

Математическая Модель Рака Поджелудочной Железы

А. С. Братусь (Российский университет транспорта, Московский центр фундаментальной и прикладной математики, МГУ)

М. Р. Чамо (Российский университет транспорта)

Г. А. Бочаров(Институт вычислительной математики, РАН)

N. R. Leslie (Harriot Watt University, Edinburgh, UK)

13 - ая конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине»

ИВМ РАН, МЦМУ, Московский центр фундаментальной и прикладной математики,
Сеченовский университет.

Москва, Ноябрь, 02-03, 2021, ИВМ РАН.

Рак поджелудочной железы одна из трудных проблем современной медицины

1. Заболевание проходит в строме, что значительно затрудняет диагностику и препятствует поступлению лекарственных средств.
2. Имеет место эффект симбиоза раковых клеток и клеток поджелудочной железы поэтому болезнь развивается скрытно в течении достаточно долгого времени.
3. Процесс развития раковых клеток представляет цепь достаточно редких мутаций в результате которых возникает большое количество раковых и пред раковых клеток.

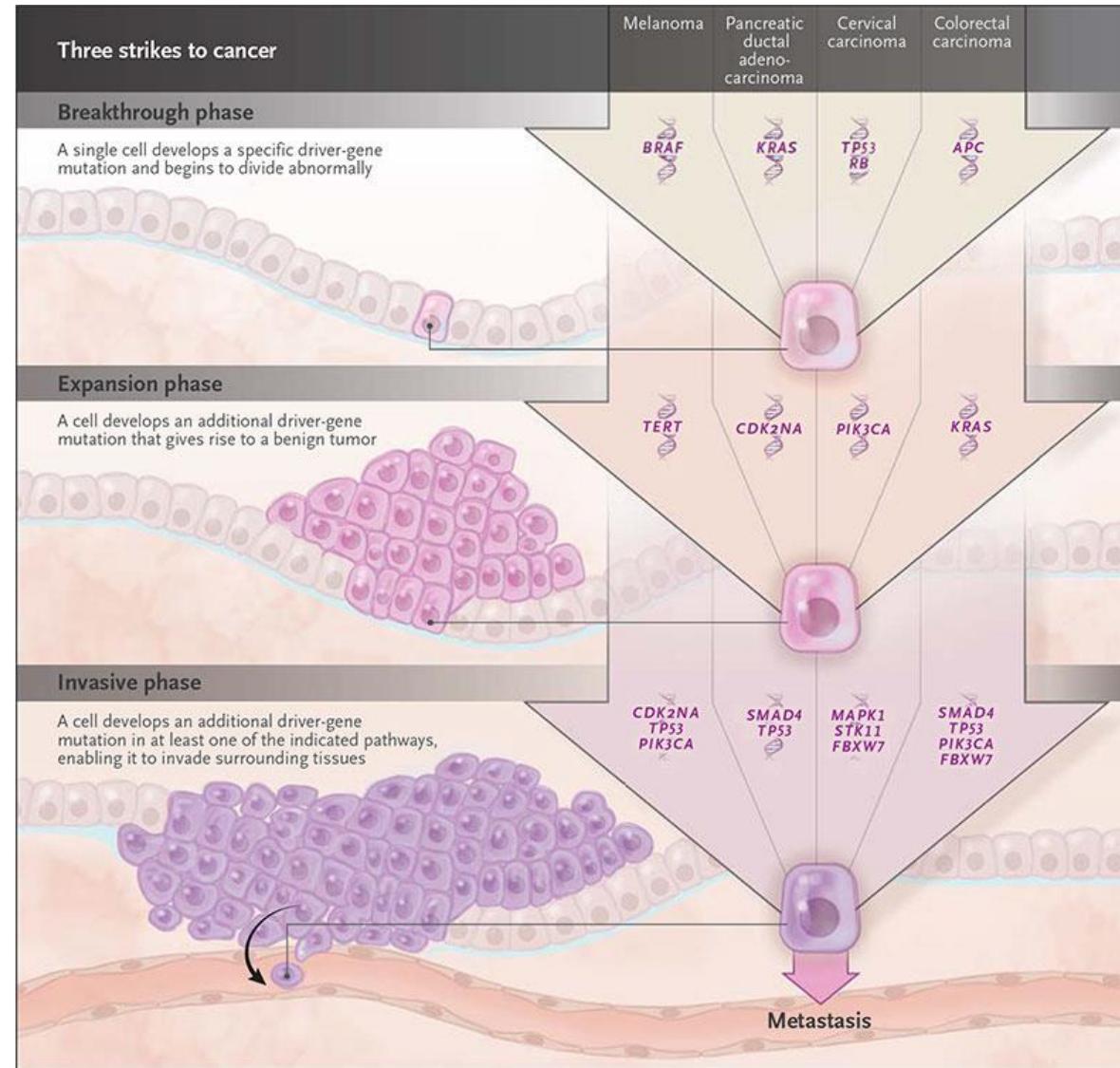
N-K-KP-KPS-KPSC

Classical model of tumour progression

(Correctly) developed in 1990s

The behaviour of healthy cells is changed when their DNA is mutated

Most mutations, occurring at random, do nothing or damage cells (and make us age). But a few specific mutations can make cells grow and proliferate faster, survive more and therefore can lead to an uncontrolled growth – a tumour

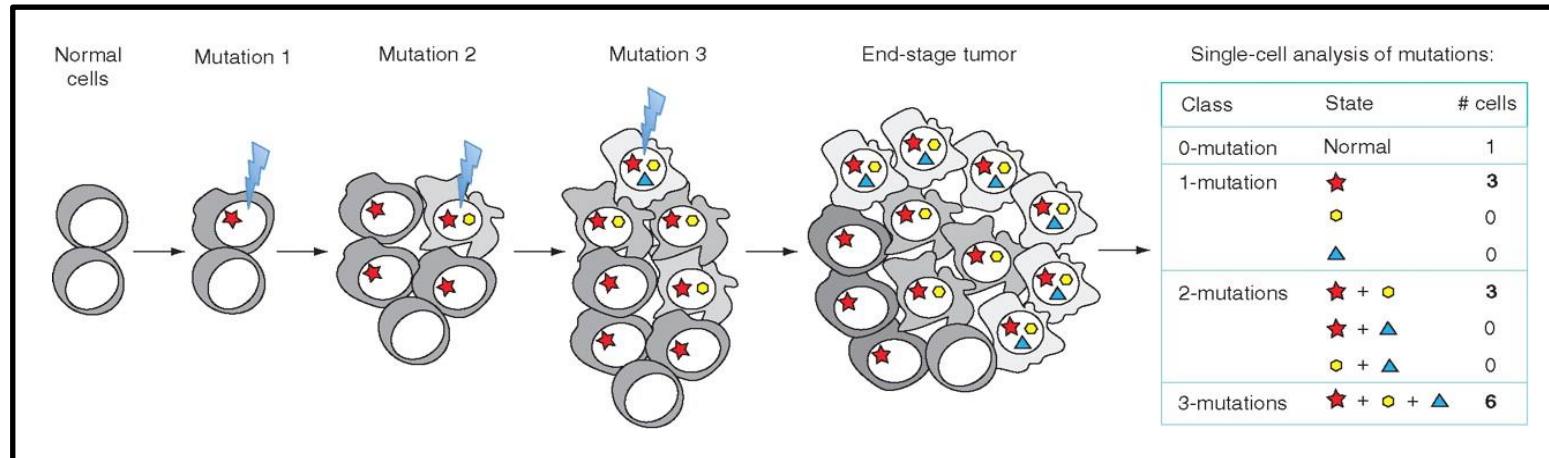


All cancers are different

Clonal selection in cancer formation

Uncontrolled replication is simply an inherent danger of having trillions of potentially proliferative cells. Cells are constantly subject to genetic mutation, damage and other forms of variation. Eventually the growth control systems of some cells will fail.

Somatic mutation rate: estimates slightly less than 1 mutation per healthy cell per cell division. Only a very small fraction will be oncogenic.



Different normal cell types have different mechanisms of growth control

Different cancer causing mutations within the same cell type will cause different phenotypes

Most large aggressive tumours harbour many different mutations and are not uniform

This heterogeneity is a great problem for cancer therapy

Модель квазивидов М. Эйгена

Рассматриваются две матрицы: $M = \text{diag} (m_1, \dots, m_l)$ –ландшафт приспособленности сообщество видов, и матрица мутаций Q : $Q = [q_{ij}]_{l \times l}$. Здесь q_{ij} - вероятность того , что при репликации вида с номером j возникнет вид с номером i , $p_j(t)$ - частота вида j .

$$\dot{p} = QMp - \bar{m}(t)p$$

$$\sum_{j=1}^l p_j(t) = 1, \quad \bar{m}(t) = \sum_{j=1}^l m_j p_j(t) = (m, p(t))$$

Открытая модель квазивидов М. Эйгена

$$\mathbf{Q} = \{q_{ij}\}, \mathbf{M} = \text{diag } (\mathbf{m}_1, \dots, \mathbf{m}_l), \mathbf{D} = \text{diag } (\mathbf{d}_1, \dots, \mathbf{d}_l)$$

$$\frac{du}{dt} = (\mathbf{K} - \mathbf{S}(t))\mathbf{Q}_m u - \mathbf{D}u, \quad \mathbf{Q}_m = \mathbf{Q}\mathbf{M}$$

$$\mathbf{S}(t) = \sum_{i=1}^n u_i > 0, \quad 0 < \mathbf{S}(t) < \mathbf{K}$$

Определение фитнеса:

$$f(t) = \frac{\sum u_i(t)m_i}{\sum u_i(t)d_i} = \frac{\bar{m}(t)}{\sum u_i(t)d_i}$$

I.Yegorov, A.Novozhilov, A.Bratus. Open quasispecies model: Stability optimisation and distributed extension. J. Math. Analisys and Appl. 2021, 481.

Открытая модель квазивидов Стационарное положение равновесия.

$$(\mathbf{K} - \mathbf{S}(\bar{\mathbf{u}})) \mathbf{Q}_m \bar{\mathbf{u}} = \mathbf{D} \quad \bar{\mathbf{u}}, \quad \gamma > 0$$

Здесь

$$\bar{u}_i = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T u(t) dt$$

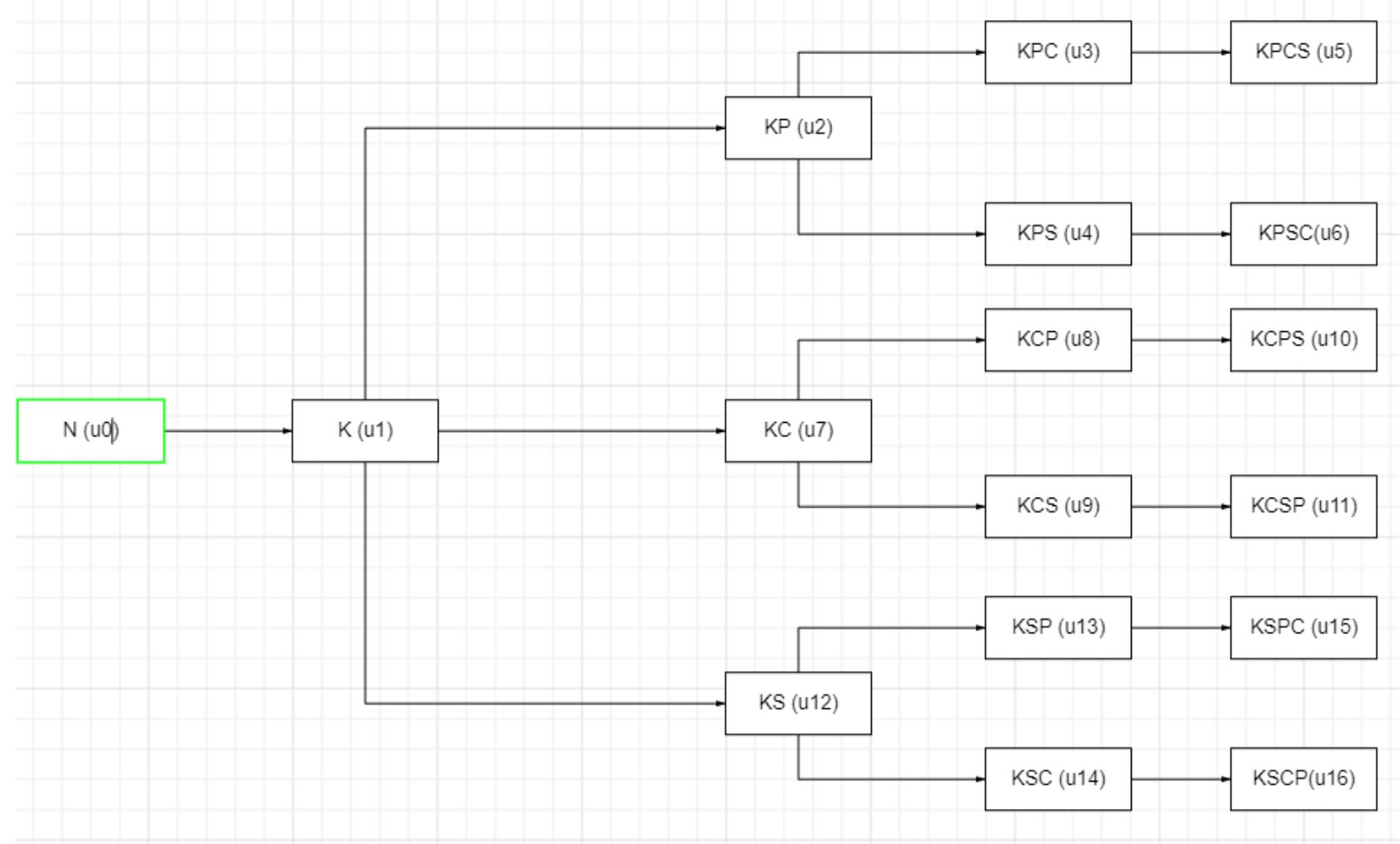
$$f(\bar{\mathbf{u}}) = \frac{\sum_{i=1}^n m_i \bar{u}_i}{\sum_{i=1}^n d_i \bar{u}_i}$$

$f(\bar{\mathbf{u}})$ - фитнес в положении равновесия.

