

Механизм отбора минимальной скорости роста инвазивной опухоли в модели, учитывающей дихотомию миграции и пролиферации ее клеток

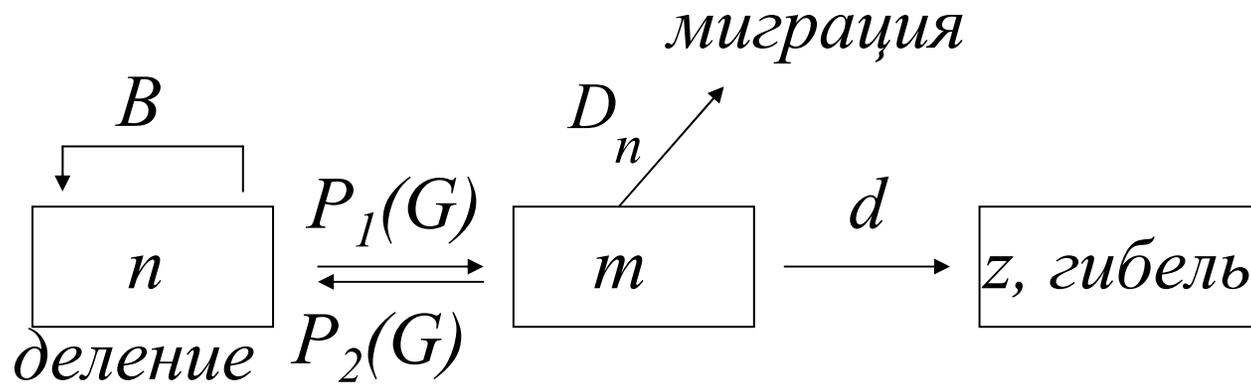
А.В.Колобов, В.В.Губернов и А.А.Полежаев
Физический институт им.П.Н.Лебедева РАН



План доклада

- Что такое дихотомия миграции и пролиферации
- Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации ее клеток
- Сравнение с экспериментальными данными
- Автоволновое решение и выбор скорости этого решения
- Выводы

Модель с учетом дихотомии миграции и пролиферации

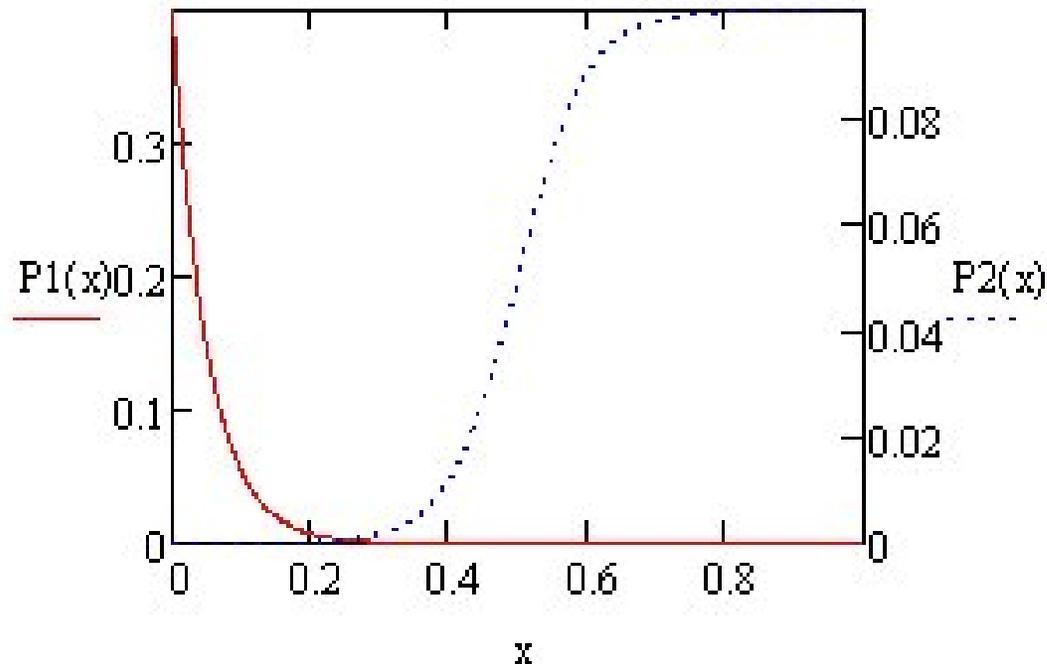


$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n}{\partial t} = Bn - P_1(G)n + P_2(G)m, \\ \frac{\partial m}{\partial t} = P_1(G)n - P_2(G)m - dm + D_m \Delta m, \\ \frac{\partial G}{\partial t} = -q \frac{G}{G + G^*} (n + Km) + D_G \Delta G. \end{array} \right.$$

Функции переходов P_1, P_2

$$P_1(G) = k_1 \exp(-k_2 G)$$

$$P_2(G) = k_3 (1 - \text{th}(\varepsilon(G^{cr} - G)))$$



Моделирование роста карциномы легкого Льюис (LLC)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n}{\partial t} = \mathbf{B}n - \mathbf{P}_1(G)n + P_2(G)m, \\ \frac{\partial m}{\partial t} = \mathbf{P}_1(G)n - P_2(G)m - \mathbf{d}m + D_m \Delta m, \\ \frac{\partial G}{\partial t} = -\mathbf{q} \frac{G}{G + G^*} (n + \mathbf{K}m) + D_G \Delta G. \end{array} \right.$$

$$P_1(G) = k_1 \exp(-k_2 G)$$

$$P_2(G) = k_3 (1 - th(\varepsilon(G^{cr} - G)))$$

D_m, D_G – оценены из экспериментальных данных,
 G^* -технический параметр

Кинетические параметры культуры LLC, определенные в экспериментах с «unfed culture»

