



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт Проблем Управления им. В.А. Трапезникова
Российской Академии Наук
(ИПУ РАН)

АЛГОРИТМ ПОИСКА ЭФФЕКТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ: МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Бабушкина Н.А.

к.б.н., с.н.с.

Классификация методов противоопухолевой иммунотерапии



Этапы развития клеточного иммунного ответа после введения антигенпрезентативных дендритных клеток

I этап Вне организма	Передача специфического рецептора от опухолевой клетки (N) к дендритной клетке (DK^N), которая становится антигенпрезентативной
II этап В крови	Передача информации от антигенпрезентативных дендритных клеток (DK^N) к незрелым Т-лимфоцитам предшественникам (TL^N)
III этап В селезёнке	Процесс деления и дифференцировки Т-лимфоцитов предшественников (TL^N) и образование цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CTL^{AN})
IV этап В опухоли	Процесс гибели опухолевых клеток (N) под действием цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CTL^{AN})

Постановка задачи

1. Провести исследование эффективности различных стратегий введения вакцин на дендритных клетках на простейшей математической модели, описывающей механизм гибели клеток опухоли при стимуляции клеточного иммунного ответа
2. Провести оценку эффективности стратегии введения вакцин по динамике экспериментальных кинетических кривых роста опухоли.
3. Критерием излечения считать полное уничтожение клеток опухоли в результате выбранной стратегии.
4. Построить алгоритм поиска эффективной стратегии введения противоопухолевой вакцины используя следующие параметры:
 - доза вакцины,
 - интервал между введениями вакцины,
 - количество введений.

Решение задачи осуществлялось путём проведения численных расчётов на математической модели, которые были реализованы в среде MatLab- Simulink

Уравнения математической модели развития клеточного иммунного ответа

Динамика численности антигенпрезентативных дендритных клеток:

$$dDK^N(t)/dt = -\alpha_{DK}(t)DK^N(t), \text{ при } DK^N(t_1) = DK^N_0$$

DK^N_0 – вводимая доза, t_1 – момент введения, $\alpha_{DK}(t)$ – темп расхода

$\alpha_{DK}(t) = (1/\pi K_1) \arctg(2\alpha_1\beta_1 t / (1 - \beta_1^2 t^2))$, $\beta_1 = 1/t_1^*$, где $t_1^* = 3$ суток – время расхода половины DK^N_0

Динамика численности Т-лимфоцитов предшественников:

$$dTL^N(t)/dt = \alpha_{TL}DK^N(t) - \beta_{TL}TL^N(t), \text{ при } TL^N(t_1) = TLn$$

Динамика численности цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров:

$$dCTL(t)/dt = \alpha_{CTL}(t)TL^N(t) - \beta_{CTL}CTL(t), \text{ при } CTL(t_1) = 0,0001$$

β_{CTL} – скорость расхода, $\alpha_{CTL}(t)$ – скорость образования:

$\alpha_{CTL}(t) = \alpha_{CTL}^{\max} [1 - (1/\pi K_2) \arctg(2\alpha_2\beta_2 t / (1 - \beta_2^2 t^2))]$, $\beta_2 = 1/t_2^*$, где $t_2^* = 4,5$ суток – время образования половины от максимального количества зрелых $CTL(t_{ok})$

Уравнения математической модели роста и гибели опухолевых клеток от Т-лимфоцитов киллеров

Динамика роста опухоли без лечения (контроль):

$$\frac{dN(t)}{dt} = \lambda(t) \cdot N(t), \text{ при } N(0) = N_0$$

$\lambda(t) = \alpha_N \beta_N \exp(-\beta_N t)$ – скорость роста экспериментальной опухоли. Кинетическая кривая роста аденокарциномы Эрлиха без лечения аппроксимирована функцией Гомпертца.