I.Yegorov, A.Novozhilov, A.Bratus. Open quasispecies model: Stability optimisation and distributed extension. J. Math. Analisys and Appl. 2021, 481.

Цепь последовательных мутаций раковых и пред раковых клеток

Суммарное число раковых и пред раковых клеток равно 64



Математическая модель

$$\frac{d}{dt}u_0(t) = (1 - u_0(t) - S_c(t)) \cdot \left((Q \cdot M \cdot u(t))_0 + \frac{\gamma_p \cdot S_c(t)}{\xi_p + S_c(t)} \right) - d_0 \cdot u_0(t)$$

$$\frac{d}{dt}u_i(t) = (1 - S_c(t) - u_0(t)) \cdot \left((Q \cdot M \cdot u(t))_i + \frac{\gamma_c \cdot u_0(t)}{\xi_c + u_0(t)} \right) - d_i \cdot u_i(t) - \frac{\gamma \cdot u_i(t) \cdot T(t)}{K_T + \left(\frac{S_c(t)}{K_c} \right)^L + T(t)}, \quad i = 1, 2, \dots, n-1$$

$$\frac{d}{dt}T(t) = T^* + b_T \cdot \frac{S_c(t) \cdot T(t)}{1 + \left(\frac{S_c(t)}{K_{\text{sup}}} \right)^L} - d_T \cdot T(t),$$

**Исходная биологическая информация для построения матрицы мутаций. Удвоение
численности здоровых клеток 600 дней, показатель смертности 2%**

Form of mutation	Doubling (days)	Death rate
K(kras)	200	20%
P (p53)	400	2%
C	300	4%
S	400	8%
K&C	140	20%
K&S	180	25%
K&P	180	10%
P&S	350	4%
C&P	250	10%
C&S	250	12%
K&C&S	120	25%
K&P&C	120	12%
K&P&S	120	12%
C&P&S	200	7%
K&P&C&S	100	14%

Параметры функционирования системы иммунного ответа

Parameter (units)	Range	Initial guess
T^* (1/day/human)	$4 \times 10^{-4} - 2 \times 10^{-1}$	0.01
$T(0)$ (1l/human)	$4 \times 10^{-2} - 2 \times 10^{-1}$	1
d_T (1/day)	0.009 ± 0.013	0.01
b_T (1/day)	(0.7 ± 2.8)	1.0
K_{sup}	0.1 ÷ 1.0	0.2
K_T (1/human)	$10^2 \div 10^4$	10^3
$K_c = K_{\text{sup}}$		
γ (1/day/human)	$10^{-3} - 2 \times 10^{-1}$	0.1
L (Hill parameter, dimensionless)	1-4	2

Вычисление параметра пролиферации здоровых клеток

$$\frac{dn}{dt} = rn(1 - n) - dn,$$
$$n = \frac{C_1(r-d)e^{(r-d)t}}{-1+C_1re^{(r-d)t}}, \quad d = 0.02r,$$

Условие удвоения численности за 20 месяцев дает равенство

$$r = \frac{\ln 2}{19.6} = 0.035.$$

В последующих расчетах одна единица времени равна 1 месяцу.

Результаты численного моделирования

На вертикальной оси откладываются частотные характеристики клеток .

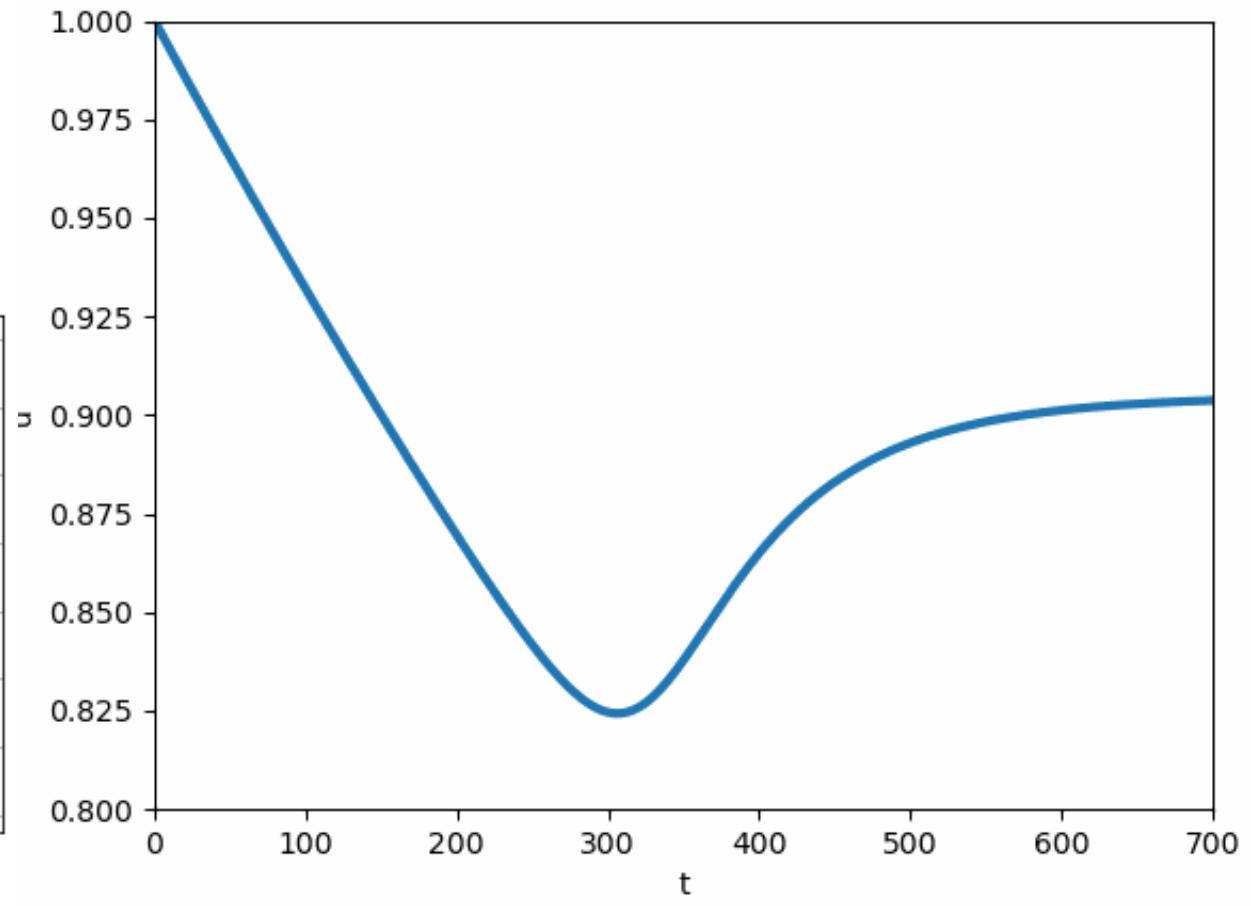
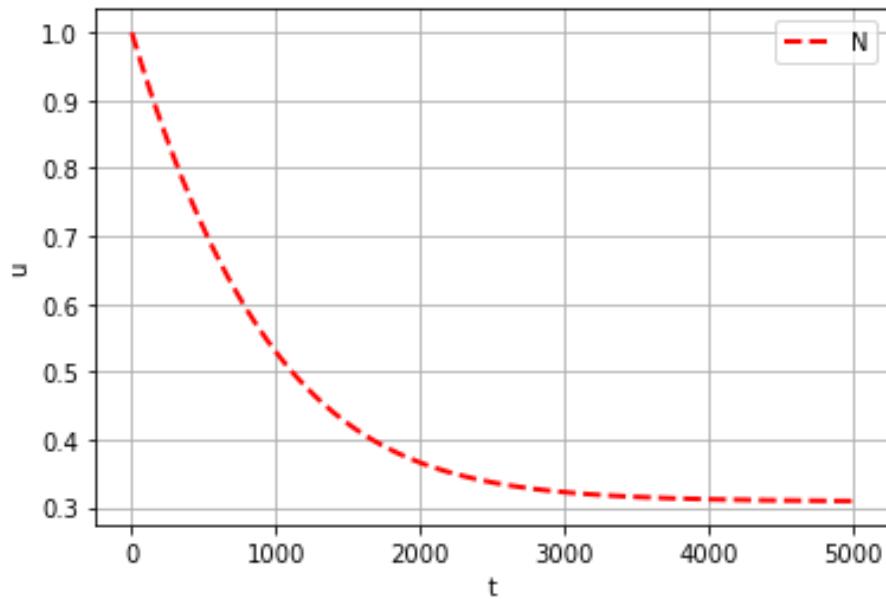
На горизонтальной оси время, где 1 единица равна 1 месяцу.

На левой стороне представлена динамика частот клеток без учета воздействия клеток иммунной системы.

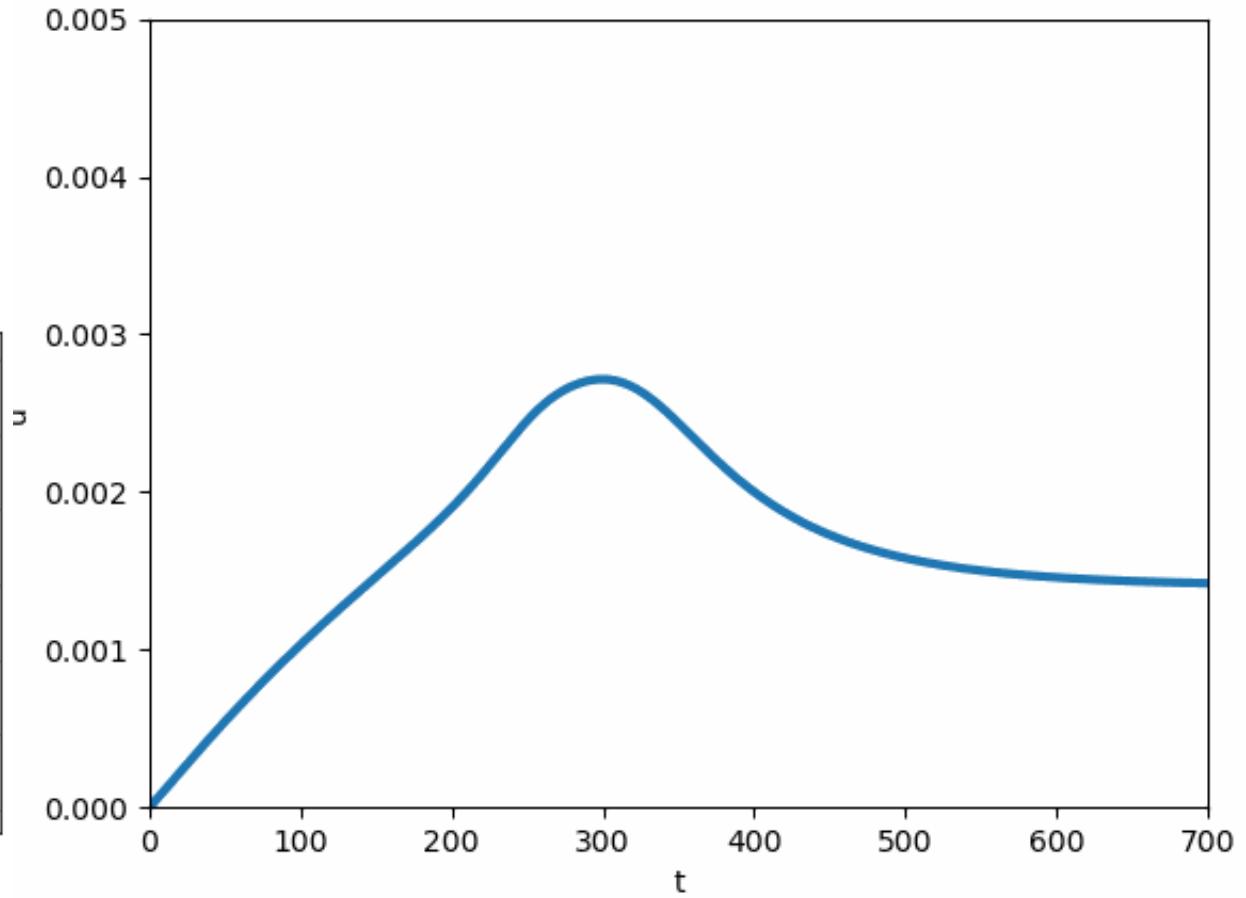
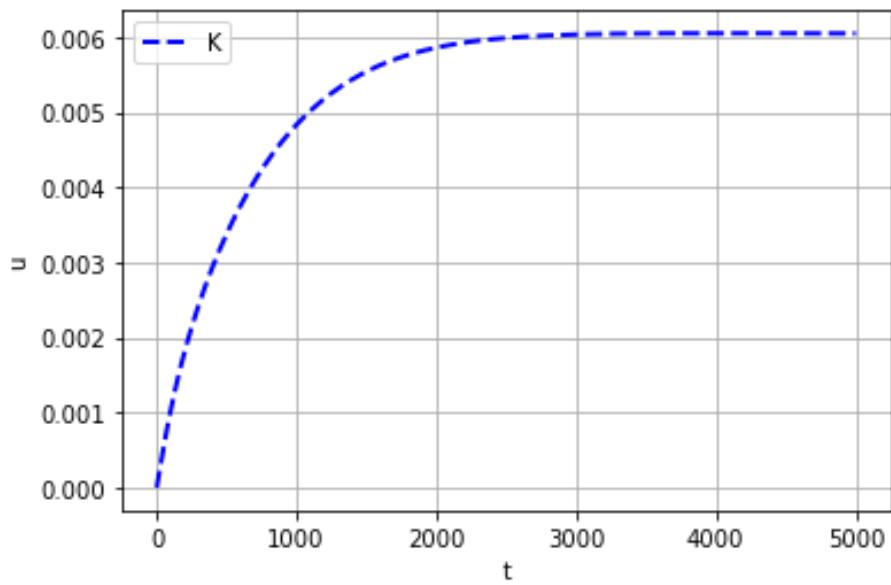
На правой стороне представлена динамика частот клеток с учетом воздействия клеток иммунной системы от минимального до максимального.

