

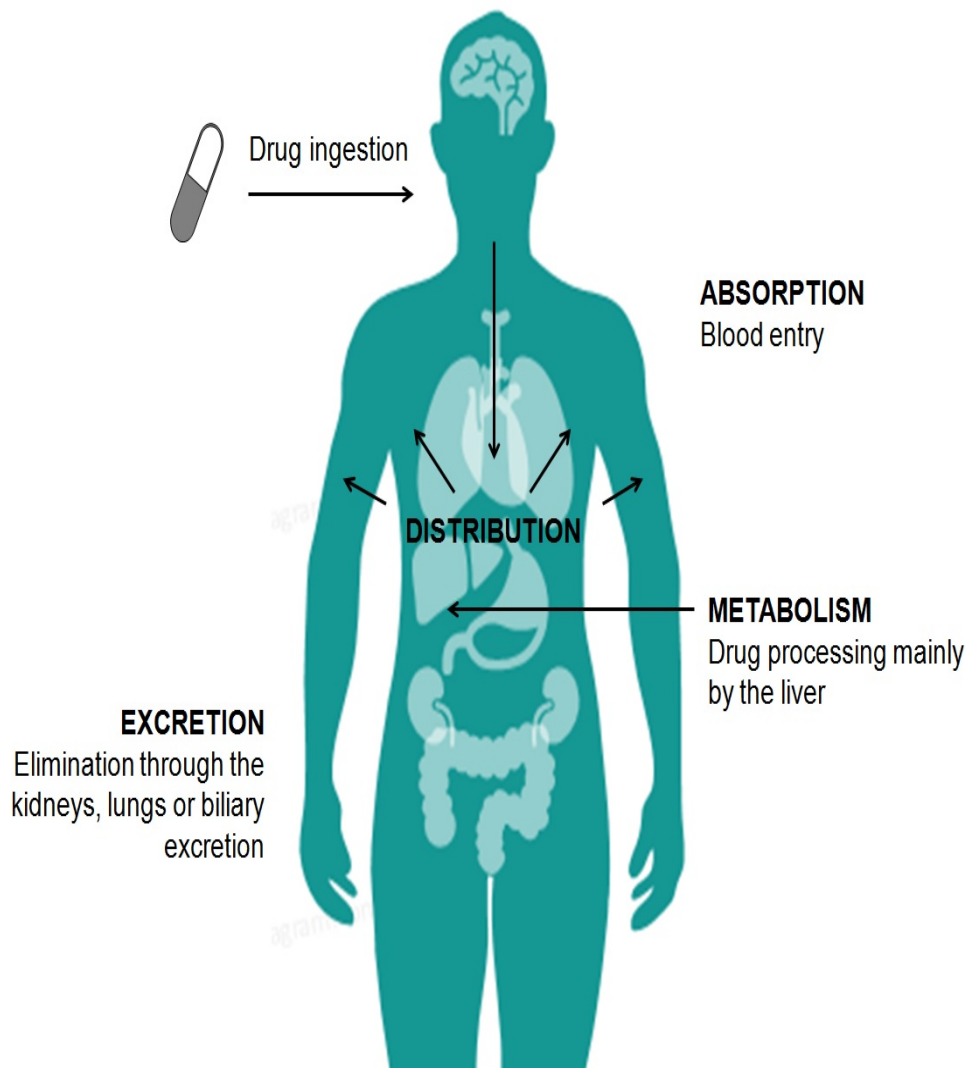
Моделирование транспорта лекарственных агентов для повышения эффективности противоопухолевой терапии

Андрей Колобов, Максим Кузнецов

Физический институт
имени П. Н. Лебедева
Российской академии наук

31 октября 2024 года, XVI конференция
«Математические модели и численные
методы в биологии и медицине»

«Судьба» лекарственного препарата в организме



Высвобождение – процесс отделения активного ингредиента от его фармацевтического состава

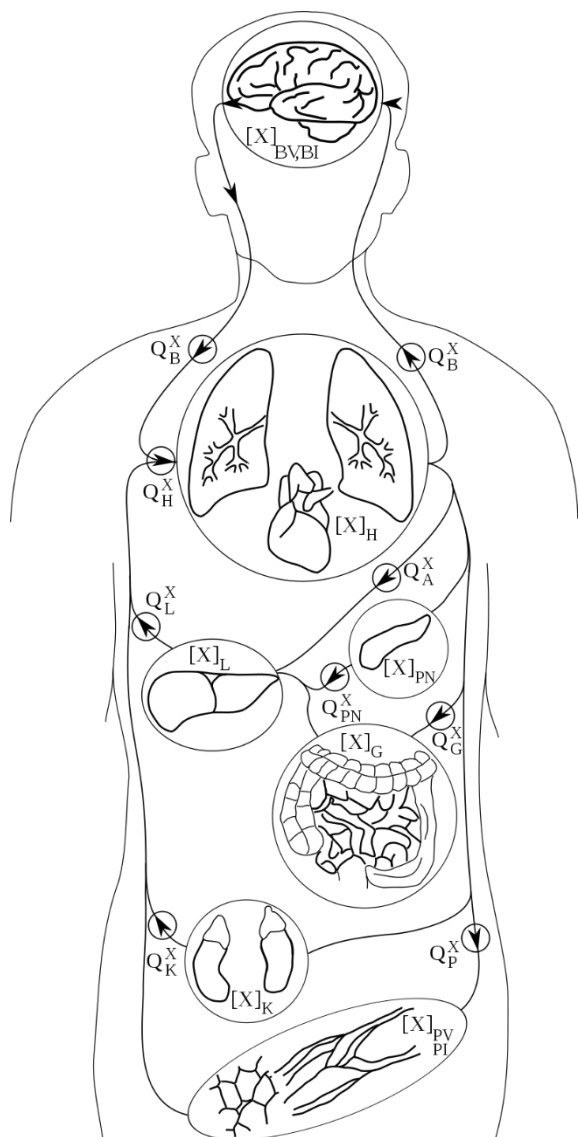
Всасывание – процесс поступления лекарственного средства в системный кровоток из места введения.

Распределение – рассеивание или распространение веществ по жидкостям и тканям организма.

Метаболизм (или биотрансформация, или инактивация) – химические реакции препарата и необратимый распад на метаболиты.

Экскреция – выведение вещества или метаболитов из организма. В редких случаях некоторые лекарства необратимо накапливаются в тканях.

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (PBPK). Модель компарментов



Кишечник

$$\frac{dQ_g}{dt} = F_g(C_{art} - \frac{Q_g}{P_g V_g})$$

Почки

$$\frac{dQ_k}{dt} = F_k(C_{art} - \frac{Q_k}{P_k V_k})$$

Ткани с плохой перфузией (мышцы и кожа)

