

UW

20

MODEL HAHNFELDTA I IN. ANGIOGENEZY NOWOTWOROWEJ Z UWZGLĘDNIENIEM LEKOOPORNOŚCI KOMÓREK NOWOTWOROWYCH

Urszula Foryś

Zakład Biomatematyki i Teorii Gier,
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki,
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki,
Uniwersytet Warszawski

XLV KZM

Zakopane, 12 września 2016

UW ² WSPÓŁAUTORZY

Piotr Bajger

Kolegium Międzywydziałowych
Indywidualnych Studiów
Matematyczno-Przyrodniczych,
Uniwersytet Warszawski

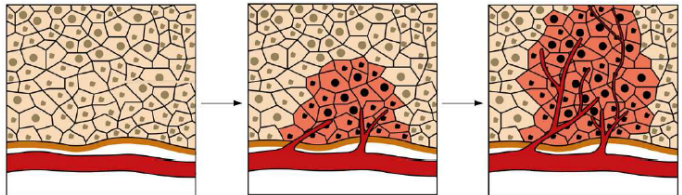
Mariusz Bodzioch

Wydział Matematyki i Informatyki,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

UW

2020 Angiogeneza

- **Angiogeneza** to proces powstawania naczyń krwionośnych na bazie już istniejących.
- W okresie pozapłodowym występuje rzadko (w organizmie dominują wówczas substancje antyangiogenne).
- Często ma jednak miejsce w stanach patologicznych.

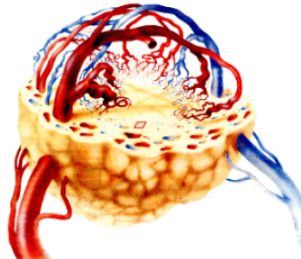


Rysunek: Pobrany z: <http://219.221.200.61/ywwy/>

UW

2002 Angiogeneza

- W roku 1971 Judah Folkman odkrył, że wzrost każdego łitego guza jest silnie uzależniony od ilości naczyń krwionośnych, które pobudzi do wzrostu.
- Jednocześnie wysunął hipotezę, że jeśli guz zostałby pozbawiony możliwości pobudzania naczyń do wzrostu, to nie mógłby się skutecznie rozwinąć.



Rysunek: Pobrany z: <http://www.wmgcc.org>

UW²⁰⁰

Model Hahnfeldta i in. (1999)

Model Hahnfeldta i in. zaproponowany w 1999 roku ma następującą postać:

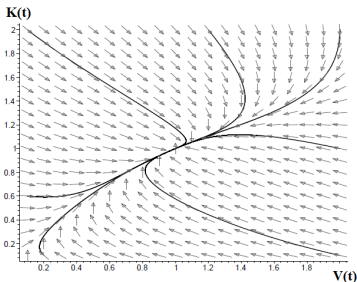
$$\dot{V} = -\lambda V \log \left(\frac{V}{K} \right),$$
$$\dot{K} = -\mu K + bV - dV^{2/3} K,$$

gdzie:

- V jest objętością nowotworu,
- K określa pojemność środowiskową zależną od wielkości sieci naczyń krwionośnych.

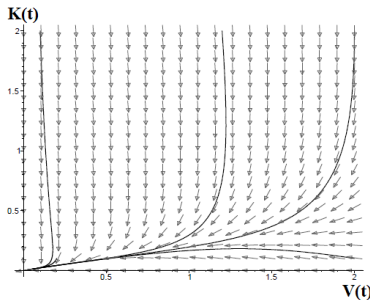
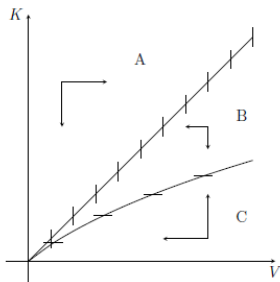
UW 2 Model Hahnfeldta i in. (1999)

Dla $\mu < b$ (zwykle przyjmuje się $\mu = 0$ w przypadku modelu bez leczenia) mamy jednoznacznie wyznaczony dodatni stan stacjonarny (\bar{V}, \bar{K}) , $\bar{V} = \bar{K} = \left(\frac{b-\mu}{d}\right)^{3/2}$, który jest globalnie asymptotycznie stabilny w zbiorze niezmienniczym $(\mathbb{R}^+)^2$.



