

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Zuwendungsempfänger

TU Dresden

Thema der Förderung

ERACoSysMed 3 – Verbundprojekt: MIEDGE – Modellierung des Verhaltens von Glioblastomazellen am Tumorrand zur Vorhersage eines Frührezidives

Verantwortliche

Dr. Haralampos Hatzikirou

Förderkennzeichen

031L0237C

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

Teilprojekt 2 (WP2):: Kalibrierung und Erweiterung des bestehenden Modells für das Verhalten von Gliomzellen am invasiven Rand von GBM

I. Kurzdarstellung

1. Aufgabenstellung

Die Aufgabenstellung dieses Projekts besteht darin, ein präzises, datengetriebenes Modell zur Vorhersage des klinischen Verlaufs von Glioblastomen (GBM) zu entwickeln und zu validieren. Zunächst wird das bestehende „Go or Grow“-Modell kalibriert und mit retrospektiven Patientendaten überprüft, um die Vorhersagegenauigkeit bezüglich Tumorprogression und Rückfallzeiten zu verbessern (WP2.1). Dabei werden radiologische Daten zur Bestimmung der Anfangs- und Randbedingungen der Simulationen genutzt, während eine Unsicherheitsquantifizierung und eine mögliche Integration nicht-modellierbarer Parameter mittels Gauß-Prozessen die Vorhersagen weiter optimieren sollen.

Darüber hinaus wird das Modell erweitert, um die Rolle von Glial Associated Macrophages (GAM) und Gliazellen in der Tumordinfiltration und Rückfallbildung zu erfassen (WP2.2). Die Wechselwirkungen dieser Zelltypen mit GBM werden modelliert und mit experimentellen Co-Kulturdaten validiert, um deren Einfluss auf Pseudoprogression und inflammatorische Prozesse besser zu verstehen. Abschließend wird ein klinisches Entscheidungshilfetool (WP2.3) entwickelt, das in iBTB implementiert wird und Modellprognosen mit neuroradiologischen Befunden und dem Krankheitsverlauf abgleicht, um eine verbesserte Therapieplanung und Patientenüberwachung zu ermöglichen.

2. Voraussetzungen

Dieses Teilprojekt konzentriert sich auf die Verbesserung eines bestehenden mathematischen Modells durch die Einbindung der Wechselwirkungen zwischen Gliomen und Makrophagen. Das Modell erforderte biologischen Input aus den In-vitro-Experimenten der Mailänder Gruppe. Die Kalibrierung des Modells erforderte die Zusammenarbeit mit MHH und LHS, um relevante Patientendaten zu GBM bereitzustellen.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Der größte Teil der Arbeit wurde so entwickelt, wie es im ursprünglichen Vorschlag beschrieben wurde. Das bestehende „Go or Grow“-Modell wurde erfolgreich erweitert, indem die Wechselwirkungen mit Makrophagen einbezogen wurden. Dadurch konnten wir die Zeit bis zum Rückfall unter Berücksichtigung von Biopsieinformationen zu Tumor- und Makrophagenzahlen berechnen. Zusätzlich zu den ursprünglichen Vorschlägen haben wir eine Methode entwickelt, die die Vorhersagekraft von Biopsien bewertet und verbessert. Derzeit haben wir ein aktualisiertes Modell basierend auf den Zellkulturdaten der Mailänder Gruppe entwickelt. Zur Kalibrierung unseres Modells haben wir zwei kleine retrospektive Datensätze von MHH und LHS verwendet. Außerdem haben wir unser BAM3-Modell, das maschinelles Lernen mit mechanistischem Modellieren integriert, genutzt, um die Zeit bis zum Rückfall (TtR) für diese beiden Datensätze vorherzusagen. Leider hat die geringe Rekrutierung neuer Patienten eine weitergehende Validierung unseres Vorhersagemodells verhindert, sodass wir unsere Werkzeuge nicht in der Klinik anwenden konnten.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand

Die Veränderungen in der Forschungslandschaft verliefen nicht in die vom Projekt vorge-sehene Richtung. Wir haben ein Übersichtspapier zur Modellierung von Tumor-Makrophagen-Interaktionen verfasst, in dem die relevante Literatur ausführlich erörtert wird [7].

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Für dieses WP haben wir hauptsächlich mit WP3 (IH) zusammengearbeitet, um die Mecha-nismen der Makrophagen-Fibroblasten-Wechselwirkungen zu definieren, und mit WP6 / WP5 (MHH, ICube), um Biopsiebilder zu quantifizieren, um Parameter zu beschränken und Modellergebnisse zu bewerten. Unser Team nahm an zahlreichen Telefonkonferenzen zu bilateralen oder multilateralen Treffen zur Projektentwicklung teil. Auch der PI (Hatzikirou) nahm an allen Sitzungen des Lenkungsgruppe (Steering Group) teil.

