



## Załącznik 3 - Autoreferat

Dr Jan Poleszczuk  
Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcza  
Polskiej Akademii Nauk  
Zakład IV Modelowania i Wspomagania Funkcji Narządów Wewnętrznych  
Pracownia Modelowania Matematycznego Procesów Fizjologicznych

Warszawa, kwiecień 2019 r.

## Spis treści

1. Imię i nazwisko .....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe .....	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych .....	3
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789).....	4
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego .....	4
4.2 Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: .....	4
4.2 Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania .....	5
4.2.1 Wstęp .....	5
4.2.2 Modelowanie matematyczne ewolucji macierzystych komórek nowotworu [Art. 1]7	
4.2.3 Oparte o model matematyczny badania nad plastycznością komórek macierzystych nowotworu i jej rolę w efektywności radioterapii [Art. 2] .....	9
4.2.4 Modelowanie matematycznie nielokalnych efektów radioterapii w przypadku nowotworów rozsianych [Art. 3].....	12
4.2.5 Potencjalne kliniczne wykorzystanie synergii pomiędzy układem odpornościowym i radioterapią [Art. 4] .....	14
4.2.6 Oparte na modelowaniu matematycznym badania nad rolą układu odpornościowego w przypadku nowotworów rozsianych [Art. 5].....	16
4.2.7 Modelowanie wpływu immunoterapii na wzrost nowotworu [Art. 6].....	18
4.2.8 Oparte o model matematyczny szybkie testowanie kombinacyjnych terapii przeciwnowotworowych [Art. 7].....	20
4.3 Podsumowanie .....	22
5. Pozostałe osiągnięcia .....	23
5.1 Osiągnięcia naukowe .....	23
5.2 Osiągnięcia edukacyjne .....	25
<b>Bibliografia .....</b>	<b>25</b>

1. Imię i nazwisko

Jan Poleszczuk

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- **Stopień doktora nauk matematycznych w zakresie matematyki (specjalność: matematyka stosowana)**, Uniwersytet Warszawski, Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki, **Grudzień 2015**  
Tytuł rozprawy: *“Exploring potential tumor growth modulating mechanisms in cells having different status of TP53 gene”* (promotor: Dr hab. Urszula Foryś; kopromotor: Dr hab. n. med. Maria Wideł; recenzenci: Prof. dr hab. inż. Andrzej Świerniak, Prof. dr hab. Bogdan Lesyng)
- **Stopień doktora nauk technicznych w zakresie biocybernetyki i inżynierii biomedycznej (specjalność: biologia systemów)**, Politechnika Śląska, Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki, **Luty 2014**  
Tytuł rozprawy: *“Modelowanie odpowiedzi komórek nowotworowych na stres indukowany terapią”* (promotor: Dr hab. n. med. Maria Wideł; kopromotor: Dr hab. Urszula Foryś; recenzenci: Prof. dr hab. Tomasz Lipniacki, Dr hab. Jarosław Śmieja)
- **Magister matematyki (specjalność: metody matematyczne w biologii i naukach społecznych)**, Uniwersytet Warszawski, Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki, **Czerwiec 2010**  
Tytuł rozprawy: *“Modelowanie procesu angiogenezy nowotworowej i terapii antyangiogennej na podstawie modelu Hahnfeldta i in.”*

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

lipiec 2014 – obecnie	Adiunkt, Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, Polska.
październik 2014 – październik 2016	Staż podoktorski w H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Department of Integrated Mathematical Oncology, Tampa, Floryda, Stany Zjednoczone.
lutym 2013 – lipiec 2014	Matematyk w Instytucie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, Polska.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789)

#### 4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

### **Modelowanie matematyczne w badaniach nad ewolucją i leczeniem choroby nowotworowej przy pomocy radio i immunoterapii**

#### 4.2 Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe:

- [Art. 1] **Poleszczuk J**, Hahnfeldt P, Enderling H, Evolution and phenotypic selection of cancer stem cells, PLoS Computational Biology, 2015 11(3):e1004025, doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004025  
IF 4.587; 45 pkt. MNiSW; 25 cytowań
- [Art. 2] **Poleszczuk J**, Enderling H, Cancer Stem Cell Plasticity as Tumor Growth Promoter and Catalyst of Population Collapse, Stem Cells International, 2016, Article ID 3923527, doi.org/10.1155/2016/3923527  
IF 3.540; 20 pkt. MNiSW; 9 cytowań
- [Art. 3] **Poleszczuk J**, Luddy KA, Prokopiou S, Robetson-Tessi M, Moros E, Fishman M, Djeu JY, Finkelstein SE, Enderling H, Abscopal Benefits of Localized Radiotherapy Depend on Activated T-cell Trafficking and Distribution between Metastatic Lesions, Cancer Research, 2016 76(5): 1009-1018, doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1423  
IF 9.122; 45 pkt. MNiSW; 28 cytowań
- [Art. 4] **Poleszczuk J**, Luddy K, Chen L, Lee JK, Harrison LB, Czerniecki BJ, Soliman H, Enderling H, Neoadjuvant radiotherapy of early-stage breast cancer and long-term disease-free survival, Breast Cancer Research, 2017 19(75), doi.org/10.1186/s13058-017-0870-1  
IF 6.142; 40 pkt. MNiSW; 9 cytowań
- [Art. 5] Walker R, **Poleszczuk J**, Pilon-Thomas S, Kim S, Anderson ARA, Czerniecki BJ, Harrison LB, Moros EG, Enderling H, Immune interconnectivity of anatomically distant tumors as a potential mediator of systemic responses to local therapy, Scientific Reports, 2018 8(1): 9474, doi.org/10.1038/s41598-018-27718-1  
IF 4.122; 40 pkt. MNiSW; 2 cytowania
- [Art. 6] Kather JN, **Poleszczuk J**, Suarez-Carmona M, Krisam J, Charoentong P, Valous NA, Weis CA, Tavernar L, Leiss F, Herpel E, Klupp F, Ulrich A, Schneider M, Marx A, Jäger D, Halama N, In silico modeling of immunotherapy and stroma-targeting therapies in human colorectal cancer, Cancer Research, 2017 77(22): 6442-6452, doi.org/10.1158/0008-

5472.CAN-17-2006

IF 9.130; 45 pkt. MNiSW; 11 cytowań

[Art. 7] Kather JN, Charoentong P, Suarez-Carmona M, Herpel E, Klupp F, Ulrich A, Schneider M, Zoernig I, Luedde T, Jaeger D, **Poleszczuk J**, Halama N, High-throughput screening of combinatorial immunotherapies with patient-specific in silico models of metastatic colorectal cancer, *Cancer Research*, 2018 78(17): 5155-5163, doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1126  
IF 9.130; 45 pkt. MNiSW; 2 cytowania

Szczegółowy opis mojego wkładu w powstanie powyższych publikacji znajduje się w Załączniku 5 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego.

#### *4.2 Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania*

Proponowane osiągnięcie habilitacyjne składa się z 7 tematycznie powiązanych artykułów opublikowanych w czasopismach indeksowanych w Journal Citation Reports (JCR) (szczegółowe informacje na temat mojego wkładu w te prace znajdują się w Załączniku 5 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego).

Całkowity Impact Factor prac składających się na osiągnięcie habilitacyjne wynosi 45,773. Łączna liczba punktów przyznanych za te prace przez polskie Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 280, a ich łączna liczba cytowań wynosi 86 (wg. bazy Web of Science).

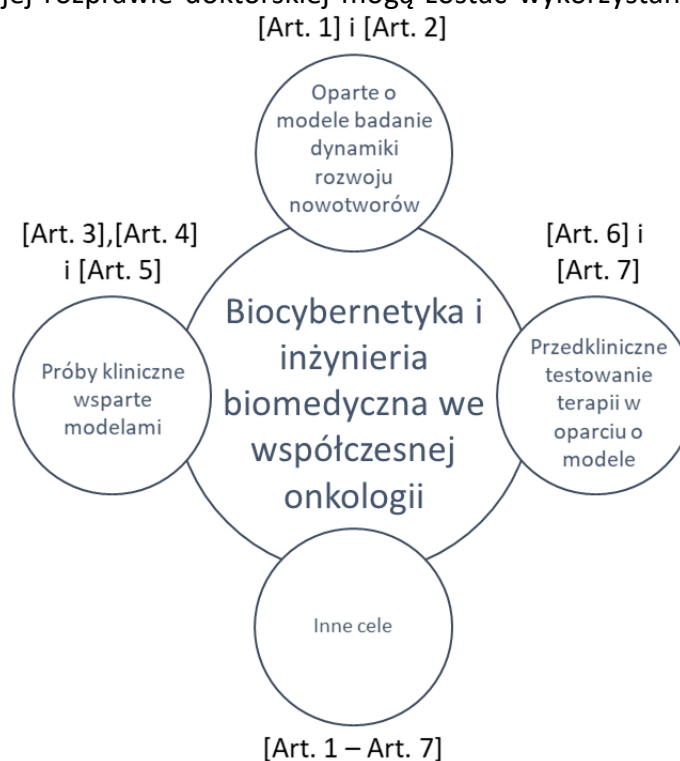
##### *4.2.1 Wstęp*

Metody matematyczne i narzędzia biologii systemów oparte na podejściu inżynierskim można wykorzystać do rozwiązania niektórych problemów współczesnej onkologii. Fakt ten został rozpoznany przez środowiska naukowe i medyczne poprzez stworzenie oddzielnej ścieżki badań roboczo nazwanej „matematyką onkologiczną” (1). Jej ideą jest m.in. tworzenie modeli matematycznych dwóch typów: 1) takich, które można wykorzystywać do testowania założeń i protokołów badań klinicznych jeszcze przed ich rozpoczęciem oraz 2) takich, które mogą pomóc przewidzieć reakcję pacjenta na zastosowane leczenie. Pierwszy z wyżej wymienionych typów modeli można porównać do wirtualnych testów zderzeniowych, które są obecnie wykonywane przez przemysł samochodowy jeszcze przed zbudowaniem pierwszego prototypu. Drugi typ modeli można porównać do tzw. „modeli spaghetti”, które są wykorzystywane do przewidywania ścieżek huraganów. Zarysowana powyżej idea nie może być jednak zrealizowana bez naszego dokładnego, opartego o modele matematyczne zrozumienia ewolucji i mechanizmów regulujących wzrost guza oraz jego odpowiedzi na zastosowane leczenie. Modele matematyczne są również potrzebne aby szukać nowych podejść terapeutycznych, jak również przewidzieć złożoną odpowiedź nowotworu na już stosowane terapie.

