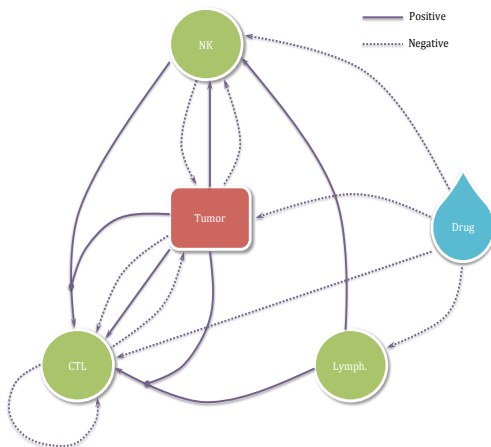


Выбор терапии в математической модели взаимодействия клеток иммунной системы и раковых клеток

В. С. Розова
научный руководитель — д.ф.-м.н., проф. А. С. Братусь

ВМК МГУ

2 ноября 2015 г.



Модель

Рассматривается система из пяти ОДУ, пусть

$T(t)$ — раковые клетки,

$N(t)$ — естественные киллеры (NK),

$L(t)$ — цитотоксические Т-клетки (CTL, Т-киллеры),

$C(t)$ — свободно циркулирующие лимфоциты,

$M(t)$ — концентрация лекарства в организме.

$$\frac{dT}{dt} = \overbrace{aT(1-bT)}^{\text{логистический закон роста}} - \underbrace{cNT - DT}_{\text{негативное влияние NK и Т-клеток}} - \overbrace{K_T f(M)T}^{\text{негативное влияние лекарства}}$$

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{eC}_{\text{прирост из лимфоцитов}} - \overbrace{fN}^{\text{естественная смерть}} + \underbrace{g \frac{T^2}{h + T^2} N}_{\text{мобилизация NK клеток}} - \overbrace{pNT}^{\text{инактивация NK}} - \underbrace{K_N f(M)N}_{\text{негативное влияние лекарства}}$$

$$\frac{dL}{dt} = \underbrace{-mL}_{\text{естественная смерть}} + \underbrace{j \frac{(DT)^2}{k + (DT)^2} L}_{\text{мобилизация CTL}} - \underbrace{qLT}_{\text{инактивация}} + \underbrace{(r_1 N + r_2 C) T}_{\text{дополнительное рекрутирование}} - \underbrace{uL^2 - K_L f(M) L}_{\substack{\text{негативное влияние лекарства} \\ \text{иммуносупрессия}}}$$

$$\frac{dC}{dt} = \underbrace{\alpha}_{\text{естественный прирост}} - \underbrace{\beta C}_{\text{естественная смерть}} - \underbrace{K_C f(M) C}_{\text{негативное влияние лекарства}}$$

$$\frac{dM}{dt} = \underbrace{-\gamma M}_{\text{скорость выведения лекарства}} + \underbrace{v(t)}_{\text{доза вводимого лекарства}}, \quad \text{где } D = \frac{d(L/T)^I}{s + (L/T)^I}$$

Постановка задачи

Ставится задача поиска оптимального программного управления $v(t)$ для описанной системы при следующих условиях:

- $(T_0, N_0, L_0, C_0, M_0)$ — вектор начальных условий;
- $t^* > 0$ — фиксированный конечный момент времени;
- $v(t) \in U \subset \mathbb{R}$, где U — множество допустимых управлений:

$U = \{v(t) \text{ — измеримые, кусочно-непрерывные функции:}$

$$0 \leq v(t) \leq R, \forall t \in [0, t^*]\}.$$

При этом требуется минимизировать количество раковых клеток в конечный момент времени, т.е.

$$J(t^*, T(t^*)) = T(t^*) \rightarrow \min_{v_M \in U}.$$

Ограничения

- Ограничение на количество Т-киллеров в конечный момент времени. Методом штрафных функций функционал приводится к виду:

$$J_1(t^*) = \begin{cases} T(t^*), & \text{если } L(t^*) \geq L_{min}, \\ T(t^*) + \rho(L_{min} - L(t^*)), & \text{если } L(t^*) < L_{min}. \end{cases}$$