II. Eingehende Darstellung

II 1. Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses

WP2.1. Kalibrierung der vorhandenen Modelle zur Vorhersage des klinischen Verlaufs und der zukünftigen Darstellung des GBM.

Die Kalibrierung der vorhandenen Modelle zur Vorhersage des klinischen Verlaufs und der zukünftigen Darstellung des Glioblastoms (GBM) basiert auf der Verarbeitung von Einzelzeitpunktdaten aus Patienten-MRTs sowie der Kombination mathematischer Modellierung mit datengetriebenen Ansätzen. Die verwendeten Datensätze stammten von der MHH (WP5) und Luxemburg (WP4) sowie dem öffentlichen Datensatz der BRATs. Kapitel 4 im [1] beschreibt ein strukturiertes Vorgehen zur Extraktion und Vorverarbeitung patientenspezifischer Daten, wobei zwischen modellierbaren Parametern (z. B. Tumorproliferations- und Infiltrationsraten) und nicht-modellierbaren Daten (z. B. klinische oder omics-basierte Informationen) unterschieden wird. Wie in Abb. 1 dargestellt, umfasst der Datenvorverarbeitungsprozess mehrere Schritte, darunter unüberwachtes Clustering und Merkmalsreduktion, um die Daten für die Modellkalibrierung zu optimieren.

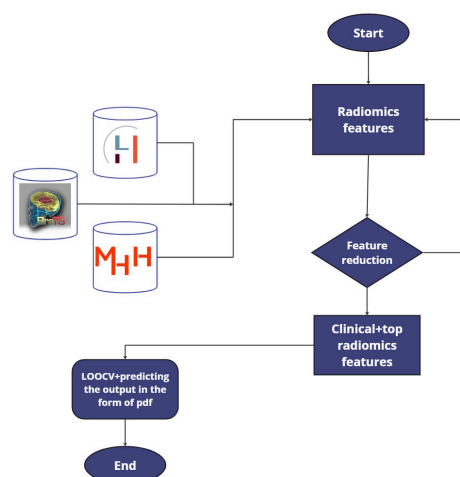


Figure 1: Workflow zur Datengenerierung, Vorverarbeitung und Vorbereitung für weitere Analysen. Der Workflow führte drei Datensätze für unüberwachtes Clustering und Merkmalsreduzierung zusammen. Eine Schleife führt eine Kreuzvalidierung der Merkmalsreduktionsanalyse durch. Nach Abschluss werden klinische Merkmale für MHH und 20 Patienten aus Lux mit verfügbaren klinischen Daten den Merkmalen des PCs hinzugefügt, um den Datensatz für die Analyse vorzubereiten.

Die Modellkalibrierung erfolgt über das Learn-Morph-Infer-Verfahren, das in Abb. 2 visualisiert wird. Hierbei werden patientenspezifische Parameter aus MRT-Segmentierungen extrahiert und in ein

Gehirn-Atlas-Referenzsystem überführt. Ein neuronales Netzwerk, das mit synthetischen Tumordaten trainiert wurde, sagt die relevanten Tumormodellparameter voraus, die dann in das mathematische Modell integriert werden. Dadurch wird das inverse Tumormodellierungsproblem adressiert und eine probabilistische Vorhersage des Tumorverlaufs ermöglicht. Diese Methodik verbessert die Genauigkeit der klinischen Prognosen, indem sie mechanistische Modellierung mit maschinellem Lernen kombiniert, was eine präzisere Vorhersage von Tumorprogression und Rückfallwahrscheinlichkeit erlaubt und somit die Grundlage für personalisierte Therapieentscheidungen schafft.