Od samego początku mojej działalności naukowej skupiałem się na opracowywaniu modeli matematycznych opisujących różne aspekty rozwoju nowotworu i jego odpowiedzi na

leczenie. Celem moich prac zawsze było budowanie podwalin dla onkologii matematycznej, a co za tym idzie narzędzi biologii systemów będącej podobszarem biocybernetyki i inżynierii biomedycznej. W mojej rozprawie doktorskiej w dziedzinie biocybernetyki i inżynierii biomedycznej podjąłem się opracowania modeli matematycznych, które pozwoliłyby wyjaśnić pewne aspekty tzw. popromiennego efektu sąsiedztwa (ang. *radiation induced bystander effects*) (2,3). Efekt ten odnosi się do sytuacji, w której dochodzi do wywołania zmian biologicznych w komórkach, które nie były bezpośrednio narażone na promieniowanie jonizujące, a podlegały jedynie sygnałom uwalnianym przez napromienione sąsiednie komórki. Zidentyfikowano kilka międzykomórkowych i wewnątrzkomórkowych cząsteczek sygnałowych związanych z efektem sąsiedztwa, ale mechanizmy za nim stojące nie zostały jeszcze całkowicie wyjaśnione. W pracy doktorskiej zintegrowałem dane eksperymentalne z modelami matematycznymi, aby zaproponować nowe wyjaśnienie mechanizmów rządzących popromiennymi efektami sąsiedztwa. Pokazałem, że ww. efekty zależą od obecności wyindukowanych promieniowaniem jonizującym komórek w stanie senescencji, które wydzielają do otoczenia różne substancje zarówno promujące podział komórkowy jak i uszkodzające DNA. Symulacje opracowanego w pracy modelu matematycznego pozwoliły po raz pierwszy wyjaśnić już opublikowane wyniki eksperymentalne pokazujące różne nietrywialne typy popromiennego efektu sąsiedztwa. W przyszłości wyniki przedstawione w mojej rozprawie doktorskiej mogą zostać wykorzystane w klinice, np. w celu opracowania bardziej skutecznych i bardziej zindywidualizowanych protokołów radioterapii.

Po uzyskaniu stopnia doktora kontynuowałem prace nad opracowywaniem modeli matematycznych opisujących wzrost nowotworu i jego odpowiedź na różne terapie. W pierwszej kolejności skupiłem się na badaniu dynamiki wzrostu nowotworu przy założeniu występowania częstych i losowych mutacji na poziomie cech fenotypowych macierzystych komórek nowotworu [Art. 1]. Następnie rozwinąłem zaproponowany model o tzw. plastyczność komórkową, czyli zjawisko, w którym komórki nowotworowe mogą spontanicznie zmieniać swój fenotyp [Art. 2]. W



**Rysunek 1.** Wybrane problemy onkologii, które można próbować rozwiązać wykorzystując narzędzia biocybernetyki i inżynierii biomedycznej, wraz z przypisaniem do nich artykułów wymienionych jako osiągnięcie habilitacyjne.

[Art. 3] opracowałem z kolei model matematyczny pozwalający na dokładne zbadanie złożonych interakcji pomiędzy rozsiałym nowotworem i układem odpornościowym (zarówno w przypadku braku leczenia, jak i po zastosowaniu promieniowania oraz immunoterapii). Dowody empiryczne na niektóre z wniosków wynikających z badań przeprowadzonych w [Art. 3] zostały przedstawione w [Art. 4], w którym przeanalizowałem dużą publicznie dostępną bazę danych pod kątem porównania wyników dwóch różnych schematów leczenia, tj. promieniowania przed i po operacyjnym usunięciu guza. W kolejnym badaniu przedstawionym w [Art. 5], wcześniej opracowany model interakcji pomiędzy układem odpornościowym i rozsiałym nowotworem został rozszerzony o radioterapię w celu dokładniejszego zbadania, w jaki sposób wyniki terapii zależą od wyboru konkretnego przerzutu do leczenia. W dwóch ostatnich artykułach wymienionych w osiągnięciu habilitacyjnym ([Art. 6] i [Art. 7]) model opracowany w [Art. 1] został znacznie rozszerzony o opis matematyczny układu odpornościowego w celu zbadania wpływu różnych możliwych podejść terapeutycznych.

Wszystkie wyżej wymienione prace składające się na proponowane osiągnięcie habilitacyjne zawierają się w zakresie biocybernetyki i inżynierii biomedycznej (Rysunek 1) i mogą znaleźć w przyszłości zastosowanie kliniczne. Kolejne podrozdziały poświęcone są dokładniejszemu przedstawieniu wyników zawartych w poszczególnych artykułach.

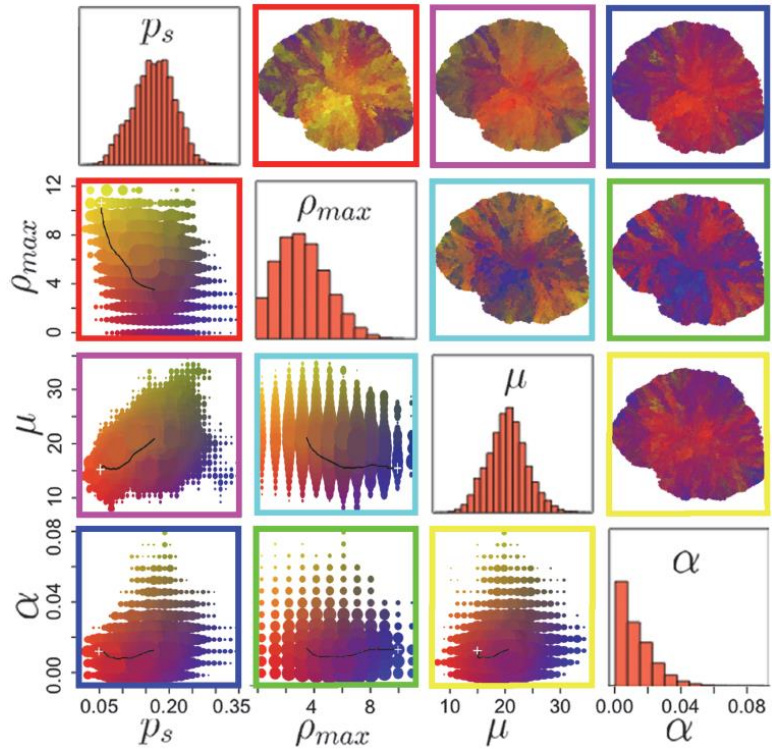
#### 4.2.2 Modelowanie matematyczne ewolucji macierzystych komórek nowotworu [Art. 1]

Zgodnie z hipotezą komórek macierzystych, wzrost guza jest zależny od obecności tzw. macierzystych komórek nowotworu. W [Art. 1] opracowaliśmy model agentowy, który opisuje populacje dwóch typów komórek: 1) macierzyste komórki nowotworu (MKN) i 2) normalne komórki nowotworowe (KN). W tego typu modelach zakłada się zwykle, że każda komórka zajmuje jedno miejsce w przestrzeni podzielonej na jednakowe kwadratowe pola. W każdym dyskretnym kroku czasowym komórka może przemieścić się do wolnego sąsiedniego pola (z prawdopodobieństwem  $\mu \times \Delta t$ , gdzie  $\Delta t$  to długość kroku czasowego) lub podzielić się i umieścić komórkę potomną w swoim bezpośrednim sąsiedztwie (z prawdopodobieństwem  $\rho_{div}$ ). Rozważamy również możliwość spontanicznej śmierci KN (z prawdopodobieństwem  $\alpha$ ), po której komórka jest natychmiast usuwana z systemu. Ponadto, normalne komórki nowotworowe mają ograniczoną liczbę podziałów  $\rho_{max}$ , tzn. po narodzinach każda KN jest wyposażona w parametr opisujący limit możliwych podziałów, które może jeszcze przeprowadzić (początkowa wartość  $\rho_{max}$ ), którego wartość jest następnie zmniejszana po każdym skutecznym podziale. Normalna komórka nowotworowa jest natychmiast usuwana z systemu, w przypadku gdy podejmuje próbę podziału przy wyczerpanym ww. limicie. W przeciwieństwie do KN komórki macierzyste nowotworu mają nieograniczoną zdolność do podziału i mogą go przeprowadzić w tzw. sposób symetryczny (z prawdopodobieństwem  $p_s$ ) i asymetryczny (z prawdopodobieństwem  $1-p_s$ ), aby wytworzyć odpowiednio MKN i KN. W modelu wprowadziliśmy również możliwość wystąpienia losowych mutacji w fenotypie MKN, tj. przy każdym podziale, wartości parametrów  $p_s$ ,  $\rho_{max}$  (jego wartość przekazywana jest potomnej KN w przypadku asymetrycznego podziału),  $\mu$  i  $\alpha$  mogą być modyfikowane w losowym kierunku. Celem prac było ocenienie jaki wpływ na dynamikę wzrostu

nowotworu mają mutację oraz to, które cechy fenotypowe komórek nowotworowych są kluczowe dla agresywnego wzrostu guza.

Na potrzeby badań przeprowadziliśmy setki niezależnych symulacji modelu i na ich podstawie przeanalizowaliśmy dynamikę wzrostu nowotworu. Wybraliśmy także największy guz, który powstał w trakcie symulacji i przeprowadziliśmy analizę jego heterogeniczności (Rysunek 2).

**Rysunek 2.** Analiza heterogeniczności największego guza, który powstał w trakcie symulacji. Częstotliwość występowania poszczególnych par parametrów oraz ich rozkład przestrzenny zakodowany kolorystycznie są przedstawione odpowiednio poniżej i powyżej przekątnej. Histogramy przedstawiające rozkład parametrów występujących w guzie są przedstawione na przekątnej. Na podstawie rysunku z [Art. 1].