Начальные данные: $u_0(0) = 1, u_i(0) = 0, i = 1, \dots, 64, T(0) = 1$

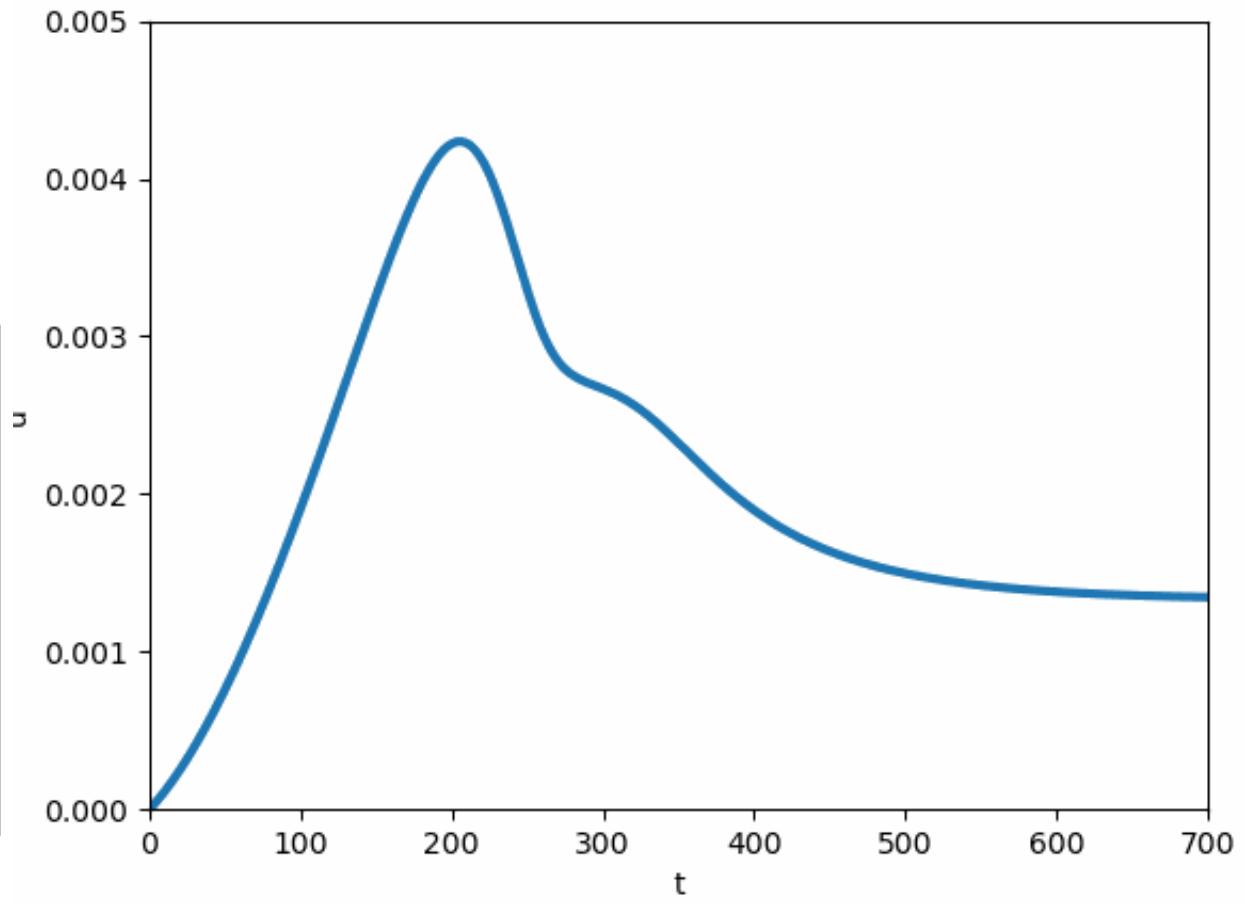
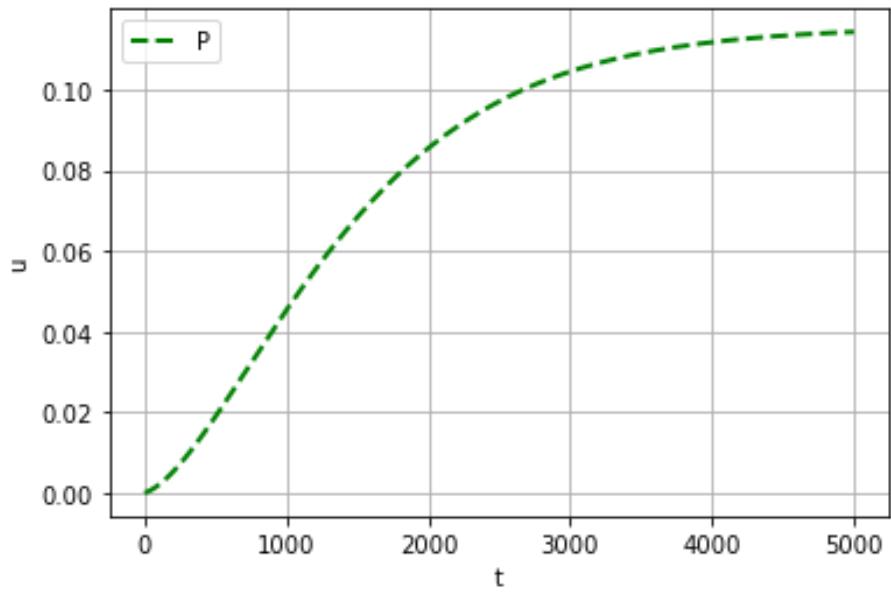
Results of numerical modeling. Graph dynamics of N cells.



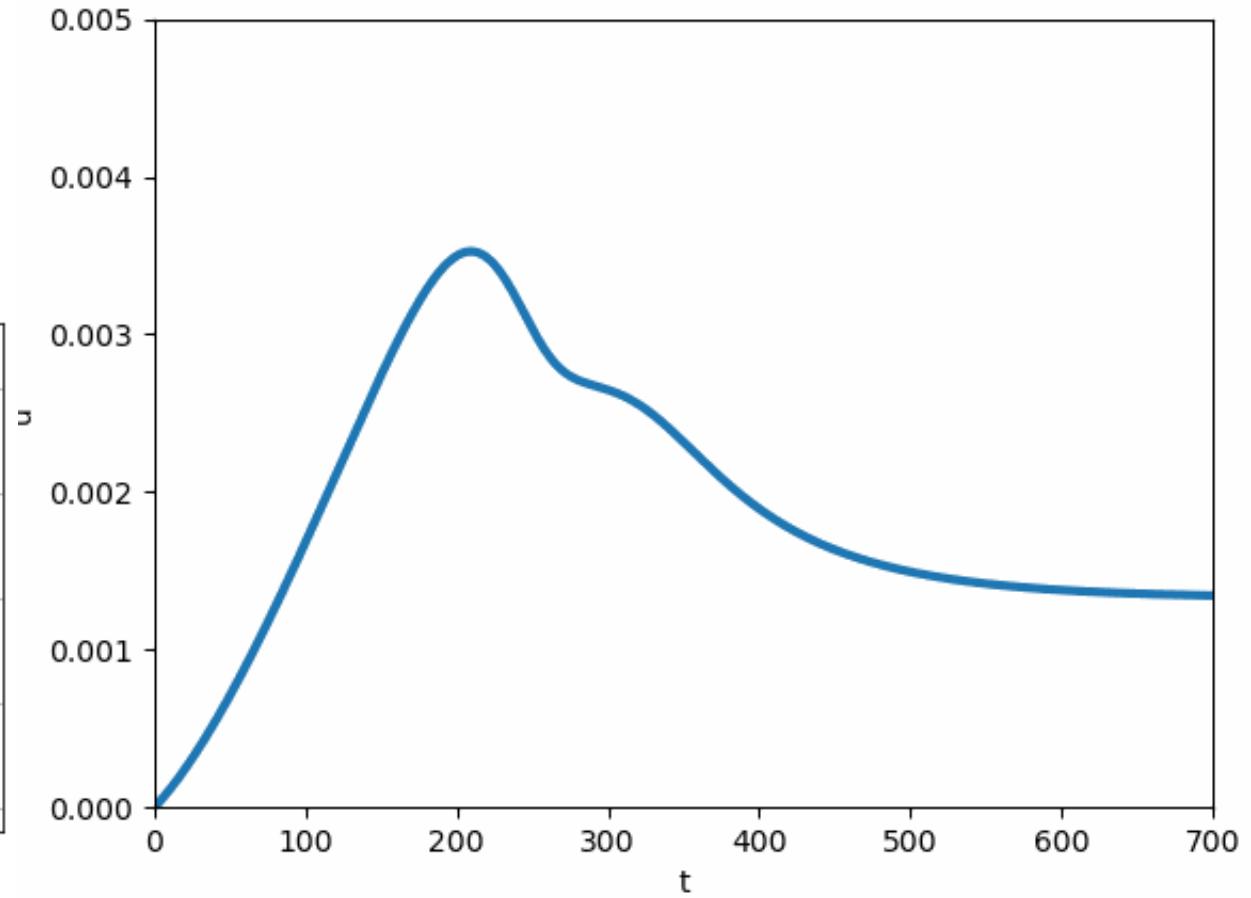
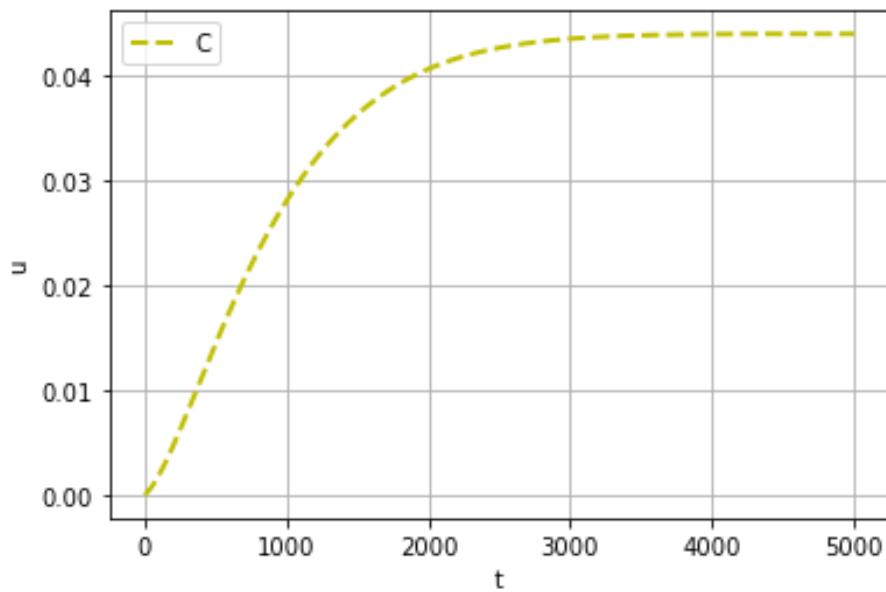
Results of numerical modeling. Graph dynamics of K cells.



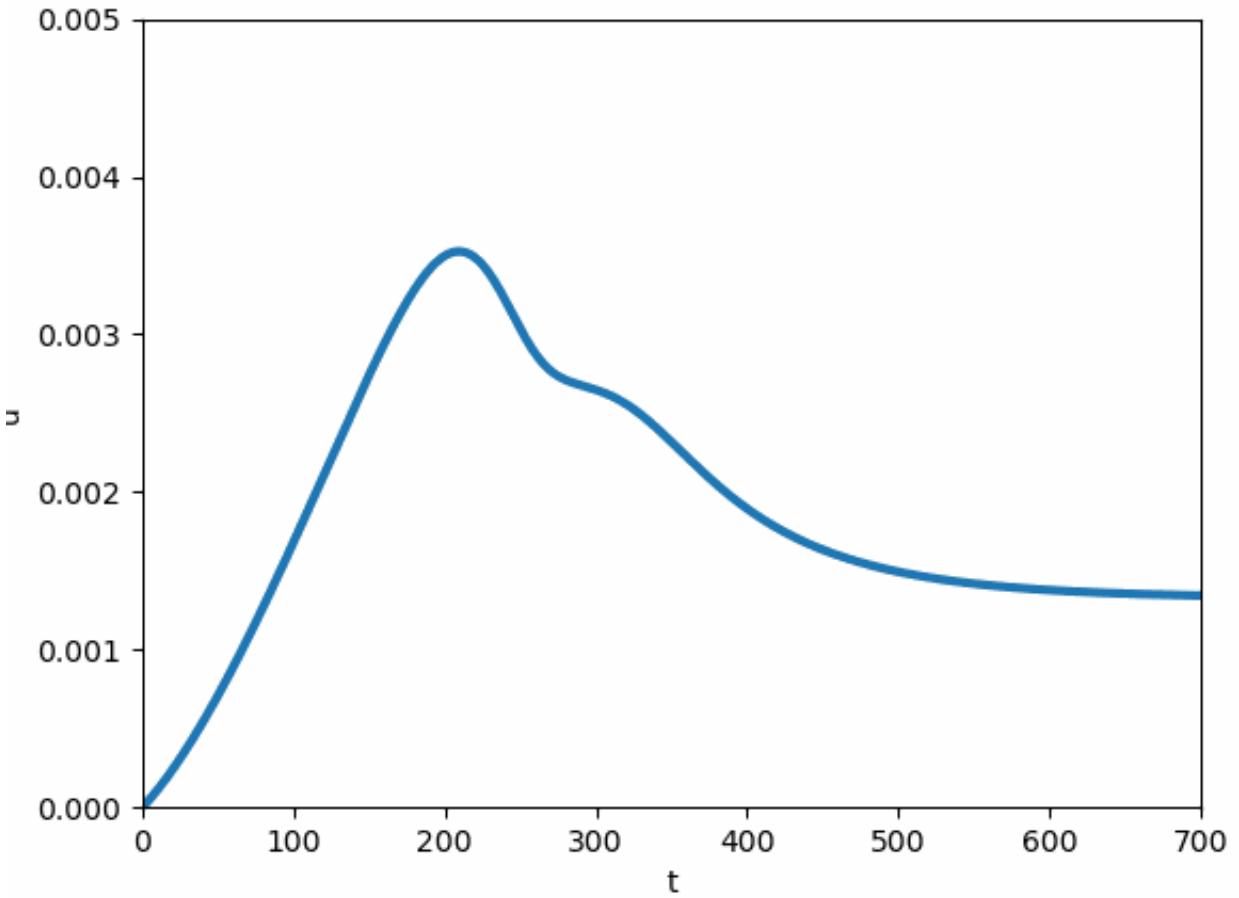
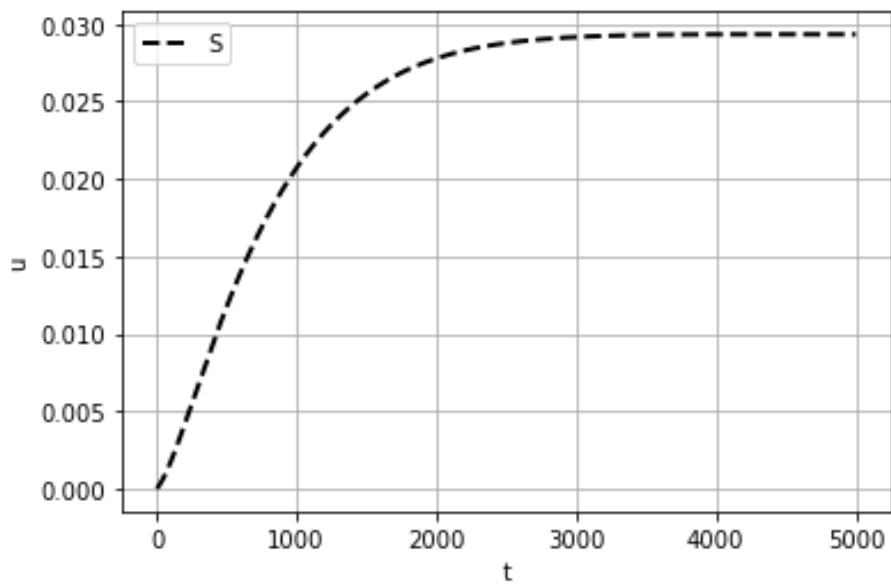
Results of numerical modeling. Graph dynamics of P cells.



