



CANCERSIM 2008/ Il progetto Ue guidato da un matematico del Politecnico di Torino

# «Equazioni contro il cancro»

Il modello: 4 anni di dialogo multidisciplinare tra 12 centri di ricerca

La comunità scientifica internazionale si è dotata ormai da tempo di strumenti idonei a individuare i settori trainanti e comunque di importanza strategica per gli sviluppi futuri della ricerca, sia applicata che di base.

Tali strumenti permettono di dire che le interazioni tra matematica, biologia e medicina costituiscono oggi uno dei settori a più alto fattore di impatto.

È in questo quadro che si colloca il progetto finanziato dalla Comunità europea di cui «CancerSim 2008» ha rappresentato la tappa conclusiva, dopo un percorso durato quattro anni che ha contribuito ad accrescere l'indiscussa leadership dell'Europa nella ricerca interattiva sul cancro condotta da matematici e biologi. Prima di realizzare questa esperienza, che può vantare vari risultati di notevole interesse, molti dubitavano sulla reale possibilità che le scienze matematiche potessero interagire con quelle biologiche e mediche e che si potessero raggiungere risultati di indubbia utilità. Ora la comunità scientifica crede ai risultati ottenuti e guarda con interesse al prossimo futuro. Ma in che modo le Scienze matematiche e l'Ingegneria possono interagire e collaborare con la Medicina e la Biologia? Quali sono i benefici che la ricerca sui tumori può trarre da tale collaborazione?

Quando si parla di matematica si intende, in questo caso, la costruzione di modelli matematici capaci di descrivere e interpretare fenomeni complessi, quali quelli relativi alla genesi dei tumori, la diagnostica e le terapie di cura nelle degenerazioni cellulari: quando singole cellule corrompono il meccanismo di autodistruzione programmata, e quindi si riproducono in modo incontrollato, si generano infatti le aggregazioni tumorali.

Di particolare importanza è la capacità di descrivere la competizione tra le cellule neoplastiche con le difese immunitarie ed eventuali agenti terapeutici, con il risultato o della loro eliminazione dovuta a questa azione congiunta o, nei casi nefasti, della loro moltiplicazione fino all'aggregazione in forme solide.

La formazione di noduli tumorali è già una fase degenerativa avanzata nella quale i modelli matematici sono in grado di simulare il fenomeno di angiogenesi, ovvero la formazione di nuovi capillari sanguigni generati dai vasi esistenti attratti da sostanze emesse dal tumore che, in tal modo, si

«CancerSim 2008», svoltosi a Torino a fine maggio, ha rappresentato l'appuntamento conclusivo del network «Modelling, mathematical methods and computer simulation of tumour growth and therapy», finanziato dall'Unione europea.

Il progetto - sviluppato per 4 anni da 12 università europee, coordinate da Nicola Bellomo, matematico del Politecnico di Torino - è servito alla realizzazione in rete di studi sulla modellizzazione matematica dei tumori. In altri termini, sono state utilizzate

equazioni matematiche e architetture informatiche per mettere in evidenza fenomeni che l'osservazione non chiarisce, utilizzando la matematica per migliorare le prestazioni della biologia e della medicina. Grazie a questi studi, a esempio, pool di matematici e biologi hanno simulato il sistema immunitario in relazione ai farmaci e ottimizzato vaccini e chemioterapie.

La rete ha anche curato la formazione di circa 30 giovani della Comunità europea, oggi in gran parte inseriti in prestigiosi laboratori di ricerca do-

ve oggi mettono a frutto la capacità nel frattempo acquisita di far dialogare le scienze matematiche e quelle biologiche. Proprio Bellomo, in questo articolo, tira le somme del percorso compiuto e lancia la sfida a un mondo accademico «preoccupato di riprodursi più che di innovarsi» e individua nella sempre maggior interazione tra scienze fondamentali e scienze applicate il futuro del progresso scientifico nazionale e internazionale.

S.Tod.

## I numeri del progetto

- Ammontare complessivo finanziamento: **3 milioni di euro**
- Ricercatori esperti coinvolti: **50**
- Ricercatori in fase di formazione: **50**
- Pubblicazioni prodotte: **circa 250 all'anno prodotte dai 100 ricercatori coinvolti in complesso**

## La task force in campo

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 1. Politecnico di Torino (Italia)    | 7. U. di Witten/Herdecke (Germania)                           |
| 2. U. di Nottingham (Inghilterra)    | 8. U. di Gothenburg (Svezia)                                  |
| 3. U. Complutense Madrid (Spagna)    | 9. U. di Varsavia (Polonia)                                   |
| 4. U. J. Fourier, Grenoble (Francia) | 10. I. Biomatematrica m. (Israele)                            |
| 5. Scuola Normale Parigi (Francia)   | 11. Fondazione per la ricerca e la tecnologia, Creta (Grecia) |
| 6. U. di Dundee, Scozia              | 12. U. di Dresda (Germania)                                   |

assicura gli alimenti necessari per la sua crescita. Il passo successivo è la simulazione di terapie specifiche, a esempio legate all'attivazione del sistema immunitario o al controllo e riduzione dell'angiogenesi, fino a produrre il regresso della crescita tumorale.