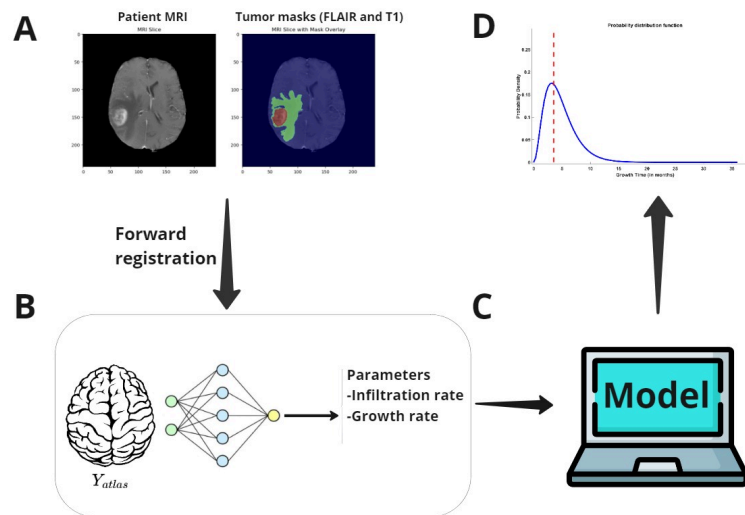


Figure 2: Eine Zusammenfassung des Inferenzprozesses in der Learn-Morph-Infer-Pipeline beginnt mit A) der Transformation der Hirntumorsegmentierungen des Patienten in den Hirnatlasraum. B) Ein Netzwerk, das mit synthetischen Daten trainiert wurde, verarbeitet diese transformierten Segmentierungen und sagt die entsprechenden Tumormodellparameter voraus. C) Diese Parameter werden dann zur Verwendung im mathematischen Modell verwendet. D) Die Ausgabe war eine Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktion der Ausgabewerte.

WP2.2. Erweitern Sie das Modell, um den Einfluss des Zusammenspiels der Tumormakrophagen auf die Rezidiv- und Infiltrationszone (mit WP1) widerzuspiegeln.

Die Erweiterung des Modells zur Berücksichtigung des Zusammenspiels zwischen Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) und der Rezidiv- sowie Infiltrationszone basiert auf einem neuen spatio-temporalen mathematischen Modell der Tumor-Immun-Interaktion. In der Studie von Shojaee et al. [2] wurde ein in-silico Modell entwickelt, das die Rolle der Makrophagen bei der Infiltration und dem Wiederauftreten von Glioblastomen (GBM) nach Resektion untersucht. Die Modellierung beruht auf der dynamischen Wechselwirkung zwischen proliferativen und invasiven Gliomzellen sowie TAMs, insbesondere den M1- (tumorhemmend) und M2- (tumorfördernd) Makrophagen. Das Modell zeigt, dass hohe Sauerstoffverbrauchsraten der Tumorzellen das infiltrative Verhalten verstärken, da Hypoxie eine Migration der Zellen begünstigt. Dies wurde durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, die den Sauerstoffkonsum und die Makrophagenpolarisation als zentrale Einflussgrößen auf das Tumorwachstum identifizierte.

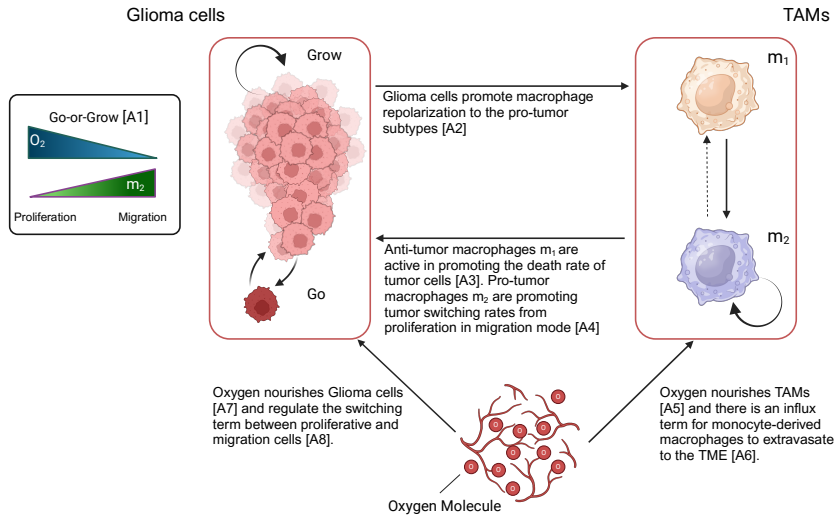


Figure 3: Interaktionen zwischen Gliomenzellen und Makrophagen.