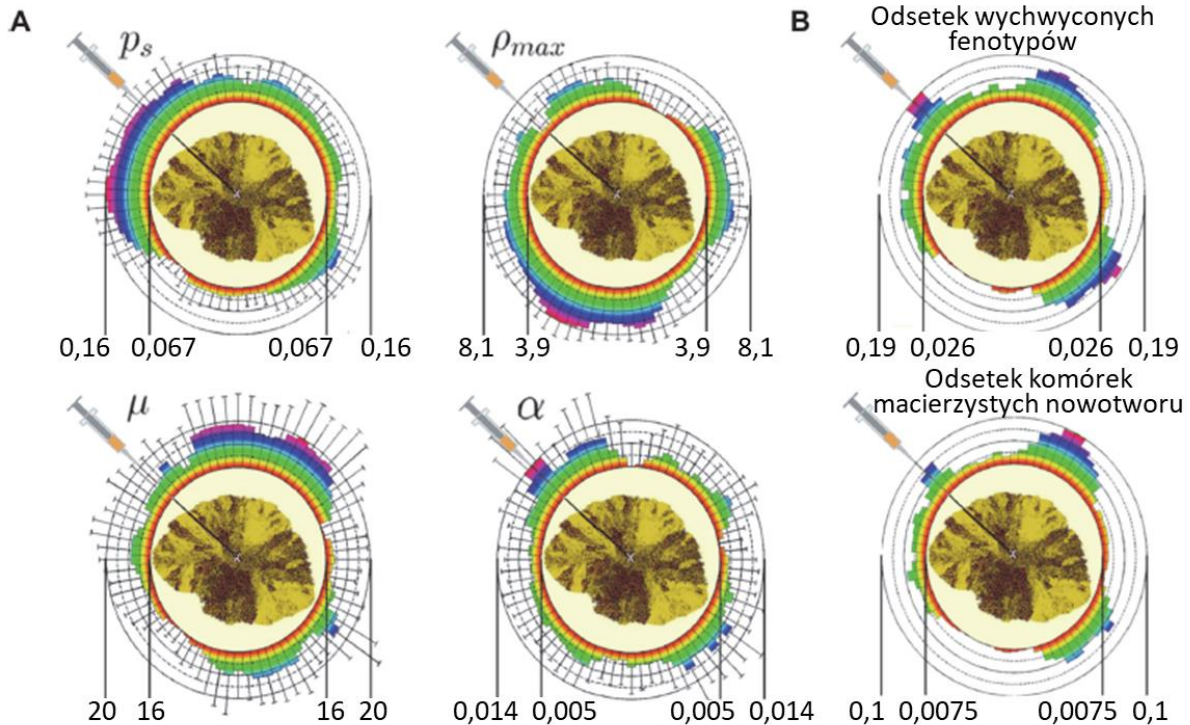
W pracy zbadaliśmy ponadto jak reprezentatywna dla całego nowotworu jest pojedyncza biopsja pobrana igłą wprowadzoną od obrzeża guza do jego rdzenia. W tym celu zbieraliśmy komórki z największego zasymulowanego guza symulując wkłucie igły pod różnymi kątami w odstępach 5 stopni i obliczaliśmy średnią oraz odchylenie standardowe poszczególnych parametrów komórkowych występujących w zebranej próbce (Rysunek 3). W dodatku, w pracy zbadaliśmy jak różna może być dynamika wzrostu guza poprzez przeprowadzanie symulacji startujących od populacji komórkowych zebranych dla różnych kątów wprowadzenia igły do biopsji.

Najważniejsze rezultaty wynikające z artykułu [Art. 1] to:

- Modelowanie matematyczne może być wykorzystane do badania dynamiki wzrostu i ewolucji nowotworu.
- Częste mutacje w fenotypie komórek macierzystych nowotworu mogą prowadzić do powstania agresywnie rosnących nowotworów charakteryzujących się dużą niejednorodnością.



- Maksymalna liczba możliwych podziałów komórek nowotworowych jest najsilniejszym modulatorem wzrostu guza. To sugeruje, że można szukać nowych leków nieintuicyjnie modulujących możliwości proliferacyjne komórek nowotworowych.
- Symulacje zaproponowanego modelu sugerują, że komórki zebrane w biopsjach ukazują mniej niż 10% fenotypowej różnorodności całej populacji komórkowej nowotworu.
- Zwiększenie pokrycia różnorodności fenotypowej populacji komórek nowotworu nie może być w prosty sposób osiągnięte poprzez wykonanie kilku biopsji pod różnymi kątami.



**Rysunek 3.** Histogramy otaczające guz pokazują zależną od kąta biopsji średnią i odchylenie standardowe (A) różnych cech komórkowych oraz (B) frakcję wychwyconych fenotypów i komórek macierzystych raka. Na podstawie rysunku z [Art. 1].

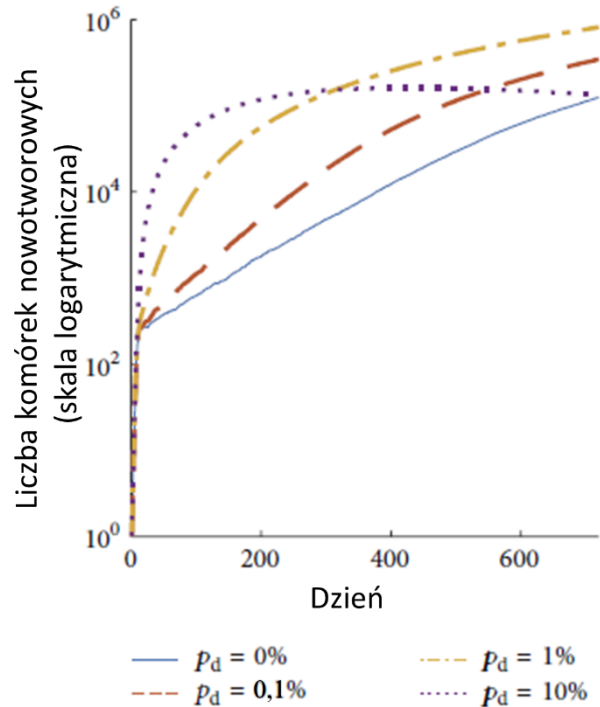
#### 4.2.3 *Oparte o model matematyczny badania nad plastycznością komórek macierzystych nowotworu i jej rolę w efektywności radioterapii [Art. 2]*

Najnowsze odkrycia eksperymentalne sugerują, że fenotyp komórek macierzystych raka jest jedynie stanem przejściowym, który komórka może spontanicznie przyjąć i następnie utracić. Nie jest jednak jasne jaki jest wpływ takiej plastyczności komórek macierzystych na charakterystykę wzrostu guza.

W celu zbadania wpływu plastyczności komórek na dynamikę wzrostu guza, w [Art. 2] rozszerzyliśmy wcześniej zaproponowany model [Art. 1] o plastyczność komórkową zdefiniowaną jako spontaniczne przejście pomiędzy fenotypem macierzystej i normalnej komórki nowotworu. Założyliśmy, że gdy normalna komórka nowotworowa (KN) przyjmuje fenotyp macierzystej

komórki nowotworu (MKN) to zostaje wyposażona w obecny potencjał do proliferacji, który zostanie następnie przekazany komórkom potomnym. Innymi słowy, jeśli początkowa pojedyncza MKN przyjmie fenotyp KN i wykona jeden podział, to każda nowa MKN, która powstanie na skutek plastyczności, będzie miała mniejszą wartość parametru  $\rho_{max}$  (patrz poprzedni podrozdział).

W pracy przeprowadziliśmy setki niezależnych symulacji wzrostu guza dla różnych prawdopodobieństw plastycznej zmiany fenotypu komórki (założyliśmy, że zmiana MKN na KN, jak i KN na MKN są równie prawdopodobne z prawdopodobieństwem  $p_d$ ). Zaobserwowaliśmy, że początkowy wzrost guza jest znacznie szybszy, gdy dopuszczamy plastyczność komórek, ale dla większych prawdopodobieństw plastyczności wzrost guza zostaje zatrzymany (Rysunek 4). Ta obserwacja zmotywowała nas do przeprowadzenia bardziej szczegółowej analizy zaproponowanego modelu, doprowadzając do sformułowania równania opisującego dolną granicę prawdopodobieństwa, że nowotwór ulegnie spontanicznej remisji (wszystkie komórki umrą); równanie (A) w [Art. 2]). Wynik został uzyskany po zauważeniu, że rozważany problem można zredukować do odpowiedniego rodzaju błędzenia losowego. Z wyprowadzonego równania jasno wynika, że dla parametrów używanych w symulacjach każdy z guzów ulegnie remisji dla prawdopodobieństwa plastyczności  $p_d$  powyżej 9,1%. To wyjaśnia tym samym obserwację przedstawioną na Rysunku 4.

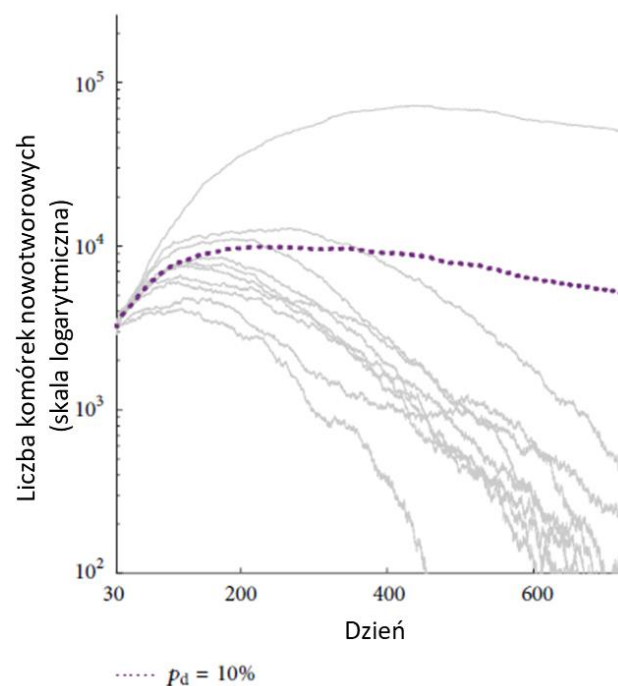


**Rysunek 4.** Średnia liczba komórek nowotworowych w czasie dla guza bez uwzględnionej plastyczności ( $p_d = 0\%$ , niebieska krzywa) oraz z prawdopodobieństwem plastyczności na poziomie 0,1% (czerwona przerywana krzywa), 1% (żółta przerywana krzywa) i 10% (fioletowa kropkowana krzywa). Pokazane są średnie ze 100 niezależnych symulacji. Na podstawie rysunku z [Art. 2].

W pracy przeanalizowano także cechy morfologiczne guza i jego inwazyjność (potencjał przerzutowy) dla różnych wartości prawdopodobieństw plastyczności. Inwazyjność zdefiniowano jako czas potrzebny do zasiedlenia ostatniej pustej studzienki na wirtualnej 5-studzienkowej płycie hodowlanej z wąskimi połączeniami między poszczególnymi elementami, w przypadku gdy symulacje nowotworu startują od jednej komórki macierzystej nowotworu położonej w pierwszej studzienki. Również i w tym przypadku, wyniki symulacji modelu sugerują, że istnieje optymalna wartość prawdopodobieństwa plastyczności, dla której guz osiąga maksymalną prędkość inwazji.