Model Hahnfeldta i in. (1999)

Dla $\mu \geq b$ dodatni stan stacjonarny nie istnieje.
 Analizując przebieg rozwiązań w przestrzeni fazowej
 widzimy, że rozwiązania muszą zbiegać do brzegu obszaru
 B, zatem do punktu $(0, 0)$.



UW

Zmodyfikowany model

Rozważmy dwa typy konkurujących ze sobą komórek nowotworowych, które różnią się **wrażliwością na podawany lek**.

Dzielimy całą populację ($V(t)$) na dwie subpopulacje ((V_1, V_2)):

$$\dot{V}_1 = -\lambda_1 V_1 \log \left(\frac{V_1 + \alpha_{12} V_2}{K} \right),$$

$$\dot{V}_2 = -\lambda_2 V_2 \log \left(\frac{V_2 + \alpha_{21} V_1}{K} \right),$$

$$\dot{K} = -\mu K + (b_1 V_1 + b_2 V_2) - d (V_1 + V_2)^{2/3} K,$$

gdzie α_{12}, α_{21} są współczynnikami konkurencji między komórkami.

Stany stacjonarne i ich stabilność

- S_1 — komórki typu I dominują,
- S_2 — komórki typu II dominują,
- S_3 — oba typy komórek współistnieją.

W jaki sposób stabilność stanów stacjonarnych zależy od współczynników konkurencji α_{12}, α_{21} ?

Stany stacjonarne i ich stabilność

- $S^{1*} = (V_1^{1*}, 0, K^{1*})$, gdzie $V_1^{1*} = K^{1*} = \left(\frac{b_1 - \mu}{d}\right)^{3/2}$ istnieje, gdy $b_1 > \mu$ i jest stabilny dla $\alpha_{21} > 1$.
- $S^{2*} = (0, V_2^{2*}, K^{1*})$, gdzie $V_2^{2*} = K^{2*} = \left(\frac{b_2 - \mu}{d}\right)^{3/2}$ istnieje, gdy $b_2 > \mu$ i jest stabilny dla $\alpha_{12} > 1$.

Stany stacjonarne i ich stabilność

- $S^{3*} = (V_1^{3*}, V_2^{3*}, K^{3*})$, gdzie

$$V_1^{3*} = \frac{1 - \alpha_{12}}{1 - \alpha_{12}\alpha_{21}} K^{3*}, \quad V_2^{3*} = \frac{1 - \alpha_{21}}{1 - \alpha_{12}\alpha_{21}} K^{3*},$$

$$K^{3*} = \frac{\left(b_1(1 - \alpha_{12}) + b_2(1 - \alpha_{21}) - \mu(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})\right)^{3/2}}{d^{3/2}(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})^{1/2}(2 - \alpha_{12} - \alpha_{21})},$$

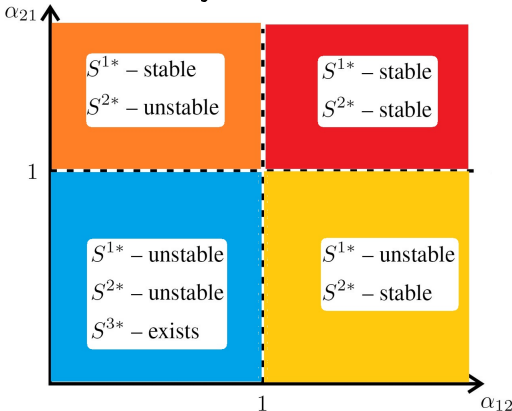
istnieje, gdy

$$\alpha_{12} < 1, \alpha_{21} < 1,$$

$$b_1(1 - \alpha_{12}) + b_2(1 - \alpha_{21}) > \mu(1 - \alpha_{12}\alpha_{21}).$$

Stany stacjonarne i ich stabilność

Jeśli stany stacjonarne S^{1*} i S^{2*} istnieją i są niestabilne, to stan S^{3*} istnieje.



