

**Nie tylko opóźnienia —
moje „tam i z powrotem”**

Urszula Foryś

**Zakład Biomatematyki i Teorii Gier
IMSM WMIM UW**



Moje zainteresowania badawcze wiążą się z szeroko pojętymi zastosowaniami matematyki w biologii i medycynie.

Od strony matematycznej — stosuję głównie układy dynamiczne:

- skończeniowymiarowe (równania różniczkowe zwyczajne, układy dyskretne)
- nieskończeniowymiarowe (równania z opóźnionym argumentem, równania reakcji - dyfuzji).

Zajmuję się proponowaniem, modyfikowaniem i analizowaniem modeli opisujących:

- różne procesy towarzyszące rozwojowi choroby nowotworowej oraz leczenie tej choroby,
- działanie układu odpornościowego (również w kontekście immunoterapii nowotworów),



- patologie pracy serca,
- procesy epidemiologiczne i ekologiczne (szczególnie w połączeniu),
- oddziaływania w układach diadycznych.

Jednym z głównych stosowanych przeze mnie narzędzi są nieskończeniowymiarowe pólukłady dynamiczne generowane przez równania różniczkowe z opóźnionym argumentem — prace głównie z Markiem Bodnarem i Moniką J. Piotrowską.

Od strony analitycznej zajmuję/zajmujemy się głównie **badaniem stabilności**, szczególnie stabilności **globalnej**.

Bardzo istotna jest także **nieujemność rozwiązań** dla nieujemnych warunków początkowych, gdyż zwykle rozpatrywane modele opisują wielkości różnych populacji czy gęstości pewnych substancji.



Zbadanie globalnej stabilności dla równań z opóźnionym argumentem najczęściej jest bardzo trudne, o ile w ogóle możliwe, np. bardzo trudno zaproponować odpowiedni funkcjonal Lapunowa.

Często stosuje się metody wymyślane dla bardzo konkretnego typu równań.

Nieco dokładniej — od strony analitycznej w swoich pracach badam głównie:

- nieliniowe układy równań różniczkowych zwyczajnych w kontekście globalnego istnienia nieujemnych rozwiązań, lokalnej i globalnej stabilności rozwiązań stacjonarnych, występowania cykli granicznych i różnych bifurkacji, w tym bifurkacji Hopfa;
- liniowe i nieliniowe równania/układy równań różniczkowych zwyczajnych z opóźnieniem dyskretnym w kontekście jak wyżej, ze szczególnym uwzględnieniem badania dynamiki rozwiązań w zależności od zwiększającego się opóźnienia (opóźnień) oraz możliwych zmian stabilności ze względu na zmiany opóźnienia;



- nieliniowe równania i układy równań reakcji-dyfuzji, zarówno bez jak i z opóźnieniem, w kontekście jak wyżej;
- ostatnio także równania z impulsami oraz zagadnienia optymalnego sterowania (przy modelowaniu leczenia).

„Tam i z powrotem”

„TAM”: Moje pierwsze prace dotyczyły modelowania reakcji odpornościowej.

Model, którym się zajmowałam początkowo, został zaproponowany przez G.I. Marczyka w roku 1980 i w najprostszej postaci opisuje tzw. humoralną odpowiedź odpornościową.

W tym typie odpowiedzi odpornościowej za niszczenie antygeny (czynnika wywołującego reakcję odpornościową), ozn. V , odpowiadają przeciwciała — białka przemieszczające się swobodnie w krwi i limfie (stąd nazwa „humoralna”), ozn. F .



Białka te są produkowane przez tzw. **komórki plazmatyczne**, ozn. C .

Opisujemy dynamikę w czasie trzech zmiennych V , C i F :

$$\begin{aligned}\dot{V}(t) &= (\beta - \gamma F(t)) V(t), \\ \dot{C}(t) &= \alpha V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_C (C(t) - C^*), \\ \dot{F}(t) &= \rho C(t) - (\mu_F + \eta \gamma V(t)) F(t).\end{aligned}\tag{1}$$

W modelu τ odzwierciedla czas potrzebny na przekazanie sygnału i wyprodukowanie nowej komórki, a C^* to fizjologiczny poziom komórek plazmatycznych.

„TAM”: W pracy magisterskiej rozpatrywałam model Marczuka (1) z opóźnieniem w postaci całkowej:

$$V(t - \tau) F(t - \tau) \rightarrow \int_{-\tau}^0 V(s) F(s) \zeta(s) ds$$

dla różnych rozkładów ζ . Tego zagadnienia dotyczą moje pierwsze publikacje.