Model został również rozszerzony o modelowanie efektów radioterapii. W tym celu wprowadzona została, zależna od dawki, funkcja opisująca prawdopodobieństwo, że komórka przeżyje napromienianie (komórki zabite przez promieniowanie zostają natychmiast usunięte). Symulacje pokazały, że nowotwór bez zjawiska plastyczności ( $p_d = 0\%$ ) najlepiej odpowiada na zastosowanie standardowego protokołu radioterapii (30 dawek 2 Gy podawane raz dziennie), tj. dochodzi do większej redukcji całkowitej liczby komórek nowotworowych niż w przypadku nowotworów z uwzględnioną plastycznością. Jednak jego początkowe tempo wzrostu po zakończeniu terapii (część komórek przeżywa leczenie) jest większe niż w przypadku gdy występuje nawet niewielka plastyczność komórek. Co ciekawe, dla większych prawdopodobieństw plastyczności, po przejściowej fazie wzrostu, prawie wszystkie symulowane guzy ulegają całkowitej remisji w ciągu dwóch lat (Rysunek 5).

**Rysunek 5.** Dziesięć różnych przewidywanych przez model trajektorii wzrostu guza (szare linie ciągłe) dla 10% prawdopodobieństwa plastyczności ( $p_d$ ). Przedstawione symulacje rozpoczynają się od momentu, w którym podana została ostatnia dawka radioterapii. Fioletowa przerywana linia pokazuje średnią liczbę komórek. Na podstawie rysunku z [Art. 2].



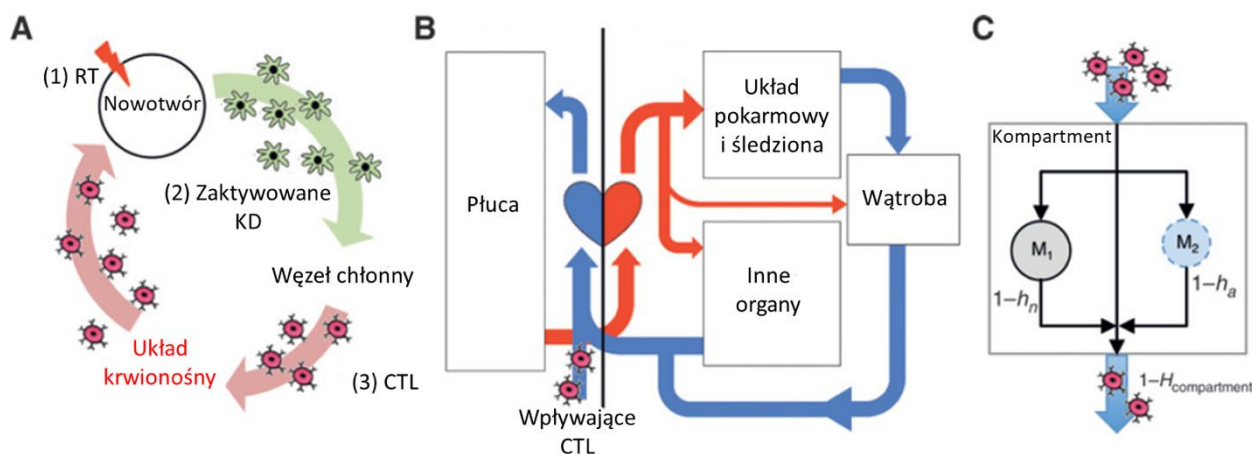
Najważniejsze rezultaty wynikające z artykułu [Art. 2] to:

- Modelowanie matematyczne może pomóc zrozumieć jaki wpływ na dynamikę wzrostu guza i jego odpowiedź na radioterapię ma plastyczność komórek.
- Symulacje modelu sugerują, że stosunkowo niski poziom plastyczności komórkowej może znacznie zwiększyć szybkość wzrostu i inwazji guza.
- Wysoka plastyczność komórek prowadzi do stopniowego zaniku komórek macierzystych nowotworu, prowadząc w dłuższym horyzoncie czasowym do remisji nowotworu. Wynik ten wskazuje na możliwość szukania nowych terapii skoncentrowanych na zwiększeniu plastyczności w populacji komórek nowotworowych.
- Radioterapia zastosowana na nowotworach charakteryzujących się wysoką plastycznością komórek przyspiesza moment ich całkowitej remisji.

#### 4.2.4 Modelowanie matematycznie nielokalnych efektów radioterapii w przypadku nowotworów rozszianych [Art. 3]

Radioterapia, która jest stosowana u ponad 50% pacjentów z nowotworami, może nie tylko bezpośrednio przyspieszyć remisję nowotworu, jak zostało wykazane w [Art. 2], ale ma wiele interesujących nielokalnych efektów. Najbardziej fascynująca jest klinicznie obserwowana regresja ognisk przerzutowych nowotworu po napromienianiu tylko jednej ze zmian (niekoniecznie ogniska pierwotnego), czyli tzw. efekt abskopalny (ang. *abscopal effect*). Tego typu odpowiedź na promieniowanie zaobserwowano w wielu różnych typach nowotworów, zarówno z dodatkowo podawaną immunoterapią lub bez niej. Nie jest jednak do końca jasne, dlaczego tylko niektórzy pacjenci z rozszianymi nowotworami odpowiadają na radioterapię w ten sposób. W [Art. 3] podjęliśmy próbę stworzenia modelu matematycznego, który pozwoliłby wyjaśnić pewne aspekty efektu abskopalnego i mógłby pomóc projektować przyszłe badania kliniczne skupiające się na jego wywołaniu. Na podstawie pracy [Art. 3] powstało zgłoszenie patentowe, które zostało pozytywnie rozpatrzone w Stanach Zjednoczonych (Pat. US 9 990 715 B2).

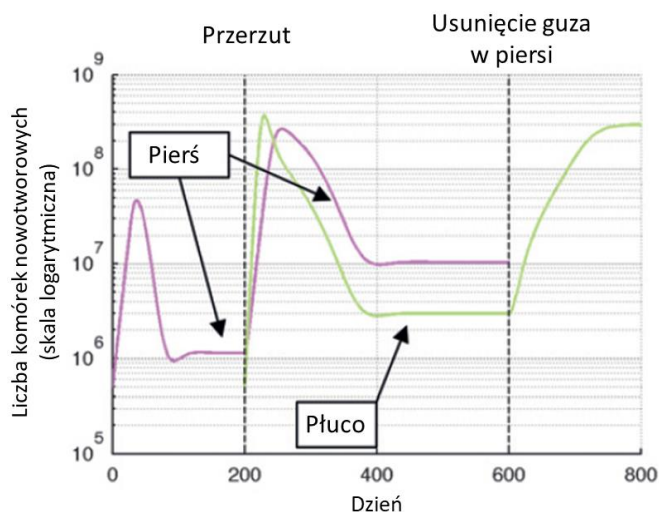
Obecnie wiemy, że występowanie efektu abskopalnego jest zależne od działania układu odpornościowego, tj. promieniowanie w odpowiednich dawkach wywołuje tzw. immunogeny typ śmierci komórkowej, który zwiększa rozpoznawanie antygenów nowotworowych przez komórki prezentujące antygen (głównie komórki dendrytyczne, KD). KD zbierają informacje o celach do zwalczania i transportują je do węzła chłonnego drenującego nowotwór w celu aktywacji limfocytów T. Po aktywacji w węzle chłonnym limfocyty T przemieszczają się przez układ limfatyczny by dotrzeć do krwi i przemieszczać się w układzie krążenia aż do momentu



**Rysunek 6.** Schematyczne przedstawienie propagacji odpowiedzi odpornościowej po miejscowym napromienianiu nowotworu. (A) Radioterapia (RT) indukuje immunogeny typ śmierci komórkowej, który aktywuje komórki dendrytyczne (KD). KD przemieszczają się do węzła chłonnego drenującego nowotwór, aby aktywować cytotoksyczne limfocyty T (CTL), które następnie trafiają do krwi i po skutecznej ekstrawazacji do tkanki atakują ogniska przerzutowe. (B) Schemat rozważanego modelu kompartmentowego opisującego poruszanie się limfocytów T w układzie krwionośnym. (C) W każdym kompartmentie CTL ma możliwość ekstrawazacji do tkanki w okolicach jednego z przerzutów ( $M_i$ ). Na podstawie rysunku z [Art. 3].

ekstrawazacji (opuszczenia krwiobiegu) w tkance nowotworowej (Rysunek 6A). Aby ilościowo opisać ruch limfocytów T we krwi, zaproponowaliśmy model, który rozróżnia cztery główne kompartmenty: płuca; układ pokarmowy i śledziona; wątroba; pozostałe narządy w krążeniu ogólnoustrojowym, takie jak piersi lub nerki, patrz Rysunek 6B. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy kompartmentami określiliśmy na podstawie fizjologicznych wartości przepływu krwi docierającego do poszczególnych organów. Badania eksperymentalne wykazały, że limfocyty T są programowane podczas procesu aktywacji w węzle chłonny w celu ekspresji cząsteczek naprowadzających, które sprzyjają ekstrawazacji w tkance, w której doszło do ich aktywacji. W związku z tym, przyjęliśmy w modelu większe prawdopodobieństwo ekstrawazacji, gdy aktywowany limfocyt T przemieszcza się przez tkankę, w której został aktywowany (prawdopodobieństwo  $h_a$ ) niż w innych lokalizacjach (prawdopodobieństwo  $h_n$ ); Rysunek 6C. Po wyrażeniu opisanego powyżej modelu w języku łańcuchów Markowa wyprowadziliśmy analityczne wyrażenia na prawdopodobieństwa, że po aktywacji w węzle chłonny drenującym nowotwór  $i$ -ty limfocyt T zaatakuje nowotwór  $j$ -ty. Na ich podstawie zaproponowaliśmy tzw. wskaźnik immunogenności przerzutu wyrażony przy wykorzystaniu wartości entropii rozkładu opisującego redystrybucję limfocytów T, które są przez niego aktywowane, oraz jego względnej objętości. Dla zilustrowania własności wyprowadzonych równań rozważyliśmy w [Art. 3] konkretny przykład, tj. wirtualnego pacjenta z trzema guzami o różnych objętościach: w płucu (270 ml), wątrobie (220 ml) i piersi (113 ml). Obliczony dla tego przypadku rozkład redystrybucji limfocytów oraz współczynnik immunogenności sugeruje, że zastosowanie radioterapii do guza piersi, chociaż jest najmniejszym z trzech przerzutów, może mieć największą szansę na wywołanie efektu abskopalnego.

W pracy zaproponowaliśmy również model matematyczny opisujący ilościowo wzrost guzów przerzutowych w czasie i uwzględniający wyprowadzone wzory na rozkład redystrybucji limfocytów cytotoksycznych. Co ciekawe, symulacje modelu wykazały, że powstanie nowych ognisk przerzutowych może przyspieszyć wzrost guza pierwotnego, a późniejsze chirurgiczne usunięcie guza pierwotnego może sprzyjać szybkiemu rozwojowi wcześniej istniejących zmian przerzutowych (Rysunek 7).