$$\frac{dQ_p}{dt} = F_p(C_{art} - \frac{Q_p}{P_p V_p})$$

Мозг

$$\frac{dQ_b}{dt} = F_b(C_{art} - \frac{Q_b}{P_b V_b})$$

Сердце и легкие

$$\frac{dQ_h}{dt} = F_h(C_{art} - \frac{Q_h}{P_h V_h})$$

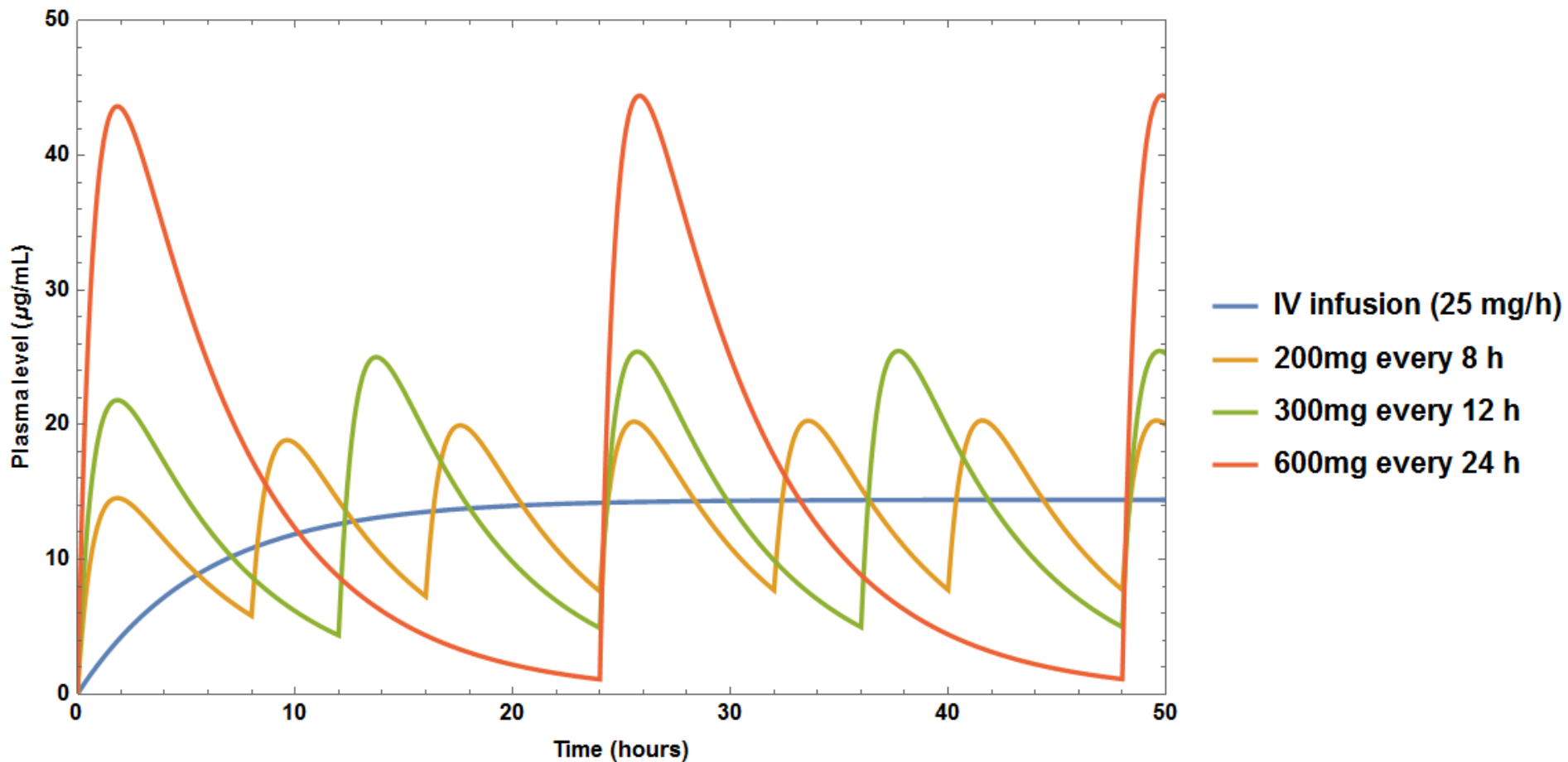
Поджелудочная железа

$$\frac{dQ_{pn}}{dt} = F_{pn}(C_{art} - \frac{Q_{pn}}{P_{pn} V_{pn}})$$

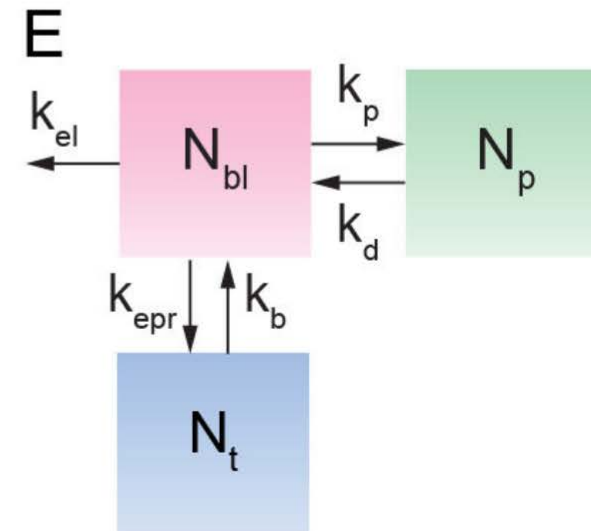
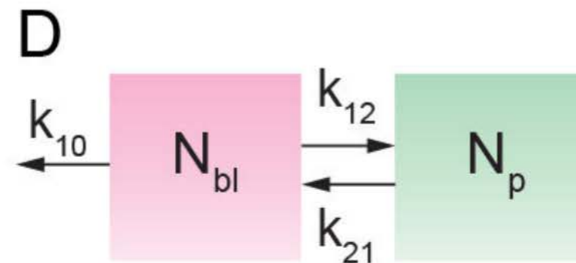
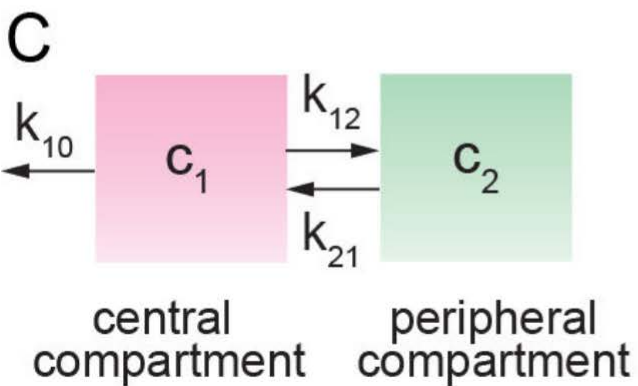
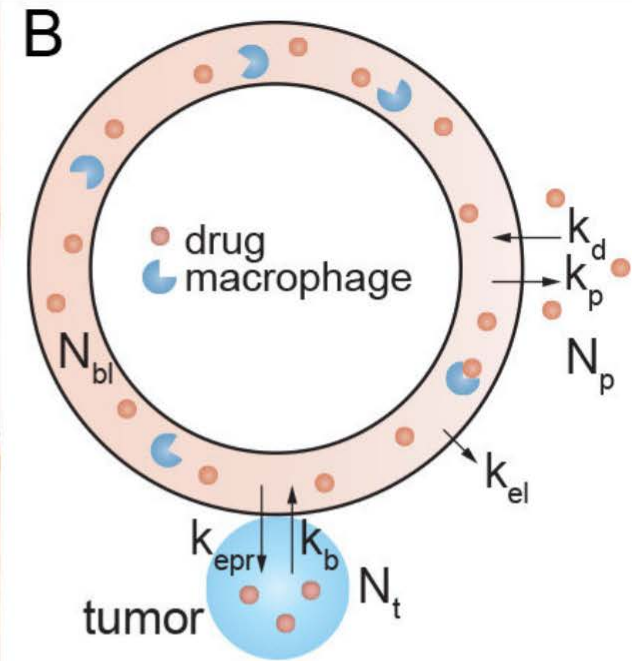
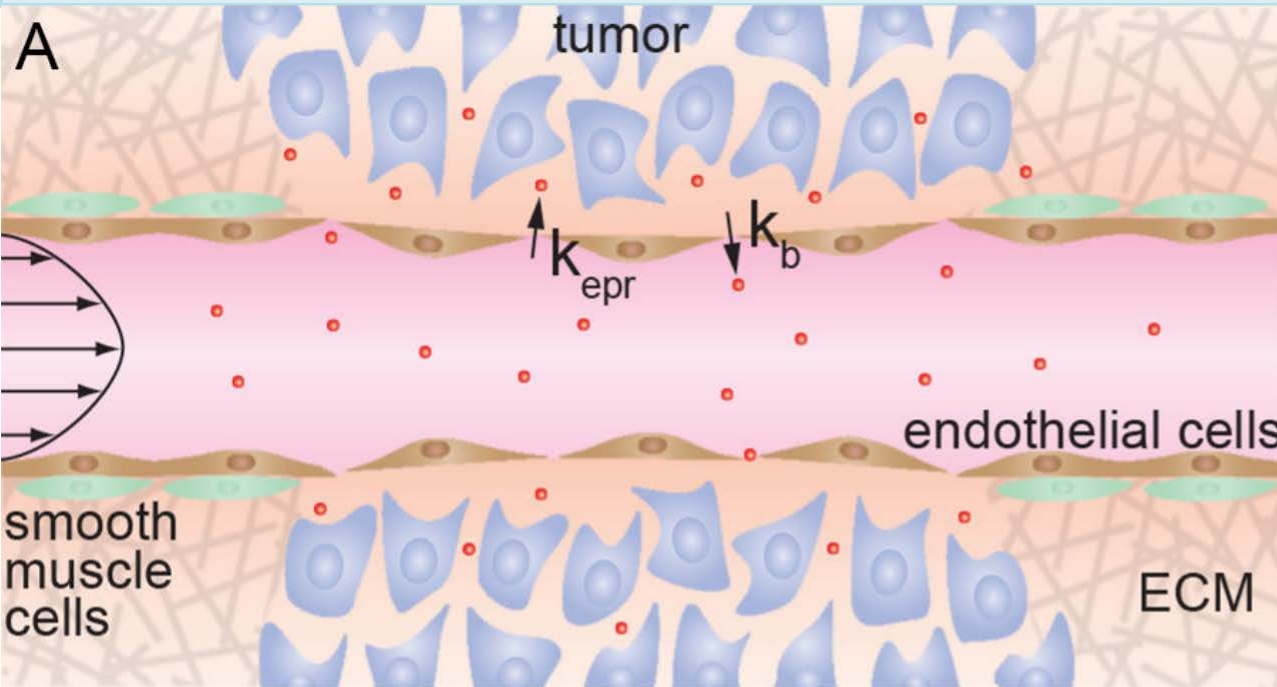
Печень

$$\frac{dQ_l}{dt} = F_a C_{art} + F_g(\frac{Q_g}{P_g V_g}) + F_{pn}(\frac{Q_{pn}}{P_{pn} V_{pn}}) - (F_a + F_g + F_{pn})(\frac{Q_l}{P_l V_l})$$

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (PBPK). Результаты.



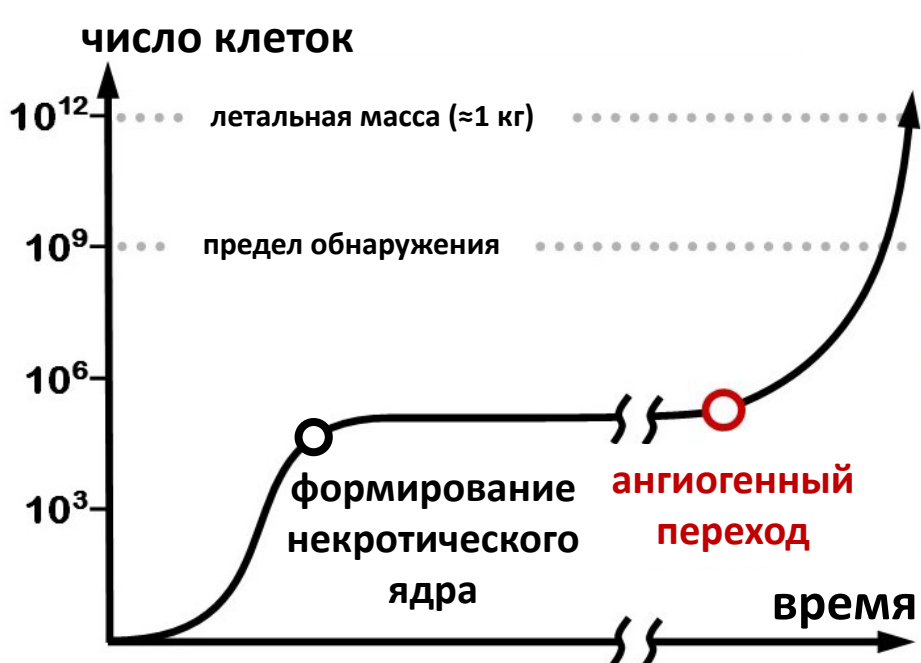
Модель компартов при моделировании в онкологии



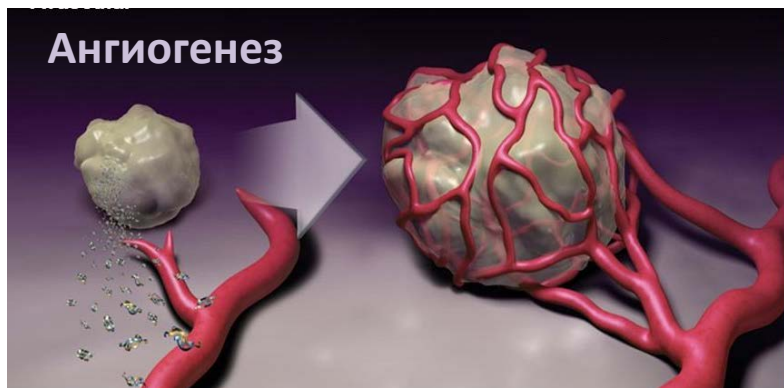
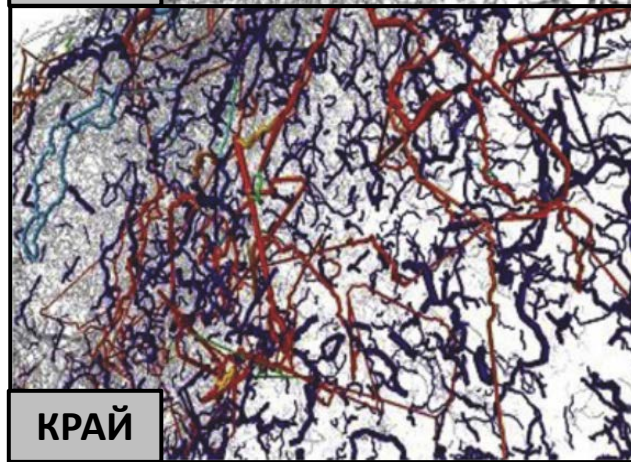
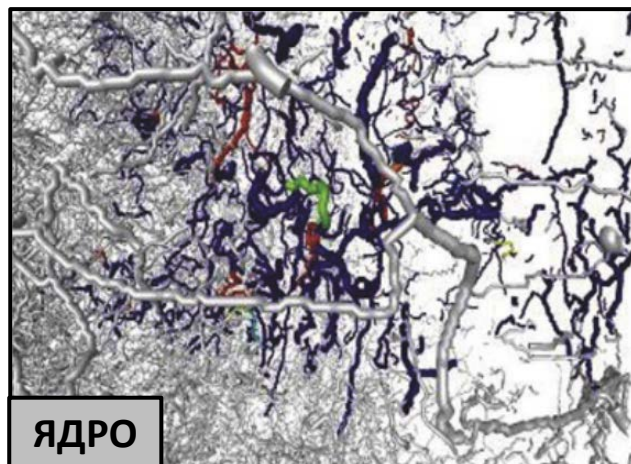
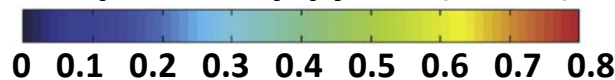
Современная концепция рака была сформирована в конце прошлого века



Рост злокачественной опухоли сопровождается перестройкой микроциркуляторной сети



скорость перфузии (мм/с)

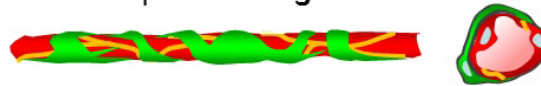


- Bergers, G., & Benjamin, L. E. (2003). tumor angiogenesis and the angiogenic switch. *Nature reviews cancer*, 3(6), 401-410.
- Stamatelos, Spyros K., et al. "A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions." *Microvascular research* 91 (2014): 8-21.