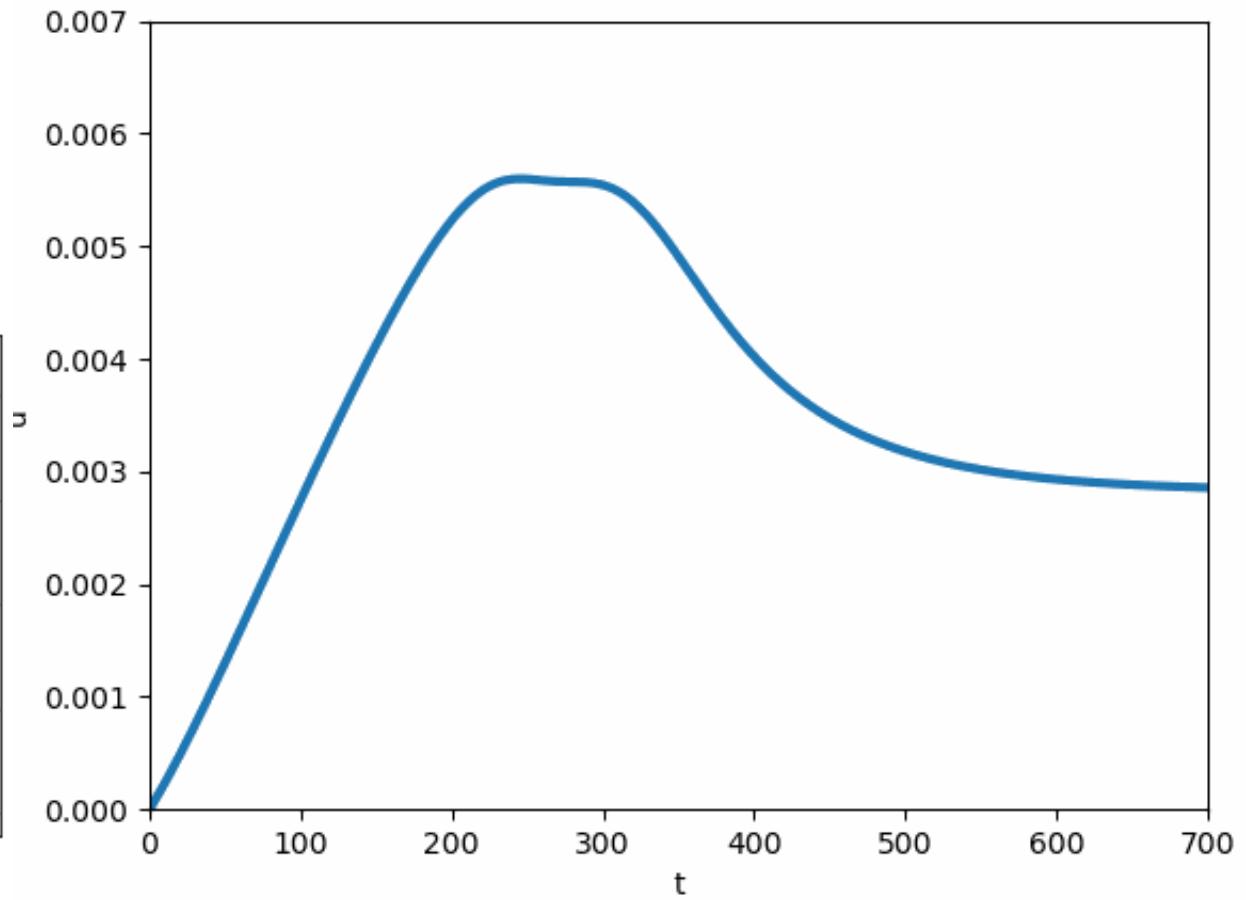
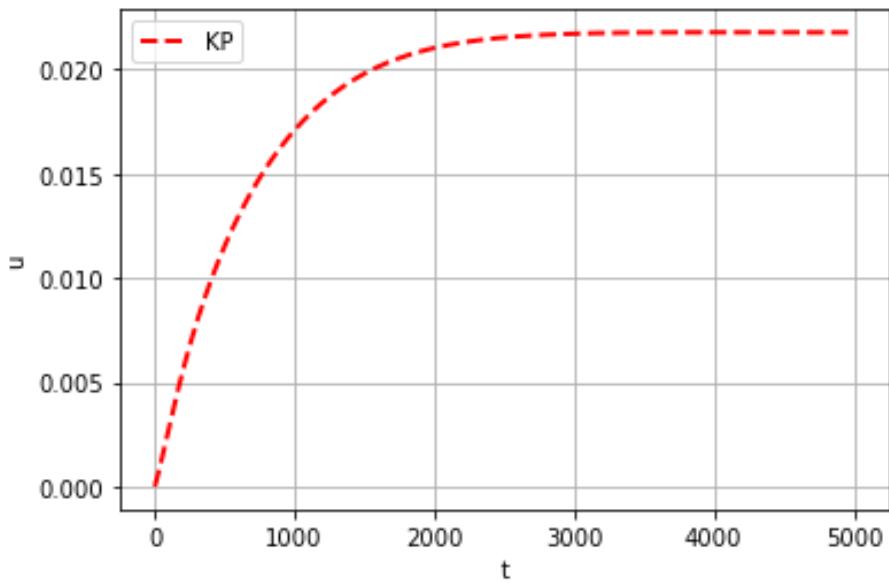
Results of numerical modeling. Graph dynamics of C cells.



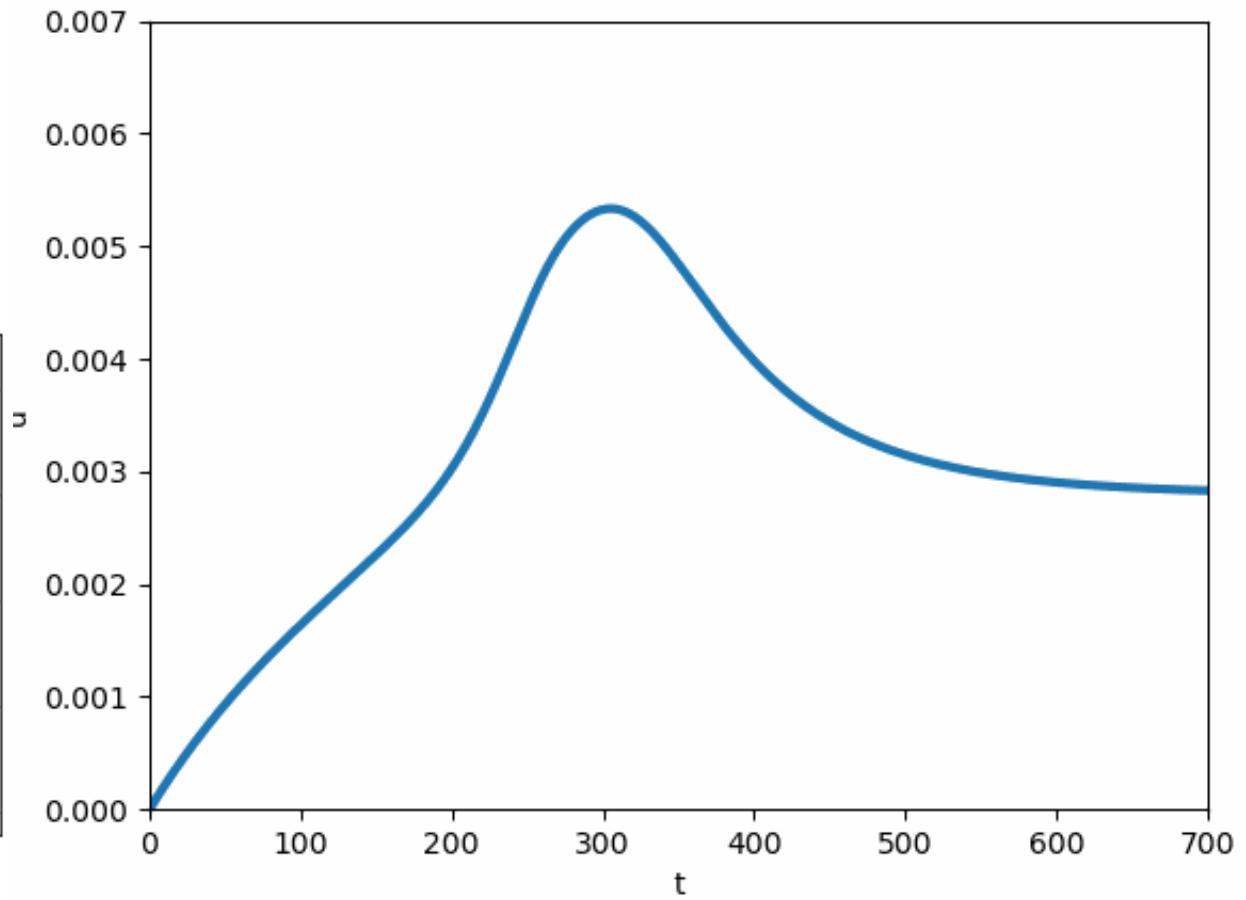
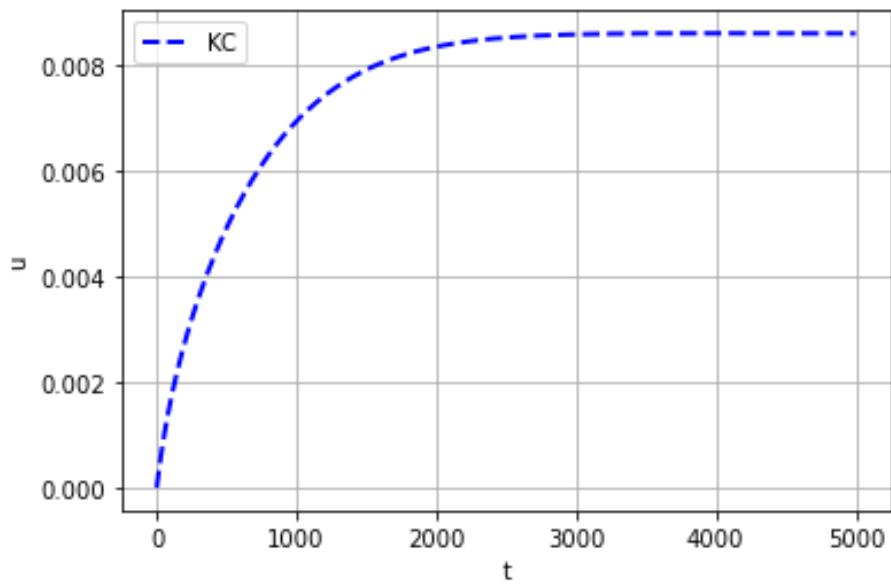
Results of numerical modeling. Graph dynamics of S cells.