Die Analyse von Biopsiedaten ergab, dass lokalisierte Makrophagen an der Tumorrandozone eine signifikante prognostische Rolle spielen. Abb. 3 illustriert das Interaktionsschema zwischen Gliomzellen und Makrophagen sowie den Einfluss von Sauerstoffverfügbarkeit auf die phänotypische Plastizität der Tumorzellen. Dies führt zu folgendem Gleichungssystem:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \rho}{\partial t} &= \underbrace{D_\rho \nabla^2 \left(\rho \frac{t_s \frac{m_2}{K_m} + t_n (\gamma_n - n)}{t_s \frac{m_2}{K_m} + t_n \gamma_n} \right)}_{\text{Diffusion term}} + \underbrace{b \rho \left(1 - \frac{\rho}{K} \right) \frac{t_n n}{t_s \frac{m_2}{K_m} + t_n \gamma_n}}_{\text{Growth term}} - \underbrace{\delta m_1 \rho}_{\text{Death term}} \\
 \frac{\partial m_1}{\partial t} &= \underbrace{\frac{S \rho}{\rho + K_p}}_{\text{Glioma recruitment rate}} + \underbrace{D_m \nabla^2 m_1}_{\text{Macrophage infiltration rate}} - \underbrace{\kappa_{12} m_1 \rho + \kappa_{21} m_2}_{\text{Phenotypic switching terms}} \\
 &\quad - \underbrace{d_1 m_1}_{\text{Natural death term}}, \\
 \frac{\partial m_2}{\partial t} &= \underbrace{D_m \nabla^2 m_2}_{\text{Macrophage infiltration rate}} + \underbrace{\kappa_{12} m_1 \rho - \kappa_{21} m_2}_{\text{Phenotypic switching terms}} \\
 &\quad + \underbrace{r_1 \left(\frac{1}{1 + e^{-2\theta(n - n_{cr})}} \right) m_2 \left(1 - \frac{(m_1 + m_2)}{K_m} \right)}_{\text{Proliferation rate based on oxygen concentration}} - \underbrace{d_2 m_2}_{\text{Natural death term}}. \\
 \\
 \frac{\partial n}{\partial t} &= \underbrace{D_n \nabla^2 n}_{\text{Oxygen infiltration}} + \underbrace{h_1 v (n_0 - n)}_{\text{Oxygen supplying term}} - \underbrace{h_2 \rho n}_{\text{Glioma oxygen consumption}} \\
 &\quad - \underbrace{h_3 (m_1 + m_2) n}_{\text{Macrophage oxygen consumption}}
 \end{aligned}$$

Abb. 4 beschreibt das methodische Vorgehen zur Generierung synthetischer Patientendaten, das von der Erkennung des Tumors über die Resektion bis zur Simulation des postoperativen Tumorverhaltens reicht.

