

# Het spel, de wiskunde en de kankercellen

De eigenzinnige wiskundige Katerina Stankova gebruikt speltheorie om kankerbehandelingen te verbeteren. Volgens haar modellen kunnen artsen veel strategischer te werk gaan in het toedienen van medicatie.

tekst Elleke Bal  
illustratie Maus Bullhorst

# H

et was een ietwat brutaal mailtje dat Katerina Stankova op een bepalend spoor in haar carrière zou zetten. Het was 2009, en de net gepromoveerde wiskun-

dige werkte aan een Frans instituut in Grenoble. Bij toeval stuitte ze op een wetenschappelijk biologisch artikel over een lastige plaag voor de fruitboomkwekerij, de zogeheten fruitspintmijt. Om die mijten te bestrijden waren natuurlijke vijanden gevonden, kleine roofdiertjes die ze opeten. Maar de mijten wapenden zich tegen hun aanvallen, waardoor de bestrijding mislukte. In het artikel dat Stankova las, beten biologen zich vast in dit vraagstuk.

“Ze pasten een heel simpel wiskundig model toe op dit probleem”, vertelt Stankova. “Ik dacht meteen: dit gaat niet werken.” Ze schreef een mail naar een auteur van het artikel, een hoogleraar populatiebiologie in Amsterdam. “Hallo, ik ben een speltheoreticus, en ik denk dat ik je kan helpen.” Prompt nodigde Maurice Sabelis haar uit voor een gesprek. Tot verbazing van Stankova, “want de meeste andere hoogleraren hadden me waarschijnlijk afgewimpeld, het was niet alsof ik een grote naam was in dit veld”.

Het werd het begin van een jarenlange samenwerking tussen Sabelis en Stankova. Ze verdiepten zich samen in het model dat het probleem met de fruitspintmijten moest oplossen. De twee onderzoekers raakten bevriend, ondanks hun leeftijdsverschil, Sabelis een zestiger, Stankova een twintiger. “Ik zag hem als mijn mentor.” Totdat Sabelis kanker kreeg, en in 2015 overleed. “Dat deed ontzettend veel met me”, vertelt Stankova.

Zo kwaad was ze over zijn overlijden, dat ze haar vizier op die ziekte besloot te richten. Een collega spoorde haar aan: waarom gebruik je die wiskundige modellen van jou niet om te kijken naar kankercellen? Hoe meer ze zich erin verdiepte, hoe sterker ze zich realiseerde dat er overeenkomsten zijn tussen het bestrijden van plagen – waar ze zich inmiddels al een jaren onderzoek naar deed – en het bevechten van kankercellen. En is de behandeling van een patiënt met kanker niet ook een soort spel tussen de arts en kanker cel? Dat idee sprak de speltheoreticus wel aan. Het thema zou haar niet meer loslaten.

Inmiddels heeft de Tsjechische, die sinds 2012 werkt aan de universiteit van Maastricht, al heel wat werk verricht om te pro-

trouw 30/1/2

Is de behandeling van een patiënt met kanker niet ook een soort spel tussen de arts en kanker cel?

beren kankerbehandelingen te verbeteren. Met haar eigenwijze ideeën die ingaan tegen de huidige standaardbehandelingen uitgezaaide kankers, weet ze de wetenschappers te verrassen. Haar modellen impliceren sommige kankerpatiënten een ander type behandeling nodig hebben. Eentje die niet met grof geweld en zoveel mogelijk mediatie alle tumorcellen doodt, maar die de kanker juist onder controle houdt. De eerste klinische studies gebaseerd op haar werken voorzichtig positieve resultaten zien. Uitgezaaide prostaatkanker. Van wetenschapsfinancier NWO ontving Stankova afgelopen jaar een subsidie voor ‘creatieve en succesvolle ideeën’ en een prijs voor onderzoekers die rap op weg zijn maatschappelijk impact te bereiken.

## Vreemde eend

Dat Stankova een vreemde eend is in het onderzoek naar kanker, geeft ze meteen toe. Ze is tenslotte wiskundige, opgeleid aan haar woonplaats Ostrava in Tsjechië. Tijdens een onderzoeksstage van drie maanden aan de TU Delft raakte ze verknocht aan Nederland. Ze kreeg een promotieplek in Delft waar ze zich de speltheorie eigen maakte. Dit vakgebied draait het allemaal om het nemen van beslissingen, vertelt Stankova. “Wilt weten welke keuzes verschillende spelers hebben en hun beslissingen doorgronden en voorspellen.”

Een van de grondleggers van de speltheorie is de Hongaars-Amerikaanse wiskundige John von Neumann, die in 1944 een boek publiceerde waarin hij de interactie tussen twee fictieve spelers van een spel omschreef. Met behulp van modellen probeerde hij de strategieën van die spelers in kaart te brengen. Dit bleek door de jaren heen een nuttige manier te zijn om problemen te analyseren in bijvoorbeeld de economie, politiek en de sociologie.