Кинетические параметры	Размерность	Значения (M±m)
B	день ⁻¹	1.12 ± 0.12
k ₁	день ⁻¹	9.7 ± 4.2
k ₂	(мг/мл) ⁻¹	19.8 ± 8.7
q	мг/день/10 ⁶ клеток	4.1 ± 0.6
K		<0.025
d	день ⁻¹	0.3 ± 0.05

Pyaskovskaya et.al. Experimental Oncology, 2008, 30(4), 269-275

$$D_m = 10^{-8} \text{ cm}^2 / \text{sec}$$

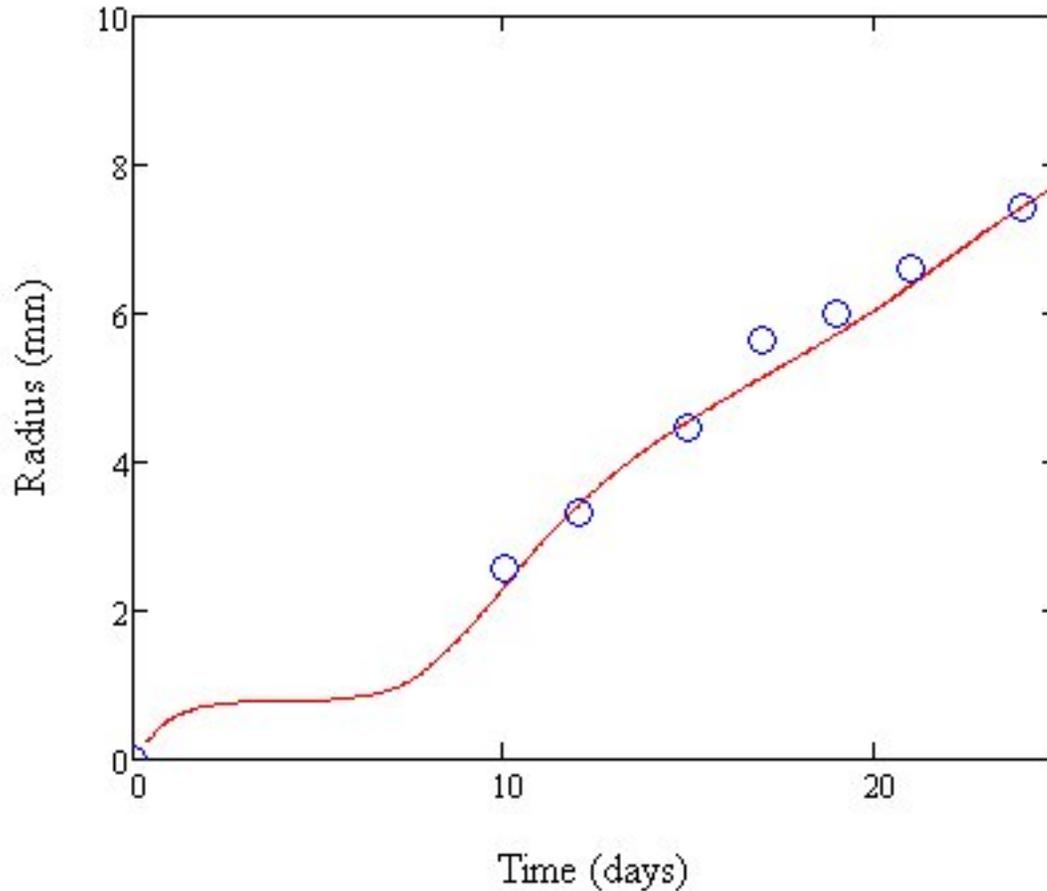
$$D_G = 3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 / \text{sec}$$

$$n_0 = m_0 = 10^8 \text{ cell} / \text{cm}^3$$

$$G_0 = 1 \text{ mg/ml}$$

Параметры оцененные по литературным данным

Сравнение экспериментальных данных и предсказаний модели



Автоволновое решение

$$\xi = x - ct$$

$$\left\{ \begin{array}{l} c \frac{\partial n}{\partial \xi} + Bn - P_1(G)n + P_2(G)m = 0, \\ D_m \frac{\partial^2 m}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial m}{\partial \xi} + P_1(G)n - P_2(G)m - dm = 0, \\ D_G \frac{\partial^2 G}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial G}{\partial \xi} - q \frac{G}{G + G^*} (n + Km) = 0. \end{array} \right.$$