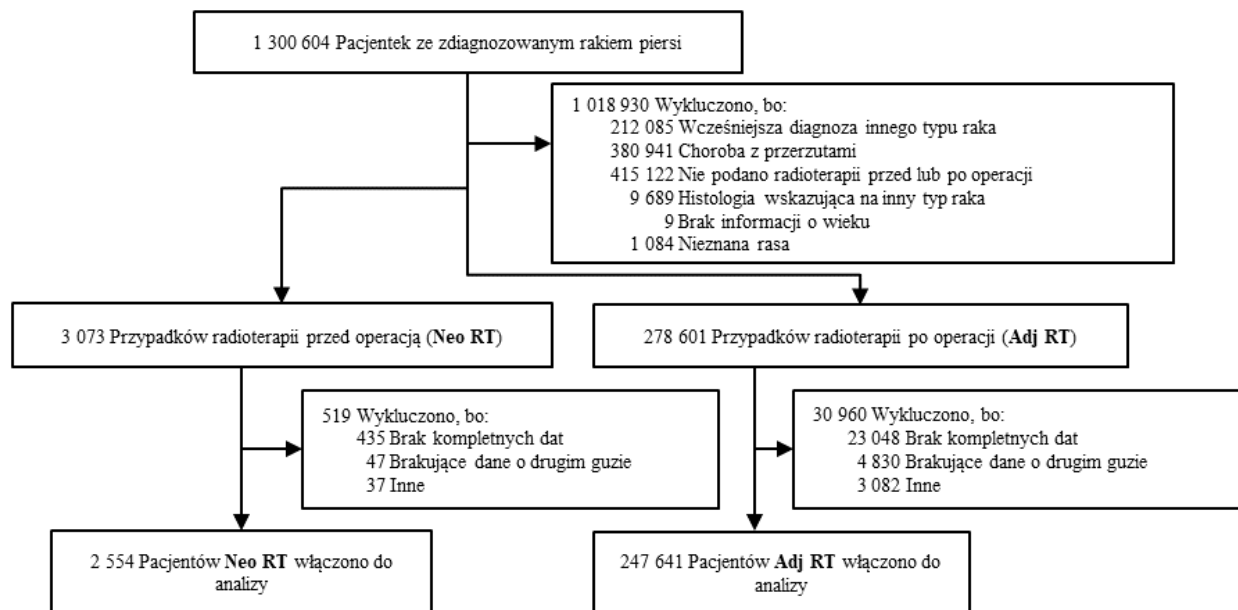
**Rysunek 7.** Symulacje modelu pokazujące rozwój rozlanego nowotworu. Pokazano wzrost pierwotnego guza w piersi przed i po powstaniu ogniska przerzutowego w płucu oraz przed i po jego chirurgicznym usunięciu. Na podstawie rysunku z [Art. 3].

Najważniejsze rezultaty wynikające z artykułu [Art. 3] to:

- Modelowanie matematyczne pozwala wyjaśnić pewne aspekty efektu abskopalnego i może pomóc projektować przyszłe badania kliniczne skupiające się na jego wywołaniu.
- Model sugeruje, że szansa na wywołanie efektu abskopalnego zależy, przynajmniej częściowo, od tego, które ognisko przerzutowe zostanie wybrane do zastosowania radioterapii (lub innej terapii indukującej immunologiczny typ śmierci komórkowej).
- Informacja o samym rozmiarze ogniska przerzutowego nie jest wystarczająca, aby przewidzieć jak duża jest szansa na wywołanie efektu abskopalnego po zastosowaniu do niego terapii miejscowej.

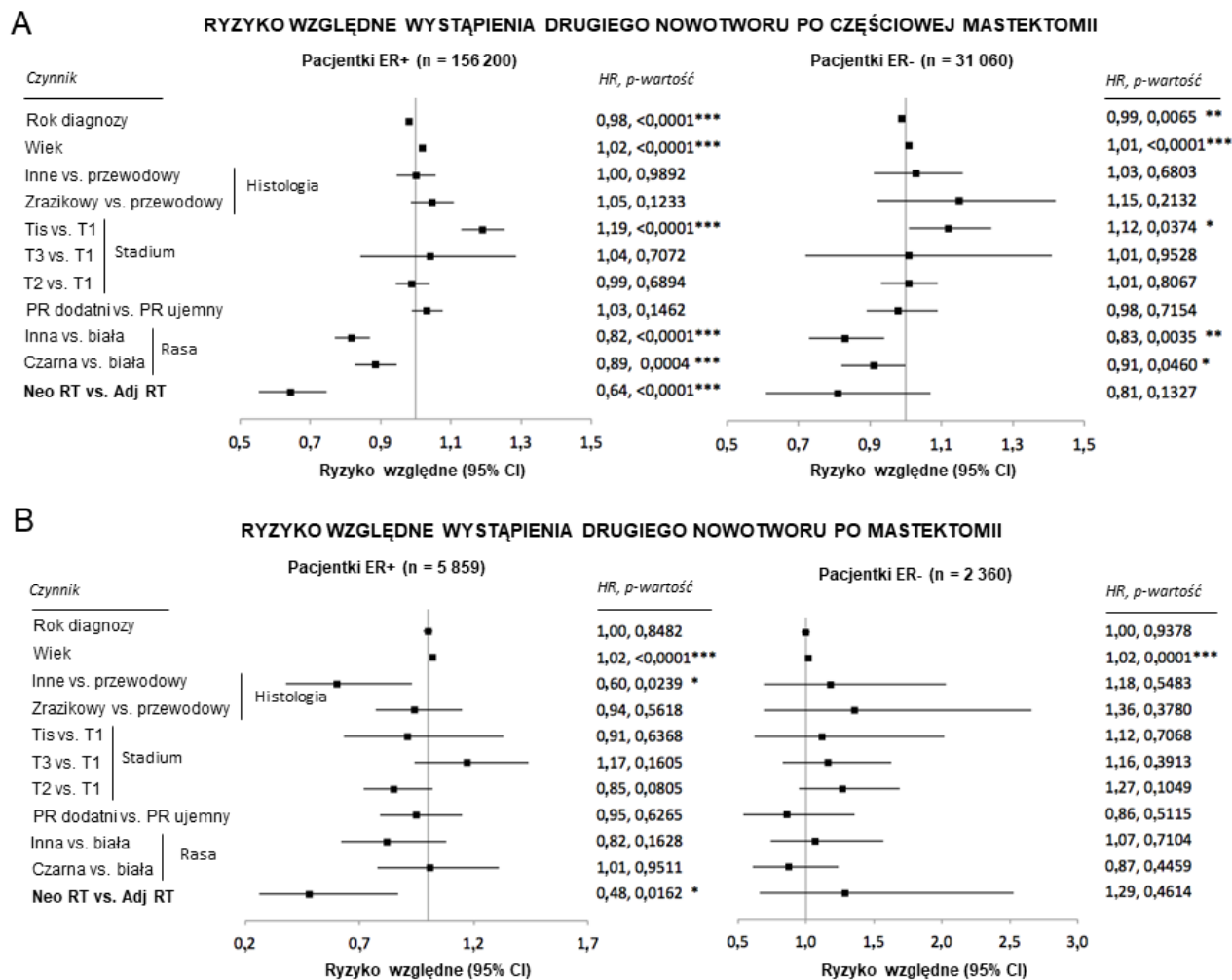
#### 4.2.5 Potencjalne kliniczne wykorzystanie synergii pomiędzy układem odpornościowym i radioterapią [Art. 4]

Na podstawie idei przedstawionych w [Art. 3] powstała koncepcja, że typowe podejście do leczenia miejscowych nowotworów (takich które jeszcze nie uległy rozsianiu), tj. przeprowadzenie chirurgicznej resekcji, a następnie zastosowanie radioterapii w celu usunięcia pozostałych komórek nowotworowych, może nie być optymalne. Mianowicie, jeśli weźmie się pod uwagę, że promieniowanie może pobudzać układ odpornościowy do walki z nowotworem poprzez wywołanie immunologicznego typu śmierci komórkowej, to może napromienianie guza przed zabiegiem chirurgicznym (gdy nadal jest dużo komórek nowotworowych) będzie dawało lepsze wyniki w porównaniu ze standardowym podejściem. W standardowym podejściu tracimy bowiem ten dodatkowy element stymulacji układu odpornościowego. W [Art. 4] postanowiliśmy poszukać dowodów empirycznych na poparcie tego rozumowania.



**Rysunek 8.** Schemat selekcji pacjentek zastosowany do bazy SEER. Na podstawie rysunku z [Art. 4].

W tym celu uzyskaliśmy dostęp do dużej amerykańskiej bazy danych Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), która jest rejestrem nowotworów prowadzonym przez US National Cancer Institute. Wyszukaliśmy w niej przypadków kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi, które były leczone operacyjnie i przy wykorzystaniu radioterapii; na Rysunek 8 zaprezentowano



**Rysunek 9.** Wykresy przedstawiające współczynniki względnego ryzyka (HR) dla wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów oszacowane za pomocą wieloczynnikowego modelu Coxa. Przedstawiono HR, 95% przedziały ufności i p-wartości. n oznacza całkowitą liczbę pacjentów; ER receptor estrogenu. Na podstawie rysunku z [Art. 4].

szczegółowe kryteria selekcji pacjentek. Baza musiała zostać zrestrukturyzowana, aby połączyć poszczególne rekordy według numeru identyfikacyjnego pacjentki i określić daty diagnozy drugiego raka (jeśli takowa była). To pozwoliło nam obliczyć czas życia wolnego od choroby, jako różnicę między datą rozpoznania raka piersi i kolejnego chronologicznie nowotworu (jeśli drugi nowotwór nie został zdiagnozowany obserwacja była cenzurowana). Po zastosowaniu wszystkich kryteriów selekcji pacjentek uzyskaliśmy zestaw danych zawierający informacje o 2554 pacjentkach z Neo RT (promieniowanie zastosowano przed operacją usuwającą nowotwór) i 247 641 pacjentkach z Adj RT (promieniowanie zastosowano po zabiegu chirurgicznym).

