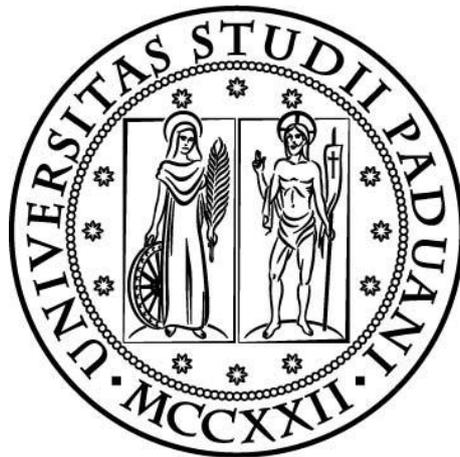

TESI DI LAUREA TRIENNALE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Un modello stocastico di dinamica di una popolazione

Cristina Rigato

Relatore: Gianna Maria TOFFOLO

Anno Accademico 2010-2011



Indice

1	Introduzione	3
2	Modello di McKendrick-Von Foerster	5
2.1	Considerazioni preliminari	5
2.2	Equazione di McKendrick-Von Foerster	5
2.3	Soluzione dell'equazione	8
3	Impiego del modello per la stima di età media e aspettativa di vita	11
3.1	Età media della popolazione	11
3.2	Aspettativa di vita	13
4	Un caso di studio: le Beta Cellule	15
4.1	Dove si trovano le beta cellule e qual è il loro ruolo	15
4.2	Ciclo vitale delle beta cellule	15
4.3	Modello per il turnover beta cellulare	16
4.4	Età media della popolazione di beta cellule	19
4.5	Aspettativa di vita di una beta cellula	20
5	Conclusioni	21
	Riferimenti bibliografici	24

1 Introduzione

Molti sistemi fisiologici vengono descritti mediante modelli deterministici, che ne descrivono le variazioni dinamiche da un punto di vista quantitativo. Quando però c'è bisogno di una descrizione dettagliata di fenomeni particolarmente complessi caratterizzati da elementi di imprevedibilità oppure di fenomeni che coinvolgono un numero elevato di elementi (ad esempio cellule) che si comportano in modo non uniforme, può essere utile un modello che sia in grado di descrivere il sistema in termini probabilistici.

La stocasticità di un sistema può essere espressa dalle variabili (che verranno quindi trattate come variabili aleatorie con una certa distribuzione di probabilità) oppure incorporata nei parametri di trasferimento (facendoli quindi dipendere da svariati fattori quali, ad esempio, il tempo o le condizioni e le metodologie di campionamento o ancora la variazione di concentrazione di determinate sostanze coinvolte nel processo) [1].

Un modello classico per la descrizione della dinamica di una popolazione è quello di McKendrick e Von Foerster, un'equazione alle derivate parziali che a partire da dati essenziali (tasso di mortalità e di natalità degli individui) permette di stimare l'evoluzione della popolazione in esame.

In questa tesina verrà presentato come caso di studio un sistema che necessita di una descrizione di questo tipo: la popolazione delle cellule beta. Tali cellule sono presenti nel pancreas e hanno il compito di secernere l'insulina a seconda del livello di glicemia nel sangue, per mantenerla il più possibile costante. L'interesse verso lo studio di questa popolazione di cellule nasce dal fatto che il loro malfunzionamento sta alla base del diabete. Nei soggetti affetti da tale malattia (diabete sia di tipo 1 che di tipo 2) si è infatti rilevata una diminuzione nella massa delle cellule beta ed è dunque interessante dal punto di vista terapeutico descrivere la dinamica delle cellule pancreatiche per capire quali fattori ne influenzino maggiormente lo sviluppo/diminuzione. Non essendo possibile effettuare misure dirette di tutte le funzioni interessate, è necessario costruire un modello per stimare quelle incognite.

È stato dunque sviluppato [2] un modello per il turnover cellulare che descrive la massa totale come differenza tra cellule in formazione e in apoptosi. La formazione avviene sia per duplicazione di cellule preesistenti sia per formazione ex novo da altre fonti, e poiché

la seconda tipologia è l'unico parametro non misurabile, essa può essere stimata grazie al modello. Tali variabili vengono poi sfruttate per lo sviluppo di un modello per la stima dell'età media della popolazione beta cellulare e dell'aspettativa di vita di una di tali cellule, quantità entrambe determinanti nello studio della malattia.

Verranno inoltre presentati dei risultati sperimentali ottenuti dall'applicazione di tali modelli ad una popolazione di ratti di età compresa tra 2 giorni e 10 mesi. Gli studi sono stati fatti su 20 esemplari sani (WT rats) e 18 esemplari con diabete di tipo 2 (HIP rats) [2].

