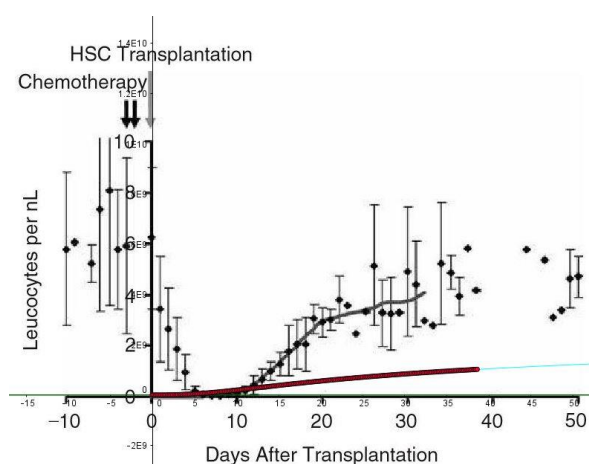


Differentiering af Hæmatopoietiske Stamceller

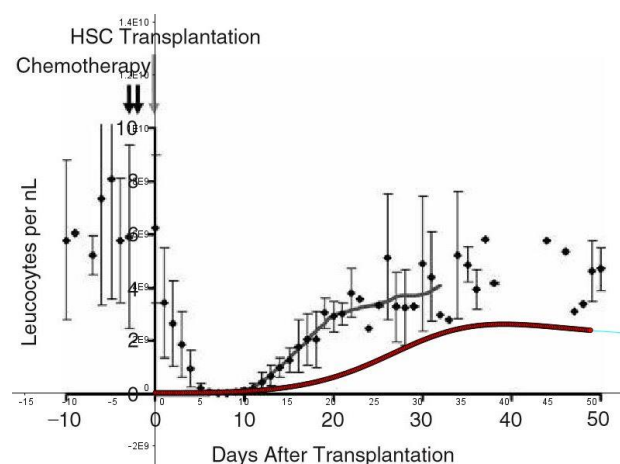
Stamceller bliver i stigende grad undersøgt som potentiel behandlingsmetode til en vifte af forskellige sygdomme, f.eks. leukæmi. Dette skyldes at stamceller har potentialet til at udvikle sig til andre af kroppens celler. Stamcellernes potentiale indenfor behandling af sygdomme som leukæmi gør at der er et stort ønske om at forstå virkningsmekanismerne bag deres differentiering. Målet med mit SRP-projekt var så at vurdere tre forskellige kompartmentmodeller med henblik på deres evne til at simulere rekonstruktionen af Leukocytter, og ud fra dette desuden vurdere modellernes evne til at simulere differentieringen af Hæmatopoietiske Stamceller.

De tre modeller jeg arbejdede med tager alle tre udgangspunkt i en klinisk undersøgelse lavet af Marciniak-Czochra, Anna et al., der også har opstillet modellerne, der viser rekonstruktionen af Leukocytter efter kemoterapi og en efterfølgende Hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Først opstilles der en fiktiv stamcelle linje der består af 6 kompartment, og derefter opstilles der en differentialligning der beskriver flowet af celler for hver kompartment. Hver enkelt model består altså af 6 koblede differentialligninger. Alle modellerne er opbygget af det samme 'skelet' og det der adskiller dem fra hinanden er et eksternt feedback signal der simulerer den regulering der sker i kroppen af stamceller. I Model 1 kontrollerer feedback signalet udelukkende celledelingens raten, i model 2 kontrollerer signalet selvfornyelsesraten og i model 3 kontrolleres begge dele af feedbacksignalet. For model 1 fik jeg igennem den artikel der opstillede modellerne alle de nødvendige værdier for at kunne løse differentialligningssystemet numerisk, men for de to næste modeller vurderede jeg de mest passende værdier indenfor opgivne intervaller.