Attualmente i modelli matematici sono già in grado di descrivere fenomeni di grande interesse legati a specifiche terapie. A esempio, una collaborazione tra il gruppo del Politecnico e il gruppo guidato da Guido Forni, immunologo dell'Università di Torino, ha permesso di costruire modelli riferiti a una nuova teoria per lo studio del comportamento delle cellule tumorali nella loro competizione con il sistema immunitario.

I modelli simulano non solo la degenerazione cellulare, legata a mutazioni del Dna, ma anche le interazioni che le cellule tumorali hanno con il sistema immunitario. La novità della teoria consiste nel conto del fatto che le cellule sono in grado di dialogare tra loro costruendo linguaggi che alle volte sono in grado di eludere l'aggressione, che in alcuni casi può anche essere vincente, del sistema immunitario. La formalizzazione matematica consente di

descrivere mediate equazioni il dialogo e la competizione che le cellule sviluppano anche per la loro sopravvivenza. Comprendere e interpretare questi linguaggi, con adeguate strutture matematiche, vuol dire introdursi in questa complessa dinamica e individuare i meccanismi di attivazione del sistema immunitario che possono condurre alla distruzione delle cellule tumorali. Le ricerche non si sono ferma-

te ad aspetti teorici, infatti il gruppo di Pierluigi Lollini, immunologo dell'università di Bologna, e di Santo Motta, matematico-informatico dell'università di Catania, ha costruito un modello matematico-informatico che simula, con notevole aderenza alla realtà sperimentale, la dinamica della risposta immunitaria in relazione all'azione dei vaccini.

Certo, nessuno pensa che i modelli matematici siano in grado di sostituire la biologia e la medicina; essi possono solo collaborare con le scienze mediche, introducendovi elementi di interpretazione quantitativa idonei a ridurre i tempi di sperimentazione, a ottimizzare le terapie, e in alcuni casi a identificare fenomeni che la sperimentazione non rende evidenti.

Infatti, un'idea comune è che i modelli matematici possano solo riprodurre una realtà nota a livello sperimentale. Non è così, in alcuni casi interessanti, e forse anche fortunati, sono stati anche evidenziati fenomeni nuovi sui quali la biologia sta oggi studiando. Il ruolo dei matematici è, in questo settore di ricerca, insostituibile. Difatti l'elaborazione dei modelli matematici di cui si è parlato, è - trattandosi di materia vivente - particolarmente complessa e richiede strumenti matematici molto sofisticati. Non sono pertanto strumenti gestibili da persone estranee al settore, magari con l'aiuto di software precedentemente elaborati, come succede quando la realtà presenta pochi elementi di complessità.

Dove condurranno queste ricerche? Quali risultati è lecito attendersi nei prossimi anni? Si può affermare che i prossimi anni vedranno una crescita costante delle interazioni fra scienze biologiche e scienze matematiche. I modelli matematici, uniti a sofisticati strumenti informatici, con-

durranno a una simulazione e a un'interpretazione sempre più profonda della realtà biologica.

Di questo è convinta la comunità scientifica, che vede in questo incontro la strada che conduce alla rivoluzione scientifica di questo secolo. Da tale rivoluzione ci si attende un progresso delle scienze biologiche verso l'uso sempre più sistematico di strumenti teorici, in modo analogo a quanto è già avvenuto per le scienze fisiche nel secolo scorso. La rete europea ha svolto un ruolo fondamentale in tal senso sviluppando tematiche diverse oltre a quelle che abbiamo appena illustrato a esempio l'ottimizzazione di terapie chemio. Il gruppo di Madrid, coordinato dai professori Miguel Herro e Antonio Bru, rispettivamente un matematico e un fisico, ha compreso che una accurata modellizzazione della natura frammentata della superficie tumorale poteva contribuire notevolmente alla ottimizzazione di protocolli di chemioterapia. Il risultato è stato molto incoraggiante, nel senso che alcuni casi hanno registrato il regresso della malattia in situazioni nelle quali il decorso appariva irreversibilmente negativo.