2 Modello di McKendrick-Von Foerster

2.1 Considerazioni preliminari

Distinguendo gli individui in base alla loro età, definiamo $n(a, t)$ come la densità di individui di età a al tempo t . Tale grandezza è misurata in individui/unità di tempo e descrive la distribuzione dei membri della popolazione in base alla loro età. Il numero totale di elementi al tempo t sarà dunque l'integrale di tale funzione rispetto all'età [3, 4]:

$$N(t) = \int_0^{\infty} n(a, t) da \quad (1)$$

Il rapporto tra $n(a, t)$ e $N(t)$ è chiaramente una probabilità e più in particolare è la funzione densità di probabilità della popolazione ($pdf_n(a, t)$), che esprime la probabilità che un determinato individuo appartenente alla popolazione al tempo t abbia età pari ad a , e dà dunque una descrizione di come gli individui siano distribuiti sulla base della loro età. Da tale densità di probabilità si può ricavare l'aspettativa di vita di un individuo e l'età media dell'intera popolazione, dunque lo scopo sarà quello di trovare un modello che descriva $n(a, t)$ da cui sarà poi possibile ricavare $pdf_n(a, t)$.

2.2 Equazione di McKendrick-Von Foerster

Il modello di Mc Kendrick (1926) e Von Foerster (1959) è un'equazione alle derivate parziali che descrive la dinamica di una popolazione composta da individui che vengono caratterizzati in base alla loro età [4]. Le due variabili indipendenti sono il tempo e l'età, entrambe continue. L'equazione si presta a descrivere svariati tipi di popolazioni poiché può facilmente essere adattata in modo da contenere ulteriori dettagli. Molto importanti sono le condizioni ai bordi e iniziali, che vengono dettate dal sistema stesso e sono indispensabili per prevederne l'evoluzione futura.

La forma classica dell'equazione di McKendrick-Von Foerster è la seguente:

$$\frac{\partial n(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial n(a, t)}{\partial t} = -\mu(a, t) \cdot n(a, t) \quad (2)$$

Forniamo una breve spiegazione delle grandezze coinvolte e una descrizione del ragionamento che porta alla formulazione di tale equazione, che è fondamentale un'espressione del principio di conservazione della massa.

Bisogna innanzitutto introdurre le seguenti variabili:

- $n(a, t)$ = numero di individui di età a al tempo t ;
- $\mu(a, t)$ = mortalità pro capite di un individuo di età a al tempo t ;
- $m(a, t)$ = riproducibilità pro capite.

Se si prende in considerazione un intervallo temporale $[t, t + dt]$, supponendo per il momento che il tasso di mortalità sia nullo, si avrà che il numero di individui al tempo t sarà pari al numero di individui al tempo $t + dt$ invecchiati di dt :

$$n(a, t) = n(a + dt, t + dt) \quad (3)$$

Introducendo la mortalità, ci sarà una perdita di individui pari a $\mu(a, t)n(a, t)dt$, che modificherà quindi l'equazione (3) nel modo seguente:

$$n(a, t) = n(a + dt, t + dt) + \mu(a, t)n(a, t)dt \quad (4)$$

Infine, espandendo in serie di Taylor il termine $n(a+dt, t+dt)$ intorno a (a, t) e arrestandosi al primo grado,

$$n(a + dt, t + dt) \simeq n(a, t) + \frac{\partial n(a, t)}{\partial a}dt + \frac{\partial n(a, t)}{\partial t}dt$$

sostituendo nell'equazione (4) si ottiene

$$\frac{\partial n(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial n(a, t)}{\partial t} = -\mu(a, t) \cdot n(a, t)$$

che è appunto l'equazione di McKendrick-Von Foerster.

Come si può notare in questa espressione non compare la funzione di riproduzione. Questa appare infatti nelle condizioni di bordo e in particolare nella definizione degli individui di età zero:

$$n(0, t) = \int_0^{\infty} m(a, t)n(a, t)da \quad (5)$$

Si stabiliscono poi le condizioni iniziali

$$n(a, 0) = 0$$

Come si vedrà in seguito, è possibile determinare una soluzione all'equazione di McKendrick-Von Foerster col metodo delle caratteristiche[5].

2.3 Soluzione dell'equazione

Data una generica equazione alle derivate parziali

$$\alpha(x, y, u(x, y)) \frac{\partial u(x, y)}{\partial x} + \beta(x, y, u(x, y)) \frac{\partial u(x, y)}{\partial y} = \gamma(x, y, u(x, y)) \quad (6)$$

il metodo delle caratteristiche mira a trasformarla in un sistema di equazioni differenziali ordinarie le cui soluzioni vengono determinate facendo un'integrazione a partire da determinate condizioni iniziali e muovendosi su una particolare superficie.

Per risolvere la (6) supponiamo di disporre di una sua soluzione particolare, $\bar{u}(x, y)$, e definiamo la superficie

$$S = (x, y, \bar{u}(x, y)) \subset \mathbb{R}^3$$

Introducendo la funzione $F(x, y, z) = \bar{u}(x, y) - z$ è evidente che l'equazione $F = 0$ definisce la superficie S . Dunque il vettore normale ad S si calcola come $\nabla F|_{F=0}$, cioè nel punto $(x, y, \bar{u}(x, y))$ il vettore normale è

$$\bar{N} = (\bar{u}_x(x, y), \bar{u}_y(x, y), -1)$$

Ma l'equazione (6) ci dice che il vettore $\bar{T} = (\alpha(x, y, z), \beta(x, y, z), \gamma(x, y, z))$ è ortogonale a \bar{N} ($\bar{N} \cdot \bar{T} = 0$), dunque \bar{T} è tangente a S .

Si può affermare dunque che, partendo da un generico punto $P = (x_0, y_0, z_0) \in S$ e seguendo da qui il campo vettoriale \bar{T} si resta sempre su S .