Stankova rekende tijdens haar promotieonderzoek onder meer aan modellen voor

tolwegen. Stel dat een overheid besluit om tolwegen in te voeren, op welke locaties kunnen die dan het beste geplaatst worden om het gedrag van automobilisten te beïnvloeden? Het is een voorbeeld van een leider-volger-spel, waarin de overheid als leider besluit om tol in te voeren, en min of meer weet hoe automobilisten als volgers gaan reageren. Een deel wil bijvoorbeeld de snelste route kiezen, een ander deel wil zo goedkoop mogelijk rijden. Op basis van die kennis kan de overheid tolwegen inrichten.

Deze kennis over leider-volger-spellen kwam bij Stankova goed van pas toen ze nadenkt over de fruitspintmijten die de fruitbomen vernietigen. De kweker van fruitbomen kan ook als een leider worden gezien die de mijten wil bestrijden. Helaas voor die kweker blijken die mijten aardig inventief. Toen biologen een tegenstander van de fruitspintmijt op bomen loslieten, besloten die mijten in de zogeheten diapauze te gaan, een soort slaapstand. Ze verstarren als het ware, waardoor hun tegenstander ze niet kan opeten. En wanneer de tegenstander van de boom wordt afgehaald, kruipen die mijten weer uit hun schulp.

### Andere tak van sport

“In onze modellen maakten we hier een spel van”, zegt Stankova. “We berekenden de kans dat de mijten op verschillende momenten in actieve stand of in slaapstand waren als er een bepaalde hoeveelheid tegenstanders op de boom werd gezet.” Het is alleen niet zo dat die mijten rationale beslissingen nemen zoals in de klassieke speltheorie. In plaats daarvan doen ze wat nodig is om te overleven. Om dat proces te begrijpen, is de evolutionaire speltheorie ontwikkeld, een andere tak van sport waarin de speltheorie wordt gebruikt in de biologie, bijvoorbeeld om het gedrag van dieren en planten te verklaren. “Denk aan darwinisme en natuurlijke selectie”, zegt Stankova. “De soorten die zichzelf het beste kunnen voortplanten overleven.”

Uit haar model kwam uiteindelijk een oplossing voor de mijten naar voren. “Je moet de mijten verrassen, door die tegenstanders een aantal keer achter elkaar op die boom te zetten en weer weg te halen.” Het werkte. Al was dit in de praktijk geen makkelijke oplossing – want zie maar een aantal keer die kleine diertjes van een boom te pakken. Het geeft wel aan dat speltheorie in de echte wereld niet altijd even handig uitpakt. Maar al dat nadenken over dit vraagstuk bracht Stankova wel degelijk verder.

Want eigenlijk lijkt het mijtenprobleem op behandelingen tegen kanker, zegt Stankova. “Net zoals die mijten strategischer reageren op hun natuurlijke tegenstanders dan biologen dachten, reageren ook kanker-

cellen strategisch op behandelingen.” Haar conclusie: ook kankercellen moet je als behandelend arts blijven verrassen door je tactiek. En net als bij die mijten moet je heel goed kijken naar hoe de cellen reageren, vertelt ze.

Toen Stankova zich na het overlijden van haar collega en vriend Maurice Sabelis in kankerbehandelingen begon te verdiepen, zag ze al snel dat het in deze wereld vooral draait om het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. “Er is veel minder aandacht voor strategisch gebruik van die medicijnen.” In haar werk brengt Stankova klassieke speltheorie samen met evolutionaire speltheorie. Een rationele speler, de arts, brengt door het toedienen van medicatie verandering aan in een evolutionair systeem, de tumorcellen, die er alles aan doen om te proberen te overleven, net als de mijten. De arts heeft als voordeel dat hij de eerste zet kan doen, de kankercellen zijn de ‘volgers’ van dit spel.

Stankova vraagt zich hardop af of het doel van een kankerbehandeling altijd moet zijn om alle kankercellen te vernietigen. Een van de typen kankers waar ze zich in verdiept is uitgezaaide prostaatkanker. Het gaat om patiënten bij wie de prostaat al verwijderd is, maar uitzaaiingen nog op andere plekken in het lichaam te vinden zijn. Deze patiënten krijgen vaak eerst een hormoonbehandeling, vertelt ze, om testosteron uit het bloed te halen, omdat de kankercellen testosteron nodig hebben om te kunnen groeien.

### Derde boosdoener

“Die behandeling slaat meestal eerst aan, maar daarna kunnen nieuwe kankercellen verschijnen die zelf testosteron produceren.” Ook daar is inmiddels een middel gevonden, om die cellen uit te schakelen. Maar als die twee typen cellen zijn verdwenen, is er nog een derde boosdoener, een cel die op geen enkele behandeling reageert. “En dit is het type waar patiënten aan komen te overlijden.”