- Фазовое ограничение на концентрацию лекарства в организме. Расширенный функционал в таком случае имеет вид:

$$J_2(t^*) = J_1(t^*) + \int_0^{t^*} \varphi(t) dt, \text{ где}$$

$$\varphi(M(t)) = \begin{cases} 0, & \text{если } M(t) \leq Q, \\ \theta(Q - M(t))^2, & \text{если } M(t) > Q. \end{cases}$$

Принцип максимума Понтрягина

- Для поставленных задач с ограничениями записывается принцип максимума Л.С. Понтрягина.
- Функция Гамильтона-Понтрягина зависит от управления $v(t)$ линейно, поэтому

$$v^* = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_5 > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_5 < 0, \\ [0, R], & \text{если } \psi_5 = 0. \end{cases}$$

- Ввиду нелинейности правых частей системы, определение знака сопряженной переменной ψ_5 затруднено.
- Задача решается численно. Используются модифицированный метод последовательных приближений и метод игольчатой линеаризации.

Результаты. Ограничение на количество Т-киллеров

- Начальные условия: $(10^6, 10^3, 10, 6 \cdot 10^8, 0)$
- Ограничение: $L(t^*) < L_{min}$, $L_{min} = 10^2$
- $t^* = 30$ дней

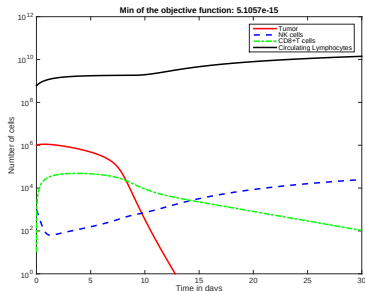
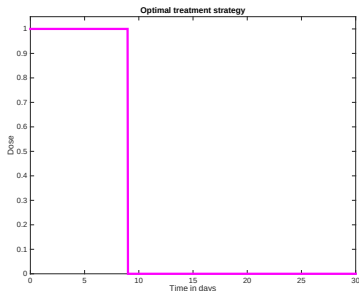


Рис.: Значение функционала $J_1(t^*, T(t^*), L(t^*)) = 5.1057 \cdot 10^{-15}$

Результаты. Ограничение на количество Т-киллеров

- Начальные условия: $(10^7, 10^3, 10, 6 \cdot 10^8, 0)$
- Ограничение: $L(t^*) < L_{min}$, $L_{min} = 10^2$
- $t^* = 40$ дней

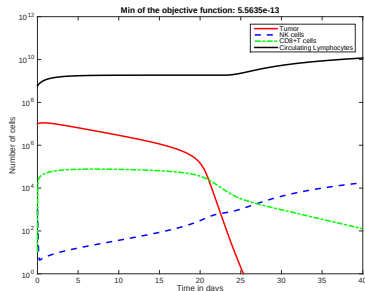
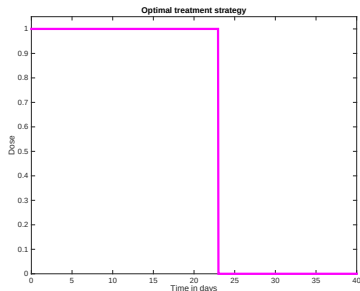


Рис.: Значение функционала $J_1(t^*, T(t^*), L(t^*)) = 5.5635 \cdot 10^{-13}$

Результаты. Ограничение на количество Т-киллеров

- Начальные условия: $(10^8, 10^3, 10, 6 \cdot 10^8, 0)$
- Ограничение: $L(t^*) < L_{min}$, $L_{min} = 10^2$
- $t^* = 50$ дней

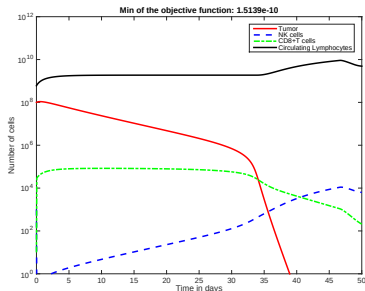
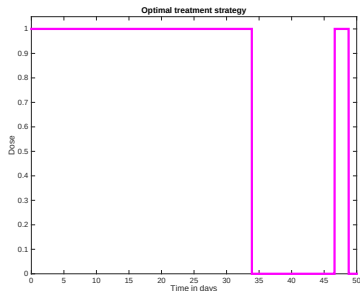