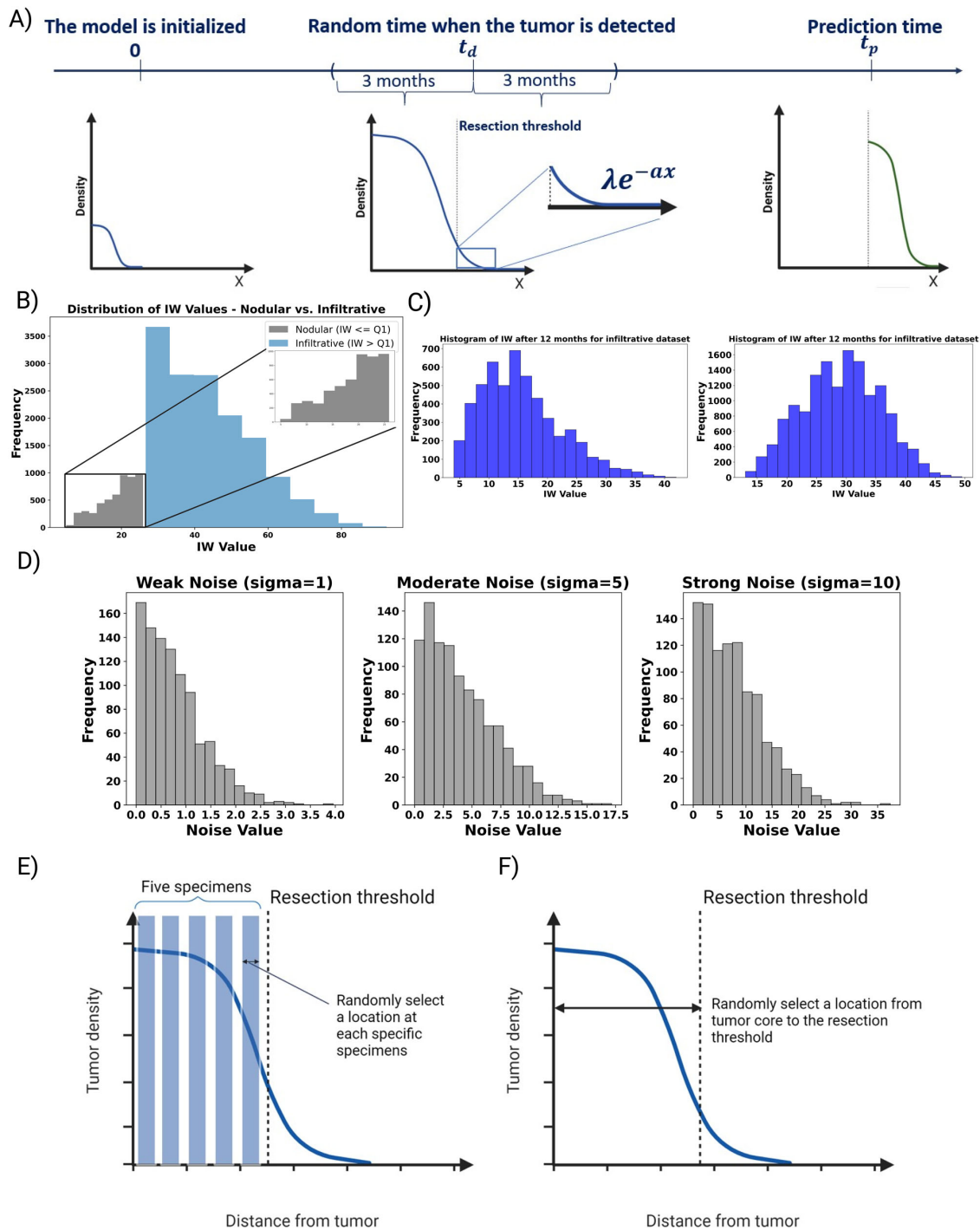


Figure 4: Zeigt die ganzheitliche Ansicht der Datengenerierung, beginnend mit der Modellinitialisierung bis zum Erhalt relevanter Merkmale. *A* Zunächst beginnt das Modell bei $t = 0$ und simuliert Tumordichte, Sauerstoffwerte und Makrophagenaktivität. Jedem simulierten Patienten wird zufällig ein Erkennungszeitpunkt innerhalb eines Bereichs von ± 3 Monaten zugewiesen. Sobald der Erkennungszeitpunkt für einen Patienten festgelegt ist, wird eine hypothetische chirurgische Resektion basierend auf einem vordefinierten Resektionsschwellenwert durchgeführt. Bei diesem Prozess wird der resezierte Bereich entfernt, wodurch ein verkürztes Profil von Tumorzellen zurückbleibt. Diese verbleibenden Zellen werden dann als neuer Ausgangspunkt für die weitere Simulation betrachtet, die so lange fortgesetzt wird, bis wir unser Ziel erreicht haben, klinisch relevante, beobachtbare IW für 3, 6 und 12 Monate nach der Resektion zu generieren. In dieser schematischen Abbildung *B* haben wir die Kohorte basierend auf dem IW zum Erkennungszeitpunkt in zwei Untergruppen unterteilt: nodulär und infiltrativ. Diese Kategorie ermöglicht es uns, die Vorhersagekraft von Werten über den gesamten Bereich von formlosen aggressiven bis zu massiv infiltrativen Tumoren zu untersuchen. *C* Die Stichprobe von Histogrammen für die IW nach Resektion nach 3 und 12 Monaten für die infiltrative Kohorte. IWs sind unsere Zielwerte für die Vorhersage. *E* Wir haben fünf virtuelle „Proben“ ausgewählt, die entweder Biopsien oder Teile des resezierten Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose darstellen. Dann extrahieren wir die Daten, einschließlich Tumorzell- und Makrophagendichte, aus diesen fünf simulierten „Proben“. *F* Wir haben zufällige Stellen ausgewählt, die den gesamten Bereich vom Tumorkern bis zum Resektionsrand darstellen.

Die Studie zeigt, dass Biopsien aus der Randzone des Tumors eine höhere Vorhersagekraft für das Tumorwachstum besitzen als zufällig gewählte Biopsien aus dem Tumorkern. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, TAM-Interaktionen explizit in mathematische Modelle zu integrieren, um präzisere Vorhersagen zur Tumordinfiltration und Rezidiventwicklung zu ermöglichen. Abb. 4 zeigt, dass Makrophagenverhältnisse am Tumorrand stabilere Prädiktoren für das Tumorwachstum sind als solche im Tumorkern.