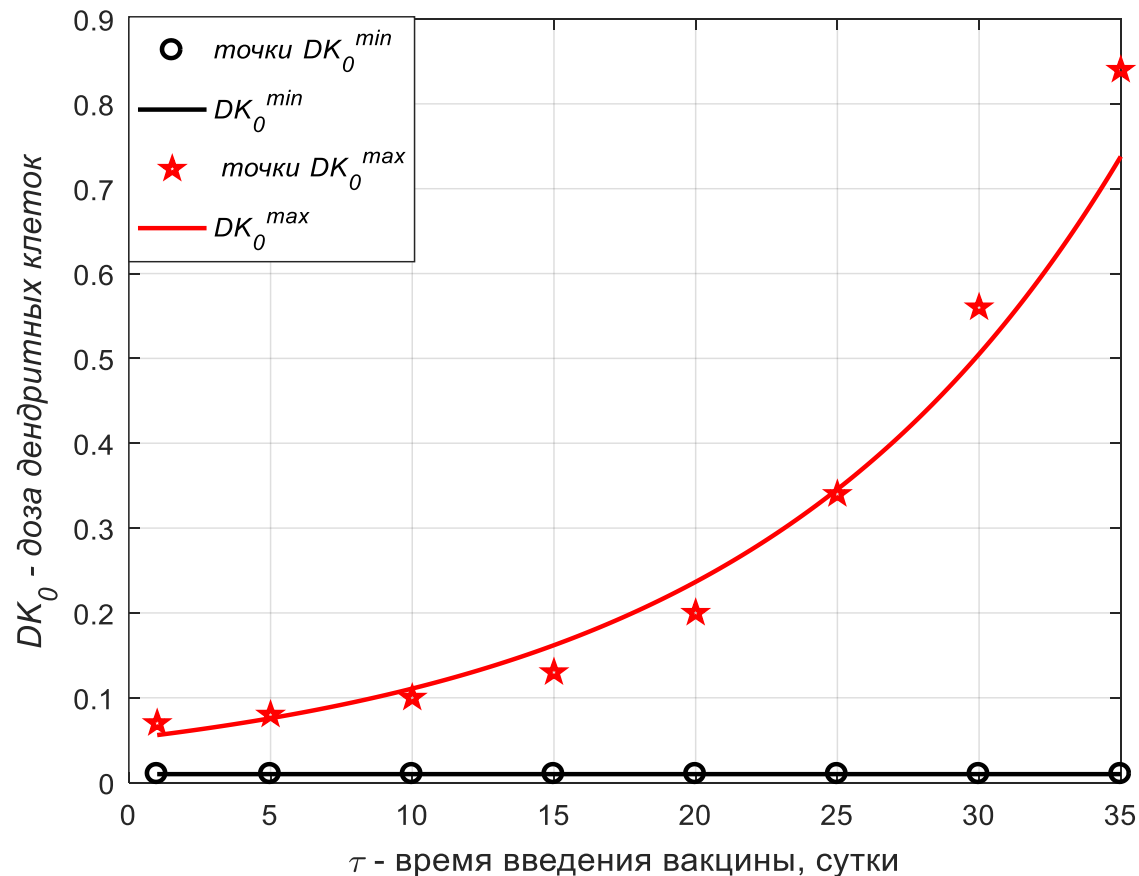
Динамика популяции клеток опухоли $N(t)$ после введения дендритных клеток в момент t_1 :