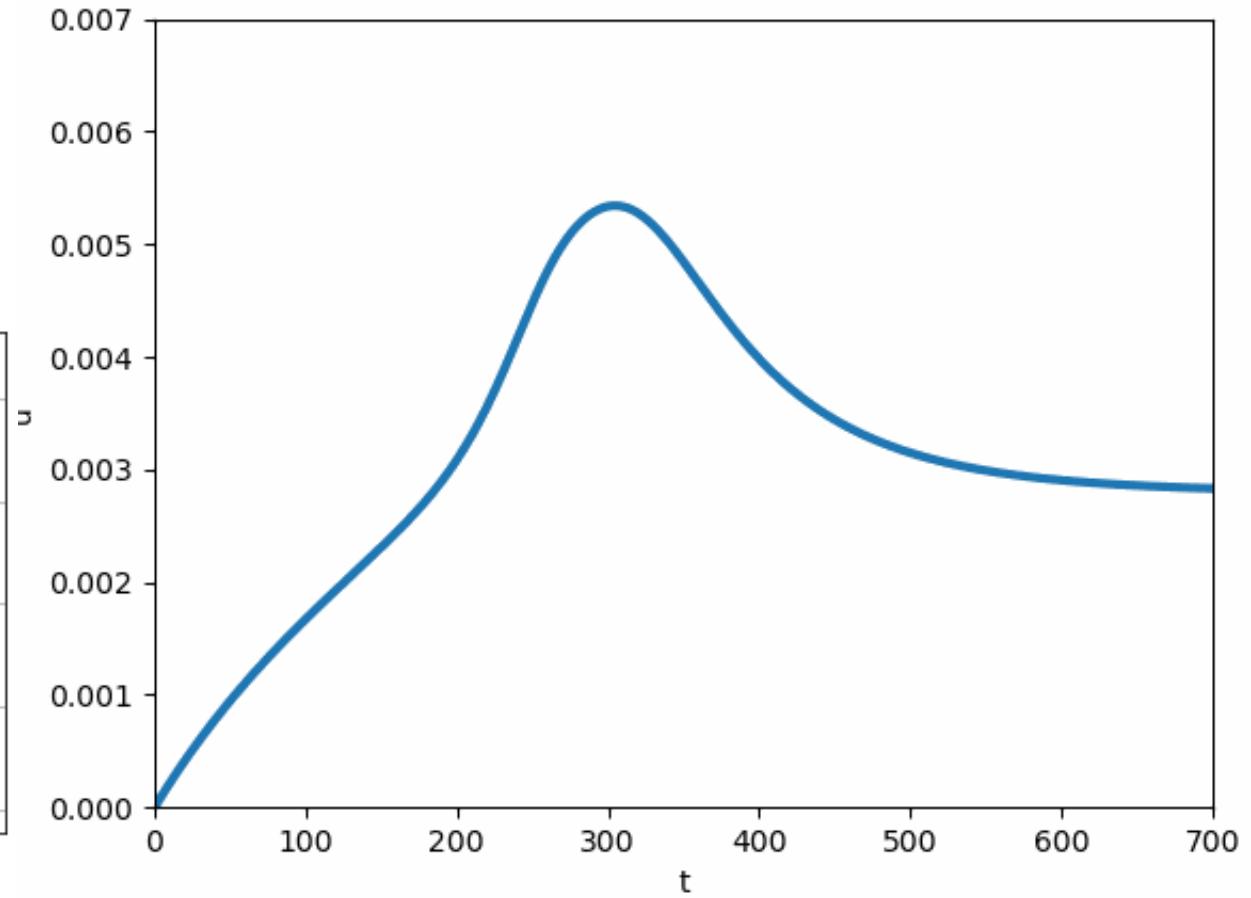
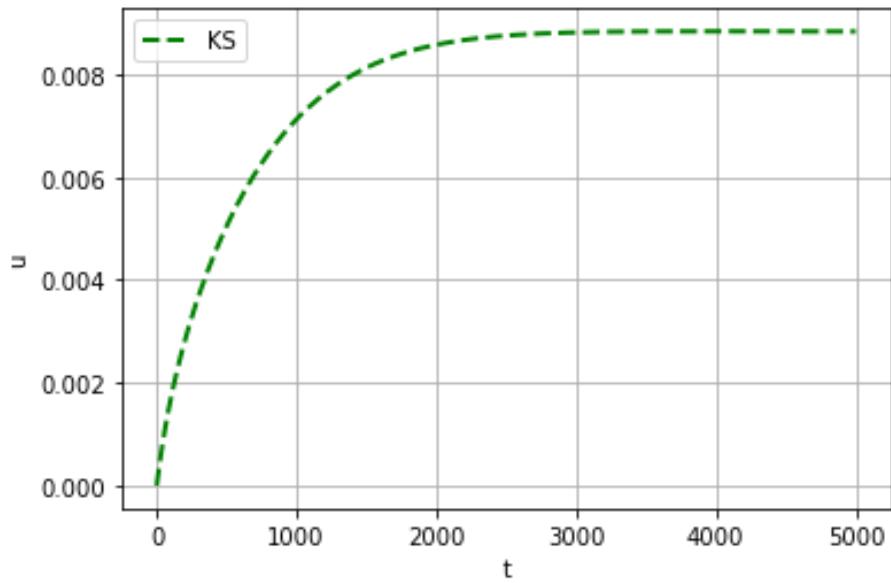
Results of numerical modeling. Graph dynamics of KP cells.



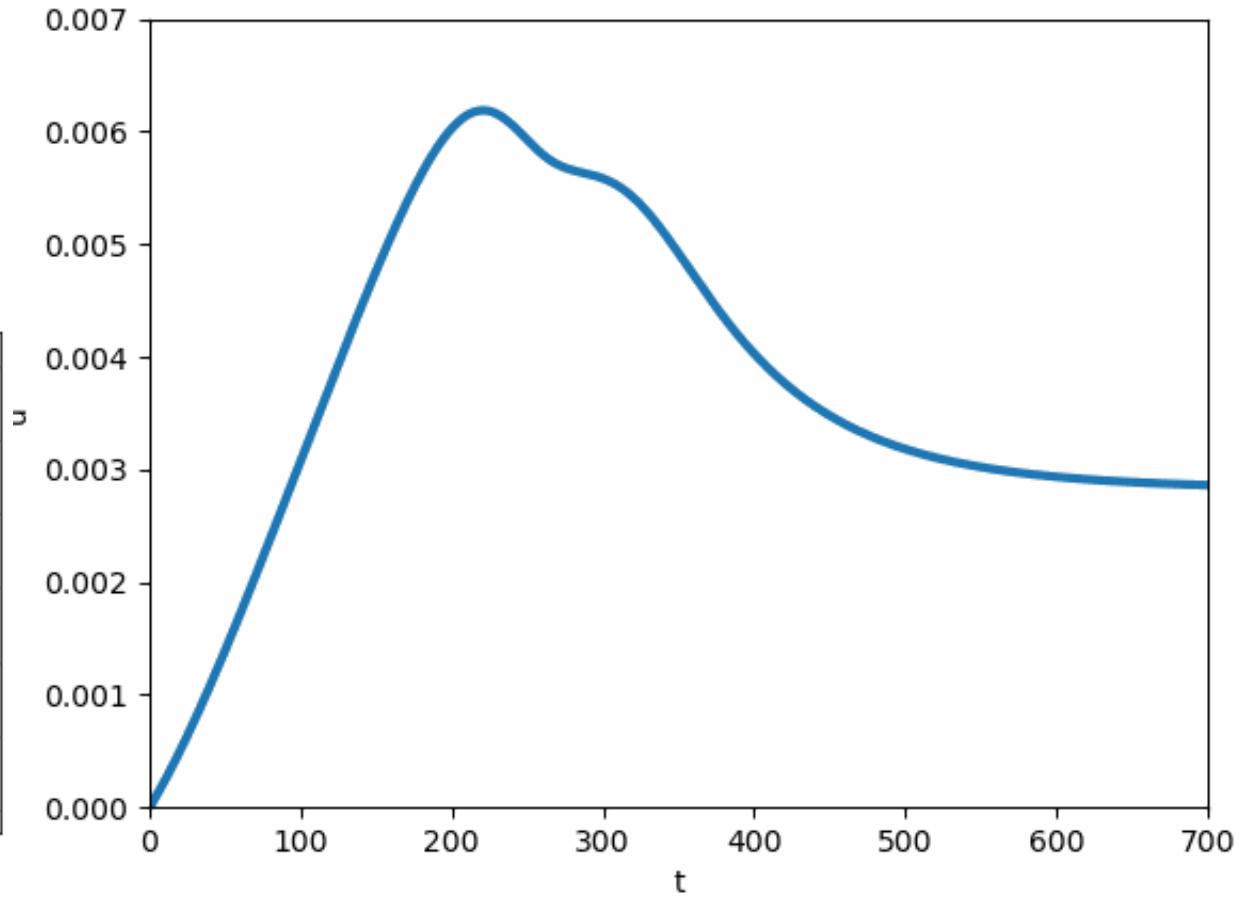
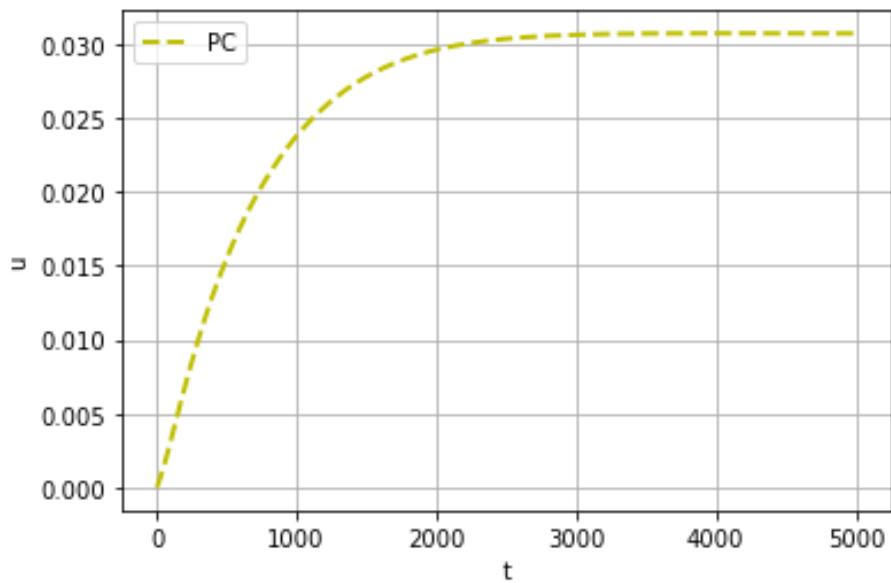
Results of numerical modeling. Graph dynamics of KC cells.



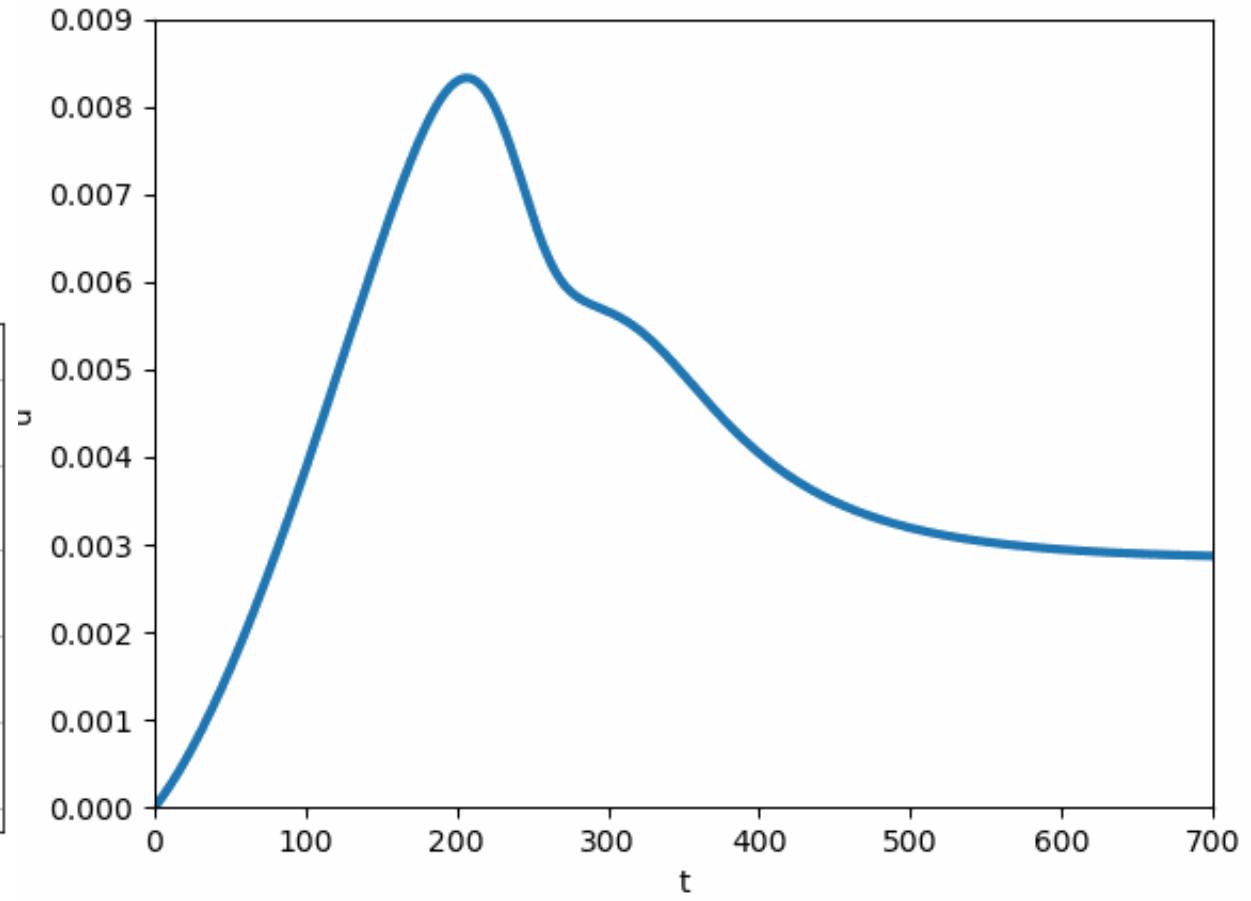
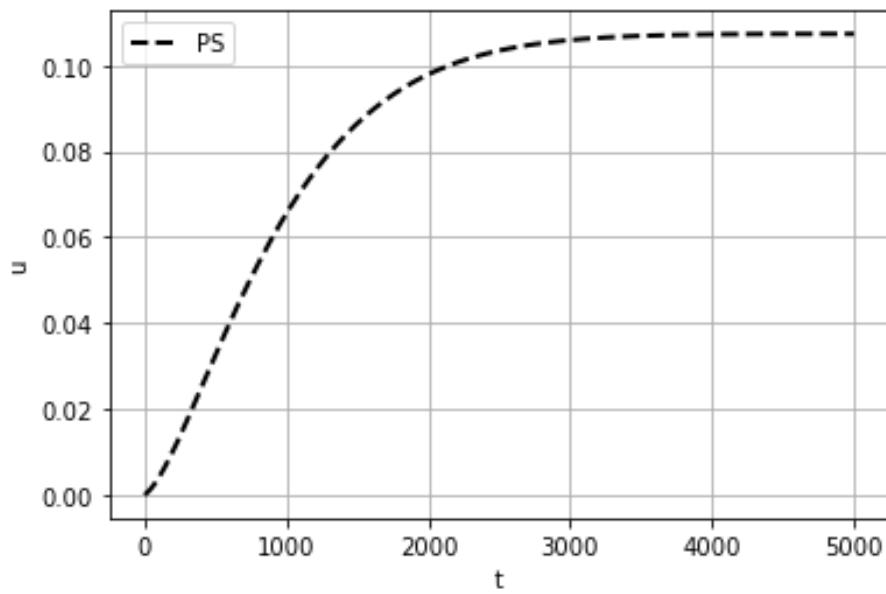
Results of numerical modeling. Graph dynamics of KS cells.