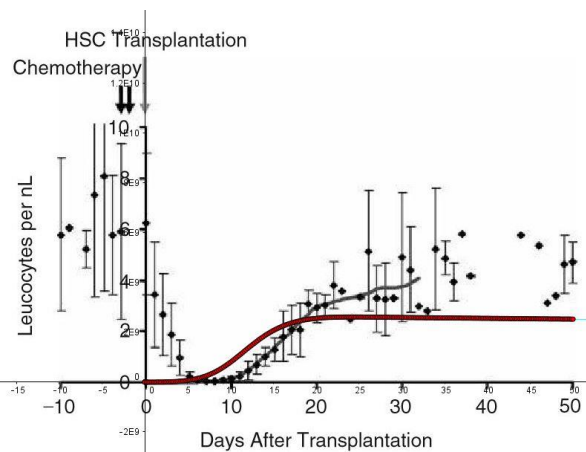
For at få en grafisk repræsentation af modellerne som jeg kunne sammenligne med de kliniske data benyttede jeg Eulers metode til at løse differentialligningerne numerisk. Dette gjorde jeg i programmet Geogebra, hvor jeg desuden også bad programmet om at løse de koblede differentialligninger for at sammenligne. Jeg lagde desuden ud med at løse model 1 med 3 forskellige skridtlængden, og sammenligne de løsninger med dem jeg fik fra Geogebbras egne udregninger og vurderede derefter at 0,2 var den mest passende skridtlængde. Jeg udvalgte den 6 kompartment til at sammenligne med de kliniske data da Leukocytter er færdigt udviklede celler, og derfor bedst ville være repræsenteret af den 6 og sidste kompartment i stamcellelinjen. Og jeg fik de følgende numeriske løsninger:



Model 1, kompartment 6 sammenlignet med klinisk data



Model 2, kompartment 6 sammenlignet med klinisk data



Model 3, kompartiment 6 sammenlignet med klinisk data

Det var tydeligt at se at model 1 ikke var i stand til at beskrive differentieringen af stamcellerne da størrelsen på cellepopulationen ikke steg hurtigt nok, og aldrig nåede det gennemsnitlige niveau af Leukocytter der findes i blodet. Model 2 viste mere potentiale, men man fik stadigvæk aldrig populationstørrelsen op på den samme populationstørrelse som patienterne, og stigningen i cellepopulationsstørrelsen sker desuden meget langsommere end de kliniske data viser. Til sidst havde kiggede jeg på model 3 der klart er det bedste fit af de tre. Der er dog stadigvæk det samme problem med at cellepopulationsstørrelsen aldrig når op på de $4 \cdot 10^9$ celler/L (eller 4 celler pr. nL) som de gør i de kliniske data.

For at undersøge om jeg kunne få modellen op på de normale mængder af leukocytter i blodet ændrede jeg på størrelsen af populationerne i startbetingelserne. Først fordoblede jeg størrelserne af populationerne, og derefter femdoblede jeg størrelserne (i begge disse tilfælde var populationstørrelsen i de tre sidste kompartementer 0, da jeg ønskede at simulere en rekonstruktion efter kemoterapi der har en meget negativ effekt på immunforsvaret). Ved hjælp af disse ændringer kunne jeg opnå en ønskede cellepopulationsstørrelse, men nu gik rekonstruktionen hurtigere end på de kliniske data.

Alt i alt kan man konkludere at modeller som dem jeg har arbejdet med, er for simplificerede til at kunne modellere en virkelighedstro rekonstruktion af leukocytter. Man kan konkludere at modellen hvor kun celledeling reguleres, resulterede i en maksimal populationsstørrelse af modne celler der var for lille til at matche virkeligheden, og regulering af sandsynligheden for selvfornyelse er altså en vigtig del af de modne cellers rekonstruktion (hvis man mener at de antagelser de har lavet i modellen er korrekte). Man kan desuden konkludere at regulering af udelukkende sandsynligheden for selvfornyelse, giver en meget ustabil model hvor små ændringer i sandsynlighederne, medførte store ændringer i populationsstørrelserne der ikke var virkelighedstro. Man kunne se at modellen med regulering af både celledeling og sandsynligheden for selvfornyelse gav den hurtigste og bedst passende rekonstruktion, og ved at ændre på startbetingelserne kunne man opnå en passende populationsstørrelse, om end en hurtigere rekonstruktion end de kliniske data viste. Det kunne være interessant at opstille en model hvori celledelingen og selvfornyelsen af cellerne kontrolleres af to forskellige signaler, da det højst sandsynligvis er en mere virkelighedstro og mindre forsimplet model.

Referencer

Mine data fra det kliniske forsøg, samt anden data er hentet fra 'Marciniak-Czochra, Anna et al.: "Modeling of Asymmetric Cell Division in Hematopoietic Stem Cells - Regulation of Self-Renewal Is Essential for Efficient Repopulation". I: STEM CELLS AND DEVELOPMENT Vol. 18(3), 2009.'