Il gruppo di Andreas Deutsch ha messo a punto strumenti di calcolo informatico basati su automi cellulari, che consentono la simulazione di complessi fenomeni biologici con rapidità e precisione non consentita da approcci di tipo tradizionale.

I risultati scientifici sono stati diffusi nella comunità scientifica con libri e numeri speciali di riviste di alto prestigio. In sostanza si può dire che la ricerca sviluppata a livello europeo, sul tema interdisciplinare oggetto di questo articolo, ed è oggi altamente competitiva ed è diventata un riferimento fondamentale a livello internazionale in alcuni settori

anche leader rispetto a centri di ricerca di prestigio degli Usa. In questo contesto vale la pena di esaminare alcuni aspetti di ricadute collaterali. I principali settori produttivi convenivano che la ricerca e l'innovazione tecnologica richiedono un uso sempre crescente di strumenti matematici e informatici.

Inoltre i metodi della ricerca scientifica e tecnologica si avvalgono sempre di più di un approccio interdisciplinare che consente di utilizzare competenze e metodi di indagine sviluppati in ambiti diversi, finalizzati alla realizzazione di obiettivi strategici.

Pertanto ricerche avanzate vedono una crescente interazione fra scienze fondamentali e scienze applicate. Da questa analisi è ragionevole pensare a una crescente richiesta di competenze matematiche, provenienti dai settori produttivi. Nei Paesi occidentali si assiste tuttavia a un calo di interesse e di iscrizioni alle facoltà scientifiche: matematica, fisica, chimica, scienze biologiche.

Si profila pertanto uno scenario nel quale potrebbero mancare le risorse intellettuali necessarie allo sviluppo e all'innovazione scientifica e tecnologica.

Il mondo accademico è preoccupato ma, come spesso accade, non sembra in grado di elaborare progetti tali da invertire questa tendenza.

Neppure servono incentivi economici che non colgono la vera essenza del problema. Occorre infatti, tra l'altro, indirizzare i profili di formazione nell'ambito delle scienze fondamentali verso una maggiore interazione con le scienze applicate. Per quanto riguarda la matematica, i progetti formati-

vi andrebbero indirizzati non solo al conseguimento di competenze negli aspetti fondamentali (banalizzando, finalizzate nella dimostrazione di teoremi), ma anche nell'acquisizione di competenze nella modellizzazione dei complessi sistemi del mondo reale e nello sviluppo di metodi computazionali per la simulazione della realtà descritta dai modelli.

Mentre la Ue sostiene queste attività di ricerca in modo sistematico, non altrettanto si può dire di alcuni Paesi membri, in particolare del nostro.

Gli indicatori di qualità internazionalmente adottati trovano ancora nel nostro Paese molte resistenze, per cui i giovani ricercatori che vogliono lavorare in settori di punta, oggettivamente difficili, come questo, si trovano a competere con persone che si occupano dei temi più tradizionalmente cari all'Accademia, e sovente devono andare all'estero per ottenere il giusto riconoscimento della loro specializzazione. Non si tratta di fuga di cervelli. Un ricercatore di alto profilo ed esperienza che vada a lavorare in altri Paesi generalmente rappresenta anche un elemento di interazione e scambio scientifico che alla lunga può essere produttivo.

Ben diversa è la situazione di giovani che dopo un adeguato periodo di formazione, dottorato e un paio di anni di esperienza, sono costretti a lasciare il Paese.

È una perdita drammatica alla quale occorre porre rimedio. La capacità di ricerca di questi giovani è persa per sempre, non contribuirà al progresso culturale e tecnologico del Paese: tutto ciò in un Paese dove un incremento di competitività sarebbe fonte fondamentale di sviluppo.

Comunque è possibile lavorare per un'inversione di tendenza che inserisca di risorse intellettuali nell'ambito di un progetto culturale, che si configuri come strategico per lo sviluppo dell'Europa.

Prima ancora di investire occorre utilizzare meglio le risorse, a esempio indirizzandole sul reclutamento più che sulla promozione, spesso autore-

ferenziale, di chi già opera all'interno delle strutture di ricerca. Successivamente investire sulla ricerca di qualità e sui risultati di questa se riconosciuti dalla comunità scientifica internazionale piuttosto che da un mondo accademico preoccupato a riprodursi piuttosto che innovarsi.

**Nicola Bellomo**  
Docente di Fisica matematica del Politecnico di Torino

**Numeri e radici simulano la guerra tra cellule sane e impazzite**

**L'obiettivo: integrare scienze fondamentali e applicate**