$$dN(t)/dt = [\lambda(t) - K_{CTL} CTL(t)] N(t), \text{ при } N_{01} = N(t_1),$$

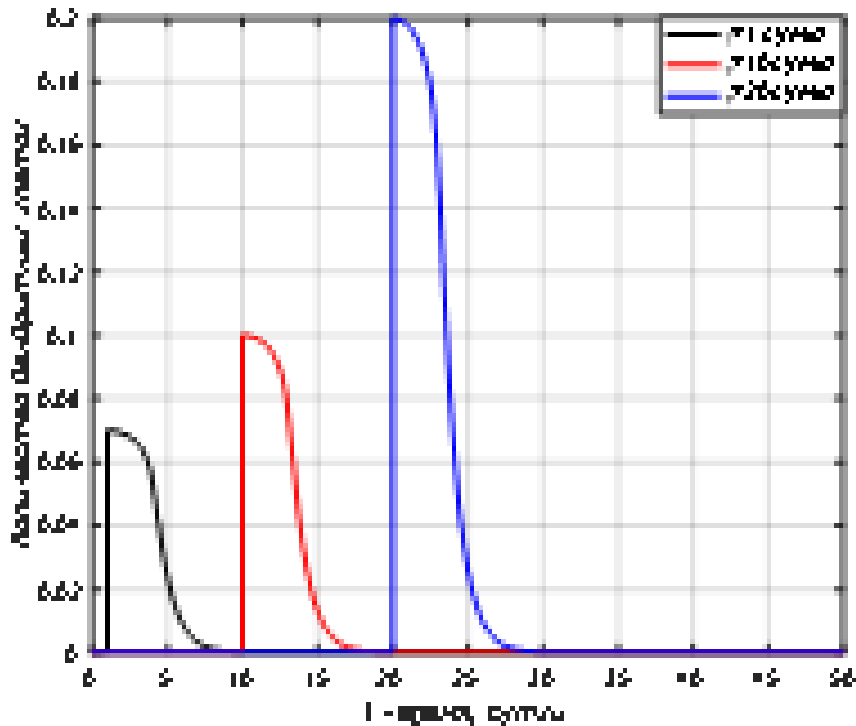
где $N(t_1) = N_0 \exp(\alpha_N (1 - \beta_N \exp(-\beta_N t_1)))$ – размер опухоли в момент введения вакцины, $\lambda(t)$ – скорость роста опухоли в контроле, $CTL(t)$ – численность цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров, K_{CTL} – скорость расхода Т-лимфоцитов киллеров.

График зависимости от размера опухоли величины минимально и максимально эффективных доз дендритных клеток

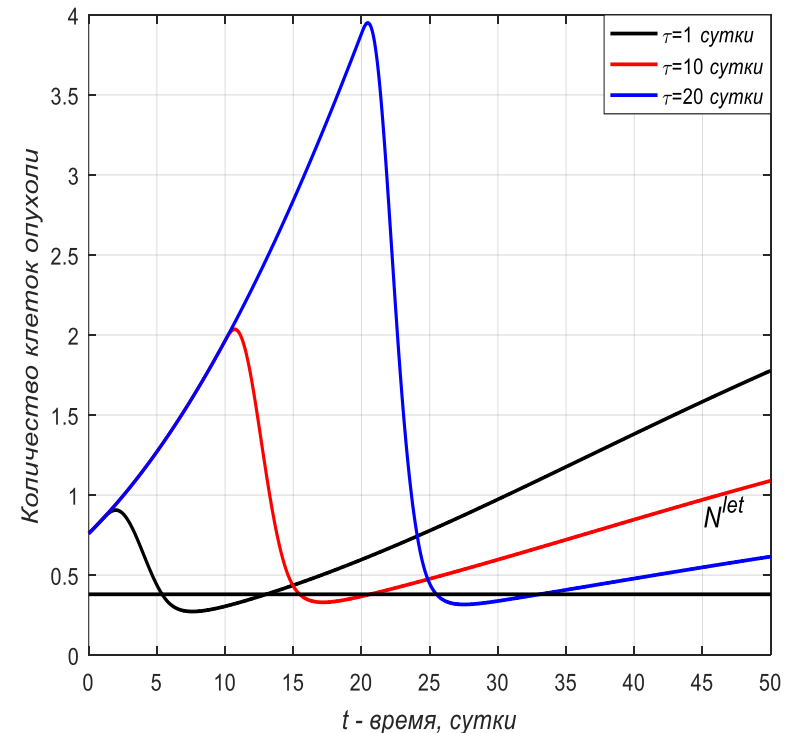
при введении их на $t_1 = 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35$ сутки роста опухоли



Динамика дендритных клеток и динамика роста опухоли после однократного введения максимально эффективной дозы DK^N_0 на $t_1 = 1, 10, 20$ сутки роста опухоли