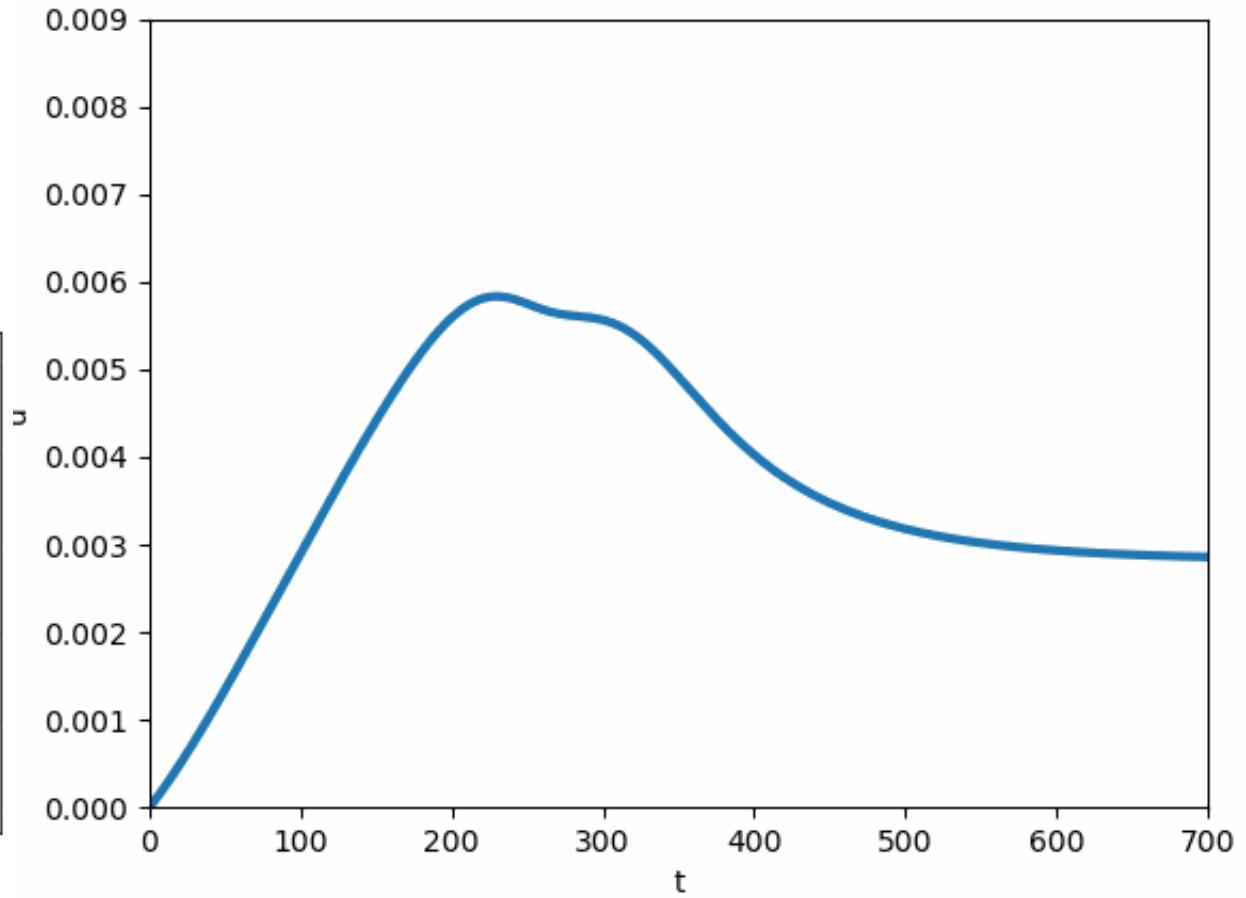
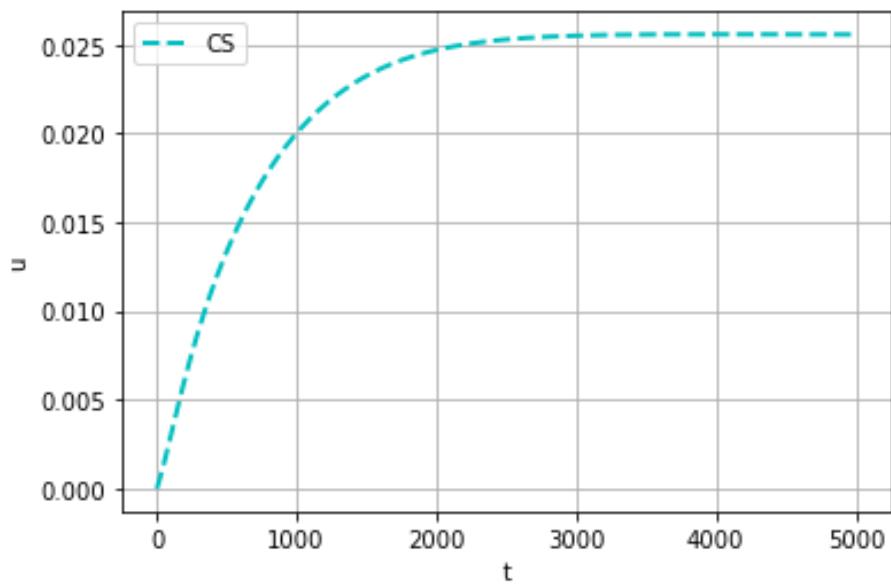
Results of numerical modeling. Graphdynamics of PC cells.



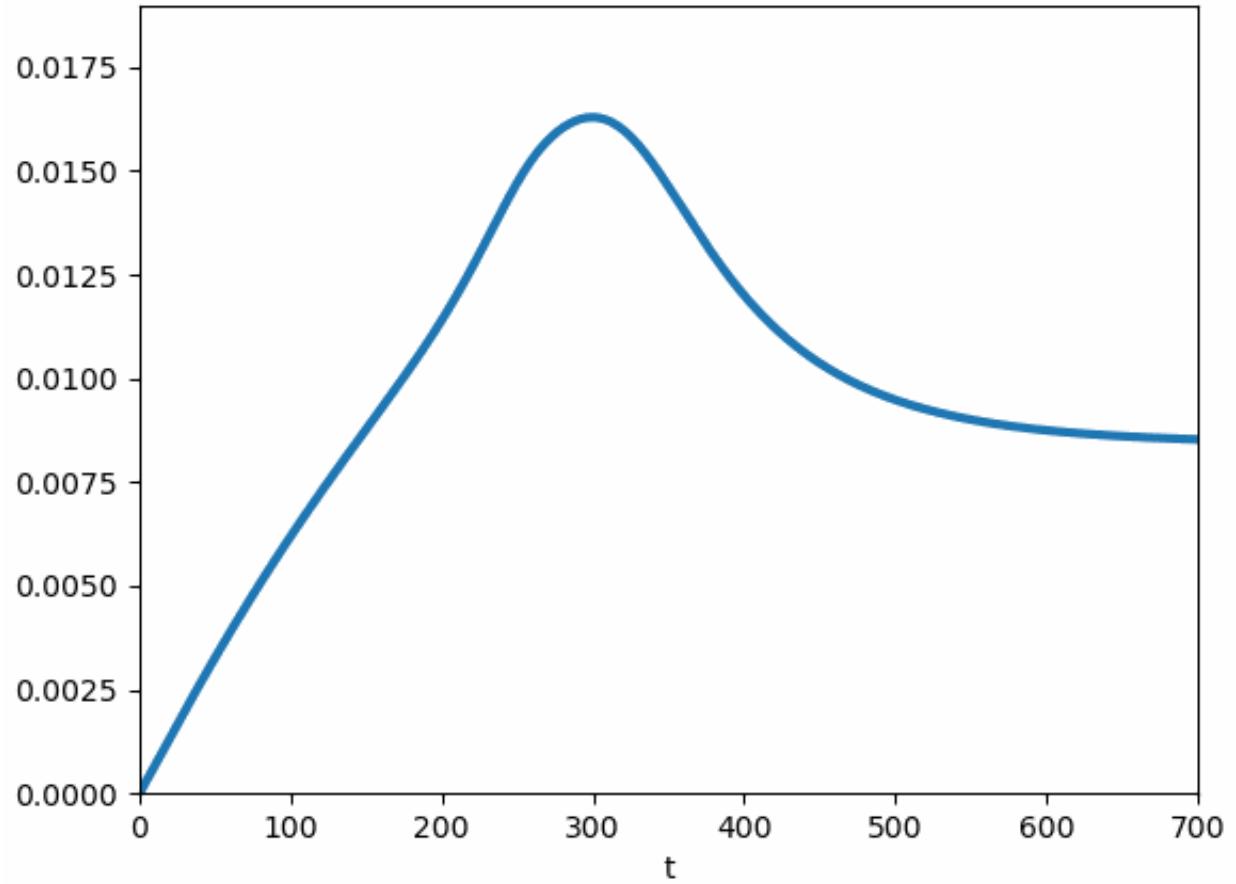
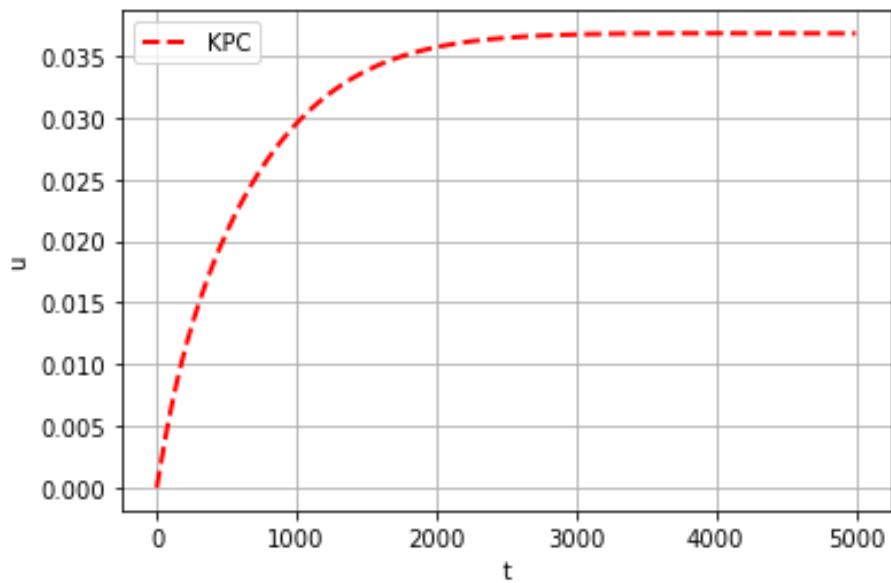
Results of numerical modeling. Graph dynamics of PS cells.



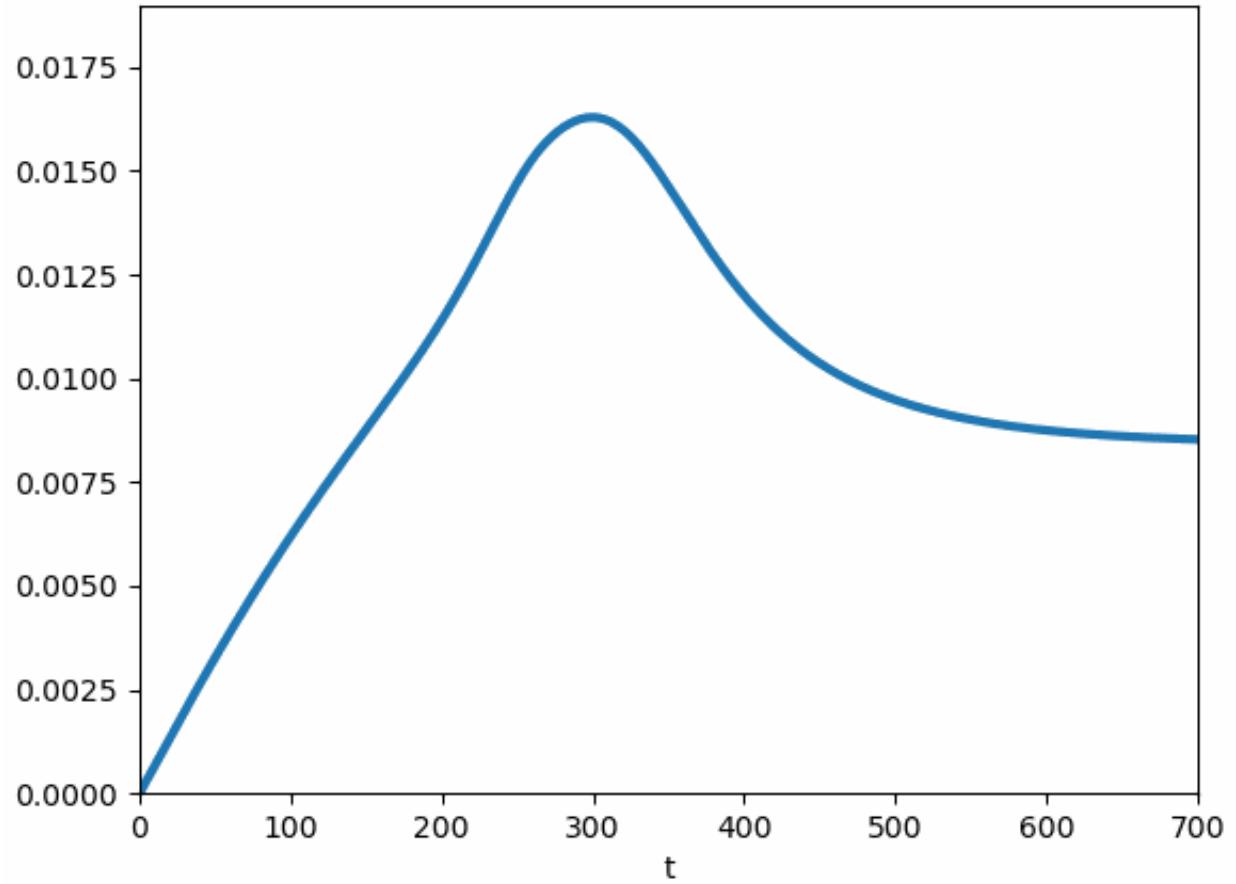
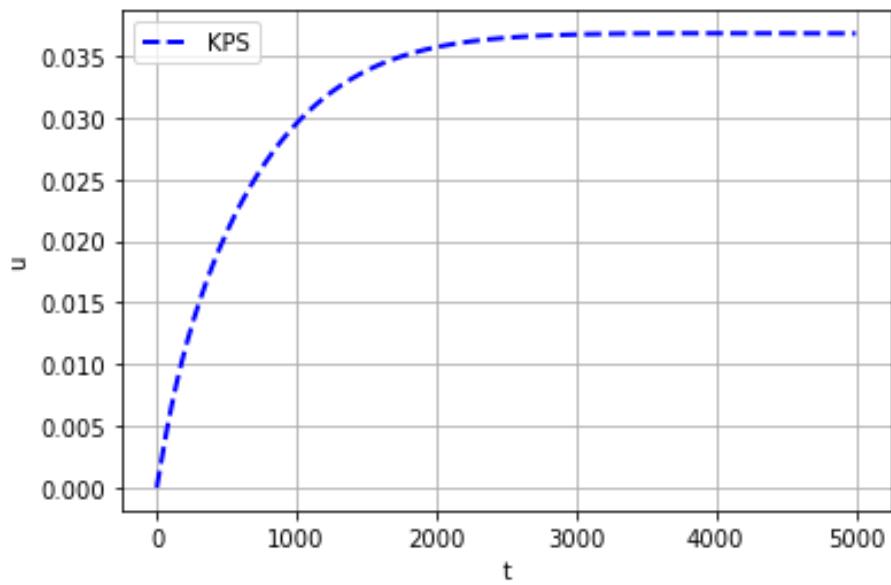
Results of numerical modeling. Graph dynamics of CS cells.