Созревание ангиогенных капилляров

Normal vessels

R-Ras expression-High



Tumor vessels

R-Ras expression-Low

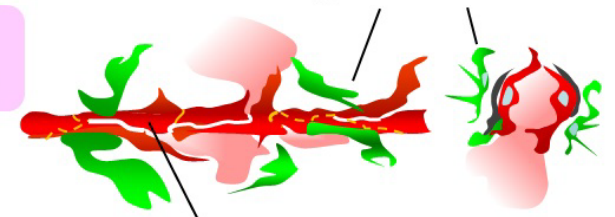


- Plasma leakage
- Poor blood circulation

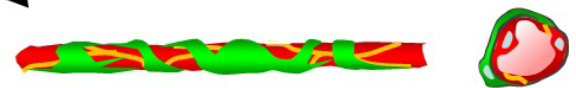
R-Ras deficiency

R-Ras upregulation

Severely impaired pericyte and basement membrane supports



- Immature, vulnerable vessel phenotype
- Disrupted adherens junctions
- Extensive plasma leakage
- Reduced blood perfusion

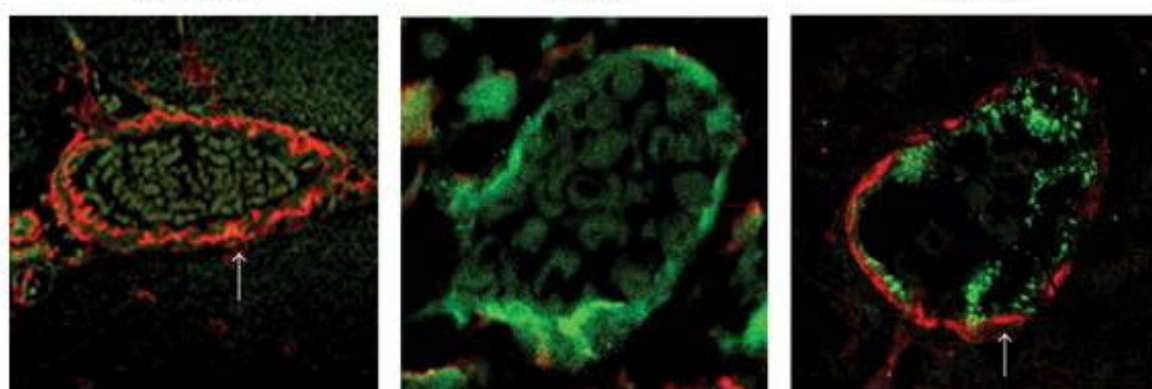


Normalization of abnormally regenerating vessels

Normal brain

Tumor AL

Tumor DR



Проницаемость капилляров. Уравнение Ренкина.

приток

$$Q = P \cdot S \cdot (A_{\text{в капилляре}} - A_{\text{в ткани}})$$

проницаемость

площадь пов-ти капилляров

$$P = D' \cdot \left(\frac{S_{\text{пор}}}{S} \right) \cdot \left(1 - \frac{a}{r} \right)^2$$

доля пор

гидродинамический радиус препарата

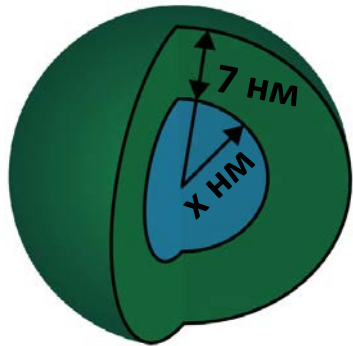
размер пор

$$D' = D \cdot \left(1 - \frac{a}{r} \right)^2 \cdot \left(1 - 2,1 \left(\frac{a}{r} \right) + 2,09 \left(\frac{a}{r} \right)^3 - 0,95 \left(\frac{a}{r} \right)^5 \right)$$

коэффициент свободной диффузии

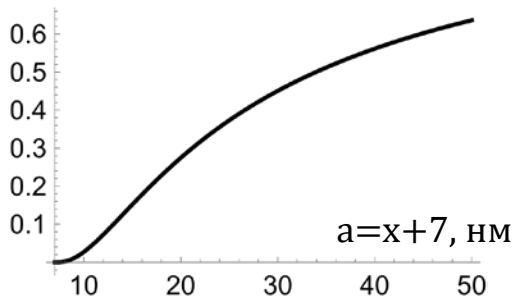
Вещество	Масса, кДа	Радиус, нм	Проницаемость (сплошные капилляры), 10^{-6} см/сек	Проницаемость (ангиогенные капилляры), 10^{-6} см/сек	Отношение проницаемостей
Глюкоза	0,18	0,36	11	15	1,4
VEGF	40	3,0	0,15	5,6	37
Бевацизумаб	149	4,6	0,01	0,18	158

Влияние размеров наночастиц



Доля действующего вещества:

$$f = \left(\frac{x}{x+7} \right)^3$$

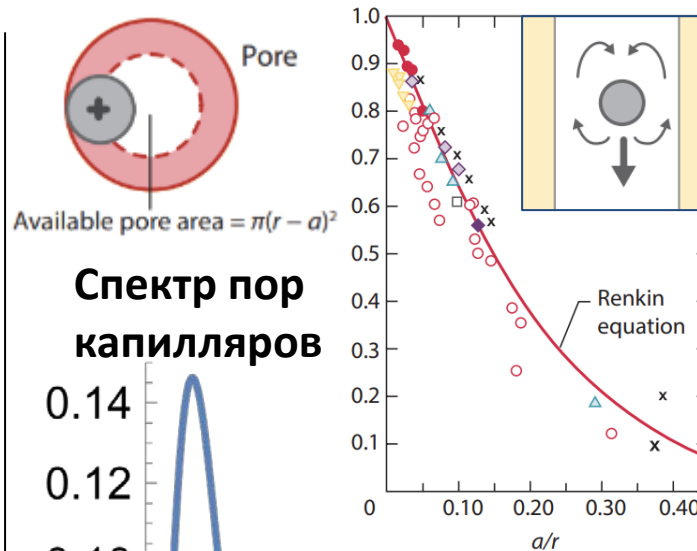


Диффузия: $D \sim a^{-1}$

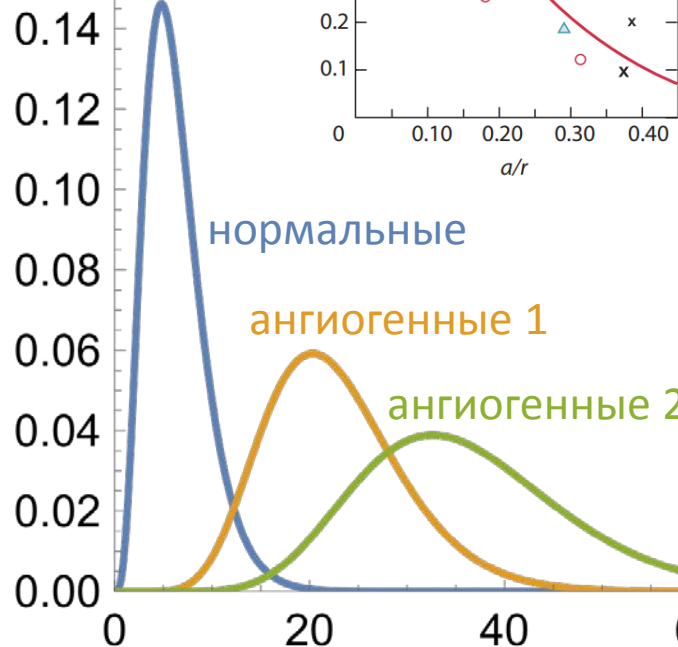
Клиренс: $d \sim a$
(порядок – часы)

Эфф. доза: $D \sim N_{\text{bound}} X^3$

Связывание: $k \sim 1$



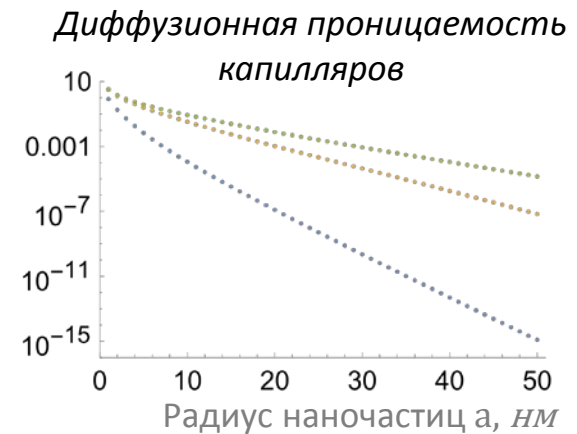
Спектр пор капилляров



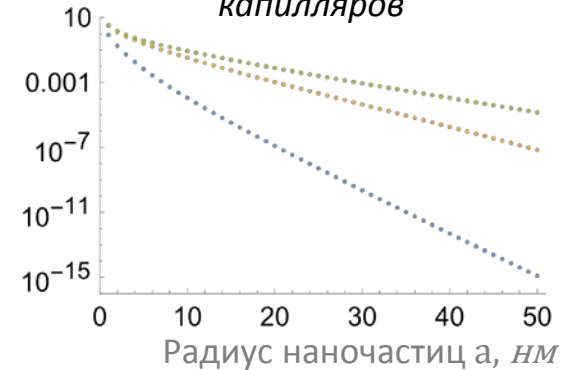
нормальные

ангиогенные 1

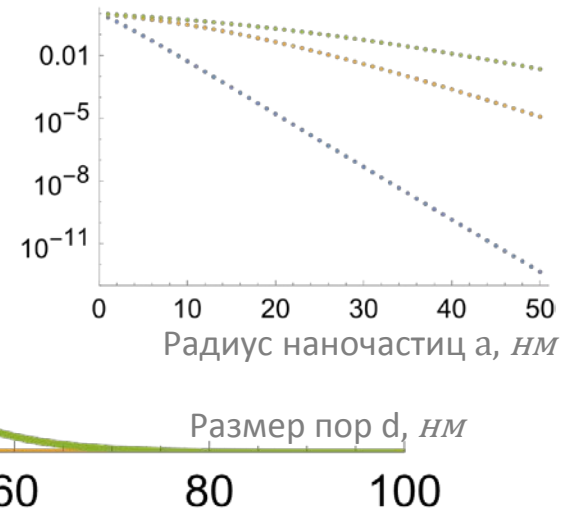
ангиогенные 2



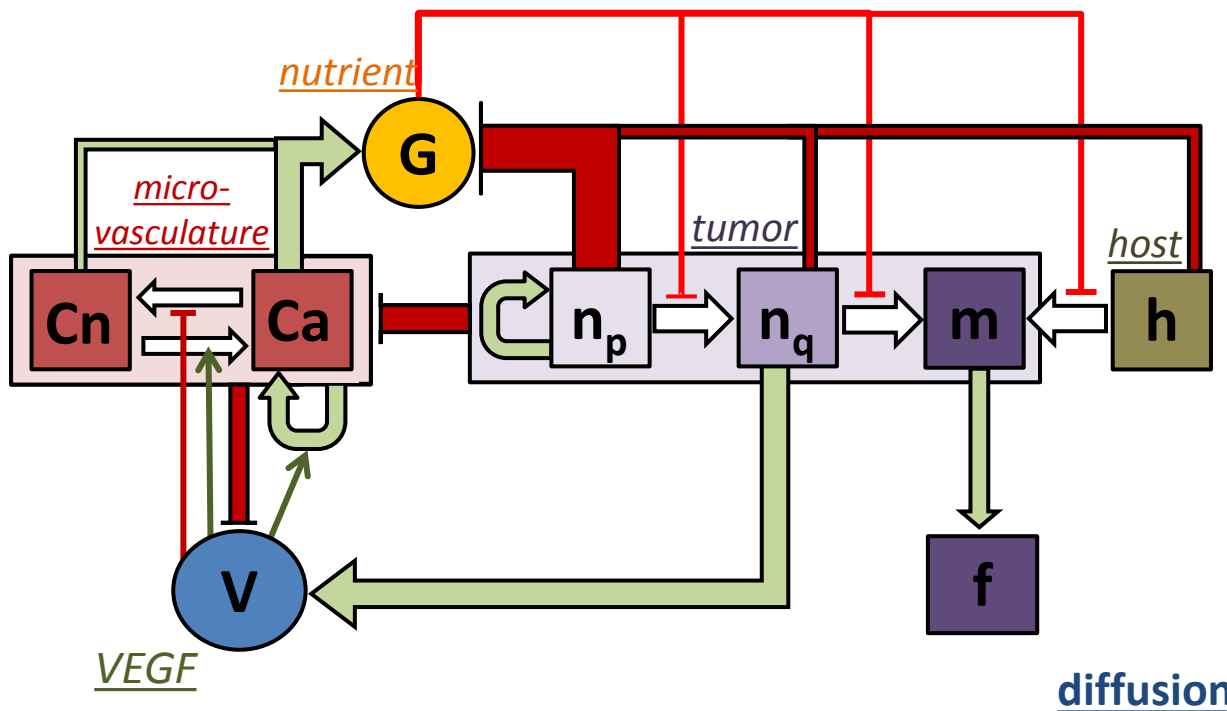
Диффузионная проницаемость капилляров



Стерическое «включение»