Stany stacjonarne i ich stabilność

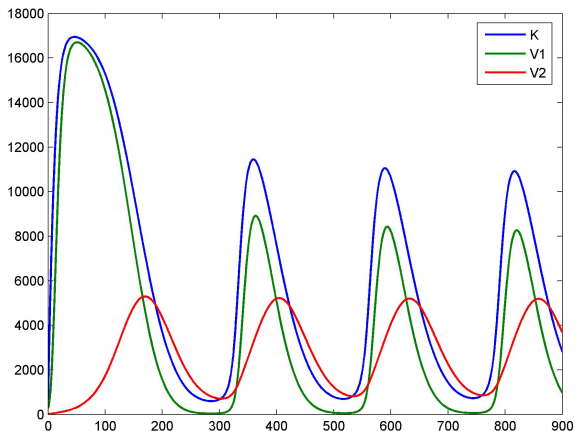
Co możemy powiedzieć o stabilności S^{3*} ?

- Kryterium Routha-Hourwitza daje bardzo skomplikowane warunki.
- Możemy pokazać, że warunkiem wystarczającym jest:

$$\lambda_1(b_2 - b_1\alpha_{12}) + \lambda_2(b_1 - b_2\alpha_{21}) > 0.$$

W szczególności warunek ten jest spełniony, gdy $\lambda_1 = \lambda_2$ lub $b_1 = b_2$.

Przykładowe rozwiązanie oscylujące



UW

Model z terapią

$$\dot{V}_1 = -\lambda_1 V_1 \log \left(\frac{V_1 + \alpha_{12} V_2}{K} \right) - \beta_1 V_1 g(t),$$

$$\dot{V}_2 = -\lambda_2 V_2 \log \left(\frac{V_2 + \alpha_{21} V_1}{K} \right) - \beta_2 V_2 g(t),$$

$$\dot{K} = -\mu K + (b_1 V_1 + b_2 V_2) - d(V_1 + V_2)^{2/3} K - \beta K g(t),$$

gdzie

- $g(t)$ jest stężeniem cytotoksycznego leku we krwi,
- β_1, β_2 i β określają wrażliwość poszczególnych typów komórek na terapię.

UW²

Założenia

- $\beta_1 > \beta_2 > \beta$
Komórki typu I są bardziej wrażliwe na terapię niż komórki typu II.
- $\lambda_1 = \lambda_2$
Oba rodzaje komórek namnażają się w tym samym tempie.
- $g(t) = g = \text{const}$
Stężenie cytotoksyny we krwi jest stałe — będziemy traktować je jako parametr bifurkacyjny.

UW

Stany stacjonarne

- S_1 — stabilny, jeśli $g < g_1$,
- S_2 — stabilny, jeśli $g > g_2$,
- S_3 — istnieje, jeśli $g_1 < g_2$ i $g \in (g_1, g_2)$,

gdzie:

$$g_1 = \lambda_1 \lambda_2 \frac{\log(\alpha_{21})}{\lambda_2 \beta_1 - \lambda_1 \beta_2} \text{ oraz } g_2 = \lambda_1 \lambda_2 \frac{\log(\alpha_{12})}{\lambda_1 \beta_2 - \lambda_2 \beta_1}.$$

Rozważmy dwa przykłady:

1. $\alpha_{12} = 0,9, \alpha_{21} = 1,05 \implies g_1 < g_2$,
2. $\alpha_{12} = 0,9, \alpha_{21} = 1,50 \implies g_1 > g_2$.