$$\xi \rightarrow -\infty$$

$$n = 0$$

$$m = 0$$

$$G = \sigma$$

$$\xi \rightarrow +\infty$$

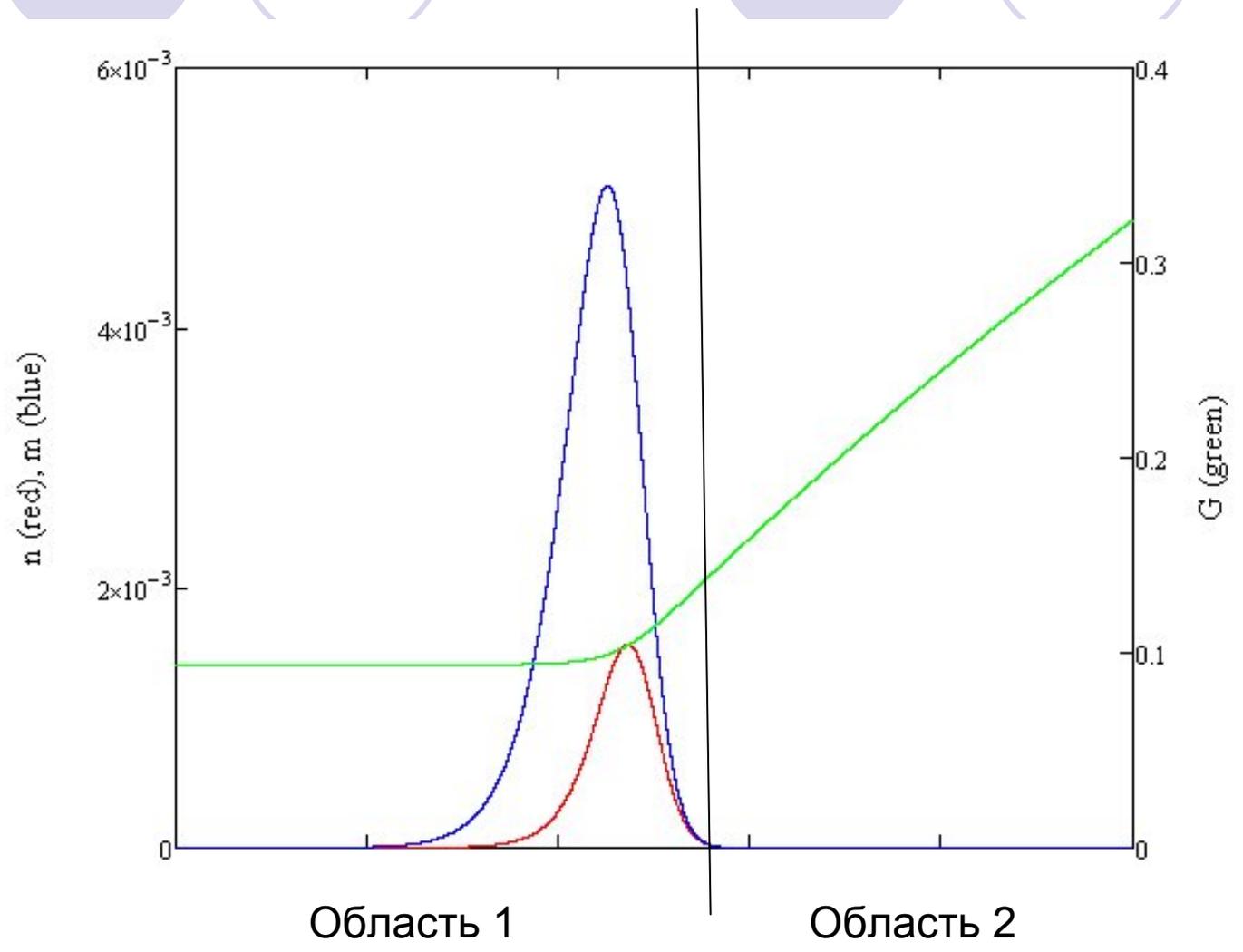
$$n = 0$$

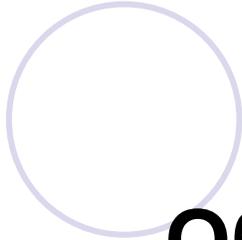
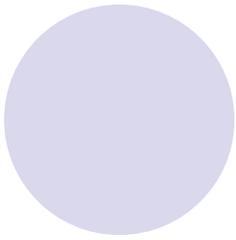
$$m = 0$$

$$G = 1$$

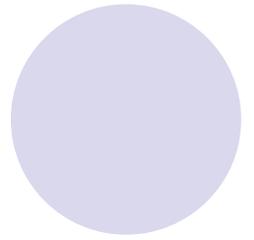
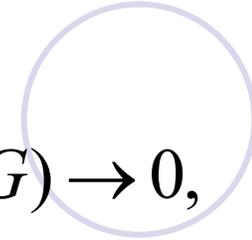
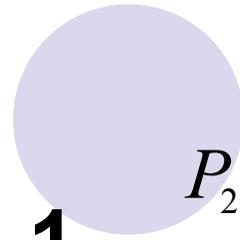
седло в седло

Численное решение





Область 1



$$P_2(G) \rightarrow 0,$$

$$K \ll 1,$$

$$cG_\xi \ll D_G G_{\xi\xi}$$

$$\begin{cases} c \frac{\partial n}{\partial \xi} + Bn - P_1(G)n + P_2(G)m = 0, \\ D_m \frac{\partial^2 m}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial m}{\partial \xi} + P_1(G)n - P_2(G)m - dm = 0, \\ D_G \frac{\partial^2 G}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial G}{\partial \xi} - q \frac{G}{G+G^*} (n + Km) = 0. \end{cases}$$

$$\begin{cases} c \frac{\partial n}{\partial \xi} - (P_1(G) - B)n = 0, \\ D_m \frac{\partial^2 m}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial m}{\partial \xi} + P_1(G)n - dm = 0, \\ D_G \frac{\partial^2 G}{\partial \xi^2} - q \frac{G}{G+G^*} n = 0. \end{cases}$$