S è quindi definita da curve integrali del campo \bar{T} , dette curve caratteristiche.

Per una certa parametrizzazione in r si avrà infine il seguente sistema di equazioni differenziali ordinarie:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dr} = \alpha \\ \frac{dy}{dr} = \beta \\ \frac{dz}{dr} = \gamma \end{array} \right.$$

che descrive una di queste curve integrali e la cui soluzione coincide quindi con S .

Applicando questo procedimento all'equazione di McKendrick-VonFoerster (2) si ottiene per le curve caratteristiche la seguente descrizione

$$\begin{cases} \frac{da(r,s)}{dr} = 1 \\ \frac{dt(r,s)}{dr} = 1 \\ \frac{dz(r,s)}{dr} = -\mu(t)z \end{cases} \quad (7)$$

Il parametro r è quello che ci permette di spostarci lungo la curva caratteristica. Bisogna poi introdurre un secondo parametro, qui chiamato s , per spostarsi da una curva all'altra. Le condizioni iniziali e al bordo di (2) diventano

$$\begin{cases} a(0, s) = 0 \\ t(0, s) = s \\ z(0, s) = F(s) \end{cases} \quad (8)$$

La funzione $F(s)$ rappresenta il flusso di formazione dei nuovi individui e tiene conto della riproducibilità introdotta precedentemente (vedi eq. 5).

Il sistema (7) si risolve facilmente ottenendo

$$\begin{cases} a(r, s) = r + c_1(s) \\ t(r, s) = r + c_2(s) \\ z(r, s) = f(s)e^{-\int_{r_0}^r \mu(r,s)dr} \end{cases} \quad (9)$$

dove $c_1(s)$, $c_2(s)$ e $f(s)$ sono funzioni arbitrarie della sola variabile s . Sfruttando le (8) tali funzioni vengono determinate e la (9) diventa

$$\begin{cases} a(r, s) = r \\ t(r, s) = r + s \\ z(r, s) = F(s)e^{-\int_{r_0}^r \mu(r,s)dr} \end{cases} \quad (10)$$

Dalla prima equazione si vede che $a = r$ e dunque dalla seconda si ricava $s = t - a$. Sfruttando questa osservazione si ottiene

$$\begin{cases} a(r, s) = r \\ s = t - a \\ z(r, s) = F(t - a)e^{-\int_0^a \mu(x, t-x)dx} \end{cases} \quad (11)$$

Dalla (11), ponendo $n(a,t) = z(r,s)$ si ricava la forma esplicita di $n(a,t)$:

$$n(a, t) = \begin{cases} F(t - a)e^{-\int_0^a \mu(x, t-x)dx} & \text{con } 0 \leq a \leq t \\ 0 & \text{con } a \geq t \end{cases} \quad (12)$$

Tale espressione permette di ricavare l'evoluzione di $n(a, t)$ conoscendo $F(t)$ e $\mu(a, t)$. Una volta nota la forma esplicita di $n(a, t)$, da cui la distribuzione di probabilità $pdf_n(a, t)$, si può quindi calcolare l'età media della popolazione e l'aspettativa di vita di un singolo individuo.

3 Impiego del modello per la stima di età media e aspettativa di vita

3.1 Età media della popolazione

Considerando un istante t , l'età media della popolazione (che indicheremo con \bar{a}) in quel momento è il valore atteso della variabile aleatoria che chiameremo N e che indica l'età di un individuo appartenente alla popolazione considerata e la cui distribuzione di probabilità è $pdf_n(a, t) = \frac{n(a, t)}{N(t)}$, cioè

$$\bar{a}(t) = E[N] \quad (13)$$

Il valore atteso di una generica variabile aleatoria X con densità di probabilità $pdf_X(x)$ è definito come

$$E[X] = \int_{-\infty}^{\infty} x \cdot pdf_X(x) dx.$$

Nel caso di N , sfruttando la soluzione per $n(a, t)$ appena calcolata abbiamo

$$pdf_n(a, t) = \frac{F(t-a) \cdot e^{-\int_0^a \mu(x, t-x) dx}}{N(t)} \quad \text{con } 0 \leq a \leq t$$

quindi la (13) diventa:

$$\bar{a}(t) = \int_0^{\infty} \frac{a \cdot F(t-a) \cdot e^{-\int_0^a \mu(x, t-x) dx}}{N(t)} da$$

ed essendo $N(t)$ indipendente dalla variabile a , può essere portato fuori dal segno di integrale, ottenendo

$$\bar{a}(t) = \frac{1}{N(t)} \int_0^{\infty} a \cdot F(t-a) \cdot e^{-\int_0^a \mu(x, t-x) dx} da$$

Infine, esprimendo $N(t)$ come dato dall'eq.(1) e imponendo $a \leq t$ si ricava [3]

$$\bar{a}(t) = \frac{\int_0^t a \cdot n(a, t) da}{\int_0^t n(a, t) da} \quad (14)$$

$$= \frac{\int_0^t a \cdot F(t-a) \cdot e^{-\int_0^a \mu(x, t-x) dx} da}{\int_0^t F(t-a) \cdot e^{-\int_0^a \mu(x, t-x) dx} da} \quad (15)$$

