajów i sposobów rozwoju nowotworów oraz niektórych metod ich leczenia, a także dotyczących budowy i sposobu działania układu immunologicznego,

- 
- przedstawienia zaimplementowanego modelu, na którym przeprowadzano symulacje,
  - opisu dokonanych symulacji i scenariuszy, według których zostały przeprowadzone,
  - analizy wyników symulacji i wynikających z nich wniosków,
  - podsumowania.

## **2. Wstęp**

### **2.1 Nowotwory**

#### **2.1.1 Rozwój nowotworów**

#### **2.1.2 Rodzaje nowotworów**

### **2.2 Sposoby leczenia nowotworów**

#### **2.2.1 Znaczenie układu immunologicznego**

*Budowa układu immunologicznego*

*Limfocyty T-Cells CD8+*

*Limfocyty NK*

*tumor infiltrating lymphocytes (TIL)*

#### **2.2.2 Immunoterapia**

*interleukins-2 (IL-2)*

*interferon alpha (INF- $\alpha$ )*

#### **2.2.3 Chemioterapia**

#### **2.2.4 Chemioimmunoterapia**

### **2.3 Odniesienie do literatury**

#### **2.3.1 Alternatywne modele**

## 3. Model

### 3.1 Opis modelu

### 3.2 Założenia modelu

1. W przypadku braku odpowiedzi układu immunologicznego liczba komórek nowotworowych wzrasta logistycznie.
2. Limfocyty NK i T CD8+ są zdolne zniszczyć komórki nowotworu.
3. Pod wpływem komórek nowotworowych limfocyty NK i T CD8+ ulegają rozszerzeniu się oraz wzrasta ich aktywność cytolityczna.
4. Limfocyty NK są zawsze obecne w organizmie, także w przypadku braku występowania komórek nowotworowych.
5. Jako część specyficznej odpowiedzi immunologicznej aktywne limfocyty T CD8+ są obecne w dużej liczbie tylko w przypadku obecności komórek nowotworowych.
6. Limfocyty NK i T CD8+ ulegają całkowitej dezaktywacji po pewnej ilości interakcji z komórkami nowotworowymi.
7. Komórki nowotworowe dezaktywują się pod wpływem interferonów  $\alpha$ .
8. Poziom krążących limfocytów może służyć do oceny zdrowia pacjenta.
9. Odsetek komórek nowotworowych zabitych w wyniku chemioterapii zależy od ilości leku obecnego w organizmie. Maksymalny odsetek zabitych komórek wynosi mniej niż 1 – pokonanie komórek nowotworowych wskutek chemioterapii jest możliwe tylko na niektórych etapach ich rozwoju.
10. Część limfocytów NK, T CD8+ i krążących jest również zabijana podczas chemioterapii, zgodnie z krzywą zabijania.
11. Limfocyty NK i T CD8+ uczestniczą w procesie stymulacji i eliminacji aktywowanych komórek (efektorów); uproszczony model ma odzwierciedlać samoregulujący charakter układu immunologicznego.



### 3.3 Równania modelu

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T - c'TL, \quad (3.1)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g\frac{T^2}{h + T^2}N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N, \quad (3.2)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + j\frac{D^2T^2}{k + D^2T^2}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_iLI}{g_i} + \nu_L(t), \quad (3.3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C, \quad (3.4)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + \nu_M(t), \quad (3.5)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_i L - j'LI - k'TI + \nu_I(t), \quad (3.6)$$

$$\frac{dI_\alpha}{dt} = V_\alpha(t) - gI_\alpha, \quad (3.7)$$

gdzie:

$$D = d\frac{(\frac{L}{T})^l}{s + (\frac{L}{T})^l} \quad (3.8)$$

$$c' = c_{CTL}(2 - e^{\frac{I_\alpha}{I_{\alpha 0}}}) \quad (3.9)$$

### 3.4 Parametry modelu

## 4. Specyfikacja wewnętrzna

## **5. Specyfikacja zewnętrzna**

## **6. Symulacje**

**6.1 Scenariusz I**

**6.2 Scenariusz II**

**6.3 Scenariusz III**

**6.4 Scenariusz IV**

**6.5 Scenariusz V**

## 7. Rezultaty

## 8. Analiza wyników

## 9. Podsumowanie

# Bibliografia

- [1] "Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemotherapy and Biochemotherapy", Mustafa Mamat, Subiyanto i Agus Kartono
- [2] R. Tadeusiewicz, „Biocybernetyka. Metodologiczne podstawy dla inżynierii biomedycznej.”, PWN 2013
- [3]
- [4]
- [5]
- [6]
- [7]



Dodatek

## A. Dodatek A

W dodatku umieszczamy opis ewentualnych znanych algorytmów, z których korzystamy proponując własną metodologię, opisaną w rozdziale **??**. Wykaz pozycji literaturowych tworzymy w oddzielnym pliku **Praca.bib**. Chcąc się odwołać w tekście do wybranej pozycji bibliograficznej korzystamy z komendy **cite**. Efekt jej użycia dla kilku pozycji jednocześnie to **[?, ?, ?]**.