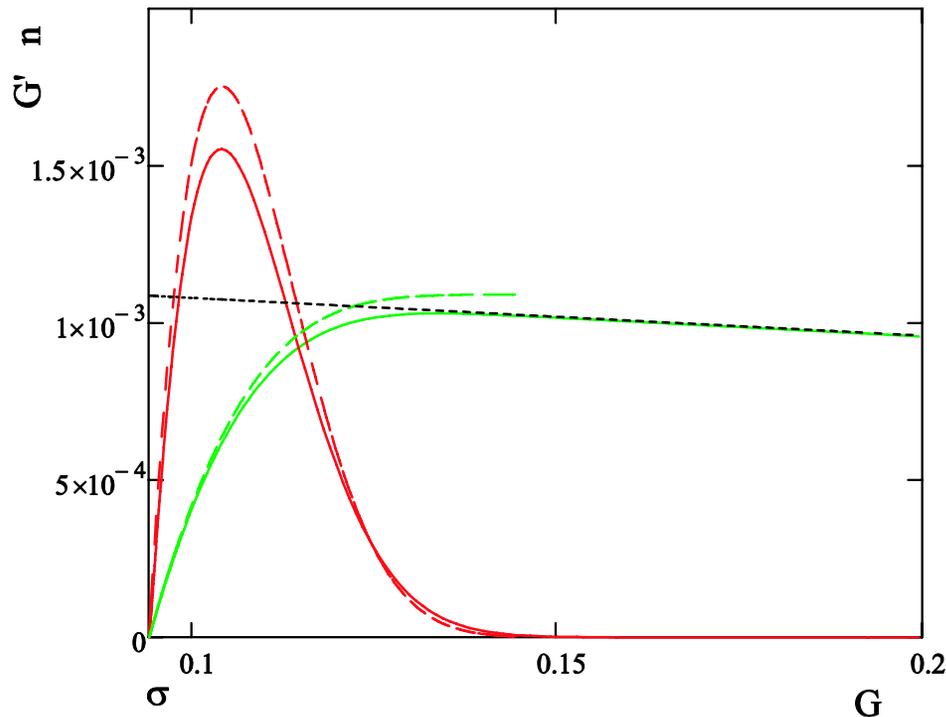
Редуцированная задача в области 1

$$\begin{cases} \tilde{n}_\eta = -\tilde{G} \cdot \tilde{n}, \\ \tilde{G}_{\eta\eta} = \tilde{n} \end{cases}$$

Граничные условия

Слева $\tilde{n} = 0, \tilde{G} = -1$

Справа $\tilde{n} = 0, \tilde{G}_\eta = \text{const} = L$



$$c^2 = \frac{Lk_2 B(G^+ - \sigma)^2 D_G}{1 - \sigma}$$

$$B = P_1(G^+)$$

Область 2

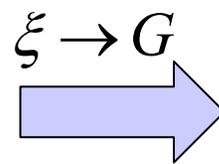
$$n, m \ll 1,$$

$$q \frac{G}{G+G^*} (n + Km) \ll cG_\xi, D_G G_{\xi\xi}$$

$$c \frac{\partial n}{\partial \xi} + Bn - P_1(G)n + P_2(G)m = 0,$$

$$D_m \frac{\partial^2 m}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial m}{\partial \xi} + P_1(G)n - P_2(G)m - dm = 0,$$

$$D_G \frac{\partial^2 G}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial G}{\partial \xi} = 0.$$



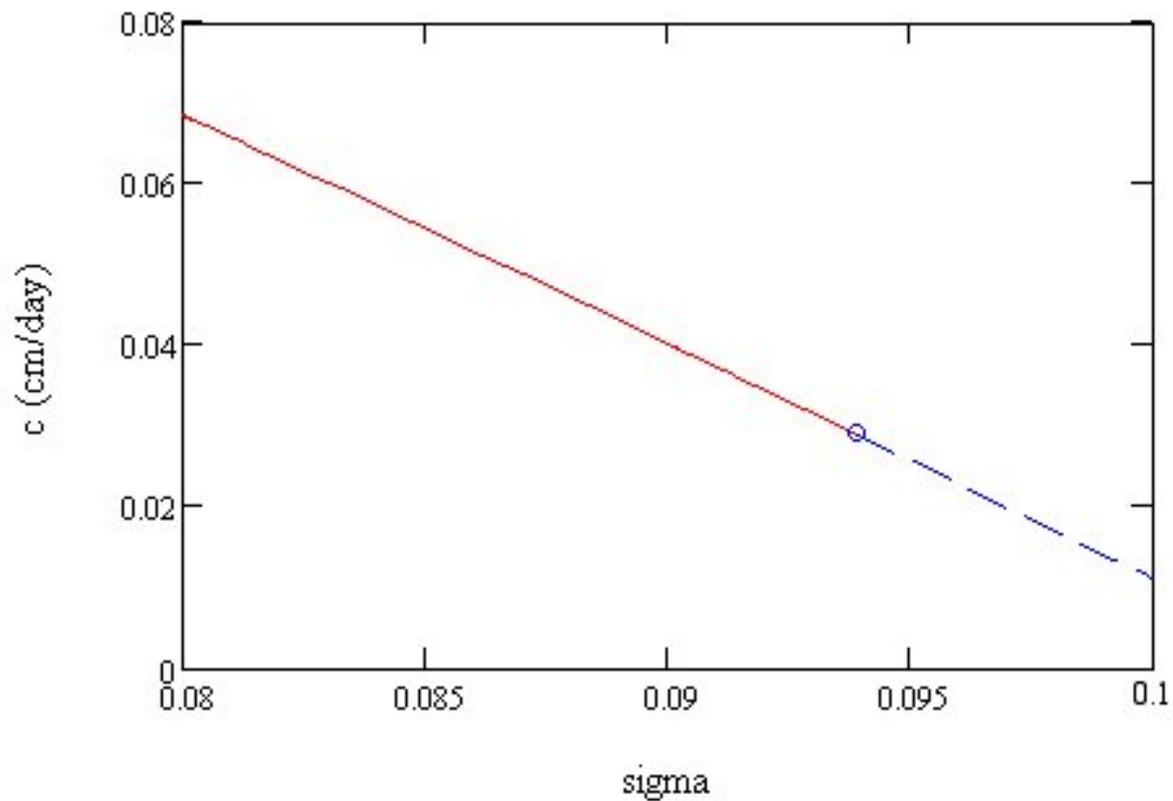
$$\begin{pmatrix} n \\ m \\ m' \end{pmatrix}' = \Lambda(G) \begin{pmatrix} n \\ m \\ m' \end{pmatrix}$$