W moich kolejnych pracach pojawiają się głównie modele w opóźnieniami dyskretnymi.

Jednak najnowsza publikacja dotyczy także badania wpływu opóźnienia w postaci całkowitej na dynamikę pewnego modelu.

Badania dotyczyły modelu procesu angiogenezy nowotworowej.

Wyjściowy model, zaproponowany przez M. Bodnara & U.F., stanowi modyfikację modelu zaproponowanego przez zespół prof. Zvii Agur (IMBM, Izrael).

W wyjściowym modelu (układ trzech równań z opóźnionym argumentem, opisujący **rozmiar nowotworu**, wielkość **sieci naczyniowej** i stężenie **protein regulujących** proces dojrzewania naczyń) rozwiązania zawsze oscylują, co udowodniliśmy w

- U. Foryś, Y. Kheifetz, Y. Kogan, Critical-point analysis for three-variable cancer angiogenesis model, *Math Biosci Eng* **2**(3) 2005, 511–525.

W związku z dynamiką okresową model nie może oddać stabilizacji naczyń krwionośnych, która jest obserwowana częściej niż oscylacje.



Dlatego zaproponowaliśmy modyfikację, która opisuje dynamikę tych samych zmiennych: N — rozmiar guza, P — stężenie białek, które regulują wzrost i dojrzewanie naczyń krwionośnych, E — efektywna gęstość naczyń.

Rozpatrujemy układ równań

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &= \alpha N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{1 + f_1(E(t - \tau_1))} \right), \\ \dot{P}(t) &= f_2(E(t))N(t) - \delta P(t), \\ \dot{E}(t) &= \left(f_3(P(t - \tau_2)) - \alpha \left(1 - \frac{N(t)}{1 + f_1(E(t - \tau_1))} \right) \right) E(t), \end{aligned} \quad (2)$$

gdzie funkcje f_j , $j = 1, 2, 3$, są ciągłe, f_1, f_3 są rosnące, $f_1(0) = 0$, $\lim_{x \rightarrow \infty} f_1(x) = b_1 > 0$, $f_3(0) < 0$, $f_3(c_3) = 0$, $\lim_{x \rightarrow \infty} f_3(x) = b_3 > 0$, a f_2 maleje do 0.

Już analiza istnienia i stabilności stanów stacjonarnych w modelu bez opóźnienia okazała się dość skomplikowana — w zależności od postaci funkcji f_j układ (2) może mieć dowolnie wiele stanów stacjonarnych.



Zakładając konkretne postaci funkcji f_j :

$$f_1(E) = \frac{b_1 E^2}{c_1 + E^2}, \quad f_2(E) = \frac{a_2}{1 + d_2 E}, \quad f_3(P) = \frac{(a_3 + b_3) P^2}{\frac{c_3^2 b_3}{a_3} + P^2} - a_3,$$

udało nam się wykazać, że w płaszczyźnie parametrów (a_2, b_1) tworzy się pętla histerezy.

Dla takich funkcji istnieją 3 stany stacjonarne:

- $A = (0, 0, 0)$ jest zawsze siodłem,
 - stabilność $B = (1, a_2/\delta, 0)$ zależy od znaku wyrażenia $c_3\delta - a_2$,
 - dla dodatniego stanu C symulacje numeryczne wykazały, że wraz ze zwiększającym się opóźnieniem stan ten traci stabilność i ma miejsce bifurkacja Hopfa.
- M. Bodnar, U. Foryś, Angiogenesis model with carrying capacity depending on vessel density, *J Biol Syst* **17**(1) 2009, 1–25.



Analizą modelu z jednym **niezerowym opóźnieniem** zajęła się moja magistrantka, Ewa Nizińska. Badania kontynuowaliśmy z M.J. Piotrowską i M. Bodnarem.

Okazało się, że stabilność stanów stacjonarnych A i B nie zależy od wielkości opóźnienia, a wynik uzyskany początkowo numerycznie został potwierdzony analitycznie. Wykazaliśmy też, że jeśli dodatnich stanów jest więcej, to te niestabilne w modelu bez opóźnienia, pozostają niestabilne bez względu na wielkość opóźnień.

- M. Bodnar, M.J. Piotrowska, U. Foryś, E. Nizińska, Model of tumour angiogenesis – analysis of stability with respect to delays, *Math Biosci Eng* **10**(1) 2013, 19–35.

„Z POWROTEM”: A potem pojawił się Emad Attia, doktorant z Egiptu, który dostał zadanie zbadania tego modelu z opóźnieniem w postaci całkowej.