## B. Dodatek B

Podstawowe kwestie techniczne dotyczące wzorów, rysunków, tabel poniżej.

Wzory tworzymy w środowisku `equation`. Chcąc odwołać się do wybranego wzoru gdzieś w tekście należy nadać mu stosowną, niepowtarzalną i jednoznaczną etykietę, po ty by móc np. napisać zdanie: ze wzoru [B.1](#) wynika ...

$$c = a + b \tag{B.1}$$

Wzory złożone, charakteryzujące się przypisaniem wartości zmiennej w pewnych okolicznościach tworzymy przy użyciu otoczenia `eqnarray`. Odwołanie do wzoru jak wcześniej.

$$BW = \begin{cases} 1, & I(x, y) \geq T \\ 0, & I(x, y) < T \end{cases}, \tag{B.2}$$

Numerację równań można tymczasowo (w danej linii) wyłączyć poprzez użycie `\nonumber`

$$\begin{aligned} a_i &= a_{i-1} + a_{i-2} \\ &\quad + a_{i-3} \end{aligned} \tag{B.3}$$

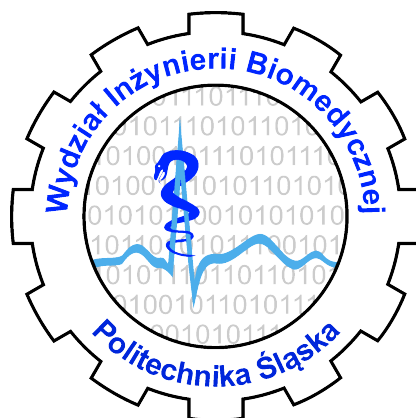
### B.1 Wstawianie rysunków

Rysunki umieszczamy w otoczeniu `figure`, centrując je w poziomie komendą `centering`. Rozmiary rysunku ustalamy w komendzie `includegraphics` dobierając wielkość względem rozmiaru strony lub bezwzględnie np. w cm. Ponadto najpierw zapowiadamy pojawienie się rysunku w tekście (czyli np. Na rysunku (Rys [B.1](#)) pracy, a dopiero później wstawiamy sam rysunek. Dodatkowo sterować możemy umiejscowieniem rysunku na stronie dzięki parametrom `[!htb]` określającym miejsce. Odpowiednio są to: `here`, `top`, `bottom`.

Dołączając rysunki nie trzeba podawać rozszerzenia (wręcz jest to odradzane). Jeśli rysunki znajdują się w katalogu *rysunki*, nie trzeba również podawać ścieżki do nich.

### B.2 Wstawianie tabel

Analogicznie postępujemy z tabelkami, z tą różnicą że tworzymy ją w otoczeniu `table`. W nim natomiast samą tabelę definiujemy albo w środowisku `tabular`, albo `tabularx`. Podobnie z odwołaniami w tekście: najpierw odwołanie w Tab. [B.1](#), a dopiero później sama tabela.



**Rys. B.1:** Logo Wydziału Inżynierii Biomedycznej.

**Tab. B.1:** Opis nad tabelką.

Kolumna 1	Kolumna 2	Kolumna 3	Kolumna 4
Wiersz 1			
Wiersz 2			
Wiersz 3			

## C. Kwestie edytorskie

Zbiór zasad pomocnych przy redagowaniu tekstu pracy wystarczająco szczegółowo przedstawia książka [?].

Uwaga! Piszac pracę należy zwrócić uwagę na następujące kwestie:

1. Prace piszemy w formie bezosobowej.
2. Unikamy określeń potocznych, spolszczeń funkcjonujących codziennej mowie itp.
3. Posługując się znanymi nam (a nie czytelnikowi) hasłami (również skrótami, akronimami) najpierw je definiujemy i tłumaczymy, a dopiero później traktujemy za znane.
4. Podpisy pod rysunkami lub nad tabelami traktujemy jak zdania, a więc powinny stanowić spójną całość oraz powinny zostać zakończone kropką.
5. Podobnie wypunktowania (po dwukropku kolejne punkty pisane małymi literami, oddzielane przecinkami, ostatni zakończony kropką o ile kończy zdanie).
6. Do każdego rysunku, tabeli, pozycji bibliograficznej musi istnieć odwołanie w tekście pracy, przy czym do pierwszych dwóch musi się ono pojawić zanim umieścimy rysunek/tabele.