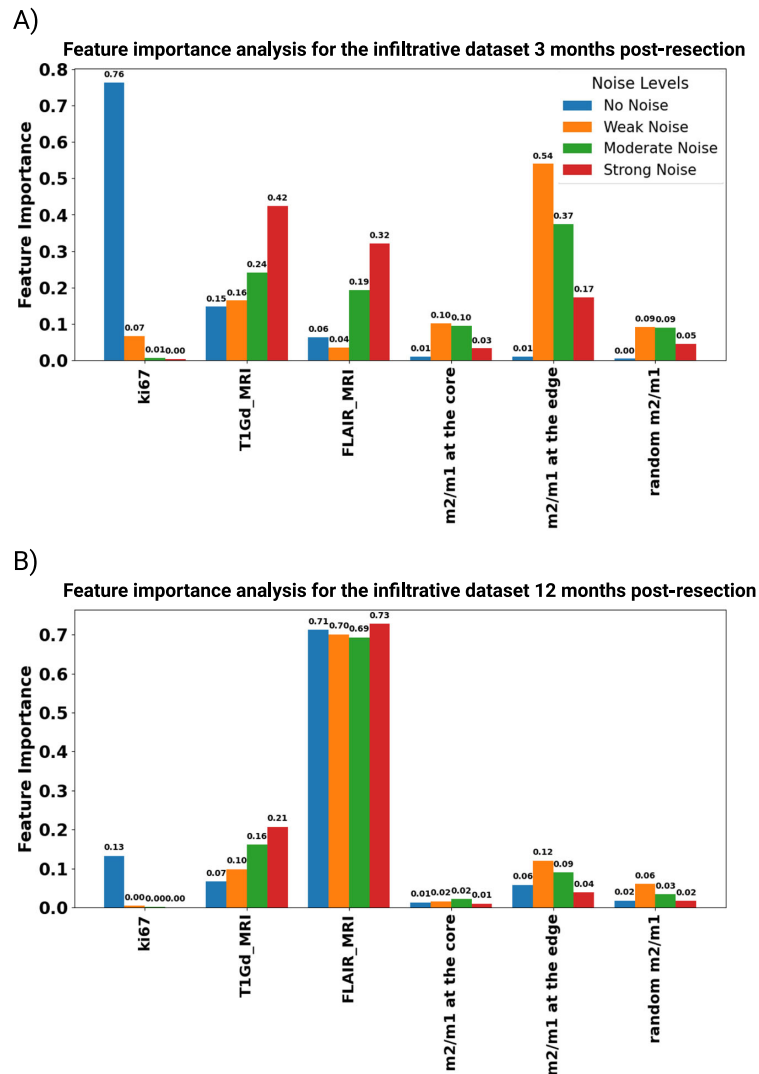


Figure 5: Analyse der Merkmalswichtigkeit unter verschiedenen Rauschstärken für infiltrative Tumoren. Das Balkendiagramm zeigt die Merkmalswichtigkeitswerte für verschiedene Merkmale in einem Datensatz unter vier Bedingungen, kein Rauschen, schwaches Rauschen, mäßiges Rauschen und starkes Rauschen, für den infiltrativen Datensatz (A) 3 und (B) 12 Monate nach der Resektion.

WP2.3. Entwicklung eines Entscheidungshilfwerkzeugs, das im iBTB implementiert und validiert wird, indem Vorhersagen mit neuroradiologischen Befunden im klinischen Krankheitsverlauf verglichen werden (mit WP4 / 5).

Zunächst haben wir angenommen, dass der verbleibende Tumor nach der Resektion auf den führenden Rand beschränkt ist. In Abb. 6 kennzeichnen wir die verbleibende Tumorzellendichte δ .

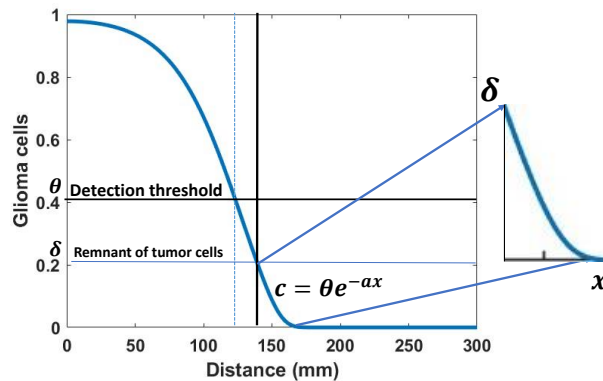


Figure 6: This figure shows how we use the exponential tail of the truncated front to estimate the initial condition independent from tumor remnants for the patients with gross total resection.

Nach einigen Berechnungen konnten wir die Zeit bis zum Rückfall (TtR) wie folgt abschätzen:

$$\tau = \frac{1}{\rho} \ln\left(\frac{\theta \ln \theta}{\theta - 1}\right)$$

Die TtR-Zeit τ wurde als Funktion von θ , dem MRT-Detektionsschwellenwert, und der Proliferationsrate ρ geschätzt. Informationen zu θ lassen sich in der Literatur finden. Die Wachstumsraten können wiederum aus den Learn-to-Morph-Schätzungen entnommen werden, um eine resultierende Verteilung der TtR-Werte zu erzeugen.