Tym razem jednak było to opóźnienie w postaci całkowej typu:

$$\int_0^{\infty} f(\tau)G(x(t - \tau))d\tau,$$

gdzie $f : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}_0^+$ jest gęstością rozkładu prawdopodobieństwa o skończonej wartości oczekiwanej.

Niektóre wyniki dla opóźnienia dyskretnego (w szczególności te, gdzie nie było zależności od opóźnienia) udało się uogólnić na dowolne opóźnienie w postaci całkowej, ale większość wyników wymagała uwzględnienia konkretnej funkcji gęstości. Wyniki zostały opublikowane w artykule:

- E. Attia, M. Bodnar, U. Foryś, Angiogenesis model with Erlang distributed delays, *Math Biosci Eng* **14**(1) 2017, 1–15.

„Z POWROTEM”: Modelowaniem odpowiedzi odpornościowej, głównie na obecność nowotworu, zajmowałam się później (przeważnie w kontekście immunoteranii).



Prace z tego zakresu prowadziłam m.in. we współpracy z zespołem prof. Zvii Agur z IMBM w Izraelu (kolejne „z powrotem”, tym razem do Izraela) .

W szczególności zajmowałam się immunoterapią nowotworów mózgu oraz immunoterapią raka prostaty.

Immunoterapia nowotworowa jest pojęciem bardzo szerokim i obejmuje szereg działań mających na celu stymulowanie odpowiedzi odpornościowej organizmu na obecność nowotworu.

Jest to terapia niestandardowa, ze względu na kosztowność badań klinicznych z nią związanych.

Ponieważ prace dotyczące immunoterapii jednocześnie pokazują, że terapia ta może być skuteczna i pozwalają na szacowanie dawek terapeutycznych, więc prace te zaliczam do najważniejszych moich prac z aplikacyjnego punktu widzenia.



Immunoterapia glejaków

Glejaki są nowotworami mózgu, przy czym glejaki wysokiego stopnia (III i IV), których dotyczyła pierwsza praca z zespołem prof. Z. Agur, dają bardzo złe rokowania — w przypadku glejaków IV stopnia przeżywalność przy stosowanej terapii standardowej nie przekracza 1,5 roku.

Podstawowy model immunoterapii został zaproponowany przez zespół prof. Agur i uogólniony w naszym artykule

- Y. Kogan, U. Foryś, N. Kronik, O. Shukron, Z. Agur, Cellular immunotherapy for high grade gliomas: mathematical analysis deriving efficacious infusion rates based on patient require analysis, *SIAM J Appl Math* **70**(6) 2010, 1953–1976

Reakcję odpornościową opisuje układ sześciu nieliniowych równań zwyczajnych.



Choć część z nich ma dość prostą postać, to jednak postać równania na zmianę objętości nowotworu jest już na tyle skomplikowana, że trudno ten model analizować.

Dokładniej, pierwsze równanie układu ma postać

$$\dot{T} = r(T)T - f_T(x)g_T(u)h(T)CT,$$

gdzie:

T – wielkość nowotworu,

C – populacja limfocytów cytotoksycznych (CTL),

$r(T)$ – współczynnik wzrostu nowotworu,

$f_T(x)$ – redukcja efektywności komórek cytotoksycznych w obecności TGF- β (ang. *transforming growth factor-beta*, czynnik wzrostu nowotworu),

$g_T(u)$ – zależność efektywności CTL od liczby receptorów głównego systemu zgodności tkankowej MHC kl. I prezentowanych przez komórkę nowotworową,

$h(T)$ – opisuje efekt „przegęszczenia”, czyli zmniejszenie dostępności komórek nowotworowych dla komórek cytotoksycznych wraz ze wzrostem objętości nowotworu.



Pozostałe równania opisują zmiany w czasie populacji komórek cytotoksycznych, liczby cząstek głównych systemów zgodności tkankowej kl. I i II oraz TGF- β i interferonu- γ (INF- γ).

Zbadaliśmy istnienie różnego typu stanów stacjonarnych, ich lokalną stabilność oraz wyznaczyliśmy warunki skutecznego leczenia, czyli stabilności stanu stacjonarnego odzwierciedlającego zdrowy organizm.

W przygotowaniu jest też praca, w której stosując przybliżenia quasistacjonarne zredukowaliśmy model do czterech równań, które udało się przeanalizować w kontekście globalnym i dostać dość proste formuły opisujące efektywne dawki terapeutyczne.

Immunoterapia raka prostaty

Jedna z najnowszych prac (z M. Bodnarem i Y. Koganem) dotyczy analizy modelu immunoterapii raka prostaty zaproponowanego również przez zespół prof. Agur.