Per molte popolazioni (specialmente in ambito cellulare) si può considerare la mortalità dipendente solo dal tempo e non dall'età dell'individuo, cioè $\mu(a, t) = \mu(t)$, e dunque la (15) diventa

$$\bar{a}(t) = \frac{\int_0^t a \cdot n(a, t) da}{\int_0^t n(a, t) da} \quad (16)$$

$$= \frac{\int_0^t a \cdot F(t-a) \cdot e^{-\int_0^a \mu(t-x) dx} da}{\int_0^t F(t-a) \cdot e^{-\int_0^a \mu(t-x) dx} da} \quad (17)$$

Quando la popolazione si trova in uno stato stabile si avrà $F(t) = F$ costante e $\mu(t) = \mu$ anche esso costante. In questo caso la (17) diventa

$$\bar{a} = \lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{\int_0^t a \cdot F \cdot e^{-\mu a} da}{\int_0^t F \cdot e^{-\mu a} da} = \frac{1}{\mu} \quad (18)$$

3.2 Aspettativa di vita

Per il calcolo dell'aspettativa di vita introduciamo una nuova funzione che chiameremo funzione di sopravvivenza e indicheremo con $S(a, t)$:

$$S(a, t) = \int_a^{\infty} pdf_n(x, t) dx \quad (19)$$

Tale funzione rappresenta la probabilità che un individuo sopravviva fino all'età a , da cui è intuitivo il fatto che $S(0, t) = 1$. Tra funzione di sopravvivenza, mortalità pro capite e funzione di distribuzione di probabilità vale la seguente relazione

$$\mu(a, t - a) = \frac{pdf_n(a, t)}{S(a, t)} \quad (20)$$

Dalla definizione di S (19) si ricava inoltre $pdf_n(a, t) = -S'(a, t)$ che, inserito in (20) dà

$$\mu(a, t - a) = -\frac{S'(a)}{S(a)} = -\frac{\partial}{\partial a} \log S(a, t)$$

da cui si ricava

$$\begin{aligned} \log S(x, t)|_0^a &= -\int_0^a \mu(x, t - x) dx \\ \log S(a, t) - \log S(0, t) &= -\int_0^a \mu(x, t - x) dx \\ \log S(a, t) &= -\int_0^a \mu(x, t - x) dx \\ S(a, t) &= e^{-\int_0^a \mu(x, t - x) dx} \end{aligned}$$

Infine, supponendo come nel paragrafo precedente che $\mu(a, t) = \mu(t)$, si ottiene [3]

$$S(a, t) = e^{-\int_0^a \mu(t-x) dx} \quad (21)$$

Alla luce di questo risultato, nella soluzione (12) si nota che la funzione di sopravvivenza vi compare come moltiplicatore del termine $F(t - a)$, il che ci permette di interpretare il numero di individui di età a al tempo t come quegli elementi che sono nati al tempo $t - a$ ($F(t - a)$) e che sopravvivono fino all'età a ($S(a, t)$).

L'aspettativa media di vita (\bar{l}) di un singolo individuo al tempo t è l'integrale rispetto

all'età della funzione di sopravvivenza nell'intervallo di tempo che va da 0 a t :

$$\bar{l}(t) = \int_0^t S(a, t) da \quad (22)$$

$$= \int_0^t e^{-\int_0^a \mu(t-x) dx} da \quad (23)$$

In condizioni di stazionarietà ($F(t) = F$ costante e $\mu(t) = \mu$ costante) la (23) diventa

$$\bar{l} = \lim_{t \rightarrow +\infty} \int_0^t e^{-\mu a} da = \frac{1}{\mu} \quad (24)$$

4 Un caso di studio: le Beta Cellule

4.1 Dove si trovano le beta cellule e qual è il loro ruolo

Le cellule beta fanno parte della zona endocrina del pancreas, ovvero la parte a secrezione interna. Qui si trovano le cosiddette isole di Langerhans, corpi globosi collegati ad una fitta rete di capillari che permettono agli ormoni prodotti di entrare prontamente in circolo. Le cellule beta sono uno dei quattro tipi di cellule che formano tali isole (assieme alle cellule alfa, delta e PP) e il loro ruolo è quello di secernere insulina contribuendo quindi al controllo del glucosio nel sangue e alla regolazione del metabolismo. L'insulina agisce in antitesi al glucagone prodotto dalle cellule alfa: una abbassa il livello di glucosio, l'altro lo alza.

4.2 Ciclo vitale delle beta cellule

L'organo pancreatico, e successivamente le cellule beta, hanno origine dall'endoderma e subiscono un processo di differenziazione cellulare sotto l'azione di determinate proteine che nel caso delle cellule beta avviene attorno alla decima settimana di gestazione. Successivamente, nell'individuo già sviluppato, la formazione di nuove cellule beta si pensa che avvenga in diversi modi: o da differenziamento di cellule staminali di riserva presenti nei dotti pancreatici, o da replicazione di cellule beta già esistenti. Proliferazione, massa e funzionamento vengono regolati da appositi fattori di crescita che, in soggetti sani, mantengono sempre equilibrato il rapporto tra perdita e rigenerazione di elementi e permettono di rinnovare periodicamente una certa percentuale di cellule pancreatiche (nei topi gli studi hanno stimato un rinnovamento giornaliero di circa 3%). La morte delle beta cellule avviene principalmente per apoptosi in seguito a svariati fattori quali ad esempio la prolungata ipoglicemia o il danno indotto da sostanze tossiche.