$$G \rightarrow 1$$

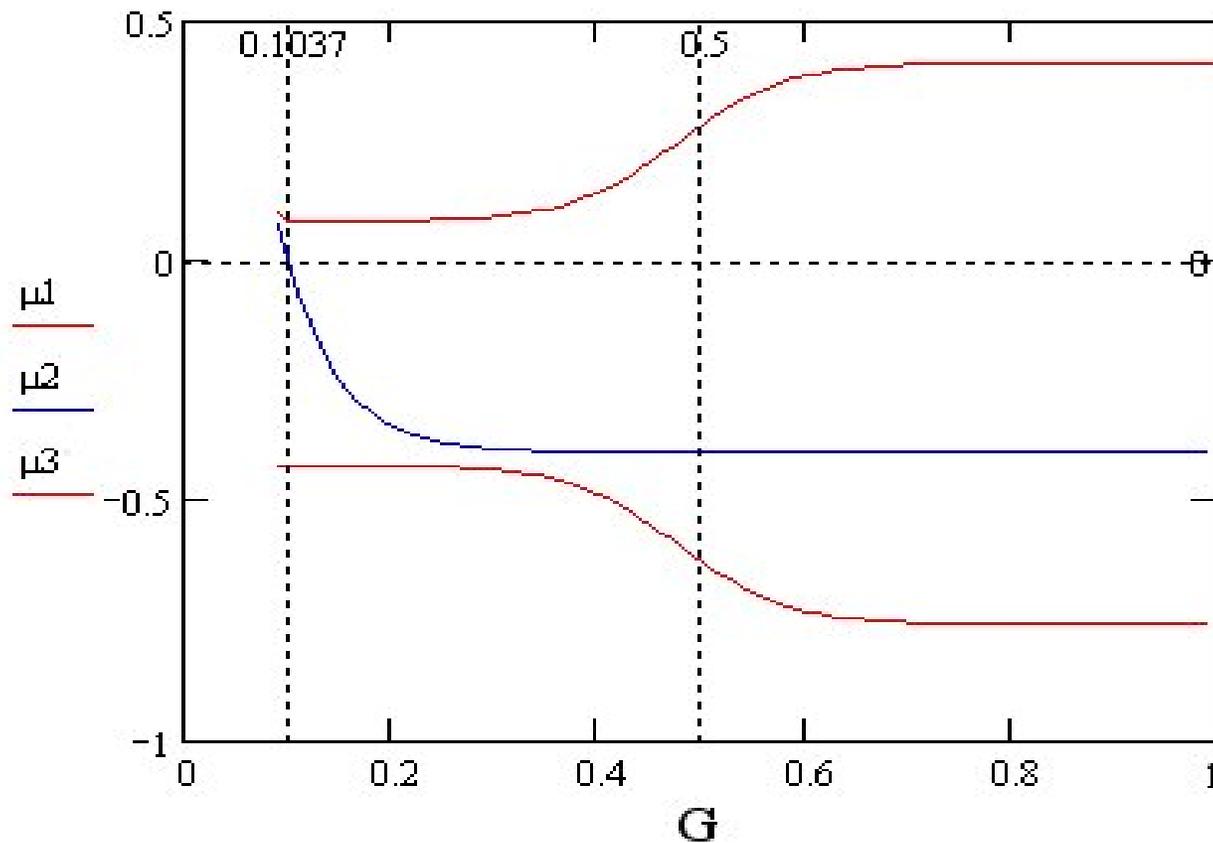
$$\mu_{1,3} = (-c \pm \sqrt{c^2 + 4(P_2(1) + d)D_m}) / 2D_m,$$

$$\mu_2 = -B/c,$$

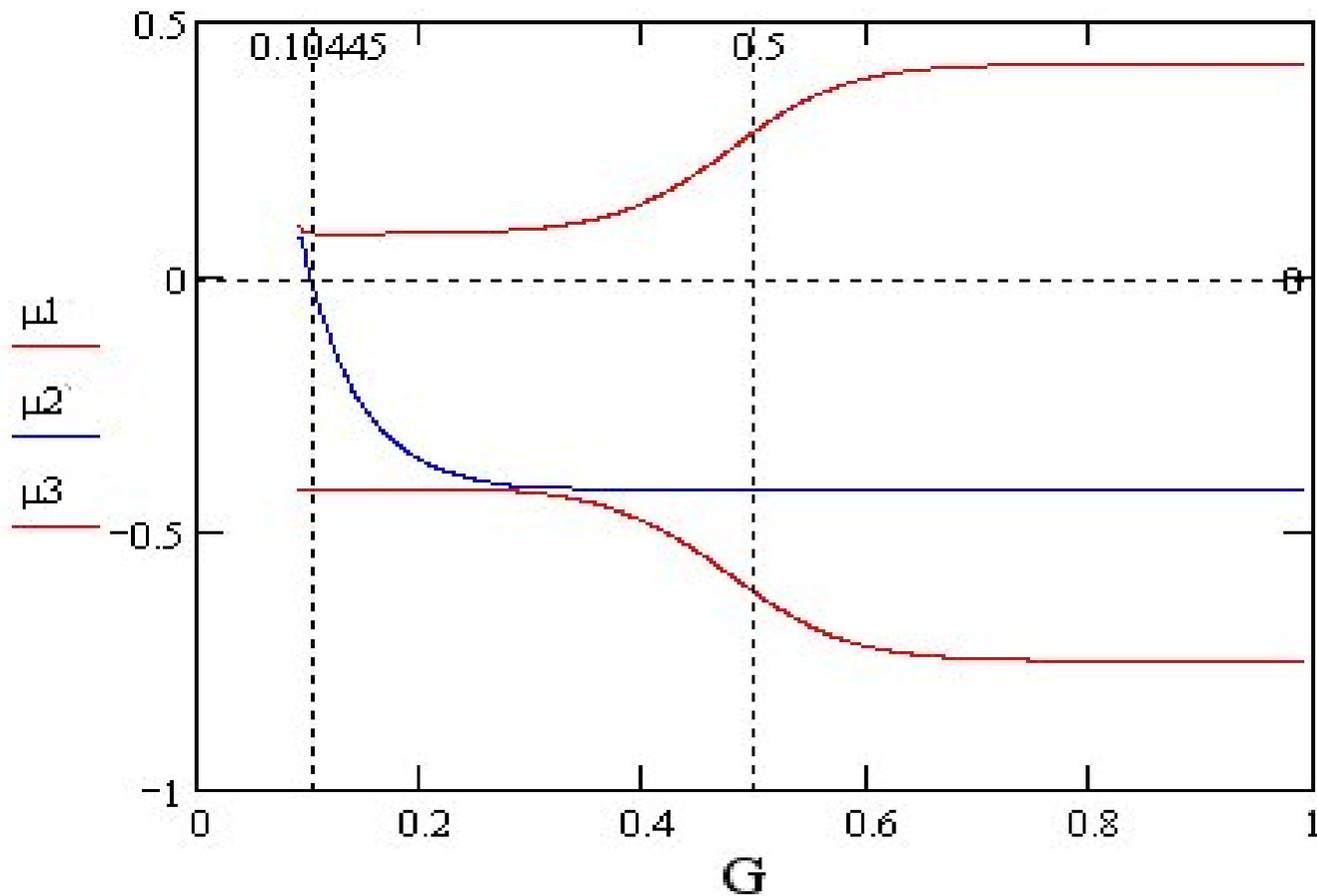
Зависимость автоволновой скорости c от σ