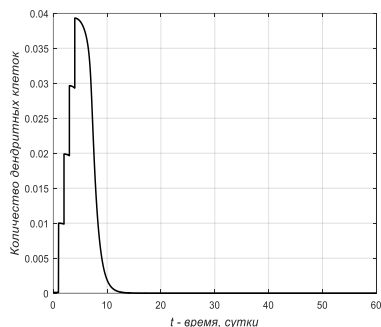
Динамика дендритных клеток



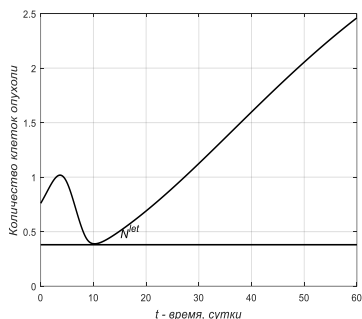
Динамика роста опухоли

Динамика дендритных клеток и динамика роста опухоли при 4-кратном введении эффективной дозы дендритных клеток с различными интервалами на $t_1 = 1$ сутки роста опухоли

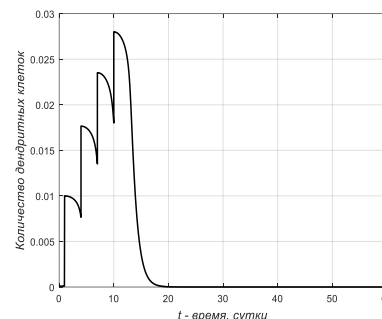
эффективной дозы дендритных клеток с различными интервалами на $t_1 = 1$ сутки роста опухоли