Рис.: Значение функционала $J_1(t^*, T(t^*), L(t^*)) = 1.5139 \cdot 10^{-10}$

Результаты. Комбинация ограничений

- Начальные условия: $(10^6, 10^3, 10, 6 \cdot 10^8, 0)$
- Ограничения: $L(t^*) < L_{min}$, $L_{min} = 10^2$, $M(t) < Q$, $Q = 1$
- $t^* = 30$ дней

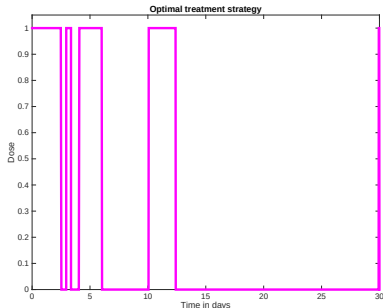


Рис.: Оптимальное управление при $Q = 1$.

Результаты. Комбинация ограничений

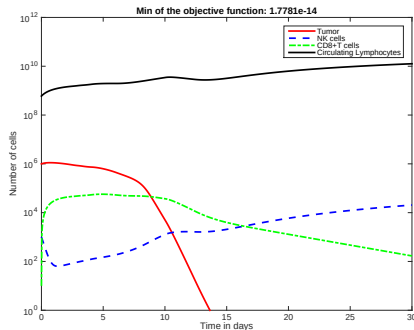
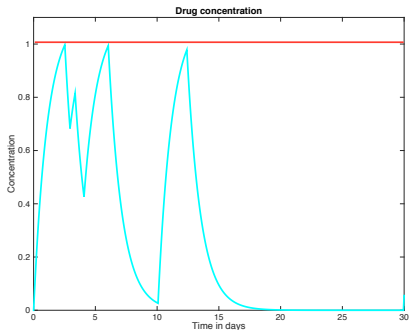


Рис.: Управление удерживает концентрацию ниже уровня $Q = 1$. Значение функционала: $J_2(t^*, T(t^*), L(t^*), M(t)) = 1.7781 \cdot 10^{-14}$.

Результаты. Комбинация ограничений

- Начальные условия: $(10^6, 10^3, 10, 6 \cdot 10^8, 0)$
- Ограничения: $L(t^*) < L_{min}$, $L_{min} = 10^2$, $M(t) < Q$, $Q = 0.8$
- $t^* = 30$ дней

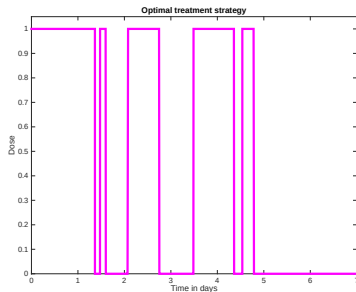
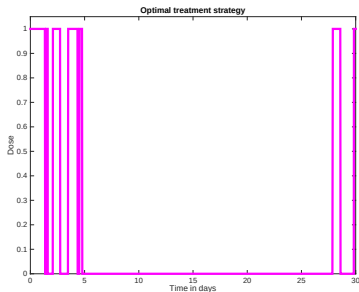


Рис.: Оптимальное управление на всем интервале времени и на $0 \leq t \leq 7$.

Результаты. Комбинация ограничений

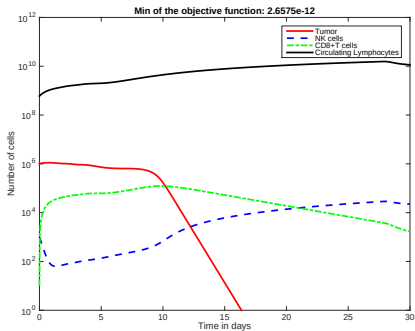
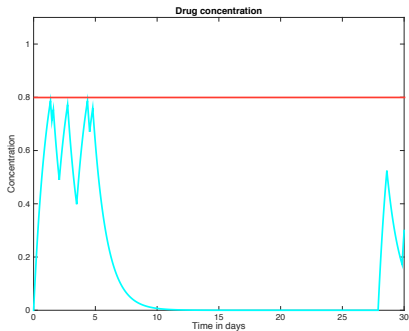


Рис.: Управление удерживает концентрацию ниже уровня $Q = 0.8$. Значение функционала: $J_2(t^*, T(t^*), L(t^*), M(t)) = 2.6575 \cdot 10^{-12}$.