Uzyskany zestaw danych przeanalizowaliśmy przy pomocy wieloczynnikowego modelu Coxa w celu porównania całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od choroby (bez nowotworu) między grupami Neo i Adj RT. W celu lepszego oszacowania współczynników względnego ryzyka (HR) w zależności od sekwencjonowania operacji i radioterapii, wzięliśmy pod uwagę dodatkowe czynniki mogące mieć wpływ na prognozę, tj. rodzaj zabiegu operacyjnego, status receptora estrogenowego i progesteronowego, rok rozpoznania choroby, wiek, typ histopatologiczny, rasę oraz stadium guza. W przypadku czynników, dla których założenie o proporcjonalności ryzyka wymagane przez model Coxa nie było spełnione, wykonaliśmy dodatkowy podział na podgrupy, w których model proporcjonalnego ryzyka został zastosowany oddzielnie. W wyniku analizy stwierdziliśmy, że niezależnie od typu operacji, współczynnik względnego ryzyka dla wystąpienia drugiego nowotworu był istotnie niższy w grupie Neo RT w porównaniu z grupą Adj RT (Rysunek 9). Dla pacjentek z dodatnim statusem receptora estrogenowego (ER+), u których zastosowano częściową mastektomię, przeżycie wolne od nowotworu po 20 latach było o 12% wyższe w grupie Neo RT niż w grupie Adj RT. Jednocześnie w [Art. 4] nie stwierdziliśmy żadnych różnic w całkowitym przeżyciu pomiędzy grupami Neo RT i Adj RT.

Najważniejsze rezultaty wynikające z artykułu [Art. 4] to:

- Dokładna i niestandardowa analiza istniejących zbiorów danych może dostarczyć dowodów na koncepcję kwestionującą dotychczasowy sposób sekwencjonowania radioterapii i leczenia chirurgicznego.
- Radioterapia zastosowana przed operacyjnym usunięciem guza w piersi może znacząco wydłużyć czas życia bez nowotworu, nie zwiększając jednocześnie ryzyka śmierci.
- Nasze wyniki uzasadniają potrzebę przeprowadzenia dalszych badań nad potencjalnymi długoterminowymi korzyściami z zastosowania radioterapii przed leczeniem operacyjnym.

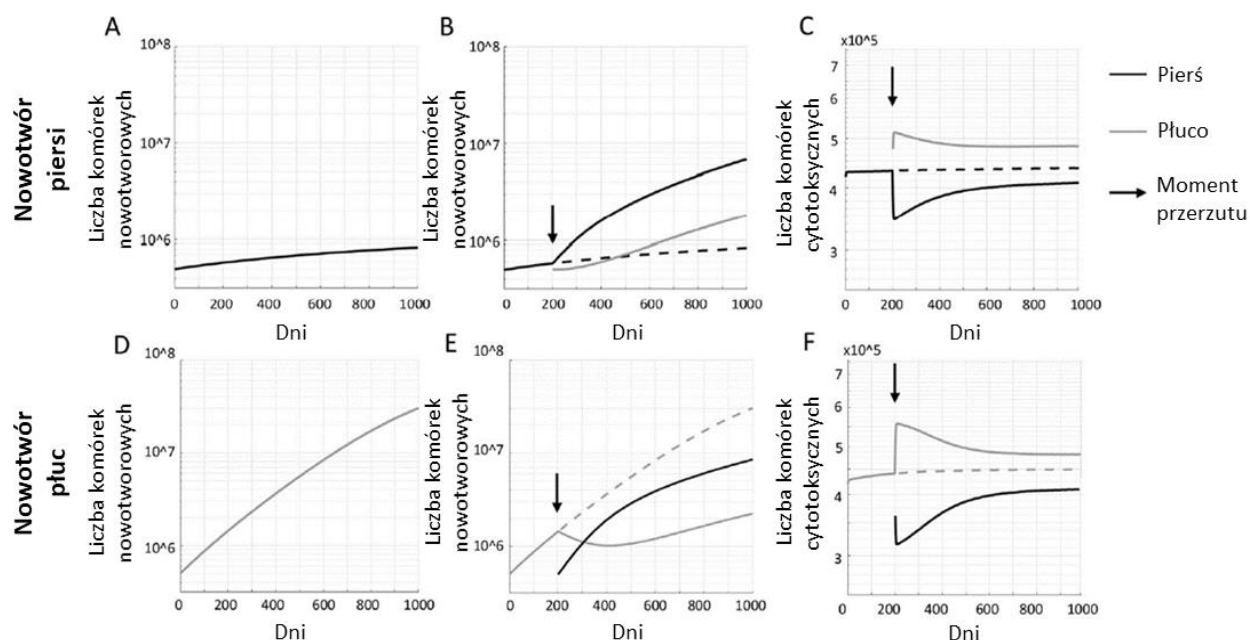
#### *4.2.6 Oparte na modelowaniu matematycznym badania nad rolą układu odpornościowego w przypadku nowotworów rozsiaanych [Art. 5]*

W [Art. 5] postanowiliśmy przeprowadzić dalsze, oparte o model matematyczny, badania nad implikacjami jakie dla wzrostu rozsiaanej choroby nowotworowej i jej leczenia mają wzajemne interakcje pomiędzy ogniskami przerzutowymi kontrolowane przez układ odpornościowy.

W pierwszej kolejności w [Art. 5] przeanalizowaliśmy inne scenariusze, które nie zostały uwzględnione w naszej poprzedniej pracy [Art. 3], pokazując, że powstanie zmian przerzutowych może mieć różnoraki wpływ na wzrost guza pierwotnego. Mianowicie, w zależności od pierwotnej lokalizacji guza i miejsca przerzutu, powstanie nowego ogniska nowotworowego może albo umożliwić albo powstrzymać wzrost ogniska pierwotnego (Rysunek 10).

Następnie rozszerzyliśmy model o możliwość symulowania efektów radioterapii. W tym celu, dodaliśmy do modelu dodatkową zmienną opisującą liczbę komórek, które weszły na ścieżkę immunogennej śmierci komórkowej. Napływ nowych komórek do tego kompartmentu jest wywołany zastosowaniem promieniowania jonizującego, którego wpływ jest modelowany w





**Rysunek 10.** Przewidywane przez model trajektorie pokazujące dynamikę rozsiewu choroby nowotworowej w zależności od lokalizacji guza pierwotnego i miejsca przerzutu. (A-C) Pierwotny guz piersi z przerzutem do płuc powstającym po  $t = 200$  dniach. (D-F) Pierwotny guz płuc z przerzutem do piersi powstającym po  $t = 200$  dniach. Na podstawie rysunku z [Art. 5].

sposób impulsowy. Komórki są usuwane z nowego kompartmentu w stałym tempie. Przeprowadziliśmy symulacje dla standardowo wykorzystywanych w klinice protokołów radioterapii (całkowita dawka 50 Gy podzielona na 25 frakcji dostarczanych codziennie od poniedziałku do piątku), które pokazały, że promieniowanie zastosowane do jednego z ognisk nowotworowych może mieć zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na wzrost innych przerzutów (pozytywne i negatywne efekty abskopalne). Co najważniejsze, w klinice obserwuje się jakościowo podobne reakcje guzów przerzutowych na radioterapię zastosowaną tylko do jednego z ognisk.

Najważniejsze rezultaty wynikające z artykułu [Art. 5] to:

- Modelowanie matematyczne może pomóc opisać skomplikowane interakcje pomiędzy ogniskami przerzutowymi, które są kontrolowane przez układ odpornościowy.
- W zależności od pierwotnej lokalizacji guza i miejsca przerzutu, powstanie nowego ogniska nowotworowego może albo umożliwić albo powstrzymać wzrost ogniska pierwotnego.
- Terapie zastosowane do jednego z ognisk przerzutowych mogą mieć pozytywny lub negatywny wpływ na wzrost pozostałych przerzutów.

#### 4.2.7 Modelowanie wpływu immunoterapii na wzrost nowotworu [Art. 6]

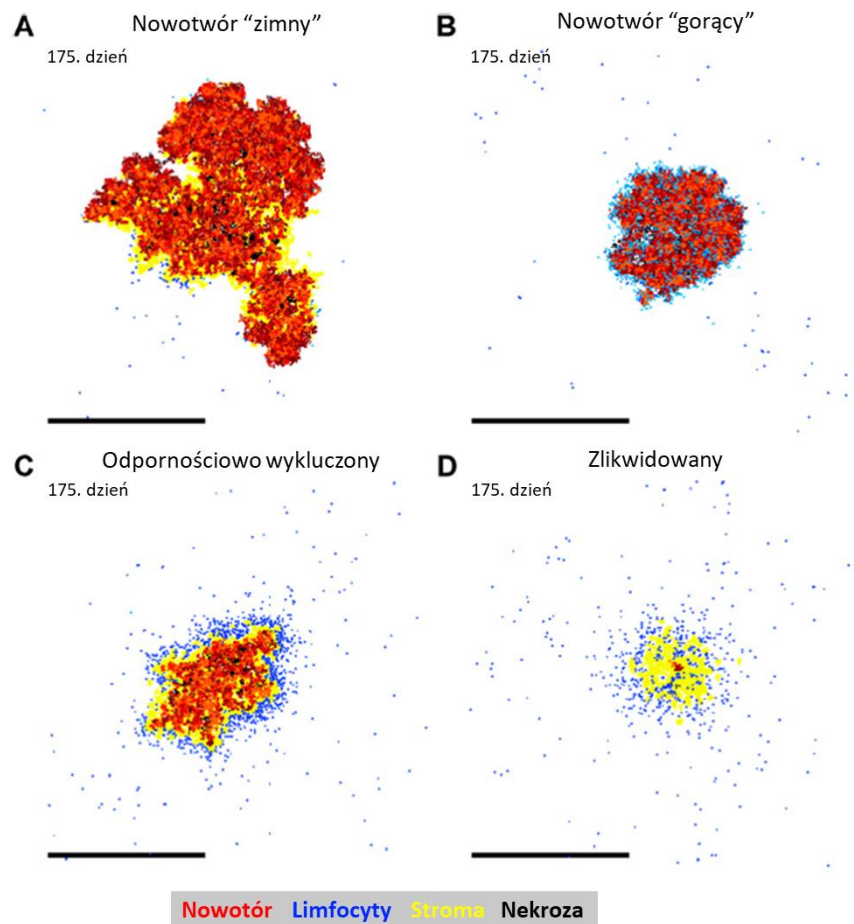
W artykułach [Art. 3-5] pokazaliśmy, że radioterapia może mieć wpływ na wzrost guza poprzez dodatkową stymulację układu odpornościowego. Efekt ten może być dodatkowo wzmocniony poprzez zastosowanie immunoterapii, która dodatkowo pobudza układ odpornościowy do walki z rakiem. Jednak zanim skuteczne łącznie radioterapii z immunoterapią będzie możliwe, musimy dokładnie zrozumieć, w jaki sposób ta ostatnia działa na nowotwór i jak można ją łączyć z innymi terapiami.