Модель роста и радиотерапии опухоли с радиосенсибилизирующими наночастицами



Tumor:

$n_p(x,t)$ – proliferating cells

$n_q(x,t)$ – quiescent cells

$m(x,t)$ – necrosis

$f(x,t)$ - fluid

Normal tissue:

$h(x,t)$ – normal cells

Microvasculature:

$Cn(x,t)$ – normal

$Ca(x,t)$ – angiogenic

Nutrients:

$G(x,t)$ – nutrient

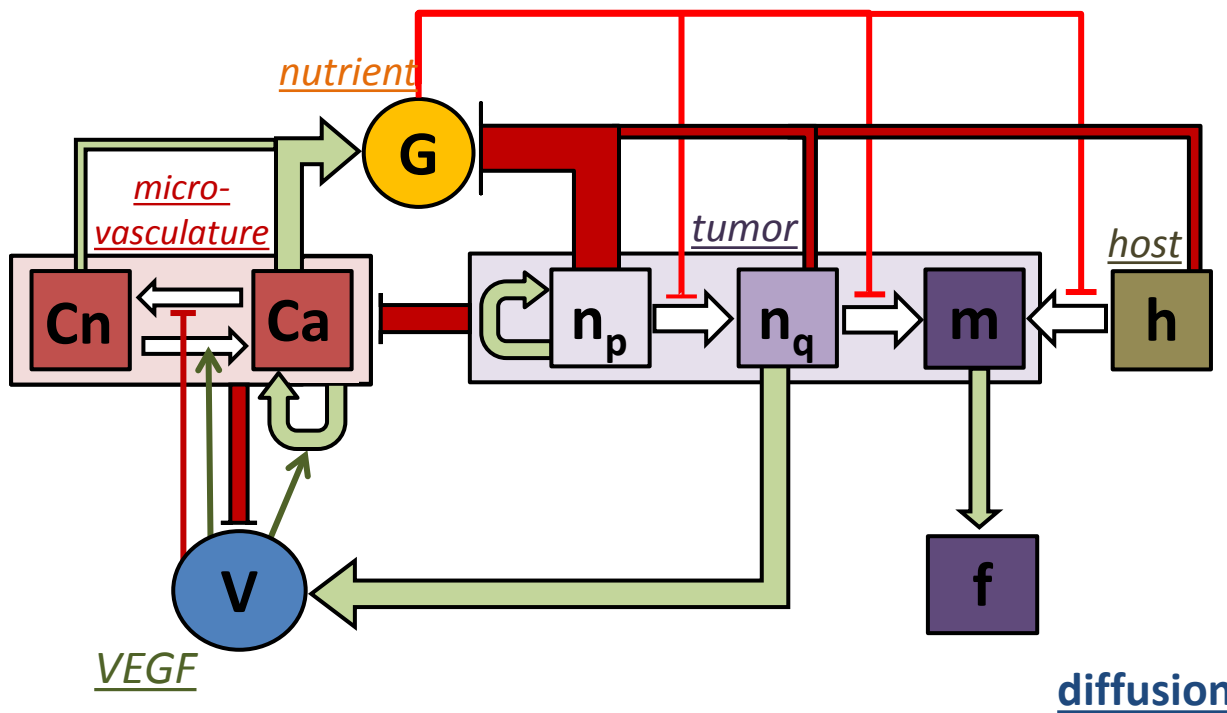
Angiogenesis & AAT:

$V(x,t)$ – VEGF

$$\begin{aligned}
 \text{делящиеся} & \quad \frac{\partial n_p}{\partial t} = \overbrace{B n_p \cdot \Theta_p(\sigma) \frac{g}{g + g^*}}^{\text{деление}} - \overbrace{B \cdot [1 - \Theta_{tr}(g)] n_p + B \cdot \Theta_{tr}(g) n_q}^{\text{переход покой-деление}} - \overbrace{R_p}^{\text{облучение}} - \overbrace{\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_s n_p r^2)}{\partial r}}^{\text{конвекция}}; \\
 \text{покоящиеся} & \quad \frac{\partial n_q}{\partial t} = \overbrace{B \cdot [1 - \Theta_{tr}(g)] n_p - B \cdot \Theta_{tr}(g) n_q}^{\text{переход покой-деление}} - \overbrace{R_q}^{\text{облучение}} - \overbrace{\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_s n_q r^2)}{\partial r}}^{\text{конвекция}}; \\
 \text{нормальные} & \quad \frac{\partial h}{\partial t} = \overbrace{-\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_s h r^2)}{\partial r}}^{\text{конвекция}};
 \end{aligned}$$

конвекция

Модель роста и радиотерапии опухоли с радиосенсибилизирующими наночастицами



Tumor:

$n_p(x,t)$ – proliferating cells

$n_q(x,t)$ – quiescent cells

$m(x,t)$ – necrosis

$f(x,t)$ - fluid

Normal tissue:

$h(x,t)$ – normal cells

Microvasculature:

$C_n(x,t)$ – normal

$C_a(x,t)$ – angiogenic

Nutrients:

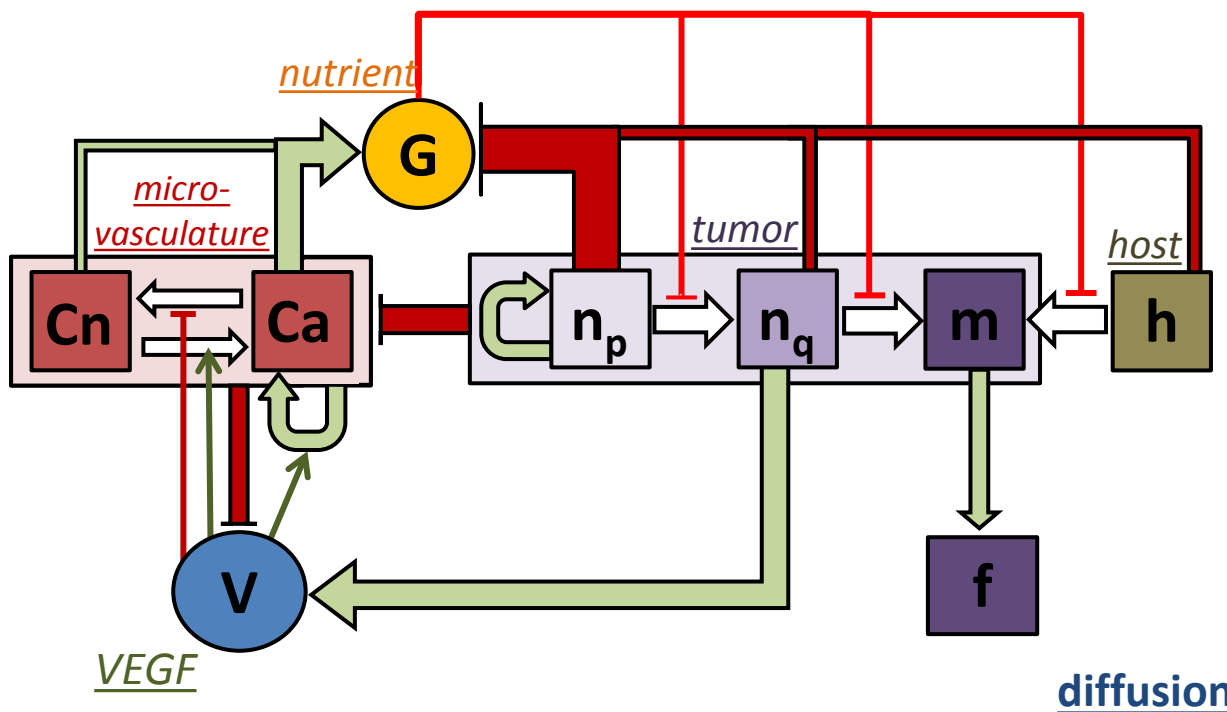
$G(x,t)$ – nutrient

Angiogenesis & AAT:

$V(x,t)$ – VEGF

$$\begin{aligned}
 \text{поврежденные} & \quad \frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{R_p + R_q}^{\text{облучение}} \overbrace{-Mm}^{\text{гибель}} \overbrace{-\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_s m r^2)}{\partial r}}^{\text{конвекция}}; \\
 \text{клетки:} & \\
 \text{межклеточная} & \quad \frac{\partial f}{\partial t} = \overbrace{[L_n c_n + L_a c_a] \cdot [p_c - p]}^{\text{приток}} \overbrace{-L_l h [p - p_l]}^{\text{отток}} \overbrace{+Mm}^{\text{гибель клеток}} \overbrace{-B n_p \cdot \Theta_p(\sigma) \frac{g}{g + g^*}}^{\text{деление клеток}} \overbrace{-\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_f f r^2)}{\partial r}}^{\text{конвекция}}; \\
 \text{жидкость:} & \\
 \text{VEGF:} & \quad \frac{\partial v}{\partial t} = \overbrace{S_v n_q}^{\text{производство}} \overbrace{-\omega [c_n + c_a] v}^{\text{интернализация}} \overbrace{-M_v v}^{\text{деградация}} \overbrace{+D_v \Delta v}^{\text{диффузия}};
 \end{aligned}$$

Модель роста и радиотерапии опухоли с радиосенсибилизирующими наночастицами



Tumor:

$n_p(x,t)$ – proliferating cells

$n_q(x,t)$ – quiescent cells

$m(x,t)$ – necrosis

$f(x,t)$ - fluid

Normal tissue:

$h(x,t)$ – normal cells

Microvasculature:

$Cn(x,t)$ – normal

$Ca(x,t)$ – angiogenic

Nutrients:

$G(x,t)$ – nutrient

Angiogenesis & AAT:

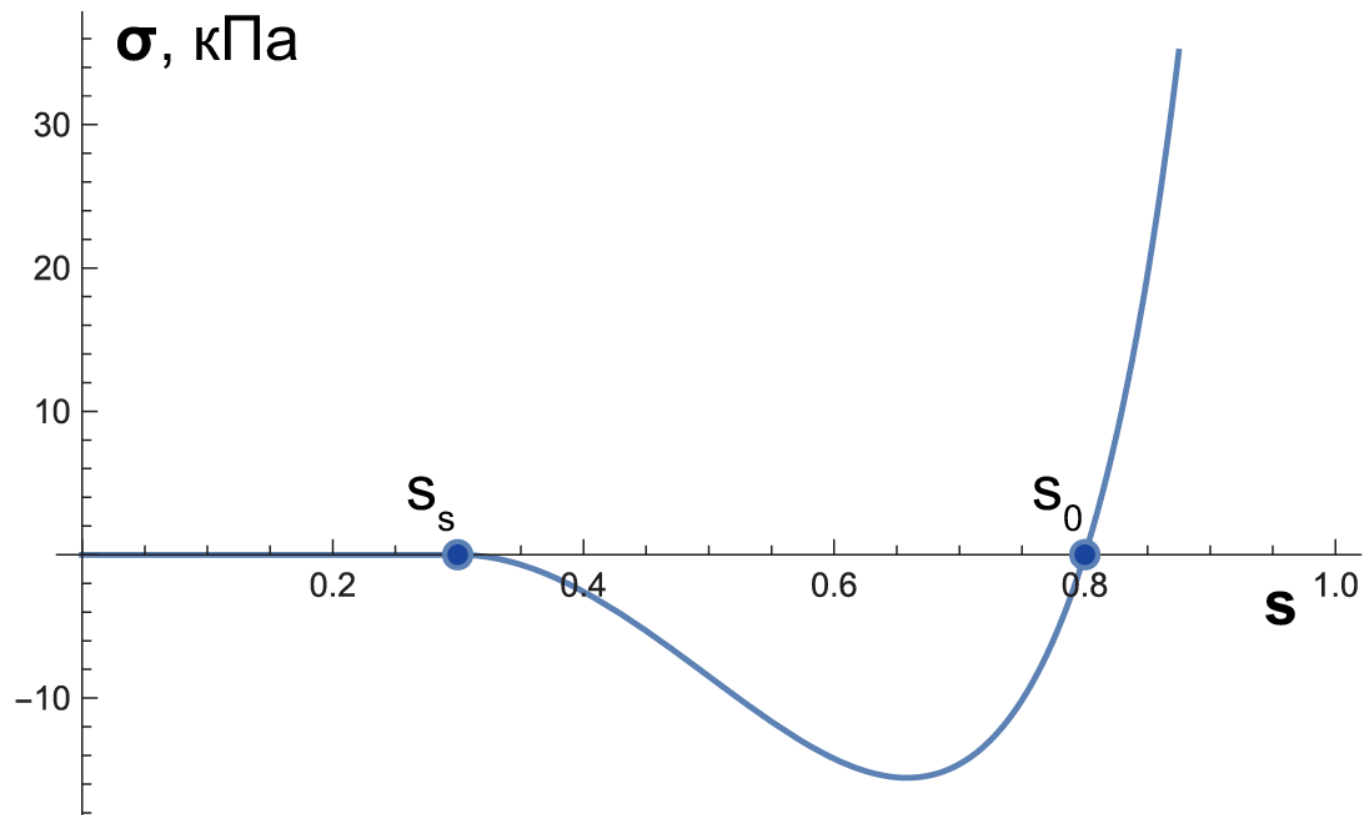
$V(x,t)$ – VEGF

где $s + f = 1$, $s = n_p + n_q + h + m$, $f(I_f - I_s) = -K \frac{\partial p}{\partial r}$, $\frac{\partial p}{\partial r} = -\frac{\partial \sigma}{\partial r}$,

$$\frac{\partial}{\partial r} \left([I_s - K \frac{\partial p}{\partial r}] r^2 \right) = \{ [L_n c_n + L_a c_a] \cdot [p_c - p] - L_l h [p - p_l] \} r^2;$$