- U. Foryś, M. Bodnar, Y. Kogan, Asymptotic dynamics of some t -periodic one-dimensional model with application to prostate cancer immunotherapy, *J Math Biol* **73**(4) 2016, 867–883.

Model opisuje kaskadę procesów zachodzących w ramach reakcji odpornościowej na szczepienie.

Okazuje się, że asymptotykę tego układu można opisać pojedynczym równaniem, co pozwoliło nam oszacować skuteczność terapii.

W pierwszej części pracy zbadaliśmy dynamikę ogólnego równania, którego szczególny przypadek stanowi asymptotyczne równanie uzyskane dla modelu immunoterapii.

Rozważaliśmy zagadnienie Cauchy'ego

$$\dot{x} = xF(t, x), \quad x(t_0) = x_0, \quad x_0, t_0 \geq 0, \quad (3)$$

z funkcją F spełniającą warunki:



F jest ciągła i jednostajnie ograniczona, rosnąca ze względu na x i spełnia lokalnie warunek Lipschitza ze względu na x w $\mathcal{D} = \mathbb{R}_+^2$ (tu $\mathbb{R}_+ = [0, +\infty)$), $F(t+1, x) = F(t, x)$ (F jest t -okresowa o okresie 1).

Dla funkcji t -okresowej wystarczy rozpatrywać warunek początkowy z $t_0 \in [0, 1)$. Mamy też $x(t) > 0$, $t \geq 0$, dla $x_0 > 0$.

- Jeśli $F_A = \int_0^1 F(s, 0) ds > 0$, to każde rozwiązanie zagadnienia (3) z $x_0 > 0$ dąży do $+\infty$ przy $t \rightarrow +\infty$.
- Jeśli $F_A = \int_0^1 F(s, 0) ds < 0$ oraz $F(t, x) \rightarrow f(t) > 0$ jednostajnie przy $x \rightarrow +\infty$, to istnieje krzywa $\gamma : [0, 1) \rightarrow (0, +\infty)$, taka że jeśli
 - $x_0 < \gamma(t_0)$, to rozwiązanie zagadnienia (3) zbiega do 0;
 - $x_0 > \gamma(t_0)$, to rozwiązania zagadnienia (3) dążą do $+\infty$;
 - $x_0 = \gamma(t_0)$, to $x(t_0 + 1) = \gamma(t_0)$ i krzywa γ przedłużona okresowo na $[1, +\infty)$ jest okresowym rozwiązaniem zagadnienia (3).



„TAM”: W 2008 roku przyjechała Ting Liu na roczne stypendium doktoranckie. W 2010 i 2011 wyjechałam do Chin.

Jeden z artykułów, który jest wynikiem mojej współpracy z zespołem prof. Anpinga Liu, dotyczy badania globalnej stabilności modelu z opóźnieniem i pokazuje, że funkcyjały Lapunowa dla takich modeli nie mają prostej postaci.

Rozważaliśmy równanie

$$y'(t) = F(y_t(0), y_t(-\tau)) - cy_t(0), \quad c > 0, \quad (4)$$

gdzie $F : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ jest kl. C^1 .

Badaliśmy równanie (4) w zbiorze Ω funkcji ciągłych na odcinku $[-\tau, 0]$ o wartościach z przedziału $[0, 1]$, przy założeniu, że F spełnia:

1. $F(u, v) \geq 0$ dla $u, v \in [0, 1]$, przy czym $F(1, v) < c$ dla $v \in [0, 1]$,
2. $F(u, 0) = 0$ dla $u \in [0, 1]$.



Założenie 1. implikuje, że Ω jest zbiorem dodatnio niezmienniczym dla równania (4), a 2. wystarcza, by $y = 0$ było stanem stacjonarnym (ale jest silniejsze niż warunek konieczny $F(0, 0) = 0$, natomiast wykorzystane zostało w dowodzie globalnej stabilności).

Najpierw, stosując $U_1 : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ zdefiniowane jako

$$U_1(\phi) = \int_0^{\phi(0)} \lim_{v \rightarrow 0} \frac{F(0, v)}{F(\sigma, v)} d\sigma + \int_{-\tau}^0 c\phi(\theta) d\theta, \quad (5)$$

przy dodatkowych założeniach:

F kl. \mathbf{C}^2 i pochodne cząstkowe F spełniają nierówności $F_u(u, v) \leq 0$, $F_v(u, v) \geq 0$, $F_{uv}(u, v) \leq 0$, $F_{vv}(u, v) \leq 0$, $F_v(0, 0) \leq c$, wykazaliśmy, że stan $y = 0$ jest globalnie stabilny w Ω .