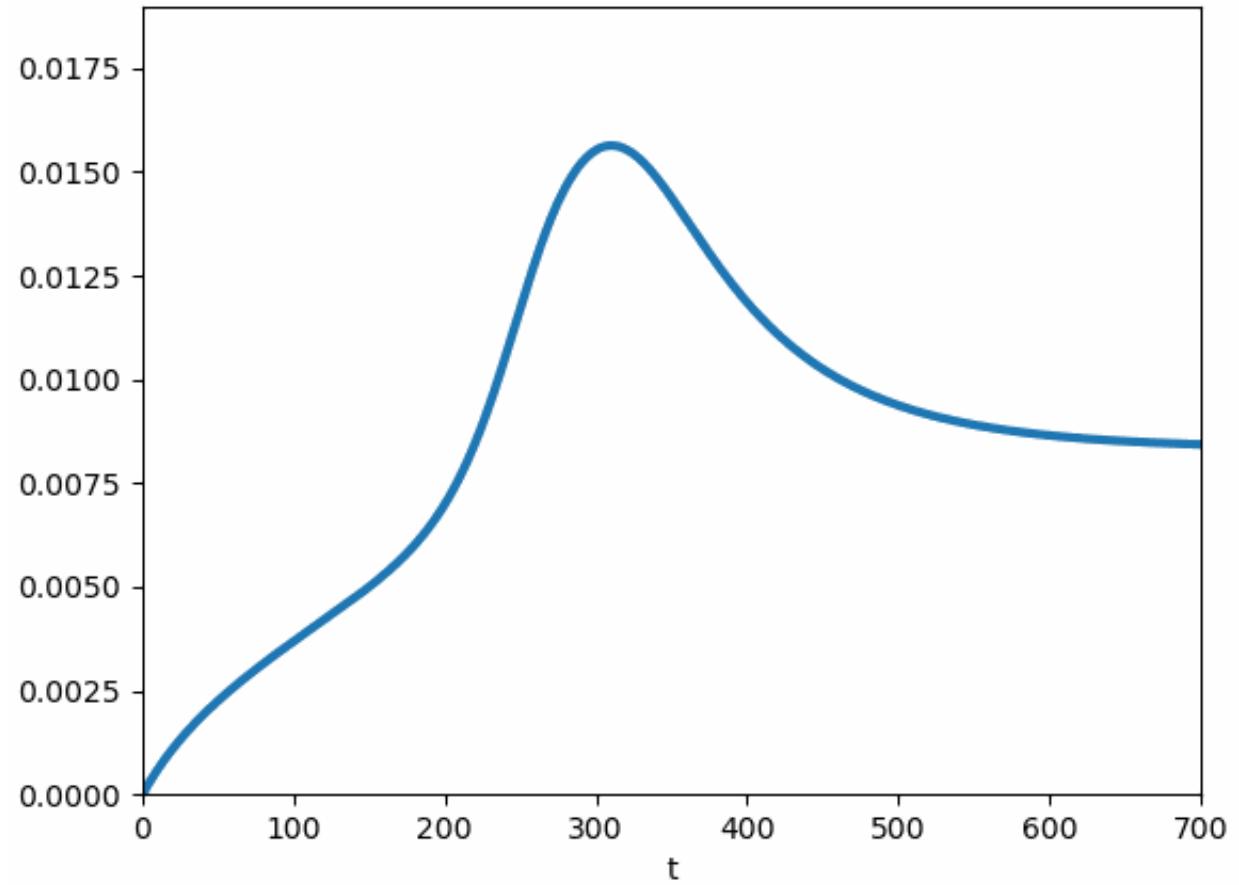
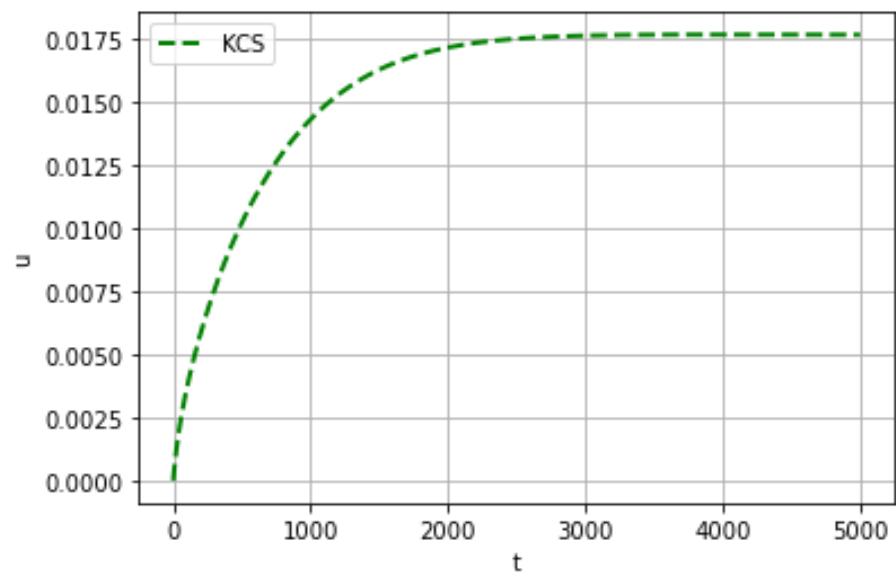
Results of numerical modeling. Graph dynamics of KPC cells.



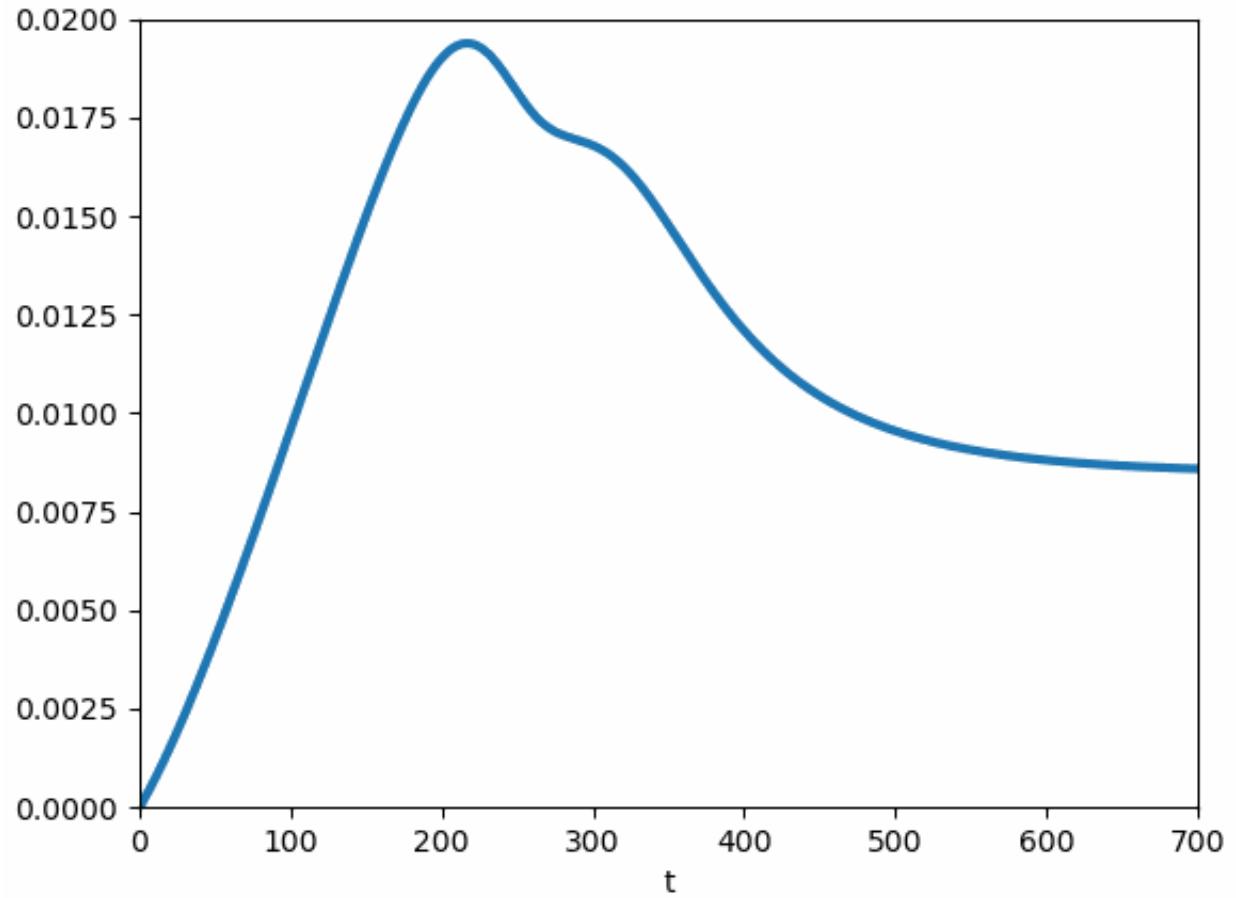
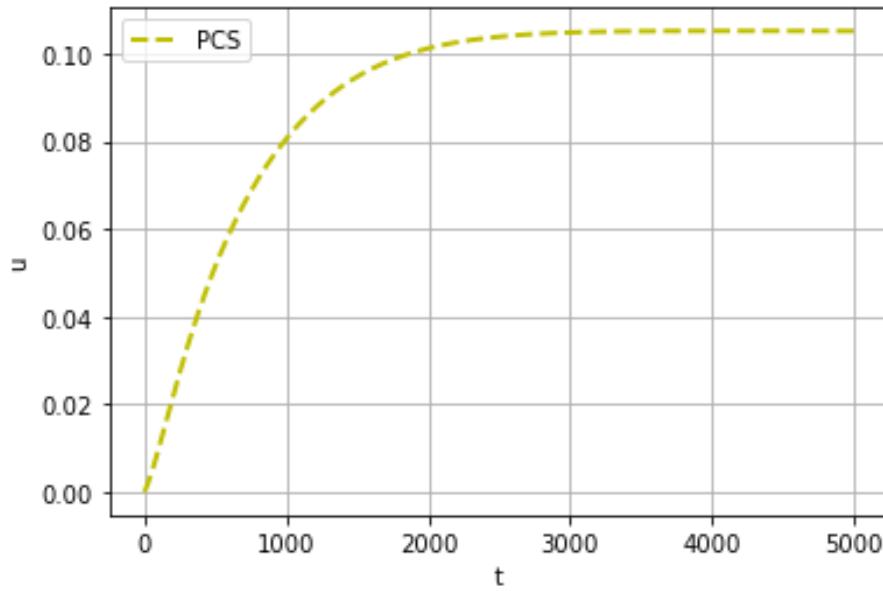
Results of numerical modeling. Graph dynamics of KPS cells.