UW

Stany stacjonarne

- S_1 — stabilny, jeśli $g < g_1$,
- S_2 — stabilny, jeśli $g > g_2$,
- S_3 — istnieje, jeśli $g_1 < g_2$ i $g \in (g_1, g_2)$,

gdzie:

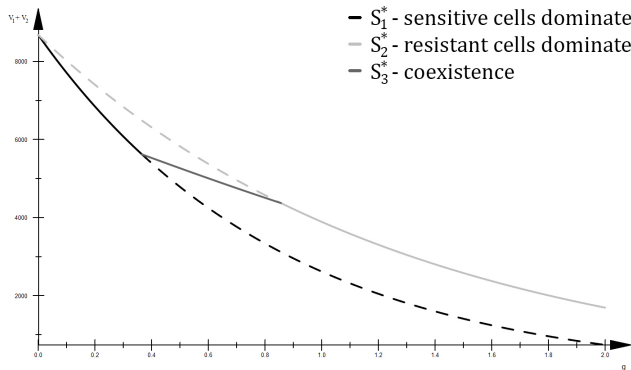
$$g_1 = \lambda_1 \lambda_2 \frac{\log(\alpha_{21})}{\lambda_2 \beta_1 - \lambda_1 \beta_2} \text{ oraz } g_2 = \lambda_1 \lambda_2 \frac{\log(\alpha_{12})}{\lambda_1 \beta_2 - \lambda_2 \beta_1}.$$

Rozważmy dwa przykłady:

1. $\alpha_{12} = 0,9, \alpha_{21} = 1,05 \implies g_1 < g_2$,
2. $\alpha_{12} = 0,9, \alpha_{21} = 1,50 \implies g_1 > g_2$.

UW

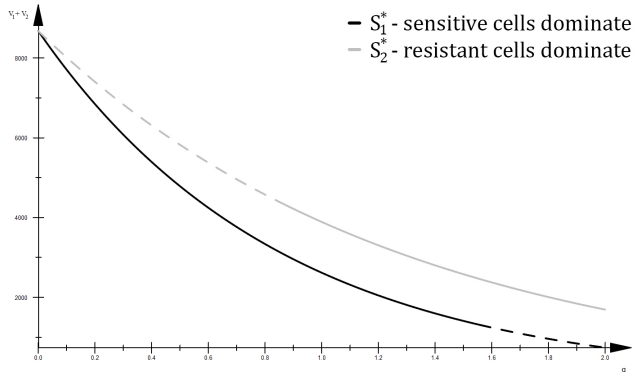
Bifurkacje I



$$\alpha_{12} = 0,9, \alpha_{21} = 1,05 \implies g_1 < g_2$$

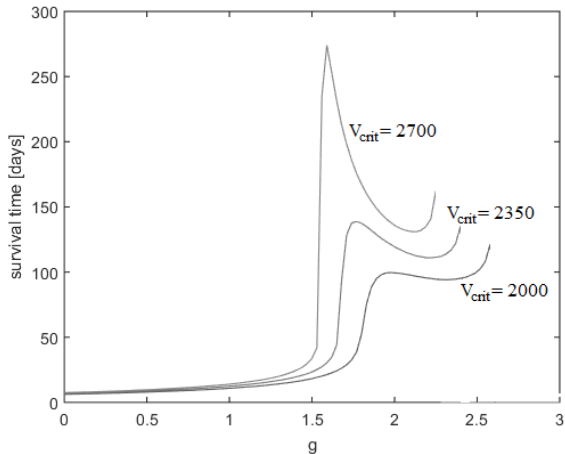
UW

Bifurkacje II: histereza



$$\alpha_{12} = 0,9, \alpha_{21} = 1,50 \implies g_1 > g_2$$

UW ² Przeżywalność



UW: Wnioski

- Widzimy, że zwiększanie dawki nie musi skutkować wzrostem przeżywalności.
- Standardowe schematy terapeutyczne to tzw. **MTD** — *maximal tolerable dose*.
- Należy więc rozważyć inne podejście, tzw. **metronomiczne**, gdzie podaje się dawki znacznie mniejsze niż MTD.

UW  Zapraszamy!



POLSKIE TOWARZYSTWO KOBIEC W MATEMATYCE

informacje: <http://ptkwm.org.pl/pl/>

UW 200

Dziękuję za uwagę!