Stankova maakte wiskundige modellen om beter te begrijpen wat hier nu precies gebeurt. En volgens die modellen zou een patiënt er baat bij kunnen hebben als dat derde en dodelijke type kanker cel nooit vrij spel krijgt, omdat de eerste twee zijn uitgeschakeld. Daarvoor moeten alleen de eerste twee type cellen wel blijven leven. En daar zit de crux. Het betekent namelijk dat de patiënt niet de maximale verdraagbare dosis medicatie moet krijgen om die cellen te vernietigen, terwijl dat standaard wel wordt gedaan. Maar die tumoren worden sneller resistent, als er meer medicatie wordt toegediend, zegt Stankova. Bovendien is de medicatie vaak erg giftig, waardoor patiënten nare bijwerkingen hebben.

## Kankercellen moet je als behandelend arts blijven verrassen door je tactiek

De arts heeft als voordeel dat hij de eerste zet kan doen, de kankercellen zijn de ‘volgers’

Trouw  
30-1-21

een persoonlijke cyclus heeft waarin de tumor afneemt en weer aangroeit. Het idee is om die cyclus gaande te houden, en dat lukte ook bij de tientallen patiënten die aan deze studie meededen. “Het doel is dan niet om de patiënt te genezen, maar om de patiënt te laten leven.” Uiteindelijk zouden bepaalde soorten kankers zo chronisch kunnen worden.

Inmiddels lopen er in het Moffitt Cancer Center meerdere andere klinische studies naar deze manier van behandelen. Er zijn ook modellen gemaakt voor patiënten met schildklierkanker en huidkanker. In 2018 deed Stankova mee aan een competitie in Florida. Zes teams van biologen, artsen, ICT'ers en wiskundigen werkten een week lang aan een mogelijke therapie voor patiënten met schildklierkanker. Het team van Stankova won de wedstrijd, en 50.000 dollar, om verder te werken aan deze therapie.

onderhandeling maar weer is aangetoond.

Aan de voorkant van de dag wordt een nog grotere hap weggenomen: we mogen pas om half vijf naar buiten, dus 4,5 uur. Dat is 9/48 oftewel 3/16 van de dag, en van het alfabet ben je dan a, b, c, d en (7/8 van de) e kwijt.

Wat je overhoudt aan hele letters is fghijklmnopqrstuv. Avondklok kun je dus al niet meer schrijven. Als nu een deel van de letters gaat reellen, kan de ME niet ingrijpen, want de M van Mobiel kan nog, maar een Eenheid kunnen ze niet vormen. Politie – agent of commissaris – kan ook al niet te hulp schieten, maar een flik of tuut is nog regelen. Die

- avondklokrelschopper: post-9-uurklootviool
- campagnetaal: stroop-ommuiluiting
- CDA: Lijst Stuurloos
- Chinese anale coronatest: strontuitstrijk
- censuur: muilkorf
- corona/covid: virus
- datalek: info-uitstroompunt
- haatzaaiers: opruilui
- Hugo de Jonge: Hugo oh Hugo hou jij nog vol?
- inenting: prik
- Joe Biden: Trumppopvolgknul
- Máxima: Topkoningin
- mediacircus: opfokkringloop
- Paul Crutzen: stikstofkoning
- PvdA: Lijst Roos
- twitter: rioolput
- vaccin: spuitpul
- vaccinatieprogramma: opstroopflop
- waterkanon: H<sub>2</sub>O-oorlogstuig

# M

et hun rimpelige huid en gevaarlijk uitstekende voortanden zien naakte molratten er wat griezelig uit. Uiterlijk lijken ze helemaal niet op bijen en mieren, maar opmerkelijk genoeg hebben ze daar wel veel raakvlakken mee. Naakte molratten, die in het wild in Afrika leven, wonen namelijk ook samen in grote kolonies, waar een koningin de baas is, soldaten en arbeiders zijn, en waar flink wordt samengewerkt. Het is daarom erg belangrijk dat de naakte molrat goed communiceert met anderen in de kolonie. Om bij dreigend gevaar direct in te grijpen, genoeg voedsel te verzamelen of gewoon om gedag te zeggen.

Het geluid dat de naakte molrat

dere in Nederland, ker de zachte piep van naakte molratten dat iedere kolonie heeft. Het geluid k groep net even and king publiceerden vakblad *Science*.

Ze kwamen ach van die dialecten n slimme computery Deze algoritmes an dan 36.000 zachte te molratten. "Het onmogelijk om sn geluidsfragmenter Ons algoritme lukt gorii Vevuurko. Hij expert en werkt aa "Ons werk aan de een goed voorbeel logie en biologie el sterken."

Van alle geluids zachte piep maakt schappers een zog gram. Dat is een g