Wie wir später sehen werden, war die Genauigkeit der Monte-Carlo-Simulationen nicht optimal. Daher haben wir die Annahme getroffen, dass TtR einer Gamma-Verteilung mit den Parametern (α, β) folgt:

$$\tau = \frac{\ln\left(\frac{\theta \ln \theta}{\theta - 1}\right)}{\rho} = \frac{\alpha}{\beta}$$

Dies ermöglicht es uns, eine Monte-Carlo-Strategie zu definieren, die das Konzept des Multi-Dimensional ODE Approach (MOA) nutzt. Der MOA-Ansatz ist besonders effektiv, wenn ein ausreichend großer Datensatz mit patientenspezifischen Parametern verfügbar ist. Diese Methode wird häufig in biophysikalischen Modellen, einschließlich Tumor-Immunsystem-Interaktionen, verwendet, da sie eine hohe Flexibilität bei der Auswahl von Modellen bietet, die sich an spezifische Szenarien anpassen lassen. Betrachten wir ein Szenario, in dem MOA auf eine Datenbank mit patientenspezifischen Wachstumsraten angewendet wird. Für jeden Patienten wird ein spezifischer Bereich basierend auf dem Mittelwert und der Standardabweichung des Datensatzes bestimmt. Durch die Integration dieser patientenspezifischen Wachstumsratenverteilungen in das Modell können wir die durchschnittliche TtR-Zeit abschätzen, wie in Abb. 7 veranschaulicht.

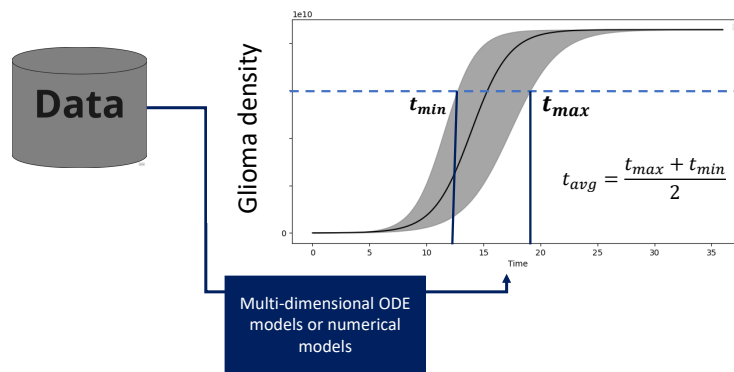


Figure 7: The figure shows how to implement the MOA approach for obtaining the pdf for the time to relapse for the patients with various forms of datasets.

Wir haben wiederum unser BAM3-Framework verwendet, das die kalibrierten Modellvorhersagen mit einem Regressionsalgorithmus kombiniert, der nicht-modellierbare Daten wie Radiomics nutzt. Hierbei haben wir einen Neuronalen Netzwerkansatz eingesetzt, nämlich das sogenannte Mixed Density Network. Diese Methodik liefert angesichts der Heterogenität und der Größe der Stichprobe hinreichend gute Ergebnisse, wie unten zu sehen ist.

| Modelable methods | MSE (months) ² | Non-modelable methods | MSE (months) ² | BAM _{MSE} (months) ² |
|-------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|---|
| Gamma | 74.76 | KDE | 53.07 | 48.95 |
| Gamma | 74.76 | MDN | 73.75 | 71.408 |
| Gamma | 74.76 | LASSO Regressor | 36.69 | 38.70 |
| MC | 71.57 | KDE | 53.07 | 68.18 |
| MC | 71.57 | MDN | 73.75 | 72.22 |
| MC | 71.57 | LASSO Regressor | 36.69 | 55.68 |
| MOA | 79.66 | KDE | 53.07 | 55.71 |
| MOA | 79.66 | MDN | 73.75 | 72.89 |
| MOA | 79.66 | LASSO Regressor | 36.69 | 43.18 |

II 2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die Mittel wurden für einen Wissenschaftler (Doktorand) in 36 Monaten verwendet.

II 3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeiten ist in der zentralen Rolle des Arbeitspakets für die Datenintegration und Implementierung von funktionellen (WP1) und bildbasierten (WP3 in Zusammenarbeit mit WP4/WP5) im Konsortium begründet. Teilprojekt 2 (WP2) ist maßgeblich an dem systemmedizinischen Ansatz beteiligt, exper-

rimentelle und klinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse in zu mathematische Modellierung und AI zu integrieren. Das gilt v.a. für die Integration von bildbasierten Ergebnissen (computational pathology) und die Translation von in vitro Experimenten in mechanistische Konzepte mathematischer Modellierung. Die Einstellung eines Wissenschaftlers auf der Ebene eines doktorand Mathematikers/Ingenieur war erforderlich um neben den eigentlichen Aufgaben in der Modellierung eine effiziente Kommunikation mit den vielen unterschiedlichen fachspezifischen Kompetenzen der Projektpartner zu ermöglichen.