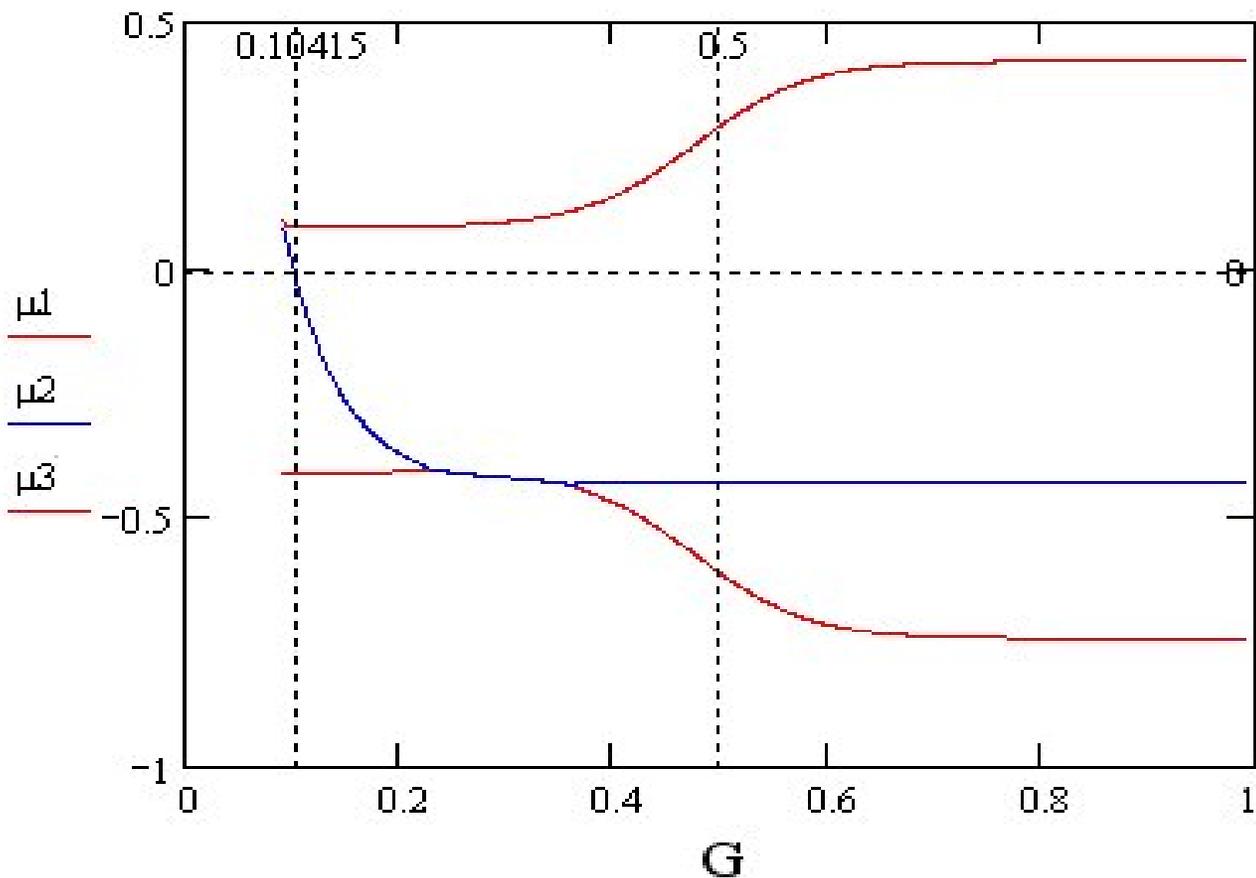
Зависимость собственных чисел μ_1 μ_2 μ_3 от концентрации субстрата G