Результаты. Ограничение на концентрацию лекарства

- Начальные условия: $(10^7, 10^3, 10, 6 \cdot 10^8, 0)$
- Ограничение: $M(t) < Q$, $Q = 1$
- $t^* = 40$ дней

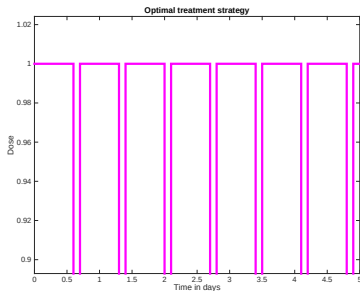
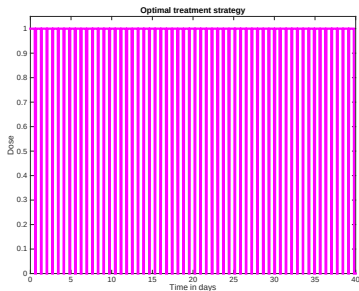


Рис.: Оптимальное управление на всем интервале времени и на $0 \leq t \leq 5$.
Время введения лекарства $\tau_1 = 14,5$ часов, перерыв $\tau_2 = 2,5$ часа.

Результаты. Ограничение на концентрацию лекарства

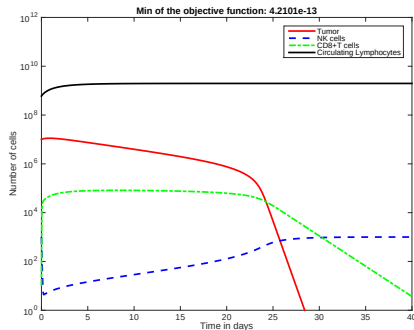
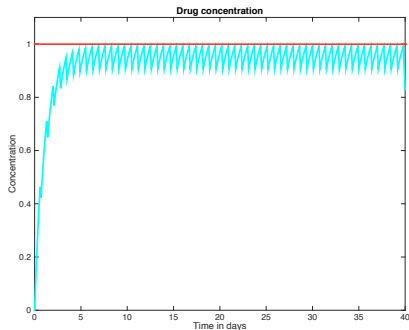


Рис.: Управление удерживает концентрацию ниже уровня $Q = 1$. Значение функционала $J_2(t^*, T(t^*), M(t)) = 4.2101 \cdot 10^{-13}$

- Полученные оптимальные стратегии принадлежат классу релейных управлений.
- Показано, что в зависимости от начальных условий управляющая функция может иметь различное число переключений.
- Для достаточно большого начального размера популяции раковых клеток наиболее эффективной (при ограничении на концентрацию лекарства) является периодическая стратегия терапии. Однако такое лечение не позволяет сохранить необходимое минимальное количество Т-киллеров.

Список литературы

-  Stepanova N. V. Course of the immune reaction during the development of a malignant tumour // Biophysics. 1980. V. 24. P. 917–923.
-  Martin R. B., Fisher M. E., Minchin R. F., Teo K. L. A mathematical model of cancer chemotherapy with an optimal selection of parameters // Mathematical Biosciences. 1990. V. 99. P. 205–230.
-  de Vladar H. P., Gonzalez J. A. Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy // J. of Theoretical Biology. 2004. V. 227. P. 335–348.
-  d'Onofrio A., Ledzewicz U., Maurer H., Schaettler H. On optimal delivery of combination therapy for tumors // Mathematical Biosciences. 2009. V. 222. P. 13–30.
-  Kuznetsov V., Makalkin I., Taylor M., Perelson A. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis // Bulletin of Mathematical Biology. 1994. V. 56. N. 2. P. 295–321.



Frascoli F., Kim P. S., Hughes B. D, Landman K. A. A dynamical model of tumour immunotherapy // Mathematical Biosciences. 2014. V. 253. P. 50–62.



