

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
2.2	Sposoby leczenia nowotworów	4
2.2.1	Znaczenie układu immunologicznego	4
2.2.2	Immunoterapia	4
2.2.3	Chemioterapie	4
2.2.4	Chemioimmunoterapie	4
2.3	Odniesienie do literatury	4
2.3.1	Alternatywne modele	4
3.	<i>Model</i>	5
3.1	Opis modelu	5
3.2	Założenia modelu	5
3.3	Równania modelu	6
3.4	Parametry modelu	6
4.	<i>Specyfikacja wewnętrzna</i>	7
5.	<i>Specyfikacja zewnętrzna</i>	8
6.	<i>Symulacje</i>	9
6.1	Scenariusz I	9
6.2	Scenariusz II	9
6.3	Scenariusz III	9
6.4	Scenariusz IV	9
6.5	Scenariusz V	9
7.	<i>Rezultaty</i>	10
8.	<i>Analiza wyników</i>	11

<i>9. Podsumowanie</i>	12
<i>Dodatek</i>	14
<i>A. Dodatek A</i>	15
<i>B. Dodatek B</i>	16
B.1 Wstawianie rysunków	16
B.2 Wstawianie tabel	16
<i>C. Kwestie edytorskie</i>	18

Spis rysunków

B.1 Logo Wydziału Inżynierii Biomedycznej.	17
--	----

Spis tabel

B.1 Opis nad tabelką.	17
-------------------------------	----

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- α).

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

Nowotworem określa się nieprawidłowe komórki w organizmie, których wzrost odbywa się w sposób niekontrolowany [1–3]. W zdrowym organizmie występuje równowaga pomiędzy tempem podziałów komórkowych a ich utratą. W przypadku nowotworu ginie mniej komórek niż przybywa [4]. W efekcie ich spontanicznego mnożenia się struktura, która się z nich składa zaczyna niszczyć narząd, w którym wystąpił proces nowotworowy. Niektóre z tych komórek mogą oderwać się od pozostałych, przedostać do naczyń krwionośnych i limfatycznych, a w konsekwencji dawać przerzuty do innych narządów [2]. Powstawanie nowotworu wiąże się z wieloma zmianami materiału genetycznego. Rozpoczęcie tego procesu zależy zarówno od wagi, jak i miejsca, w którym dana zmiana wystąpiła. Warto zwrócić uwagę na zmiany systemów naprawy DNA oraz systemów regulujących podstawowe procesy komórek (na przykład wzrost, różnicowanie, apoptozę). Na skutek zmian systemów naprawczych dochodzi do szybkiej i dużej niestabilności genomu, natomiast w przypadku zmian w systemach regulujących proces zaburzenia homeostazy komórki jest powolny, a niestabilność narasta stopniowo. Choroby nowotworowe w większości rozwijają się zgodnie z powolnym mechanizmem, dlatego od pojawienia się początkowej zmiany do klinicznego wykrycia guza mija zazwyczaj wiele lat [4].

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- α)

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 α .
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] Anna Jankowiak Medicus-3 "Nowotwory i ich profilaktyka"
- [4] Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie "podstawy onkologii klinicznej" Redaktor naukowy dr n. med. janusz Meder Warszawa 2011 r.
- [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`

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

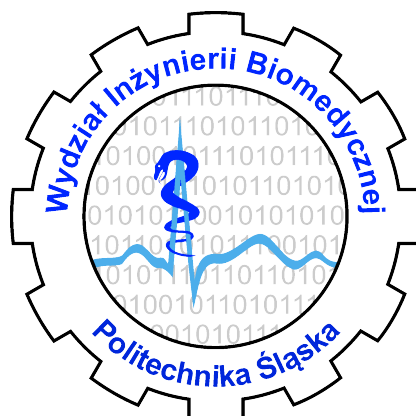
B.1 Wstawianie rysunków

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! Pisząc 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.