W [Art. 6] postanowiliśmy opracować model matematyczny opisujący wpływ immunoterapii na nowotwór. W tym celu znacznie rozbudowaliśmy model rozważany w [Art. 1] poprzez dodanie jednego z najważniejszych elementów odpowiedzi immunologicznej przeciwko nowotworom, tj. cytotoksycznych limfocytów T. Te ostatnie wprowadziliśmy jako nowy rodzaj agentów wyposażonych w zdolności migracyjne i proliferacyjne. Ponadto, w przypadku interakcji z komórką nowotworową, cytotoksyczny limfocyt T może wyindukować uszkodzenia w transformowanej komórce. Wprowadziliśmy również inne ważne elementy mikrośrodowiska guza, tj. obszary zwłóknienia (stroma) powstające przy udziale komórek układu odpornościowego oraz dynamicznie zmieniający rozkład substancji wydzielanych przez komórki nowotworowe, który pozwala limfocytom T przemieszczać się w kierunku guza na drodze chemotaksji. Obszary zwłóknienia stanowią rodzaj bariery dla ruchu zarówno komórek układu odpornościowego, jak i nowotworowych.

Model umożliwił nam odtworzenie głównych obserwowanych klinicznie typów raka jelita grubego, tj. nowotworów gorących (duża infiltracja cytotoksycznych limfocytów T) i zimnych (niewielki stopień odpowiedzi układu odpornościowego), odpornościowo wykluczonych (komórki odpornościowe obecne jedynie na obrzeżach guza) i zlikwidowanych (pozostaje ślad w postaci zwłóknionego obszaru), porównaj Rysunek 11.

Dalsza analiza symulacyjna wykazała, że występowanie zwłóknionych obszarów spowalnia wzrost guza w przypadku występowania niewielkiej liczby limfocytów T, ale pomaga w ucieczce nowotworu spod kontroli układu odpornościowego w środowisku bogatym w limfocyty T. W celu prowadzenia dalszych badań wprowadziliśmy również do modelu dwie ważne terapie, tj. 1) immunoterapię, zdefiniowaną jako dodatkowy napływ limfocytów T do mikrośrodowiska, i 2) terapię redukującą obszary zwłóknienia. Symulacje wykazały, że podgrupa nowotworów, które charakteryzują się niską ilością zwłóknionych obszarów i dużą liczbą limfocytów T, zdecydowanie najlepiej odpowiada na zastosowaną terapię. Postanowiliśmy zweryfikować tę obserwację dodatkowo analizując publicznie dostępne dane pochodzące od grupy 261 pacjentów. Dla każdego z pacjentów dostępna była informacja dotycząca wielkości obszarów zwłóknienia i liczby cytotoksycznych limfocytów T w rejonie guza. Analiza danych w oparciu o model Coxa potwierdziła, że pacjenci z mniejszą ilością zwłóknionych obszarów i dużą liczbą limfocytów T charakteryzują się dużo wyższą przeżywalnością w porównaniu z innymi pacjentami.

**Rysunek 11.** Wizualizacja czterech różnych przewidywanych przez model i obserwowanych klinicznie fenotypów immunologicznych nowotworu. Na podstawie rysunku z [Art. 6].



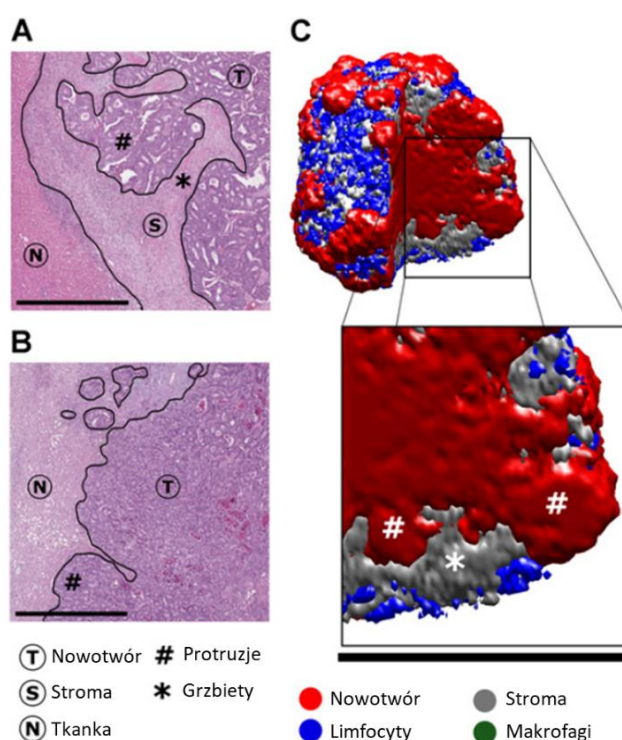
Najważniejsze rezultaty wynikające z artykułu [Art. 6] to:

- Opracowany model agentowy jest w stanie odtworzyć najważniejsze obserwowane klinicznie typy raka jelita grubego
- Zaproponowany model prawidłowo przewidział, która podgrupa pacjentów ma najlepsze rokowania i wyjaśnił jakie mechanizmy za tym stoją .
- Zaproponowany model można wykorzystać do symulacji różnych terapii kombinowanych (wykorzystujących więcej niż jeden typ leków).

#### 4.2.8 *Oparte o model matematyczny szybkie testowanie kombinacyjnych terapii przeciwnowotworowych [Art. 7]*

W [Art. 7] zdecydowaliśmy się dalej rozwijać zaproponowany w [Art. 6] model, wprowadzając pełną trójwymiarową architekturę, dodatkowy ważny element układu odpornościowego - makrofagi, oraz nową przestrzenną mapę opisującą dostępność składników odżywczych. Aby móc symulować guzy składające się z ponad miliona komórek nowotworowych w czasie kilku minut, musieliśmy opracować całkowicie nową implementację modelu. Wymóg krótkiego czasu obliczeniowego był podyktowany potrzebą późniejszego przeprowadzenia dopasowania modelu do danych, który wymaga tysięcy niezależnych symulacji (należy pamiętać, że model ma charakter stochastyczny). Aby osiągnąć jak najkrótszy czas potrzebny na wykonywanie obliczeń, przepisaliśmy cały silnik symulacyjny na język C++ i wykorzystaliśmy bibliotekę SuiteSparse do rozwiązywania równań różniczkowych cząstkowych rządzących ewolucją różnych map przestrzennych (kody są dostępne pod DOI 10.5281/zenodo.1248806). Po zakończeniu etapu implementacji modelu, oszacowaliśmy najpierw kluczowe parametry modelu wykorzystując dane literaturowe i uzyskaliśmy konfigurację modelu dla przykładowego pacjenta. Następnie, aby uzyskać zindywidualizowane parametry modelu, przeprowadziliśmy dopasowanie do indywidualnych danych pacjentów.

**Rysunek 12.** Obrazy histopatologiczne przetrzutów wątrobowych raka jelita grubego (A-B) pokazujące charakterystyczne protruzje i grzbiety. (C) Wizualizacja symulowanego guza wykazująca cechy widoczne na panelach (A) i (B). Na podstawie rysunku z [Art. 7].



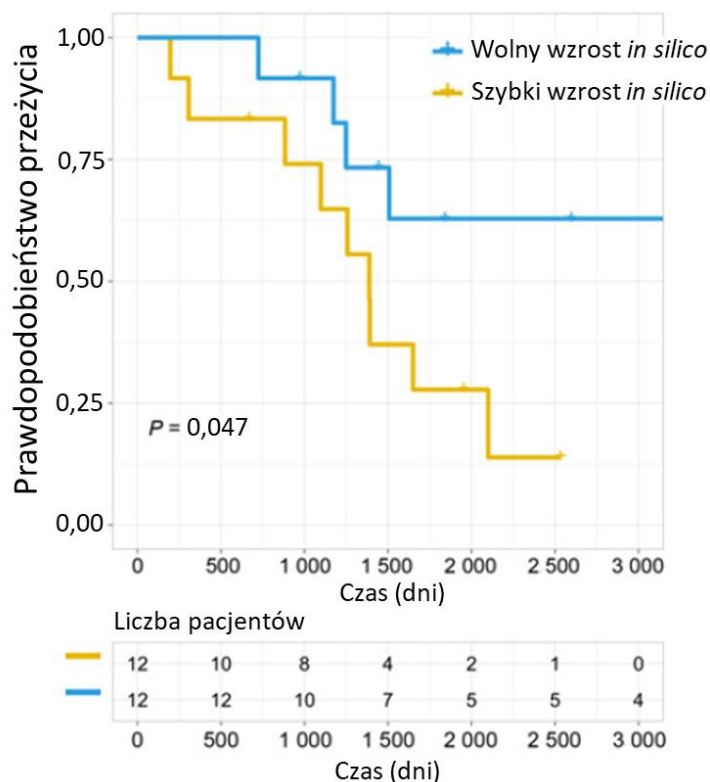
Symulacje modelu dla parametrów uzyskanych z danych literaturowych wykazały, że model jest w stanie odtworzyć charakterystyczne cechy histopatologiczne obserwowane w przerzutach wątrobowych raka jelita grubego, patrz Rysunek 12.

Ponadto, przewidywane przez model prędkości wzrostu guza, uzyskane oddzielnie dla każdego pacjenta, pozwoliły na podzielenie pacjentów na dwie grupy o różnych charakterystykach przeżywalności. Pacjenci z większym przewidywanym przez model tempem wzrostu guza mieli znacznie niższe prawdopodobieństwo przeżycia, porównaj Rysunek 13.

W [Art. 7] rozbudowaliśmy również model w celu symulowania efektów chemioterapii, różnych immunoterapii oraz inhibitorów migracji komórek nowotworowych. Po wykonaniu setek niezależnych symulacji badających różne schematy leczenia pokazaliśmy, że optymalna strategia terapeutyczna może się znacznie różnić pomiędzy pacjentami.

Najważniejsze rezultaty wynikające z artykułu [Art. 7] to:

- Proponowany model agentowy potrafił odtworzyć obserwowane w histopatologii cechy morfologiczne przerzutów wątrobowych raka jelita grubego.
- Proponowany model jest w stanie dostarczyć zindywidualizowaną dla pacjenta prognozę szybkości wzrostu guza, która może zostać wykorzystana do lepszego oszacowania rokowań.
- Symulacje modelu pokazały, że optymalna interwencja terapeutyczna zależy w dużym stopniu od guza i indywidualnych cech pacjenta.
- Model może być wykorzystany w przyszłości do szybkiego testowania wielu możliwych kombinacji leczenia na poziomie indywidualnych pacjentów w celu wyłonienia najlepszych strategii terapeutycznych.



**Rysunek 13.** Krzywe przeżycia w grupie 24 pacjentów podzielonych według przewidywanego przez model tempa wzrostu nowotworu. Szybki wzrost nowotworu *in silico* definiuje podgrupę o gorszych rokowaniach. Na podstawie rysunku z [Art. 7].