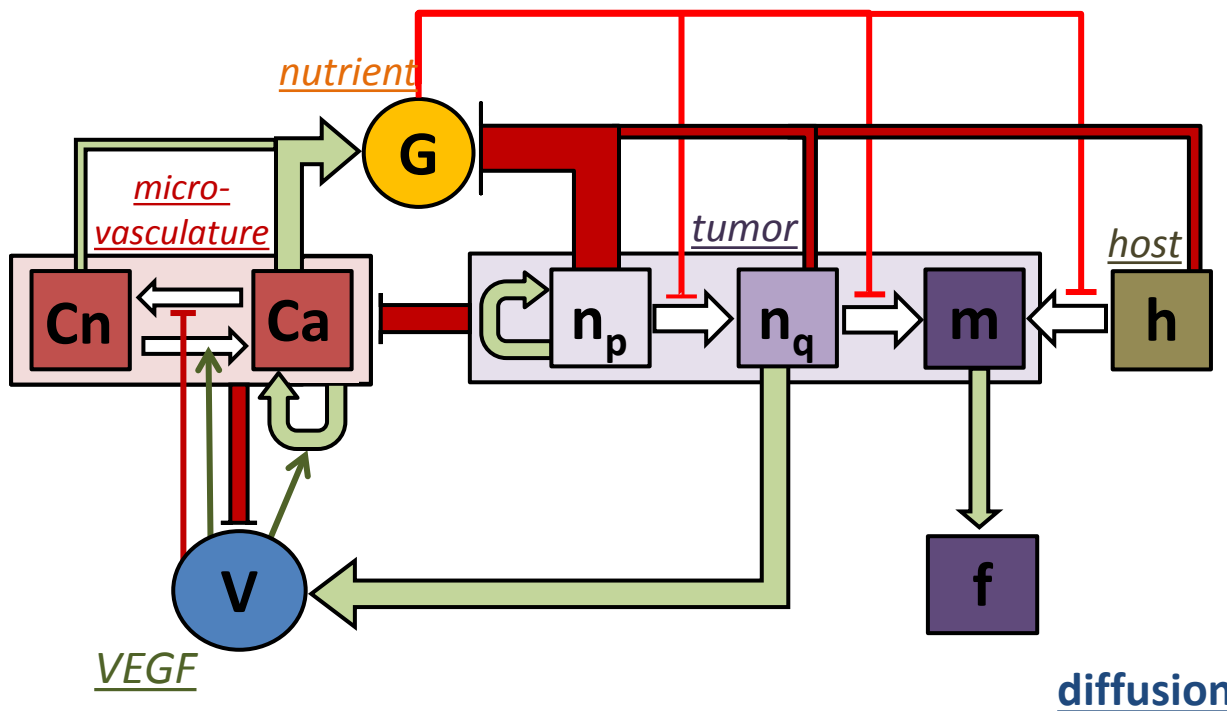
твёрдое
напряжение: $\sigma \equiv \sigma(s) = k \frac{[s - s_0][s - s_s]^2}{[1 - s]^{0.1}} \cdot \Theta(s - s_s);$

Напряжение «твердой» клеточной фазы



Зависимость твердого напряжения σ от доли клеток s , используемая в модели

Модель роста и радиотерапии опухоли с радиосенсибилизирующими наночастицами



Tumor:

$n_p(x,t)$ – proliferating cells

$n_q(x,t)$ – quiescent cells

$m(x,t)$ – necrosis

$f(x,t)$ - fluid

Normal tissue:

$h(x,t)$ – normal cells

Microvasculature:

$Cn(x,t)$ – normal

$Ca(x,t)$ – angiogenic

Nutrients:

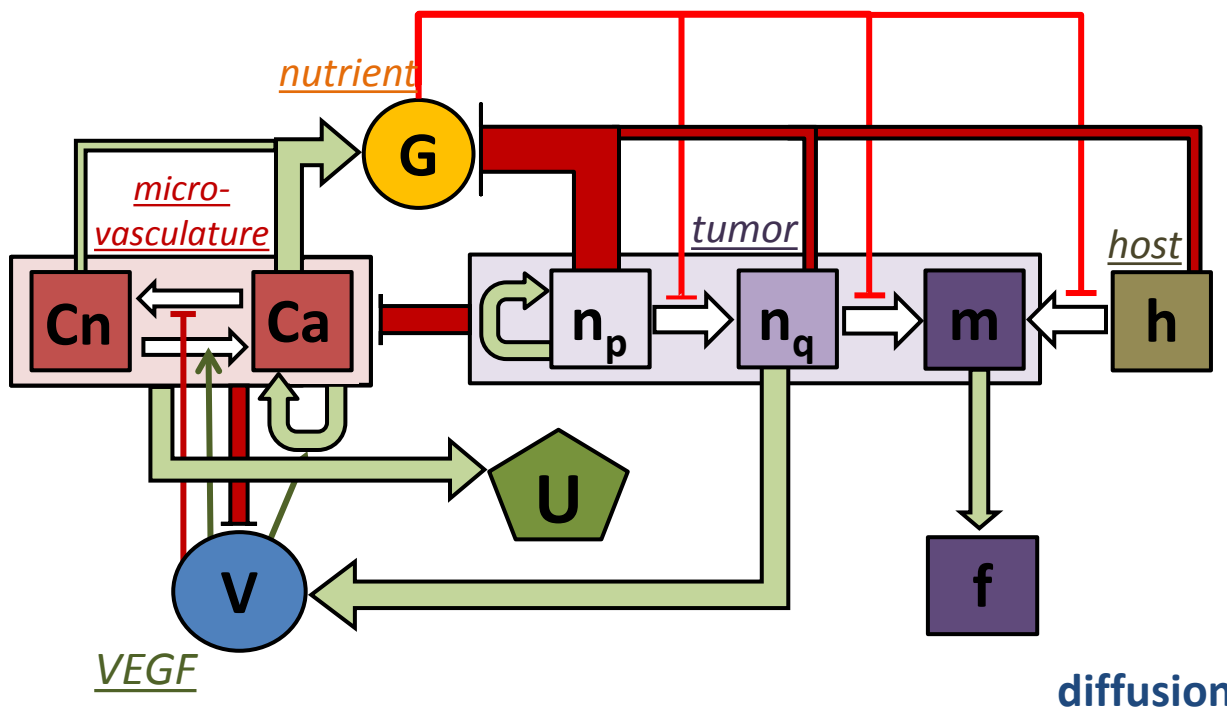
$G(x,t)$ – nutrient

Angiogenesis & AAT:

$V(x,t)$ – VEGF

$$\begin{aligned}
 \text{нормальные капилляры:} \quad \frac{\partial c_n}{\partial t} &= \overbrace{-M_c[n_q + m]c_n}^{\text{деградация}} + \overbrace{\frac{V_n v^*}{v + v^*} c_a}^{\text{нормализация}} - \overbrace{\frac{V_d v}{v + v^*} c_n}^{\text{денормализация}} + \overbrace{-\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_s c_n r^2)}{\partial r}}^{\text{конвекция}}; \\
 \text{анормальные капилляры:} \quad \frac{\partial c_a}{\partial t} &= \overbrace{-M_c[n_p + k_M\{n_q + m\}]c_a}^{\text{деградация}} + \overbrace{\frac{Rv}{v + v^*} [c_n + c_a] \left[1 - \frac{c_n + c_a}{c_{max}}\right]}^{\text{активное движение}} - \overbrace{\frac{V_n v^*}{v + v^*} c_a}^{\text{конвекция}} + \overbrace{\frac{V_d v}{v + v^*} c_n}^{\text{нормализация}} \\
 &\quad + \overbrace{\frac{D_c}{r^2} \frac{\partial^2 (gr^2)}{\partial r^2}}^{\text{конвекция}} - \overbrace{\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_s c_a r^2)}{\partial r}}^{\text{денормализация}};
 \end{aligned}$$

Модель роста и радиотерапии опухоли с радиосенсибилизирующими наночастицами



Tumor:

$n_p(x,t)$ – proliferating cells

$n_q(x,t)$ – quiescent cells

$m(x,t)$ – necrosis

$f(x,t)$ - fluid

Normal tissue:

$h(x,t)$ – normal cells

Microvasculature:

$Cn(x,t)$ – normal

$Ca(x,t)$ – angiogenic

Nutrients:

$G(x,t)$ – nutrient

Angiogenesis & AAT:

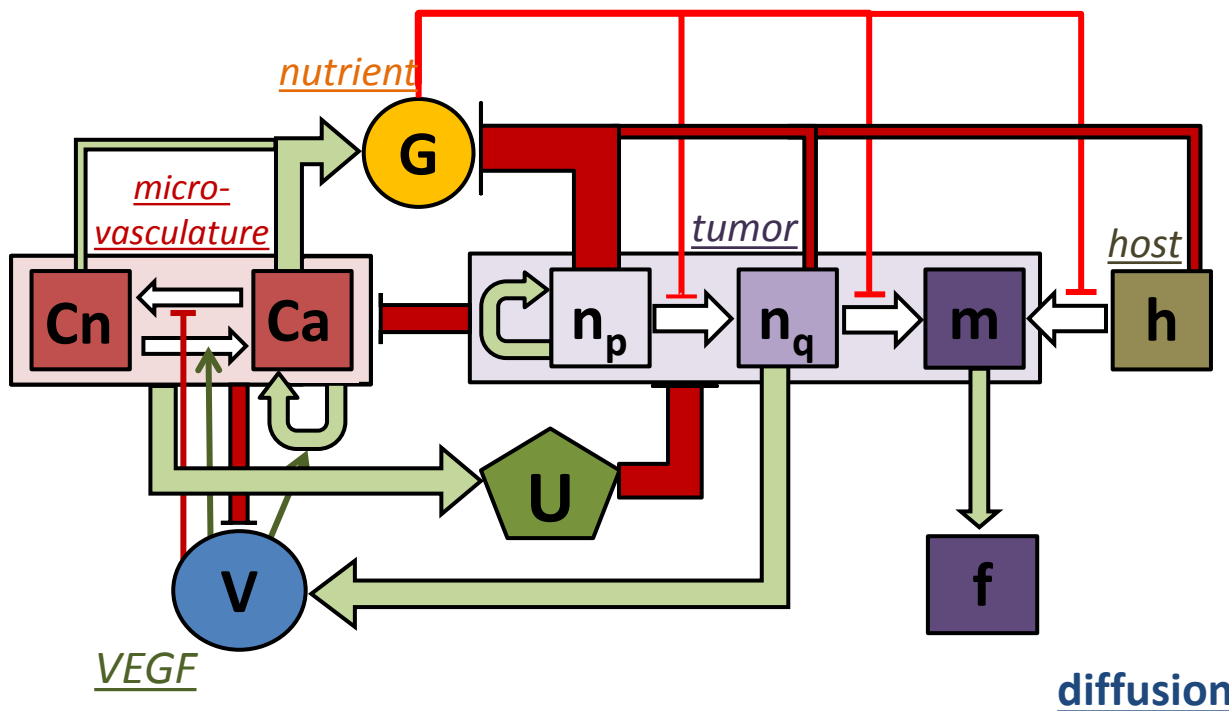
$V(x,t)$ – VEGF

$U_{f,b,bl}(x,t)$ – nanoparticles

свободные наночастицы:

$$\frac{\partial u_f}{\partial t} = \underbrace{\{ [L_n \gamma_n^u(\xi) c_n + L_a \gamma_a^u(\xi) c_a] \cdot [p_c - p] \}}_{\text{конвективный приток/отток через капилляры}} \underbrace{[u_{bl} \cdot \Theta(p_c - p) + u_f \cdot \Theta(p - p_c)]}_{\text{диффузионный приток/отток}} + \underbrace{[P_n^u(\xi) c_n + P_a^u(\xi) c_a] \cdot [u_{bl} - u_f]}_{\text{диффузия}} - \underbrace{\kappa [n_p + n_q] u_f}_{\text{связывание}} - \underbrace{L_l h [p - p_l] u_f}_{\text{лимфатический отток}} + \underbrace{\frac{D_u(\xi)}{r^2} \frac{\partial^2 (gr^2)}{\partial r^2}}_{\text{диффузия}} - \underbrace{\frac{1}{r^2} \frac{\partial (I_f u r^2)}{\partial r}}_{\text{конвекция}};$$