Następnie rozważaliśmy dodatni stan stacjonarny, przy odpowiednich założeniach gwarantujących istnienie tego stanu (np. wystarczy założyć, że $F_v(0, 0) > c$).



Definiując

$$U_2(\phi) = \int_{y^*}^{\phi(0)} \frac{F(y^*, y^*)}{F(\sigma, y^*)} d\sigma - y^* \ln \frac{\phi(0)}{y^*} + c \int_{-\tau}^0 \left(\phi(\theta) - y^* - y^* \ln \frac{\phi(\theta)}{y^*} \right) d\theta, \quad (6)$$

byliśmy w stanie wykazać globalną stabilność dodatniego stanu stacjonarnego wewnątrz Ω .

- G. Huang, A. Liu, U. Foryś, Global stability analysis of some nonlinear delay differential equations in population dynamics, J Nonlinear Sci **26**(1) 2016, 27–41.

„Z POWROTEM”: W poniedziałek lecę ponownie do Chin...

Tym razem wizytę przygotowuje Qing Tang, który był magistrantem w trakcie mojego pierwszego pobytu w 2010, a potem zrobił doktorat w Hiszpanii.



„TAM”: Modelowanie relacji diadycznych wiąże się ze współpracą z magistrantką T. Płatkowskiego, Natalią Bielczyk. Powstały 2 artykuły dotyczące wpływu opóźnienia na oddziaływania między dwiema osobami (w kontekście związków romantycznych).

W pierwszej pracy rozważaliśmy układ

$$\begin{aligned} \dot{r}(t) &= a_{11}r(t - \tau_{11}) + a_{12}j(t - \tau_{12}), \\ \dot{j}(t) &= a_{21}r(t - \tau_{21}) + a_{22}j(t - \tau_{22}), \end{aligned} \quad (7)$$

gdzie r i j odzwierciedlają emocje partnerów, zaś $\tau_{kl} \geq 0$, $k, l \in \{1, 2\}$ to opóźnienia reakcji.

Przeprowadziliśmy szczegółową analizę modelu gdy jedno z opóźnień jest niezerowe.

Dzięki temu dokonaliśmy systematyzacji liniowych układów z pojedynczym dyskretnym opóźnieniem w kontekście możliwych zmian stabilności, także dla modeli nieliniowych.



- N. Bielczyk, U. Foryś, T. Płatkowski, Dynamical models of dyadic interactions with delay, *J Math Sociol* **37**(04) 2013, 223–249.

Bardziej skomplikowany model nieliniowy rozważaliśmy w artykule, który ukazał się wcześniej.

- N. Bielczyk, M. Bodnar, U. Foryś, Delay can stabilize: Love affairs dynamics, *Appl Math Comput* **219** 2012, 3923–3937.

„Klasyczny model” rozpatrywany głównie przez grupę Sergia Rinaldiego posłużył z kolei do opisu spotkań osób o nastawieniu optymistycznym i pesymistycznym — główne hasło to „Kto z kim lubi/chce się spotykać?” Artykuł na ten temat powstał w oparciu o wyniki pracy licencjackiej Joanny Góreckiej (licencjatka M.J. Piotrowskiej) i mamy nadzieję, że niedługo się ukáže.

„Z POWROTEM”: Z Natalią Bielczyk, która jest obecnie doktorantką w Holandii w dziedzinie „neuroscience”, wraz z naszymi studentkami Martyną Płomecką i Katarzyną Piskalą kończymy poprawki do artykułu z modelowania postrzegania ludzkiego w sytuacji ambiwalentnej.



„TAM”: W drugiej połowie lat 90. XX wieku zgłosili się do mnie leśnicy z Zakładu Ochrony Lasów Instytutu Badawczego Leśnictwa z prośbą o oszacowanie, na ile modelowanie matematyczne mogłoby być przydatne do prognozowania zagrożenia lasów przez szkodniki liściożerne.

Niestety, dane, którymi wówczas dysponowali leśnicy, były w większości zero- jedynkowe: albo na danym obszarze wystąpiła gradacja (1), albo nie (0).

Takie dane niestety nie mogą być podstawą modelowania w oparciu o układy dynamiczne, zatem nasza współpraca dość szybko się zakończyła.

„Z POWROTEM”: Na początku tego roku zgłosiła się do mnie nowa kierownik tego zakładu, ale tym razem dane są znacznie bogatsze, więc mam nadzieję, że współpraca się rozwinie...



Dziękuję za uwagę!