### 4.3 Podsumowanie

Prezentowane osiągnięcie habilitacyjne składa się z serii 7 prac, które pokazują jak modelowanie matematyczne może być wykorzystane do badań nad ewolucją nowotworu i jego odpowiedzią na leczenie. Prace opierają się na wykorzystaniu narzędzi biologii systemów i innych metod inżynierskich. W pierwszej kolejności rozważano i analizowano model matematyczny opisujący ewolucję guza z uwzględnieniem występowania spontanicznych mutacji w fenotypie komórek [Art. 1]. Następnie zaproponowany model i analizę rozszerzono, aby zbadać wpływ plastyczności komórkowej na dynamikę wzrostu guza i jego odpowiedź na radioterapię [Art. 2]. Nielokalne efekty radioterapii związane z działaniem układu odpornościowego były modelowane i analizowane w [Art. 3], [Art. 4] i [Art. 5]. Na koniec rozważane były szczegółowe, oparte na rozbudowanych modelach, badania wpływu innych podejść terapeutycznych, które mogłyby skutecznie łączyć się z radioterapią, np. immunoterapia [Art. 6] i [Art. 7].

Najważniejsze oryginalne osiągnięcia zaprezentowane w ww. serii artykułów to:

- Zaproponowanie złożonych modeli opartych na metodach inżynierskich, które pozwalają na badanie różnych aspektów dynamiki wzrostu guza i jego odpowiedzi na leczenie.
- Wykazanie, że biopsja nowotworu może nie być reprezentatywna dla ogólnej kompozycji guza, tj. komórki zebrane w biopsjach mogą ukazywać jedynie ułamek fenotypowej różnorodności całej populacji komórkowej nowotworu.
- Dostarczenie nowych wyników opisujących potencjalny wpływ plastyczności komórkowej na dynamikę wzrostu guza i jego odpowiedź na radioterapię.
- Dostarczenie nowych, opartych o model matematyczny, narzędzi, które mogą być wykorzystane w klinice do wybierania ognisk nowotworowych dla radioterapii w celu maksymalizacji prawdopodobieństwa wywołania odpowiedzi abskopalnej.
- Dostarczenie dowodów empirycznych, że zmiana obecnego sposobu wykorzystania radioterapii i zabiegu chirurgicznego może poprawić wyniki leczenia miejscowych nowotworów.
- Wykazanie, że kolejność i miejsce powstawania przerzutów oraz wybór ogniska nowotworowego do miejscowego leczenia mogą mieć różny wpływ na ogólną dynamikę progresji choroby.
- Wykazanie, że rozbudowane modele agentowe, po kalibracji ze zindywidualizowanymi danymi pacjenta, mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat rokowania i mogą być wykorzystane do szybkiego badania skuteczności różnego rodzaju podejść terapeutycznych.

## 5. Pozostałe osiągnięcia

### 5.1 Osiągnięcia naukowe

Najważniejsze publikacje niewykazane w osiągnięciu naukowym na potrzeby postępowania habilitacyjnego i opublikowane po doktoracie z biocybernetyki i inżynierii biomedycznej to:

- [1] Prokopiou S, Moros EG, **Poleszczuk J**, Caudell J, Torres-Roca JF, Latifi K, Lee JK, Myerson R, Harrison LB, Enderling H, A proliferation saturation index to predict radiation response and personalize radiotherapy fractionation, *Radiation Oncology*, 2015 10:159, doi.org/10.1186/s13014-015-0465-x
- [2] **Poleszczuk J**, Walker R, Moros EG, Latifi K, Caudell JJ, Enderling H, Predicting patient-specific radiotherapy protocols based on mathematical model choice for Proliferation Saturation Index, *Bulletin of Mathematical Biology*, 2017 80(5):1195-1206, doi.org/10.1007/s11538-017-0279-0
- [3] **Poleszczuk J**, Enderling H, The Optimal Radiation Dose to Induce Robust Systemic Anti-Tumor Immunity, *International Journal of Molecular Sciences*, 2018 19(11): E3377, doi.org/10.3390/ijms19113377
- [4] Dębowska M, **Poleszczuk J**, Dąbrowski W, Wójcik-Załuska A, Załuska W, Waniewski J, Impact of hemodialysis on cardiovascular system assessed by pulse wave analysis, *PLoS One*, 2018 13(11): e0206446, doi.org/10.1371/journal.pone.0206446
- [5] **Poleszczuk J**, Dębowska M, Dąbrowski W, Wójcik-Załuska A, Załuska W, Waniewski J, Patient-specific pulse wave propagation model identifies cardiovascular risk characteristics in hemodialysis patients, *PLoS Computational Biology*, 2018 14(9): e1006417, doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006417
- [6] **Poleszczuk J**, Dębowska M, Dąbrowski W, Wójcik-Załuska A, Załuska W, Waniewski J, Subject-specific pulse wave propagation modeling: Towards enhancement of cardiovascular assessment methods, *PLoS One*, 2018 13(1): e0190972, doi.org/10.1371/journal.pone.0190972
- [7] Walker R, **Poleszczuk J**, Mejia J, Lee JK, Pimiento JM, Malafa M, Giuliano AR, Enderling H, Coppola D, Toward early detection of Helicobacter pylori-associated gastric cancer, *Gastric Cancer*, 2018 21(2): 193-203, doi.org/10.1007/s10120-017-0748-z
- [8] Potrebko P, Fiege J, Biagioli M, **Poleszczuk J**, Investigating multi-objective fluence and beam orientation IMRT optimization, *Physics in Medicine and Biology*, 2017 62(13): 5228-5244, doi.org/10.1088/1361-6560/aa7298

- [9] **Poleszczuk J**, Johnstone PA, Enderling H, Stratifying prostate cancer patients by relative lymph node involvement: population- and modeling-based study, *Cancer Medicine*, 2016 5(8): 1850-1855, doi.org/10.1002/cam4.776
- [10] **Poleszczuk J**, Dębowska M, Wójcik-Załuska A, Książek A, Załuska W, Phosphate kinetics in hemodialysis: application of delayed pseudo one-compartment model, *Blood Purification*, 2016 42(3): 177-185, doi.org/10.1159/000445934
- [11] Dębowska M, **Poleszczuk J**, Wójcik-Załuska A, Książek A, Załuska W, Phosphate Kinetics During Weekly Cycle of Hemodialysis Sessions: Application of Mathematical Modeling, *Artificial Organs*, 2015 39(12): 1005-1014, doi.org/10.1111/aor.12489

**Tabela 1.** Dane bibliometryczne według Web of Science Core Collection (WoS) i Scopus. Data dostępu 21 kwietnia 2019 r..

Baza	Liczba publikacji	Liczba cytowań (bez samocytowań)	Liczba cytujących artykułów (bez samocytowań)	Indeks Hirscha
WoS	49	281 (247)	226 (207)	11
Scopus	39	288 (264)	240 (-)	11

Po uzyskaniu tytułu doktora byłem głównym wykonawcą lub wykonawcą w 5 projektach (1 finansowany przez National Science Centre of Poland, 1 finansowany przez Karolinska Institute, 1 finansowany przez Deutscher Akademischer Austauschdienst, 1 finansowany przez DeBartolo Family Personalized Medicine Institute oraz 1 finansowany wspólnie przez Polską i Ukraińską Akademię Nauk).

Aktywnie współpracuję z 4 zagranicznymi ośrodkami naukowymi: Moffitt Cancer Center and Research Institute (Tampa FL, USA), National Center for Tumor Diseases (Heidelberg, Niemcy), University Hospital RWTH (Aachen, Niemcy) oraz Karolinska Institute (Sztokholm, Szwecja).

Byłem recenzentem artykułów dla 19 czasopism: *Nature Reviews Clinical Oncology*, *British Journal of Cancer*, *Cancer Research*, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *PLOS Computational Biology*, *Oncotarget*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Plos One*, *Mathematical Biosciences*, *Bulletin of Mathematical Biology*, *Cancer Management and Research*, *Medical Physics*, *ASAIO Journal*, *Journal of Theoretical Biology*, *PeerJ*, *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, *International Journal of Computer Mathematics*, *Fundamenta Informaticae*.

Załącznik 5 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego zawiera szczegółowe informacje o moich osiągnięciach naukowych.



## 5.2 Osiągnięcia edukacyjne

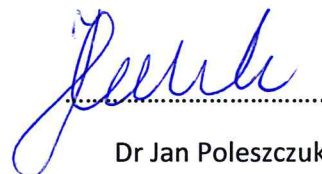
Od momentu uzyskania doktoratu w dziedzinie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej w 2014 roku byłem bardzo aktywny w działaniach edukacyjnych. Prowadziłem wykłady na temat zastosowań modelowania matematycznego w medycynie i biologii dla doktorantów z różnych instytutów naukowych (IBIB PAN, IPPT PAN, IMDiK PAS). Przykładowe tytuły wykładów to „Matematyczne modelowanie rozwoju i leczenia nowotworów: Wprowadzenie do onkologii matematycznej” lub „Matematyczne i komputerowe modelowanie nieliniowych biosystemów I”. Ponadto nadzoruję grupę 14 studentów etapu magisterskiego podczas seminarium monograficznego odbywającego się na Wydziale Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego. Poproszono mnie również o wygłoszenie wykładu podczas konwersatorium dla studentów Uniwersytetu Jagiellońskiego. Podczas mojego pobytu w Moffitt Cancer Center prowadziłem zajęcia dla uczestników programu High School Internship Program na temat wykorzystania środowiska MATLAB do modelowania zagadnień biologicznych i medycznych.

W wolnym czasie staram się również popularyzować naukę poprzez publikowanie na moim blogu „Compute Cancer” ([compute-cancer.wordpress.com](http://compute-cancer.wordpress.com)), który każdego roku odwiedza około dwa i pół tysiąca osób.

Załącznik 5 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego zawiera szczegółowe informacje o moich osiągnięciach edukacyjnych.

## Bibliografia

1. Anderson ARA, Quaranta V. Integrative mathematical oncology. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2019 Feb 5];8(3):227–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18273038>
2. Poleszczuk J, Krzywoń A, Foryś U, Wideł M. Connecting radiation-induced bystander effects and senescence to improve radiation response prediction. *Radiat Res*. 2015;183(5):571–7.
3. Wideł M, Lalik A, Krzywoń A, Poleszczuk J, Fujarewicz K, Rzeszowska-Wolny J. The different radiation response and radiation-induced bystander effects in colorectal carcinoma cells differing in p53 status. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2015;778:61–70.



Dr Jan Poleszczuk