Модель роста и радиотерапии опухоли с радиосенсибилизирующими наночастицами



Tumor:

$n_p(x,t)$ – proliferating cells

$n_q(x,t)$ – quiescent cells

$m(x,t)$ – necrosis

$f(x,t)$ - fluid

Normal tissue:

$h(x,t)$ – normal cells

Microvasculature:

$Cn(x,t)$ – normal

$Ca(x,t)$ – angiogenic

Nutrients:

$G(x,t)$ – nutrient

Angiogenesis & AAT:

$V(x,t)$ – VEGF

$U_{f,b,bl}(x,t)$ – nanoparticles

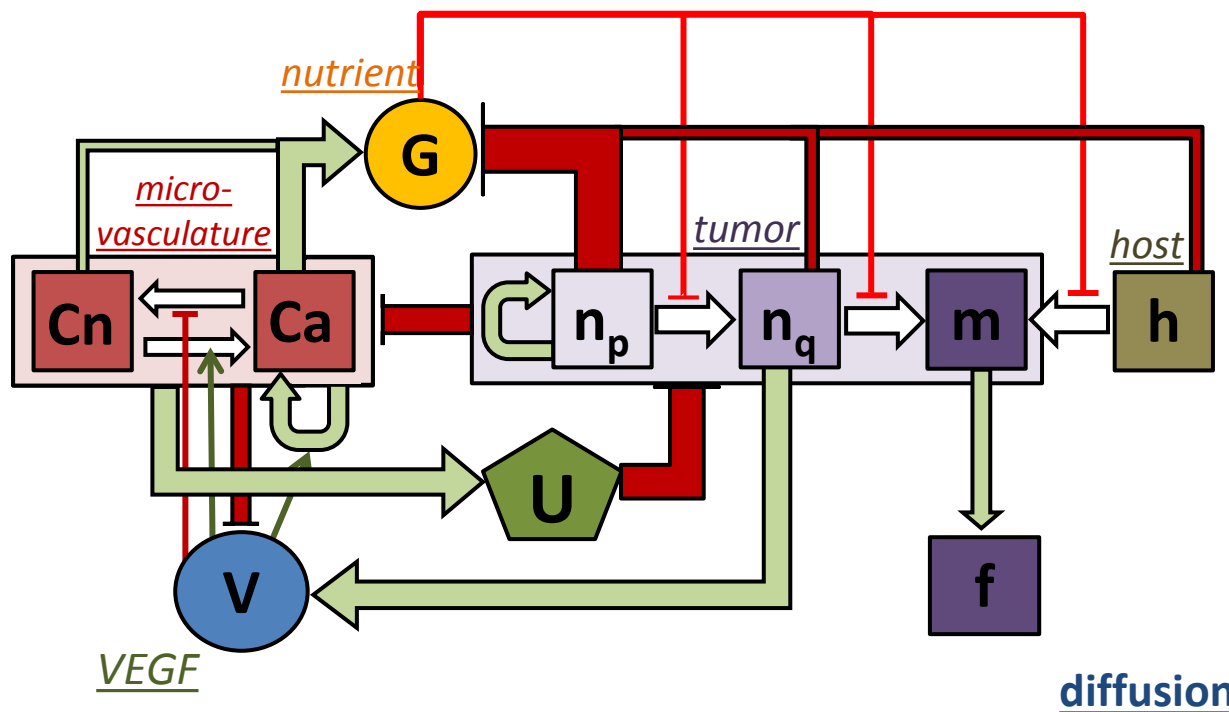
связанные наночастицы:

$$\frac{\partial u_b}{\partial t} = \overbrace{\kappa[n_p + n_q]u_f}^{\text{связывание}} - \overbrace{\frac{1}{r^2} \frac{\partial(I_s u r^2)}{\partial r}}^{\text{конвекция}};$$

наночастицы в крови:

$$\frac{\partial u_{bl}}{\partial t} = \overbrace{\delta(t - t_u)}^{\text{введение}} - \overbrace{C(\xi)u_{bl}}^{\text{клиренс}};$$

Модель роста и радиотерапии опухоли с радиосенсибилизирующими наночастицами



Tumor:

$n_p(x,t)$ – proliferating cells

$n_q(x,t)$ – quiescent cells

$m(x,t)$ – necrosis

$f(x,t)$ - fluid

Normal tissue:

$h(x,t)$ – normal cells

Microvasculature:

$Cn(x,t)$ – normal

$Ca(x,t)$ – angiogenic

Nutrients:

$G(x,t)$ – nutrient

Angiogenesis & AAT:

$V(x,t)$ – VEGF

$U_{f,b,bl}(x,t)$ – nanoparticles

$$R_x = \Gamma_x(u_b(r, t)) \cdot \delta(t - t_R) n_x(r, t), \quad x = p, q;$$

$$\Gamma_x(u_b(r, t)) = 1 - \exp(-k_y \{ \alpha D_{eff} + \beta D_{eff}^2 \}), \quad y = p, q,$$