4.3 Modello per il turnover beta cellulare

In [2] è stato sviluppato un modello per il turnover della popolazione facendo un bilancio di massa tra il flusso di formazione e quello di perdita delle cellule: le variazioni della numerosità saranno pari alla differenza tra i due (vedi Fig. 1):

$$dN(t)/dt = F(t) - A(t)$$

dove $F(t)$ indica la frequenza con cui si formano nuove cellule (unità di misura: cellule/unità di tempo) e $A(t)$ indica la frequenza di apoptosi (misurata anch'essa in cellule/unità di tempo). Il rapporto tra le due determina la variazione della numerosità della popolazione o al contrario, in condizioni di stazionarietà (vedi Fig.2), la mantiene inalterata. Per applicare questa equazione alle cellule beta bisogna però conoscerne $F(t)$ e $\mu(t)$.

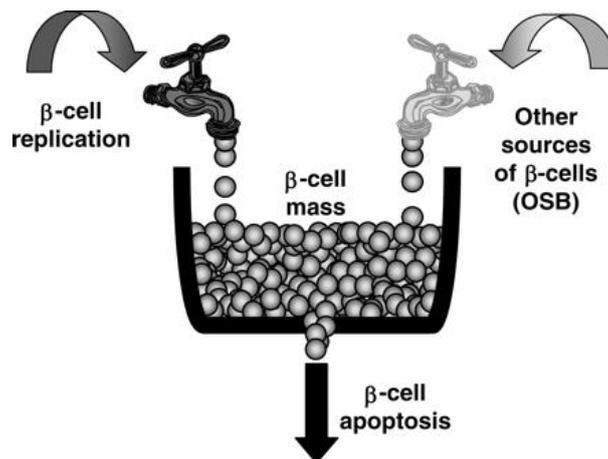


Figura 1: Rappresentazione grafica del modello di turnover cellulare: la massa totale di β -cellule dipende dal bilancio tra formazione (rubinetto a sinistra per duplicazione cellulare, rubinetto a destra da altre fonti) e perdita (per apoptosi, freccia in basso) [2].

Come si può notare chiaramente dalla Fig.1, la funzione $F(t)$ comprende due termini: uno dovuto alla duplicazione di cellule già esistenti e uno dovuto ad altre fonti di beta cellule. Poiché quest'ultimo termine è incognito, potrà essere stimato tramite il modello. L'applicazione di tale modello ai ratti ha evidenziato come, specialmente in età adulta, queste altre fonti di beta cellule giochino un ruolo determinante ($\sim 80\%$) nel mantenimento/accrescimento della popolazione di cellule [2].

BETA CELL TURNOVER

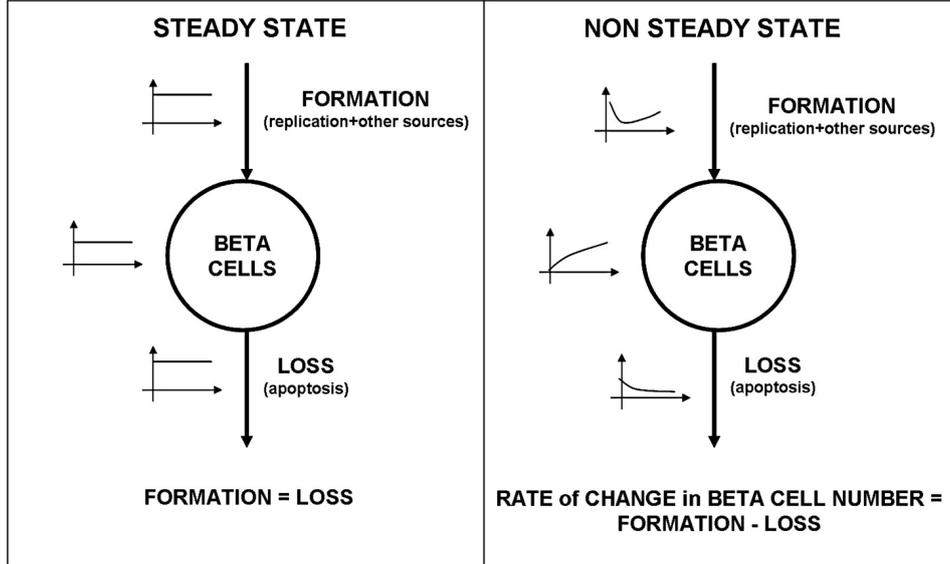


Figura 2: In condizioni di stazionarietà (riquadro a sinistra) formazione, apoptosi e numero totale di cellule sono tutte costanti e la frequenza di formazione eguaglia quella di perdita. In condizioni non stazionarie (riquadro a destra), invece, tutte le quantità variano nel tempo e il numero di cellule all'istante t è pari alla differenza tra formazione e perdita di β -cellule nel medesimo istante [3].