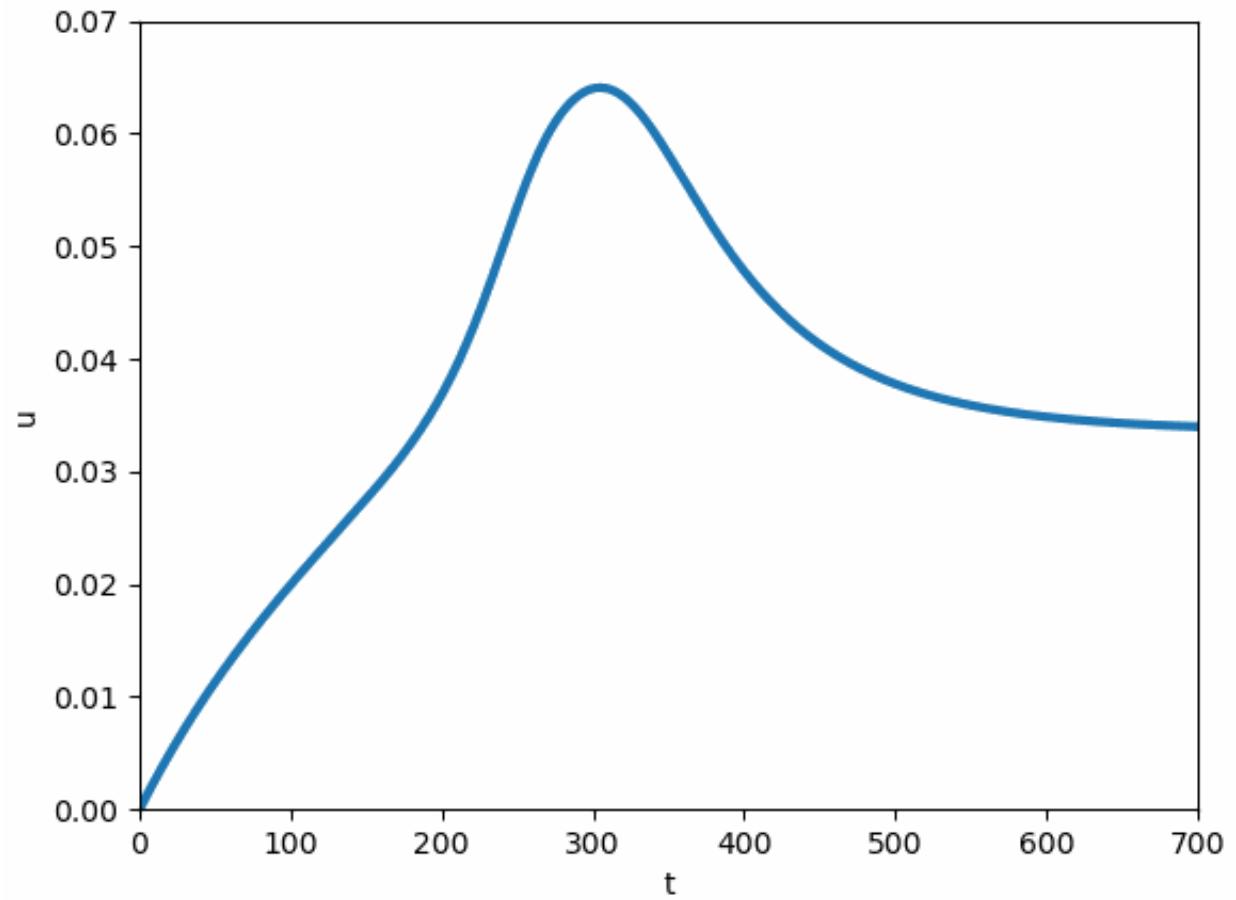
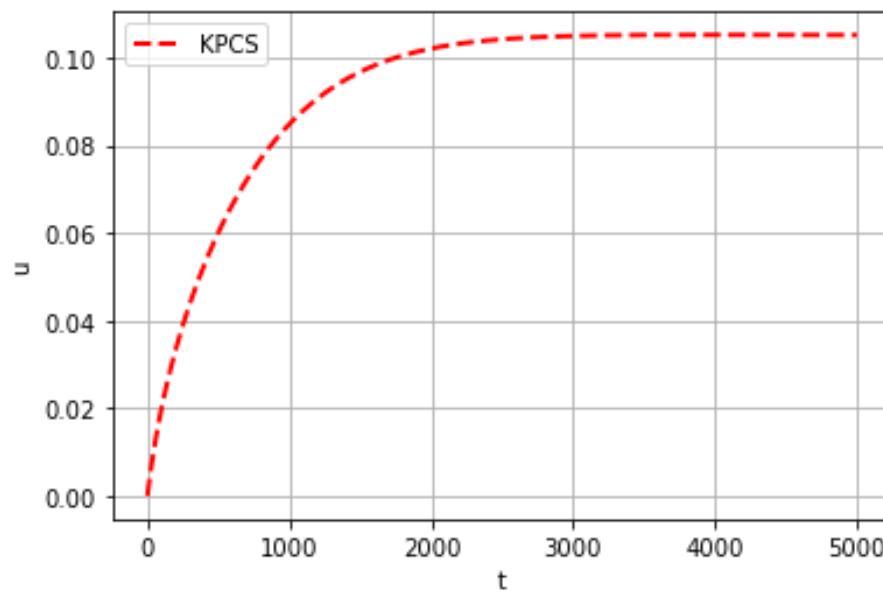
Results of numerical modeling. Graph dynamics of KCS cells.



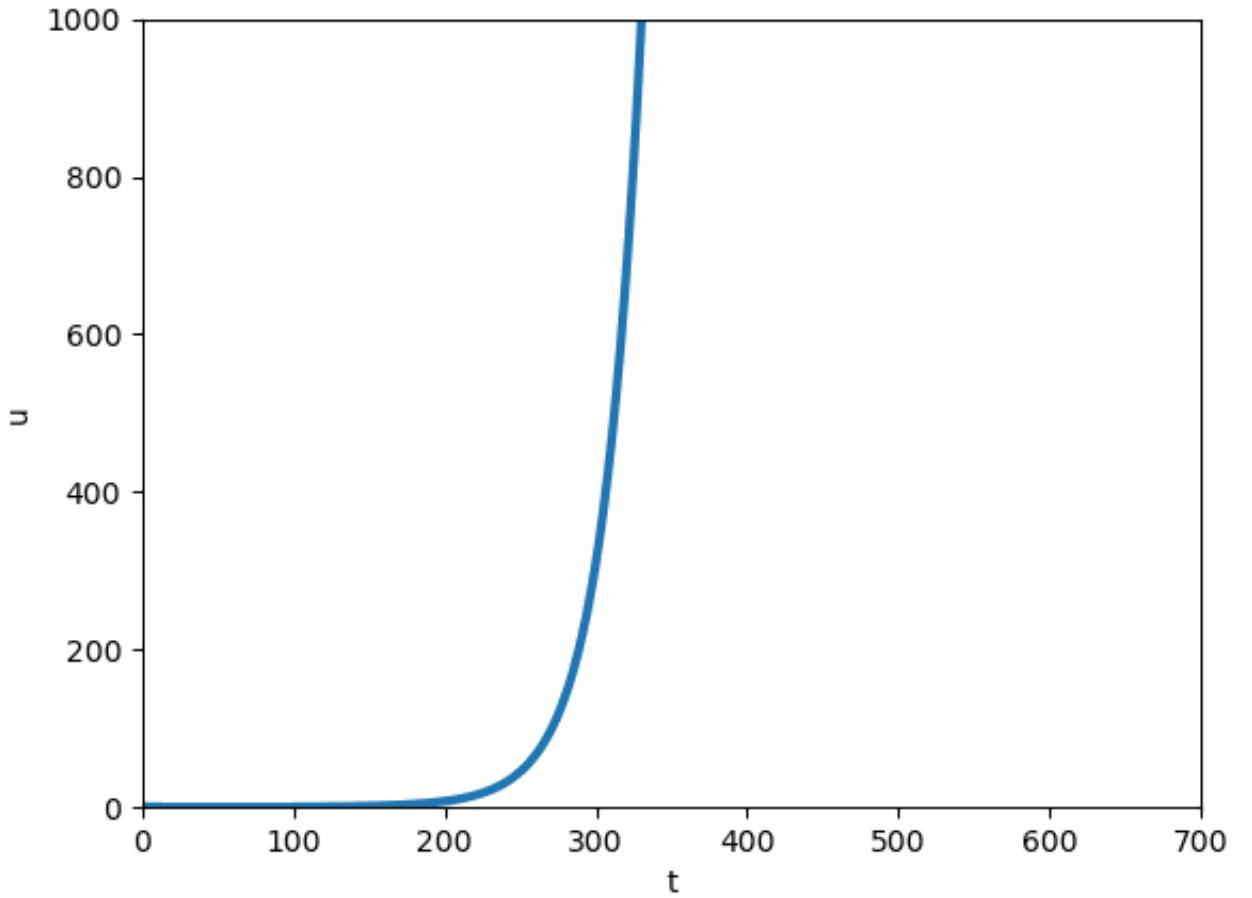
Results of numerical modeling. Graph dynamics of PCS cells.



Results of numerical modeling. Graph dynamics of KPCS cells.

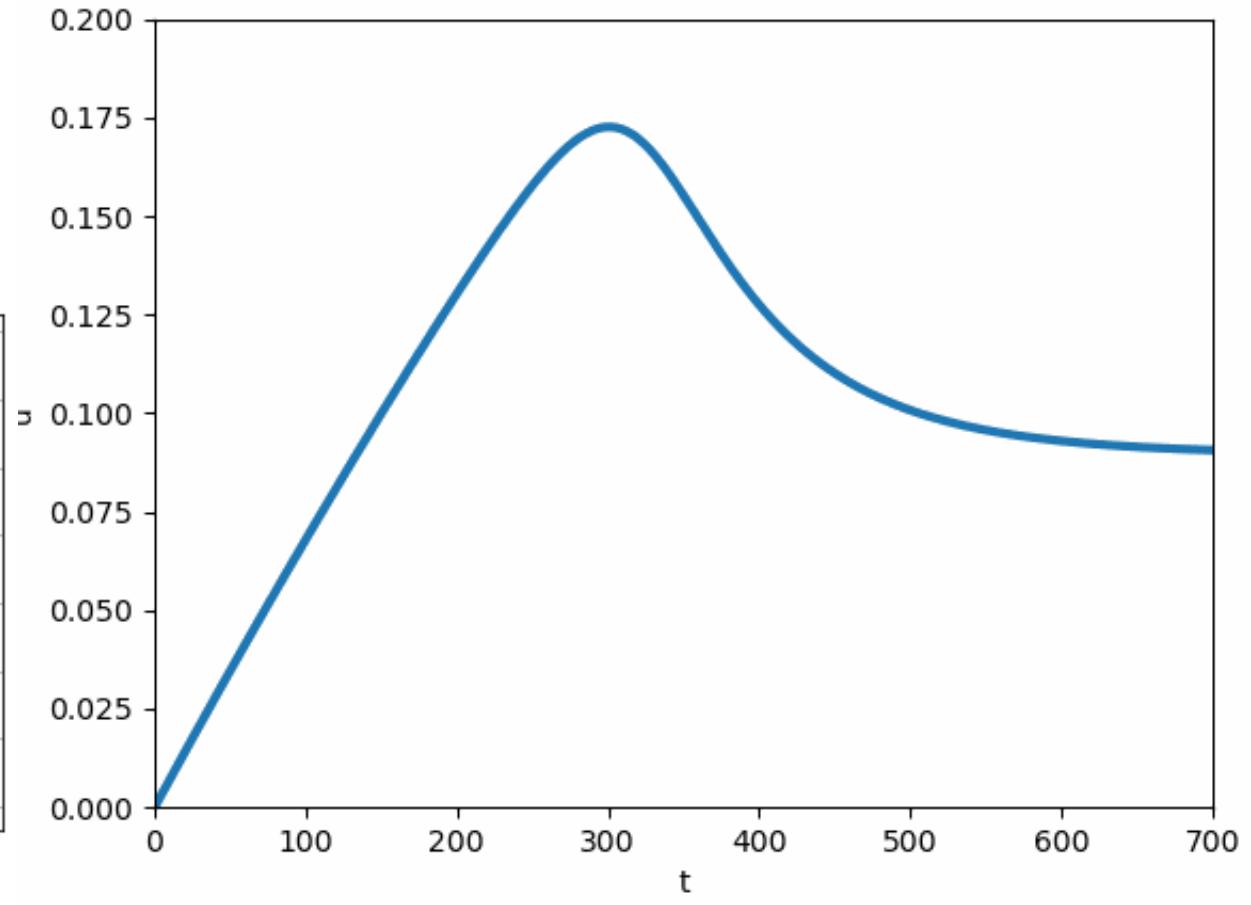
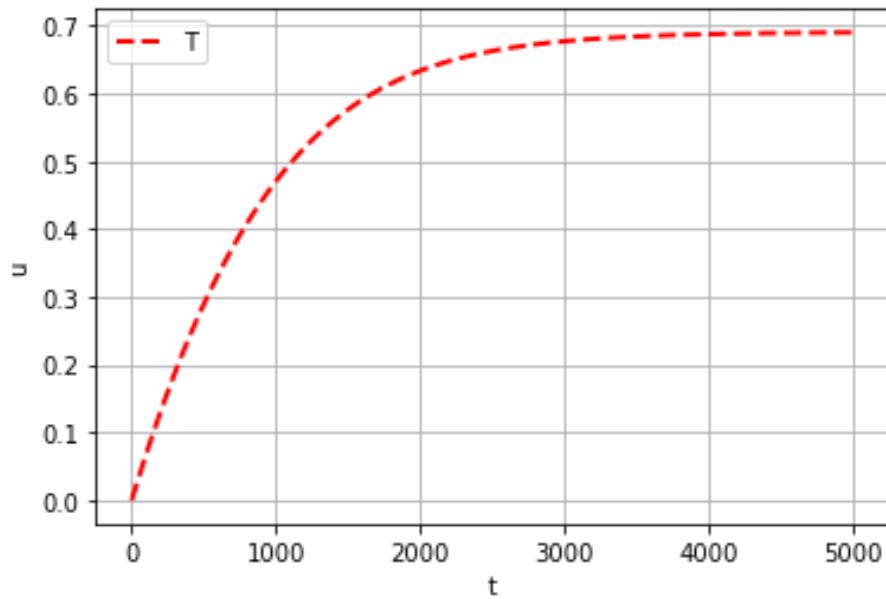


Results of numerical modeling. Graph dynamics of T sells in inverse order(from maximum intensity to minimum)



The Graph of Fitness

Without action of immune system



Literature

- Y. Louzoun, C. Xue, G. Lesniski, A. Friedman. A mathematical model for pancreatic cancer growth and treatment. *J. Math. Biol.* 2014, 351, 74-82.
- T. Nguyen, J. Clerambaut, N. Jaffrede, B. Perthame, D. Sarlot. Adaptation dynamics of hematopoietic stem cells and their supporting stroma: a model and mathematical analysis. *Math. Biosc. Engin.* 2019.
- D Bruni, H. Angell, J. Galon. The immune contexture and immunoscore in cancer and therapeutic efficiency. *Nat . Reu. Cancer*,2020, 20 (11).
- M. Eigen, Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften*, 1971, 58(10), 465-523.
- I.Yegorov, A.Novozhilov, A.Bratus. Open quasispecies model: Stability optimisation and distributed extension. *J. Math. Analisys and Appl.* 2021,481.