II 4. Voraussichtlicher Nutzen, Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die entwickelten mathematischen Modelle zur Interaktion zwischen Glioblastomzellen und tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) liefern einen wichtigen Beitrag zur präziseren Vorhersage des Tumorwachstums und der Rezidiventwicklung nach einer Resektion. Insbesondere zeigen die Ergebnisse, dass die Makrophagenverteilung an der Tumorrandozone einen entscheidenden Einfluss auf die Infiltrationsdynamik hat. Die Erkenntnisse aus den Modellanalysen bieten eine verbesserte Grundlage für personalisierte Therapieentscheidungen, indem sie das Wechselspiel zwischen Sauerstoffversorgung, Makrophagenphänotypen und Tumorverhalten quantitativ erfassen.

Die praktische Verwertbarkeit der Ergebnisse erstreckt sich auf mehrere Bereiche. Erstens kann das Modell als Entscheidungsunterstützungssystem in der Neuroonkologie dienen, indem es klinische Vorhersagen zur Tumorprogression und Rückfallwahrscheinlichkeit auf Basis präoperativer Bildgebung und Biopsiedaten verbessert. Zweitens ermöglicht die Integration dieser Modelle in KI-gestützte radiologische Analysen eine systematische Identifikation von Hochrisikopatienten für aggressive Rezidive. Dies könnte dazu beitragen, Follow-up-Protokolle gezielter zu gestalten und Second-Line-Therapien frühzeitiger einzuleiten. Schließlich könnte das Modell in der klinischen Forschung und Medikamentenentwicklung genutzt werden, um patientenspezifische Reaktionen auf immunmodulierende Therapien zu simulieren und potenzielle therapeutische Angriffspunkte im Tumormikromilieu zu identifizieren.

Langfristig wird erwartet, dass die Verwertung dieser Ergebnisse zur Verbesserung der Prognose von GBM-Patienten beiträgt, indem sie die Präzisionsmedizin in der Neuroonkologie weiterentwickelt und bestehende klinische Entscheidungsmodelle ergänzt.

II 5. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Nicht bekannt.

II 6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

1. ‚Modeling Cell Plasticity at the Invasive Edge to Control Glioblastoma Recurrence‘, Pejman Shojaee, PhD Thesis, **2025**
2. ‚The Role of Biopsy Position and Tumor-Associated Macrophages for Predictions on Recurrence of Malignant Gliomas: An In Silico Study‘ P. Shojaee, E. Weinholtz, N. Sarah

- Schadt, F. Feuerhake, **H. Hatzikirou**, npj Systems Biology & Applications, 11(1): 3, doi:10.1038/s41540-024-00478-7, **2025**
3. 'Informational Rescaling of PCA Maps with Application to Genetic Distance' N. N. Taleb, P. Zalloua, K. Elbassioni, **H. Hatzikirou**, A. Henschel, D. E. Platt, Computational and Structural Biotechnology J., doi: 10.1016/j.csbj.2024.11.042, **2025**
 4. 'Microenvironmental entropy dynamics analysis reveals novel insights into Notch-Delta-Jagged decision-making mechanism' A. Ajith Pujar,* A. Barua*, P. Sarathi Dey, D. Singh, U. Roy, M. Kumar Jolly, **H. Hatzikirou**, iScience, 10.1016/j.isci.2024.110569, **2024**
 5. 'Emerging phenotypic and genetic heterogeneity predicts variability in tumor recurrence' S. Syga, H. Jain, M. Krellner, **H. Hatzikirou**, and A. Deutsch, PLOS Comp. Biol., 20(8): e1012003, **2024**
 6. 'Cell decision making through the lens of Bayesian learning', A. Barua, **H. Hatzikirou** Entropy, 25(4):609, **2023**
 7. 'The impact of tumor associated macrophages on tumor biology under the lens of mathematical modelling: A review' Shojaee, P., Mornata, F., Deutsch, A., Locati, M., & Hatzikirou, H., Front. Immun., 1–14., **2022**
 8. 'Combining dynamic modeling with machine learning can be the key for the integration of mathematical and clinical oncology', **H. Hatzikirou**, Phys. Life Rev., 40(3), **2022**