A questo punto bisogna trovare un'equazione dinamica che descriva $n(a, t)$ (numero di cellule beta di età a in un individuo di età t) nelle stesse variabili del modello di turnover, e per determinare tale equazione servono delle ipotesi semplificative [3, 2]:

1. Quando avviene una duplicazione cellulare, una delle due cellule figlie è considerata nuova (cioè di età 0) mentre l'altra mantiene l'età della cellula madre. In questo modo si può asserire che il numero di cellule di età zero presenti al tempo t è pari al flusso di formazione di nuove cellule al tempo t (comprendente sia le cellule formate per duplicazione, sia quelle di nuova formazione derivanti da altre fonti), cioè $n(0, t) = F(t)$.
2. Tutte le cellule hanno la stessa probabilità di apoptosi, indipendentemente dalla loro età. Ciò significa che $A(t)$ è funzione unicamente dell'età dell'individuo e non di quella cellulare. Se indichiamo con $\mu(a, t)$ la mortalità pro capite (misurata in 1/unità di tempo) si può quindi affermare che $\mu(a, t) = \mu(t)$ e, poiché

$$A(t) = \int_0^{\infty} \mu(a, t)n(a, t)da$$

si ottiene

$$A(t) = \mu(t) \int_0^{\infty} n(a, t) da$$

dove il secondo fattore del termine destro dell'equazione è esattamente $N(t)$ (vedi eq. (1)), quindi in conclusione si ha

$$\mu(t) = A(t)/N(t)$$

3. Poiché non è possibile avere informazioni dirette sulle condizioni iniziali, cioè sulla quantità $n(a, 0)$, ci sono due alternative: o si tratta $n(a, 0)$ come una variabile aleatoria con una distribuzione di probabilità nota (ad esempio gaussiana o gamma), oppure si considera tale quantità trascurabile e quindi la si pone uguale a zero. La seconda ipotesi è decisamente più conveniente dal punto di vista della semplicità del modello ed è inoltre resa plausibile dalle seguenti considerazioni:

- Assumendo come origine del tempo ($t = 0$) l'inizio della gestazione, tutte le funzioni sono nulle e quindi è lecito porre

$$\left\{ \begin{array}{l} N(0) = 0 \\ A(0) = 0 \\ n(a, 0) = 0 \\ \mu(a, 0) = 0 \end{array} \right. \quad (25)$$

- Anche ammettendo di porre $t = 0$ in concomitanza con la nascita dell'individuo (e non come al punto precedente all'inizio della gestazione), nell'età matura avremo $t \gg 0$ e possiamo pensare che tutte le cellule beta presenti al tempo zero siano ormai morte, il che rende trascurabile la quantità $n(a, 0)$.

Applicando il modello di Mc Kendrick-Von Foerster (eq. (2)) e tenendo conto di tutte le considerazioni fatte finora, si ottiene il seguente sistema (equazione e condizioni ai bordi):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n(a, t)}{\partial a} + \frac{\partial n(a, t)}{\partial t} = -\mu(a, t) \cdot n(a, t) \quad \text{con } 0 \leq a \leq t \\ n(0, t) = F(t) \\ n(a, 0) = 0 \end{array} \right. \quad (26)$$

4.4 Età media della popolazione di beta cellule

Per l'età media valgono le considerazioni del par.3.1 dunque la (17).

Applicazioni del modello ai ratti hanno evidenziato differenze nella distribuzione di età delle cellule beta in soggetti sani e malati. Nei ratti malati, infatti, si è riscontrata un'età media decisamente inferiore rispetto a quella calcolata per soggetti sani (vedi Fig. 3), probabilmente dovuta ad un maggior tasso di mortalità [3].

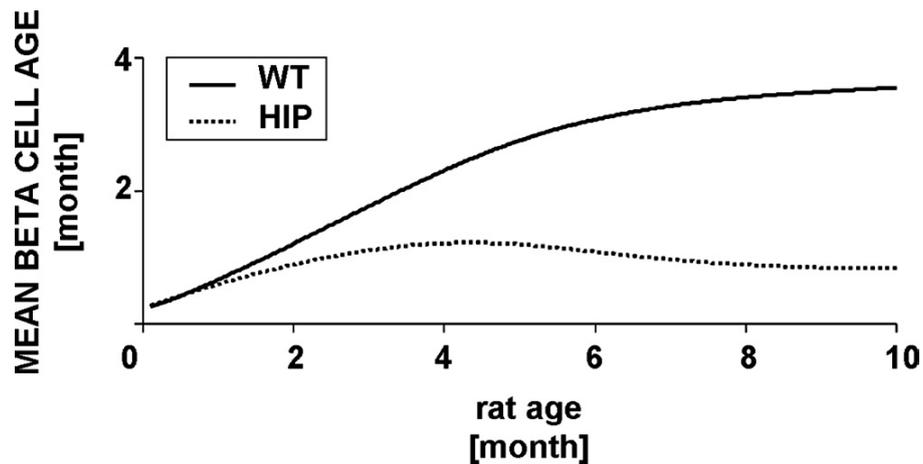


Figura 3: L'età media della popolazione di beta cellule in ratti di età compresa tra 2 giorni e 10 mesi presenta notevoli differenze tra soggetti sani (linea continua) e soggetti malati (linea tratteggiata). Fino all'età di circa 2 settimane entrambe le tipologie di ratti presentano una popolazione beta cellulare con età media intorno a 9 giorni, mentre da quell'età in poi la differenza si fa più sostanziale: a 10 mesi di età del ratto per i soggetti sani si arriva a 3.5 mesi di età cellulare mentre per soggetti malati ci si ferma a circa 0.8 mesi [3].