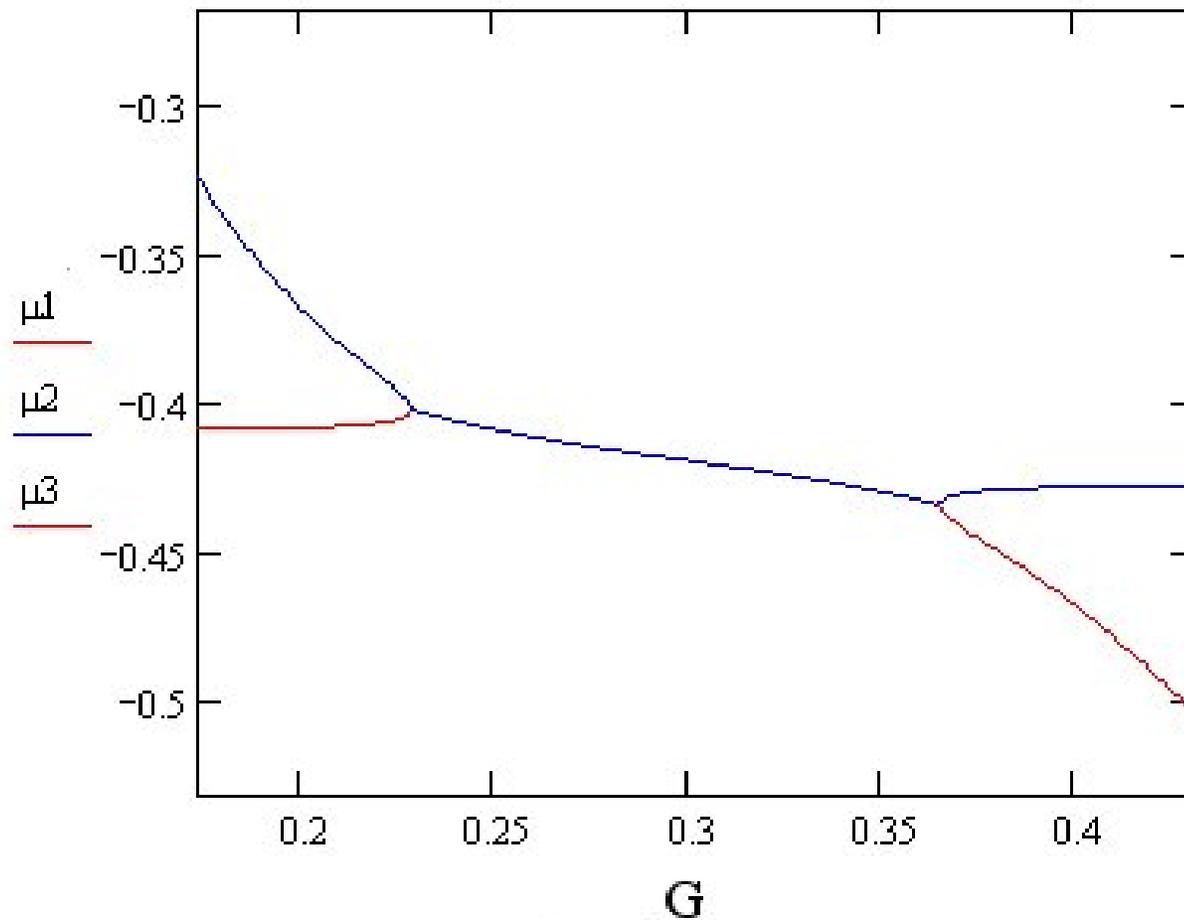
Зависимость собственных чисел μ_1 μ_2 μ_3 от концентрации субстрата G



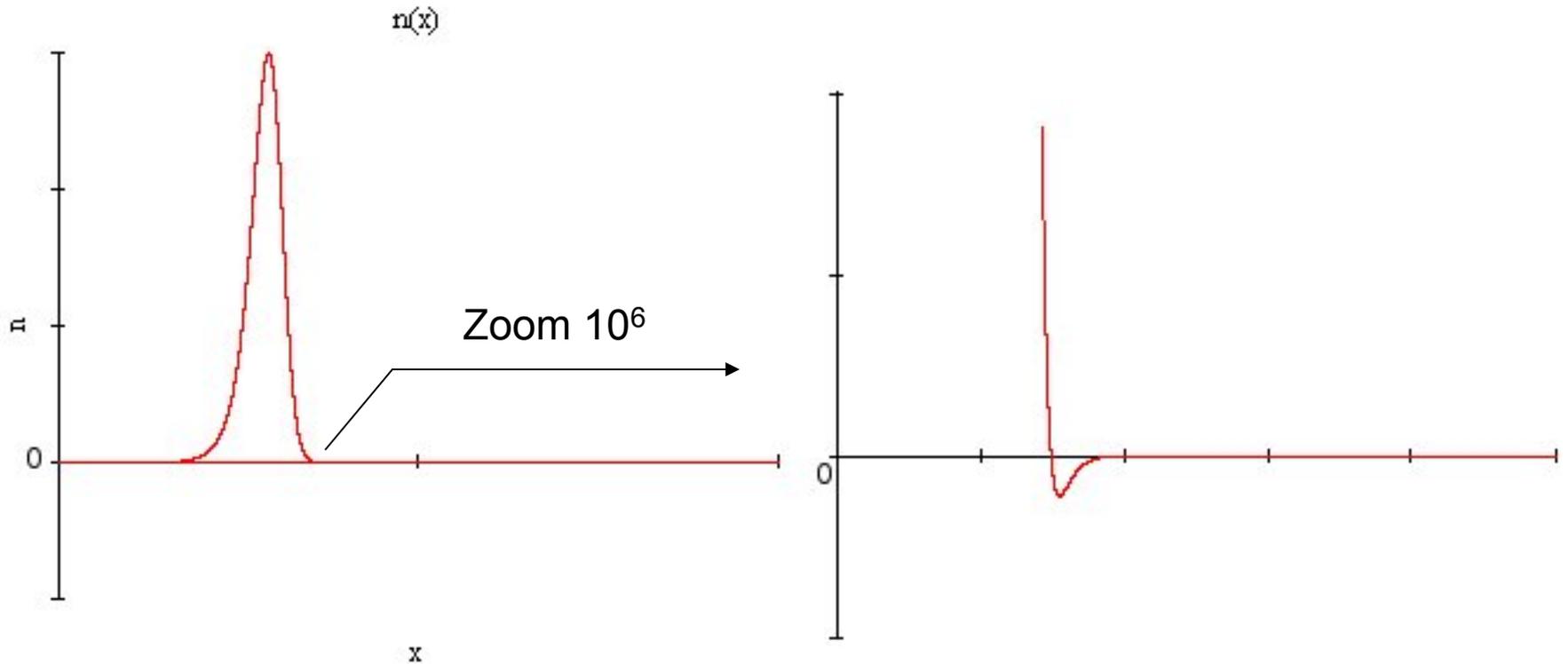
Зависимость собственных чисел μ_1 μ_2 μ_3 от концентрации субстрата G