$$D_{eff} = \{ K_u u_b [\{ \xi - \psi \} / \xi]^3 \} D.$$

Свободный рост опухоли

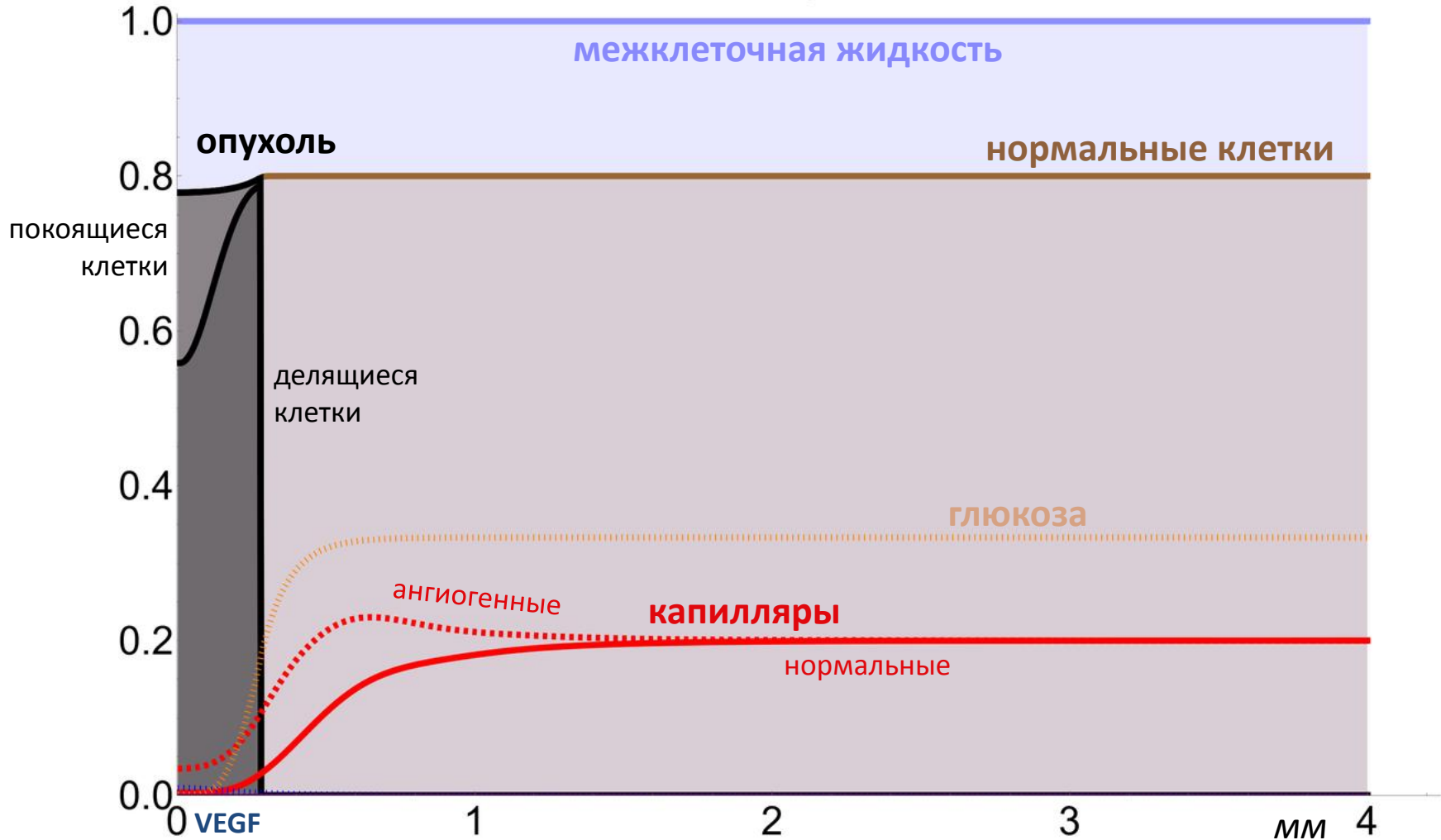


Свободный рост опухоли

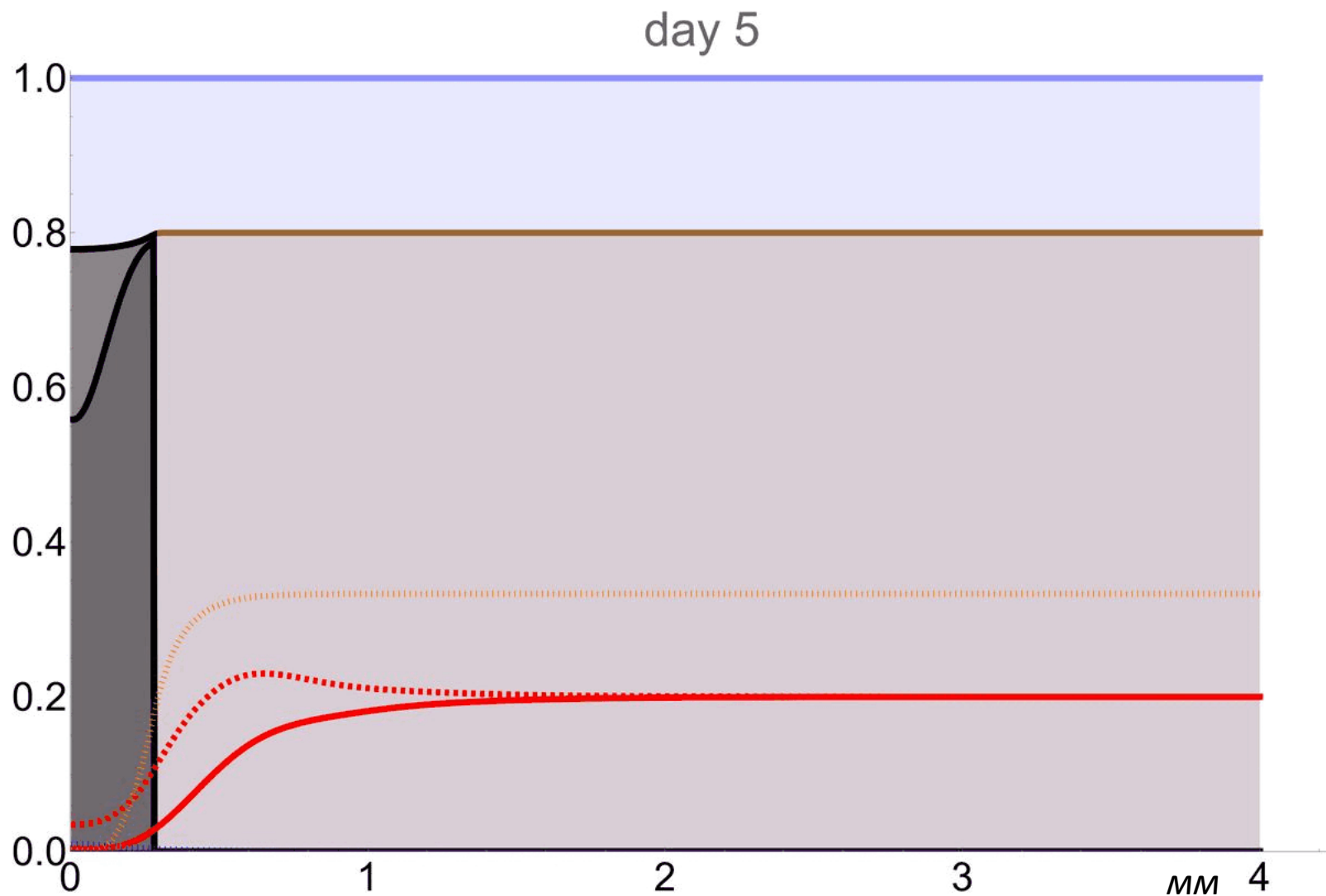


Свободный рост опухоли

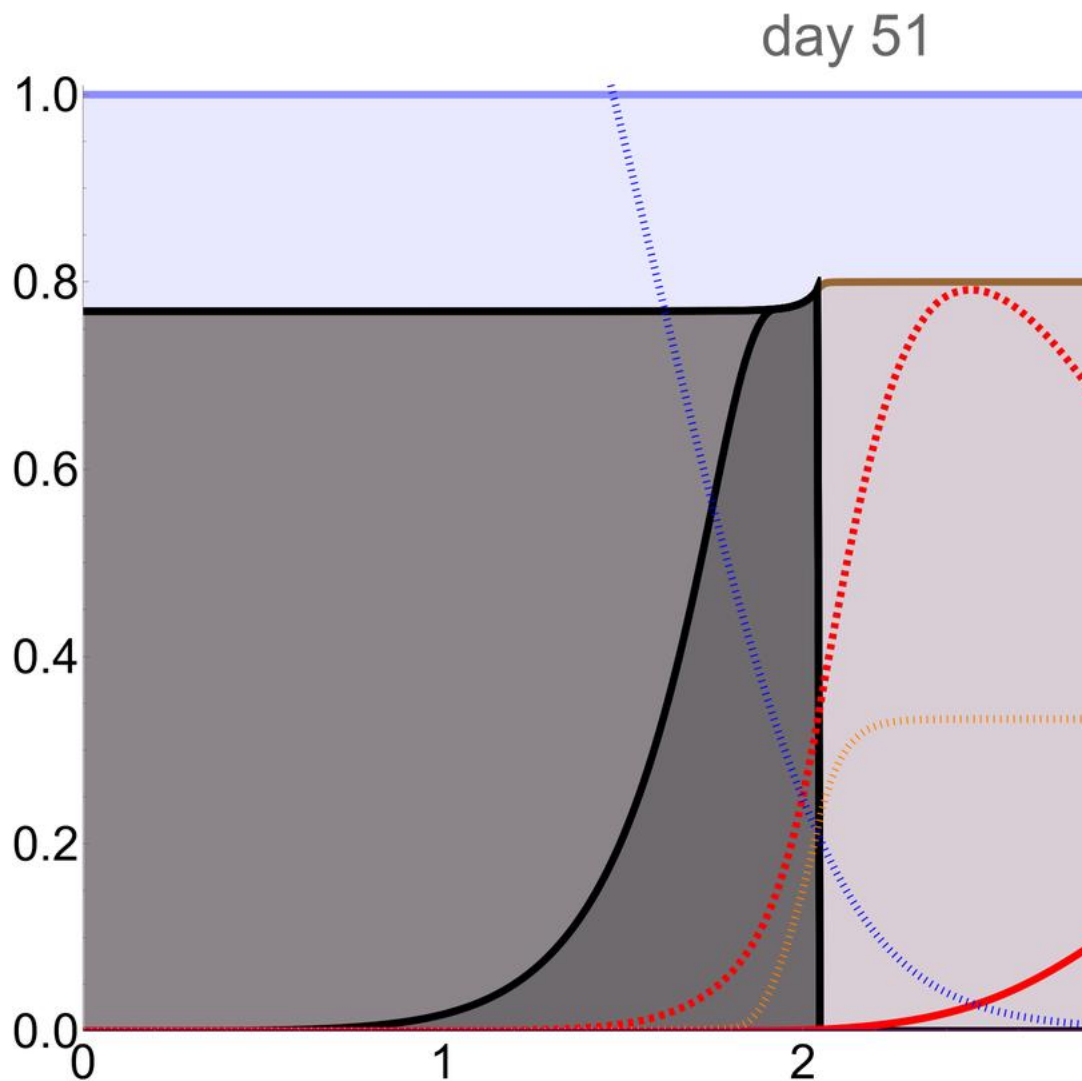
day 5



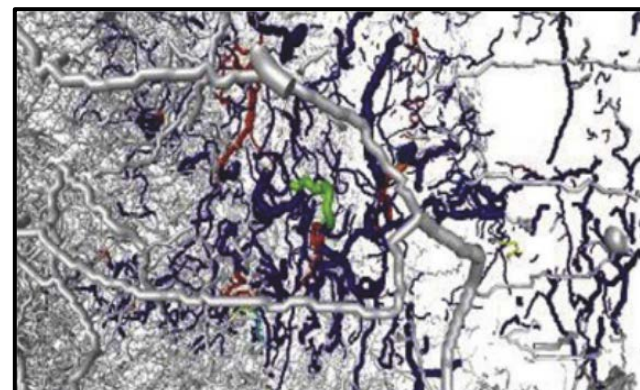
Свободный рост опухоли



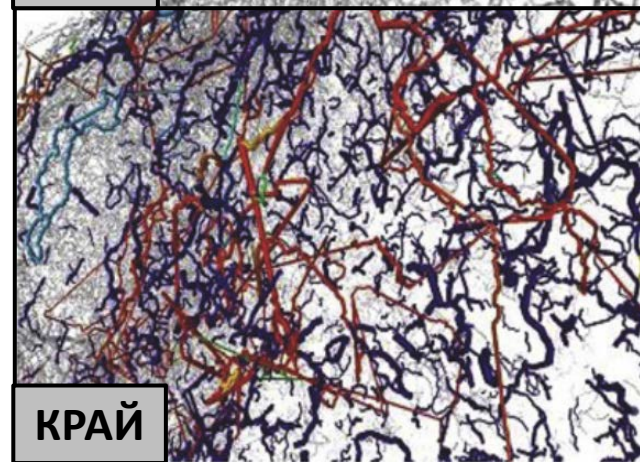
Свободный рост опухоли



скорость перфузии (мм/с)



ЯДРО

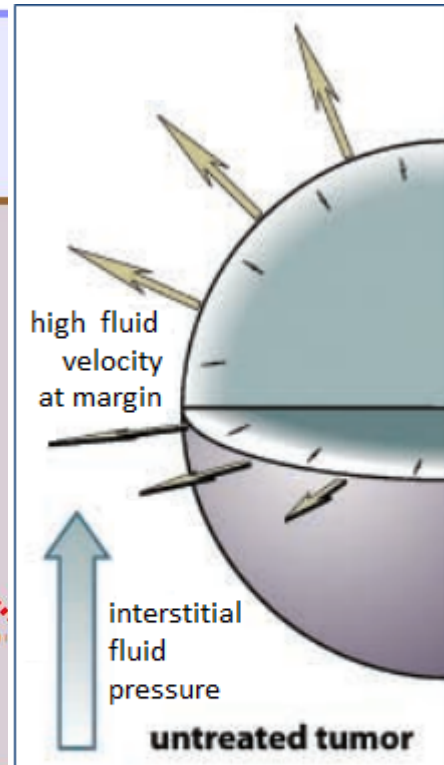
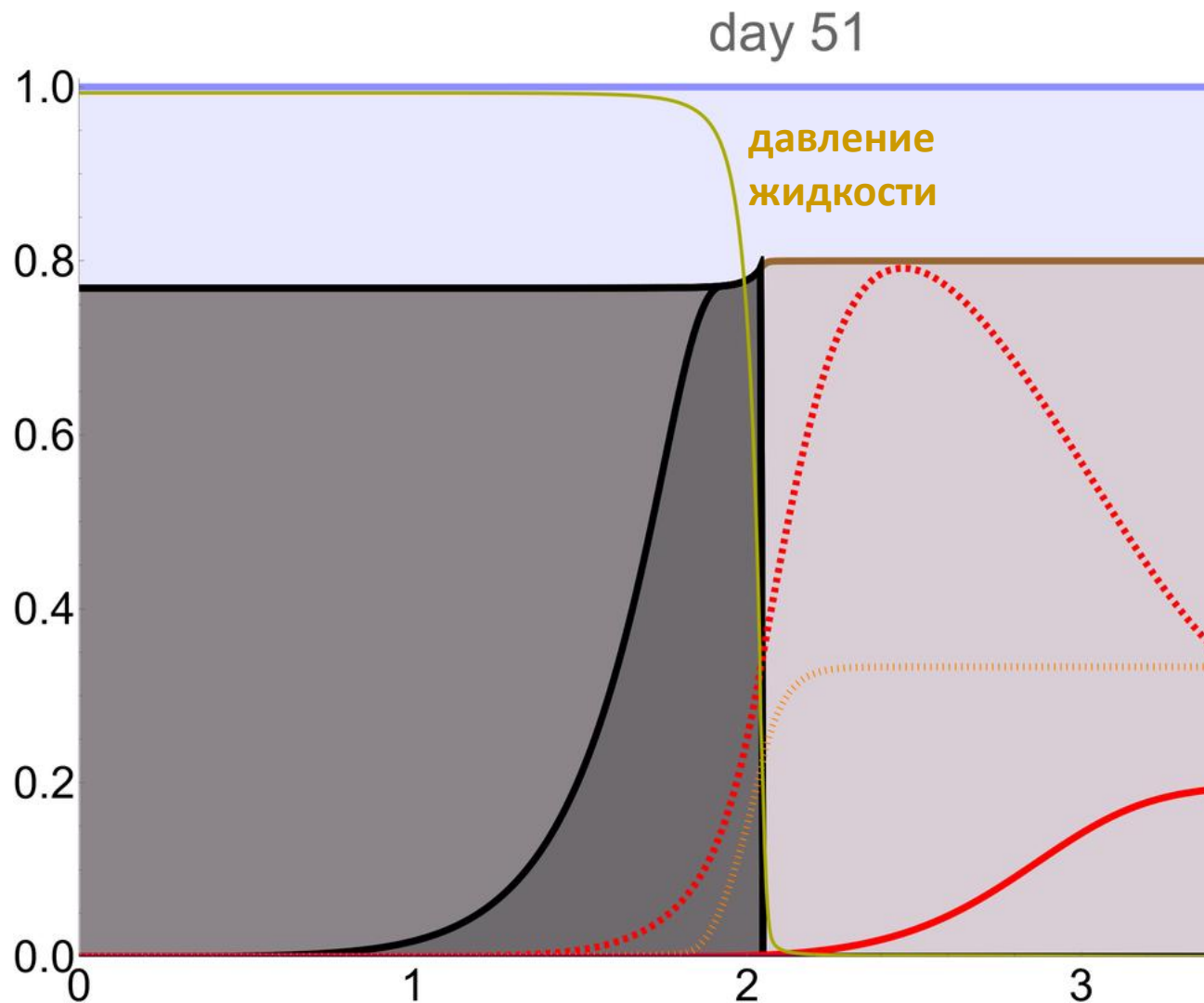


КРАЙ

Stamatelos, Spyros K., et al.