4.5 Aspettativa di vita di una beta cellula

Anche in questo caso valgono le affermazioni precedenti del par.3.2 e dunque la (23). Analogamente a quanto trovato per l'età media della popolazione, anche per l'aspettativa di vita si è riscontrato un valore inferiore nei soggetti malati (vedi Fig. 4).

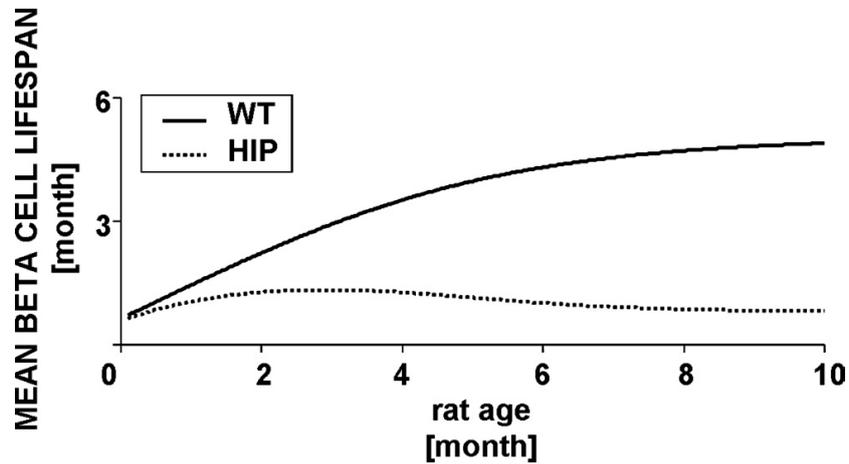


Figura 4: Fino a due settimane di età del ratto, l'aspettativa di una beta cellula arriva intorno ai 21 giorni sia per soggetti sani (linea continua) che per soggetti malati (linea tratteggiata). Successivamente, nei ratti sani l'aspettativa cresce fino ad arrivare a 4.9 mesi ai 10 mesi di età del ratto, mentre nei soggetti malati non supera mai gli 1.3 mesi [3].

5 Conclusioni

Lo studio del turnover beta cellulare sta diventando sempre più oggetto di interesse in campo medico poiché sia il diabete di tipo 1 che quello di tipo 2 sono caratterizzati da un deficit nella massa di beta cellule. Diventa quindi essenziale disporre di un modello che descriva quantitativamente tale fenomeno per analizzare le cause che ne sono alla base e pensare ad un intervento che sia il più efficace possibile.

Non potendo disporre di metodi per misurare la massa beta cellulare direttamente in soggetti viventi né tantomeno i flussi di formazione e apoptosi, i dati vengono ottenuti campionando sezioni trasversali del pancreas in un singolo istante per ogni soggetto [2]. In questo modo si ottengono utili informazioni sull'estensione della massa beta cellulare e su alcuni possibili meccanismi, ma di fatto resta sconosciuta la dinamica della popolazione stessa.

Per stimarla si può ricorrere dunque al modello di McKendrick-Von Foerster, modello classico usato in statistica per descrivere la dinamica di una popolazione basata sull'età degli individui [4] che, come appena visto, permette a partire dai dati campionati di stimare età media e aspettativa di vita delle beta cellule.

Tale modello, applicato a ratti sani e affetti da diabete di tipo 2 ha evidenziato nei secondi una diminuzione dell'età media e dell'aspettativa di vita delle cellule beta come conseguenza dell'aumento del tasso di mortalità. Ciò può aprire nuove prospettive su eventuali strategie terapeutiche basate sull'allungamento dell'aspettativa di vita più che sull'aumento del flusso di formazione [3].

Nell'applicazione del modello bisogna però fare attenzione alle approssimazioni che vengono fatte, e cercare di stimare l'errore che esse introducono per verificare che non sia eccessivo. Consideriamo ora due esempi di approssimazione, il primo lecito e il secondo meno.

Il primo caso è quello delle ipotesi semplificative preliminari che sono state fatte nella formulazione del modello [3, 2]. Per stimare l'imprecisione introdotta da tali approssimazioni (e quindi confermarne o meno la legittimità) si può confrontare il numero di cellule $N(t)$ misurato con quello calcolato mediante il modello dinamico, corrispondente all'area sotto la curva del grafico di $n(a, t)$ (sfruttando la relazione (1), vedi Fig. 5).