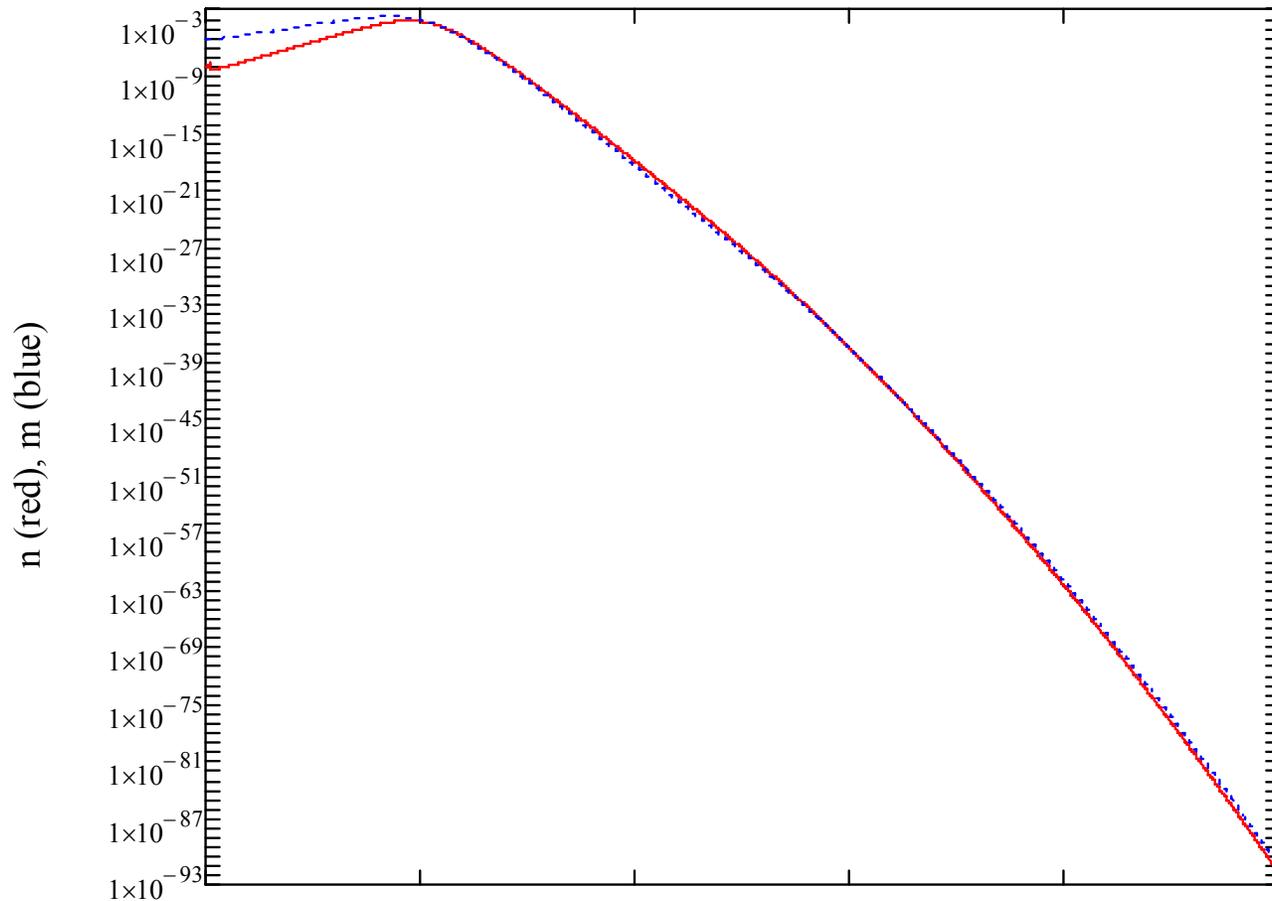
Зависимость собственных чисел μ_1 μ_2 μ_3 от концентрации субстрата G



Отрицательная плотность клеток $n < 0$



Распределение клеток автоволнового решения в логарифмическом масштабе



Выводы

- Практически все параметры модели роста опухоли, учитывающей дихотомию миграции и пролиферации ее клеток, могут быть определены в экспериментах с клетками *in vitro*
- Модель способна описывать экспериментальные кривые роста опухоли в ткани.
- Как и в уравнениях КПП и Фишера, в рассматриваемой модели существует семейство решений в виде бегущей волны, скорости распространения которых выше некоторого минимального значения. Однако механизм определяющий эту минимальную скорость отличается аналогичного механизма в уравнений КПП и Фишера.
- Передний фронт распределения плотностей клеток в рассматриваемой модели более локализован, чем экспоненциально затухающий фронт в уравнении Фишера и КПП.



Сотрудничество

*Лаборатория фармакокоррекции канцерогенеза
института Экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии им.Р.Е.Кавецкого НАН
Украины, Киев*

Пясковская О.

Колесник Д.

Вовянко С.

Соляник Г.

Ссылки на актуальные работы

- *Giese A.et.al.* Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation. *Int.J. Cancer*, **67** (1996)
- *Giese A.et.al.* Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J.Clin.Oncol.*, 21, (2003)
- *Godlewski J.et.al.* Microrna-451 regulates Ikb1/ampk signaling and allows adaptation to metabolic stress in glioma cells. *Mol.Cell*, 37 (2010)
- *Athale C.et.al.* Simulating the impact of a molecular decision-process on cellular phenotype and multicellular patterns in brain tumors. *J.Theor.Biol.*, 239 (2006)
- *Fedotov S., Iomin A.* Migration and proliferation dichotomy in tumor-cell invasion. *Phys.Rev.Lett.*, 98 (2007)
- *Hatzikirou H.et.al.* 'Go or Grow': the key to the emergence of invasion in tumour progression? *Math.Med.Biol.*, 7 (2010)
- *Kolobov A.et.al.* Autowaves in the model of infiltrative tumour growth with migration-proliferation dichotomy *Math.Model.Nat.Phenom.* 6(7) (2011)