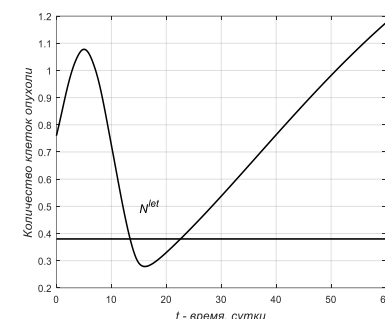
а) интервал 1 сутки
динамика ДК



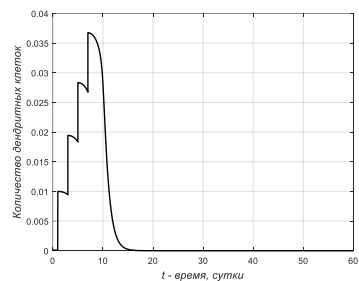
б) динамика роста опухоли



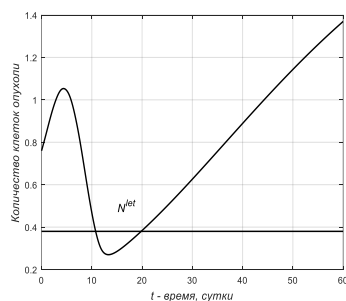
а) интервал 3 суток



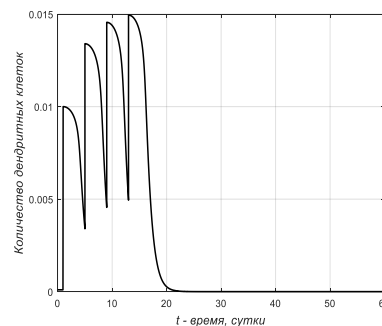
б) динамика роста опухоли



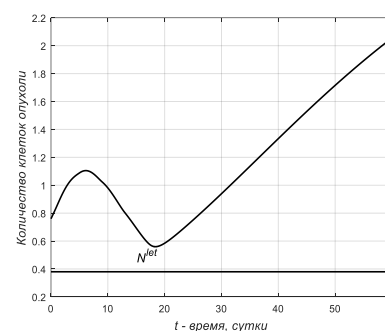
а) интервал 2 суток



б) динамика роста опухоли



а) интервал 4 суток



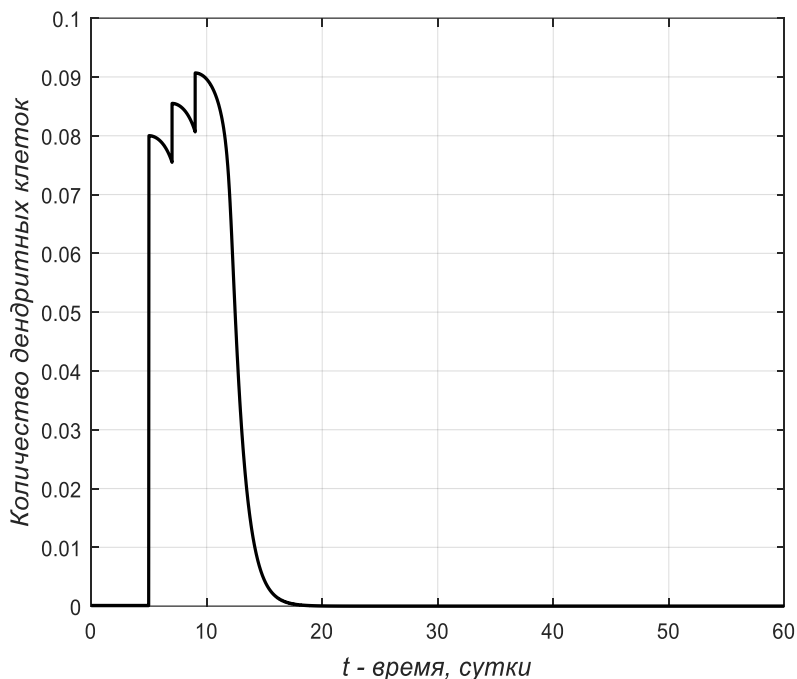
б) динамика роста опухоли

Максимально эффективная стратегия

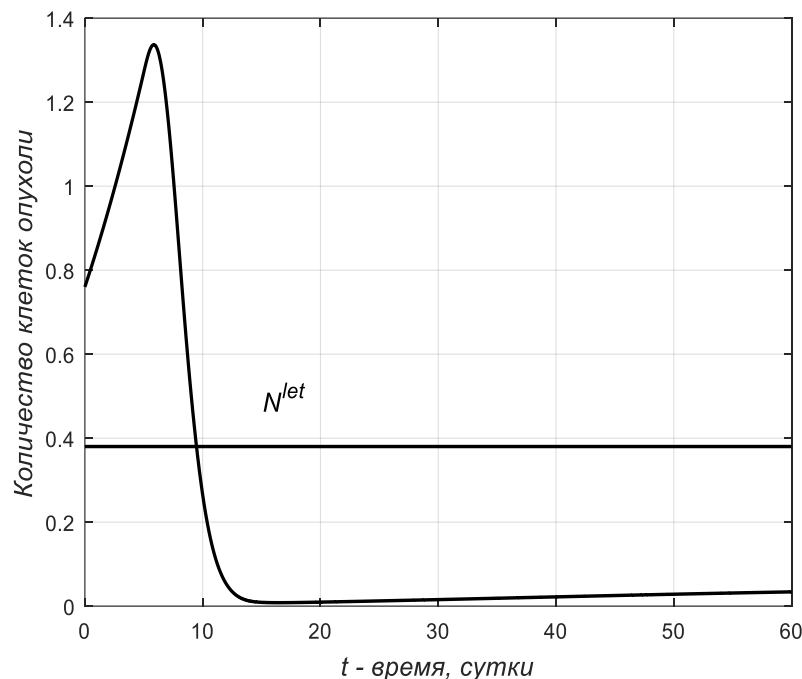
введения дендритных клеток

первая доза - максимально эффективная

последующие дозы - минимально эффективные



Динамика дендритных клеток



Динамика роста опухоли

Результаты моделирования эффективных стратегий введения противоопухолевых вакцин на дендритных клетках

1. Определена максимально эффективная стратегия введения дендритных клеток, позволяющая достигать подавления роста опухоли на длительном периоде времени после лечения.
2. Показано, что необходимым условием для достижения полного уничтожения опухолевых клеток является многократное введение дендритных клеток, при первоначальном однократном введении максимально эффективной дозы, которая зависит от размера опухоли в момент начала лечения
3. Определён наиболее эффективный интервал между повторными введениями дендритных клеток.

Спасибо за внимание!