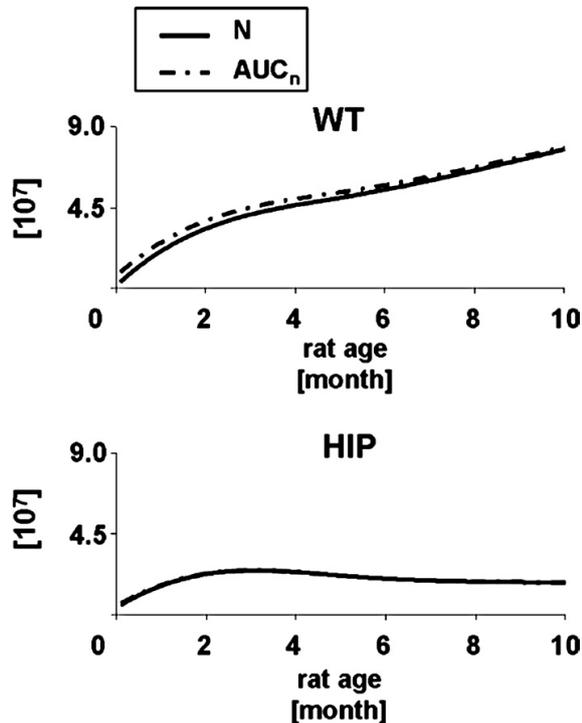
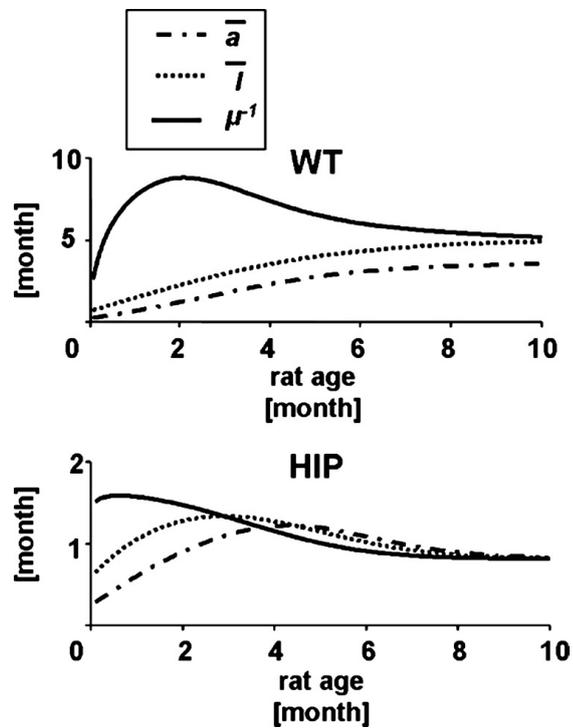


Figura 5: Nel grafico sono poste a confronto il numero di beta cellule $N(t)$ (linea continua) e l'area sotto la curva di $n(a, t)$ (linea tratteggiata). Teoricamente le due dovrebbero coincidere poiché rappresentano rispettivamente il termine a sinistra e quello a destra dell'equazione (1), ma presentano una certa differenza dovuta alle semplificazioni fatte nella costruzione del modello. Tuttavia questa differenza è abbastanza piccola ($\sim 9\%$) per poter considerare lecite le assunzioni fatte [3].

Gli studi compiuti sui ratti (sia sani che affetti da diabete) hanno evidenziato un errore relativo inferiore al 9%, margine accettabile per poter affermare che le assunzioni non apportano modifiche sostanziali ai risultati.

Il secondo esempio riguarda invece l'età media e l'aspettativa di vita [2]: in condizioni di stazionarietà, cioè quando flusso di formazione e di perdita si equivalgono mantenendo costante il numero totale di cellule, le due grandezze coincidono e sono entrambe pari al reciproco della mortalità pro capite (vedi equazioni (18) e (24)). In condizioni non stazionarie invece una stima di questo tipo porterebbe ad un errore notevole nel calcolo di tali quantità (come evidenziato in Fig. 6), tanto maggiore quanto più ci si allontana dalle condizioni di stazionarietà. Questo evidenzia la fondamentale differenza che c'è tra età media di una popolazione e aspettativa di vita di una cellula: mentre la prima riguarda l'intera popolazione e dipende dunque sia dalla formazione che dalla perdita di cellule, mentre la seconda si riferisce ad un'unica cellula e dipende solamente dal tasso di mortalità.

Figura 6: Il confronto tra età media della popolazione (linea tratto-punto), aspettativa di vita (linea tratteggiata) e reciproco della mortalità pro-capite (linea continua) evidenzia una forte differenza per soggetti in tenera età (sia per ratti sani che non). Tale differenza diventa sempre meno apprezzabile man mano che le condizioni si avvicinano ad uno stato di stazionarietà, cioè per un'età dei ratti superiore agli 8 mesi circa [3].



Riferimenti bibliografici

- [1] C. Cobelli and E. Carson, *Introduction to Modeling in Physiology and Medicine*. Netherlands: Elsevier, 2007.
- [2] E. Manesso, G. Toffolo, Y. Saisho, A. Butler, A. Matveyenko, C. Cobelli, and P. Butler, “Dynamics of β -cell turnover: evidence for β -cell turnover and regeneration from sources of β -cells other than β -cell replication in the hip rat,” *Am J of Physiology Endocrinology and Metabolism*, vol. 297, pp. 323–330, May 2009.
- [3] E. Manesso, G. Toffolo, A. Butler, P. Butler, and C. Cobelli, “Shortened β -cell lifespan leads to β -cell deficit in a rodent model of type 2 diabetes,” *Am J of Physiology Endocrinology and Metabolism*, vol. 300, pp. 933–938, February 2011.
- [4] H. Caswell, *Matrix Population Models*. Sunderland, Massachusetts, 01375 USA: Sinauer Associates Inc. Publishers, 1989.
- [5] S. Salsa, *Equazioni e derivate parziali*. Milano, Italia: Springer-Verlag Italia, 2004.