Roesch K., Hasenclever D., Scholz. M. Modeling lymphoma therapy and outcome // Bulletin of Mathematical Biology. 2014. V. 76. N. 2. P. 401–430.



Kirschner P., Panetta J. C. Modeling immunotherapy of the tumor — immune interaction // J. of Mathematical Biology. 1998. V. 37. P. 235–252.



Wilson S., Levy D. A mathematical model of the enhancement of tumor vaccine efficacy by immunotherapy // Bulletin of Mathematical Biology. 2012. V. 74. N. 7. P. 1485–1500.



Castiglione F., Piccoli B. Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control // J. of Theoretical Biology. 2007. V. 247. P. 723–732.

-  de Pillis L. G., Gallegos A., Radunskaya A. E. A model of dendritic cell therapy for melanoma // Frontiers in Oncology. 2013. V. 3. P. 56–77.
-  Itik M., Salamci M. U., Banks S. P. Optimal control of drug therapy in cancer treatment // Nonlinear Analysis. 2009. V. 71. P. 1473–1486.
-  Ledzewicz U., Mosalman M. S. F., Schaettler H. Optimal controls for a mathematical model of tumor-immune interactions under targeted chemotherapy with immune boost // Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B. 2013. V. 18. N. 4. P. 1031–1051.
-  Martin R. B. Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy // Automatica. 1992. V. 28. N. 6. P. 205–230.
-  de Pillis L. G., Fister K. R., Gu W., Collins C., Daub M., Gross D., Moore J., Preskill B. Seeking bang-bang solutions of mixed immuno-chemotherapy of tumors // Electronic Journal of Differential Equations. 2007. V. 2007. N. 171. P. 1–24.



de Pillis L. G., Fister K. R, Gu W., Head T., Maples K., Neal T., Murugan A., Kozai K. Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors // Journal of Biological Systems. 2008. V. 16. N. 1. P. 841–862.



de Pillis L. G., Fister K. R, Gu W., Collins C., Daub M., Gross D., Moore J., Preskill B. Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy // Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2009. V. 10. N. 3. P. 165–184.



de Pillis L. G., Gu W., Radunskaya A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations // J. of Theoretical Biology. 2006. V. 238. P. 841–862.



Matveev A. S., Savkin A. V. Application of optimal control theory to analysis of cancer chemotherapy regimens // Systems and Control Letters. 2002. V. 46. P. 311–321.



Bratus A. S., Fimmel E., Todorov Y., Semenov Y. S., Nurnberg F. On strategies on a mathematical model for leukemia therapy // Nonlinear Analysis: Real World Applications. 2012. V. 13. P. 1044–1059.



Engelhart M., Lebiedz D., Sager S. Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: A view on the potential of optimal schedules and choice of objective function // Mathematical Biosciences. 2011. V.229. P. 123–134.



Понтрягин Л. С., Болтянский В. Г., Гамкредидзе Р. В., Мищенко Е. Ф. Математическая теория оптимальных процессов. - М.: Наука, 1969.



Васильев Ф. П. Методы оптимизации. - М.: Факториал Пресс, 2002.



Моисеев Н. Н. Численные методы в теории оптимальных систем. - М.: Наука, 1971.



Крылов И. А., Черноусько Ф. Л. Алгоритм метода последовательных приближений для задач оптимального управления // Журнал вычислительной математики и математической физики. 1972. Т. 12. № 1, 14–34.



Срочко В. А. Итерационные методы решения задач оптимального управления. - М.: Физматлит, 2000.



Diefenbach A., Jensen E. R., Jamieson A. M., Raulet D. Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity // Nature. 2001. V. 413. P. 165-171.



Dudley M. E., Wunderlich J. R., Robbins P. F., Yang J. C., Hwu P., Schwartzentruber D. J., Topalian S. L., Sherry R., Restifo N. P., Hubicki A. M., Robinson M. R., Raffeld M., Duray P., Seipp C. A., Rogers-Freezer L., Morton K. E., Mavroukakis S. A., White D. E., Rosenberg S. A. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes // Science. 2002. V. 298. N. 5594. P. 850-854.

Спасибо за внимание!