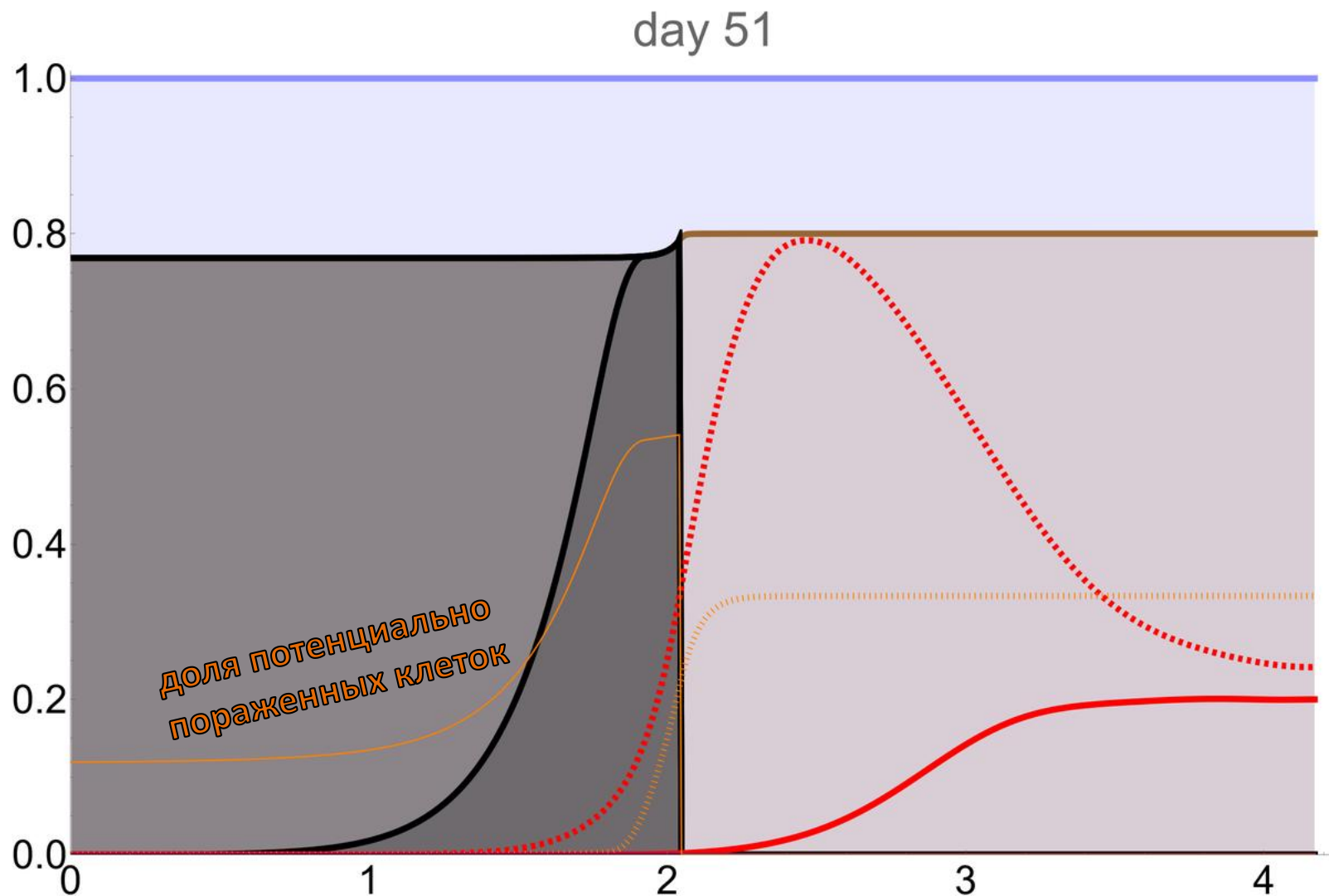
Microvascular research 91 (2014): 8-21.

Свободный рост опухоли

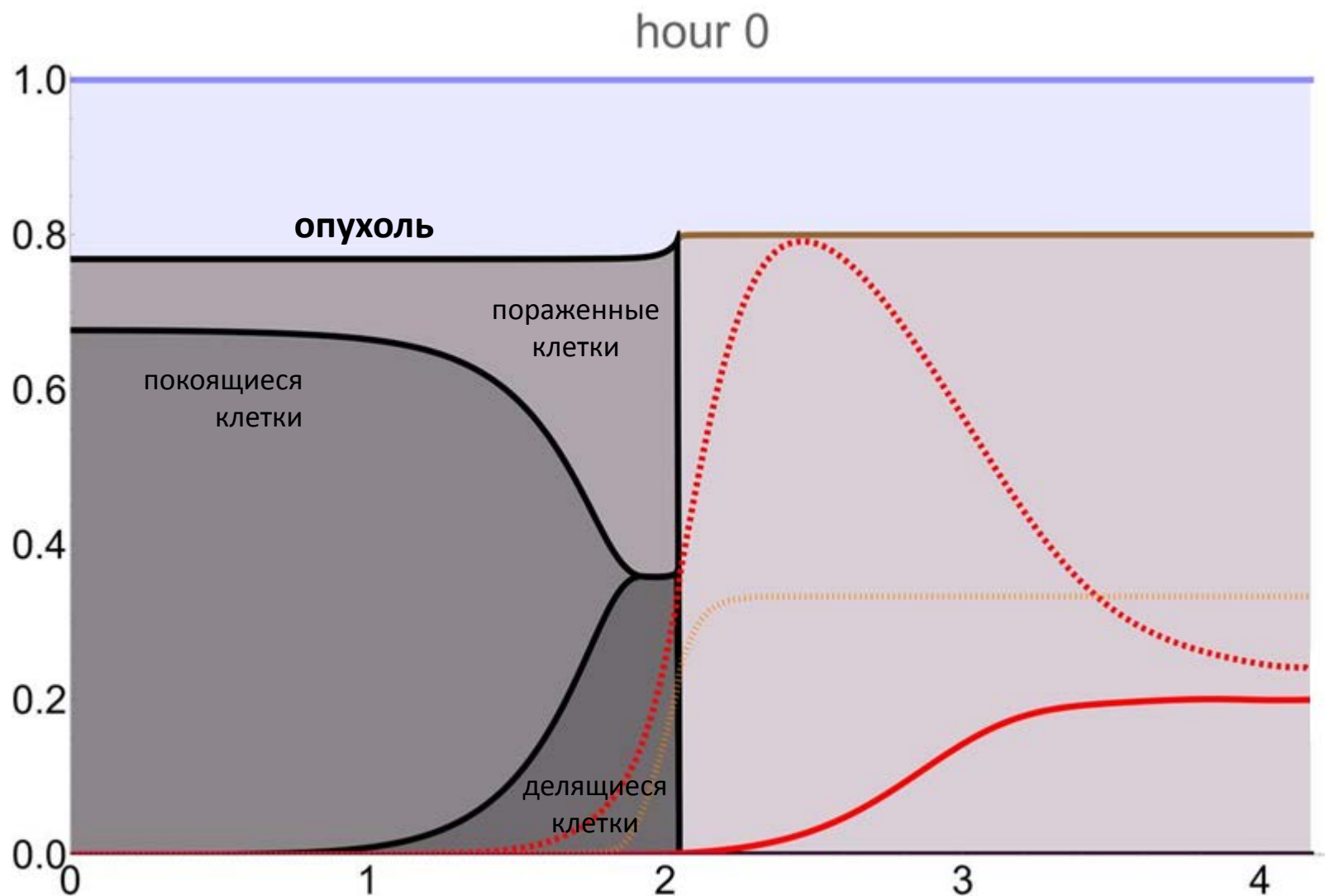


Jain R. K., Tong R. T.,
Munn L. L.
Cancer research 67.6
(2007): 2729-2735.

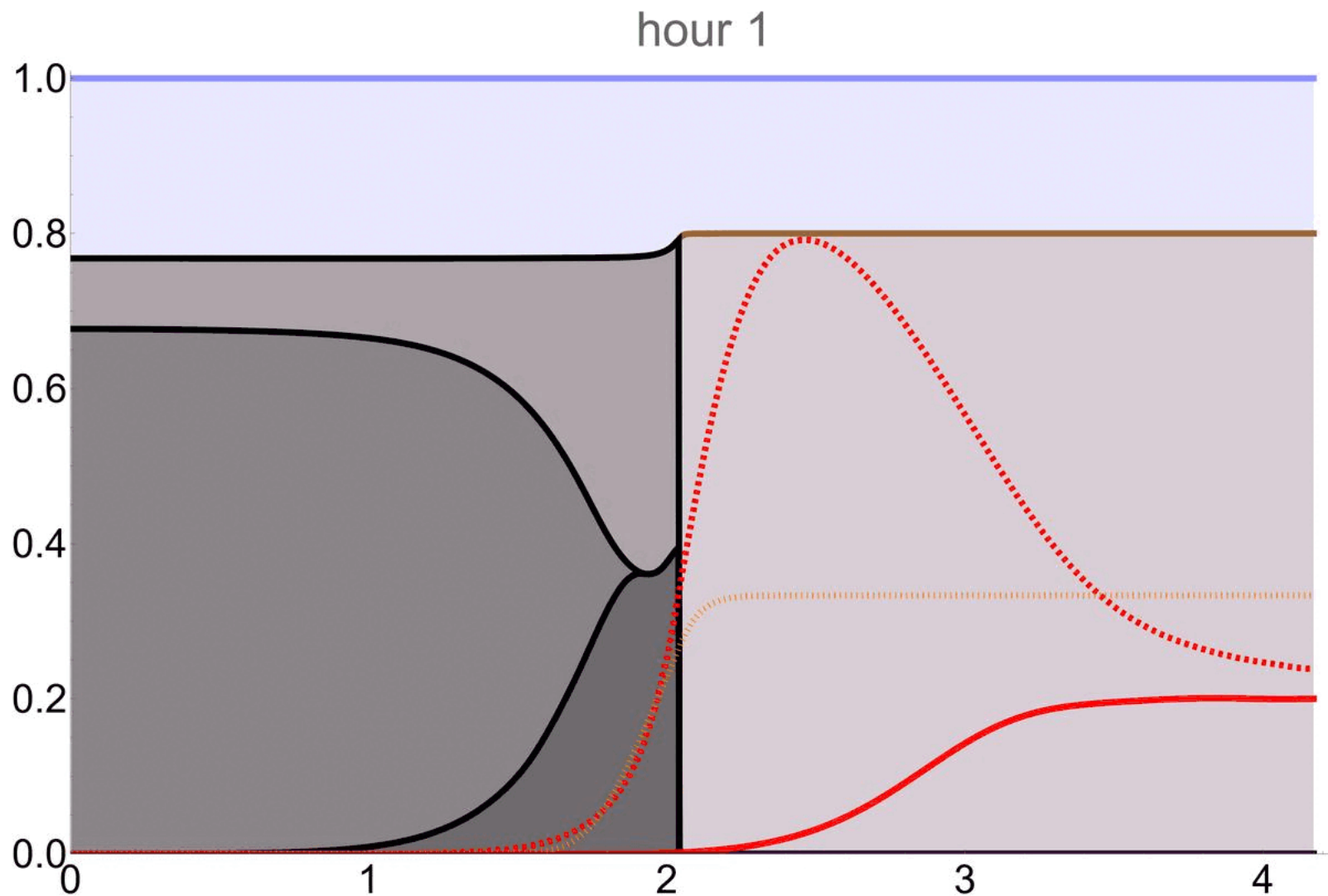
Свободный рост опухоли



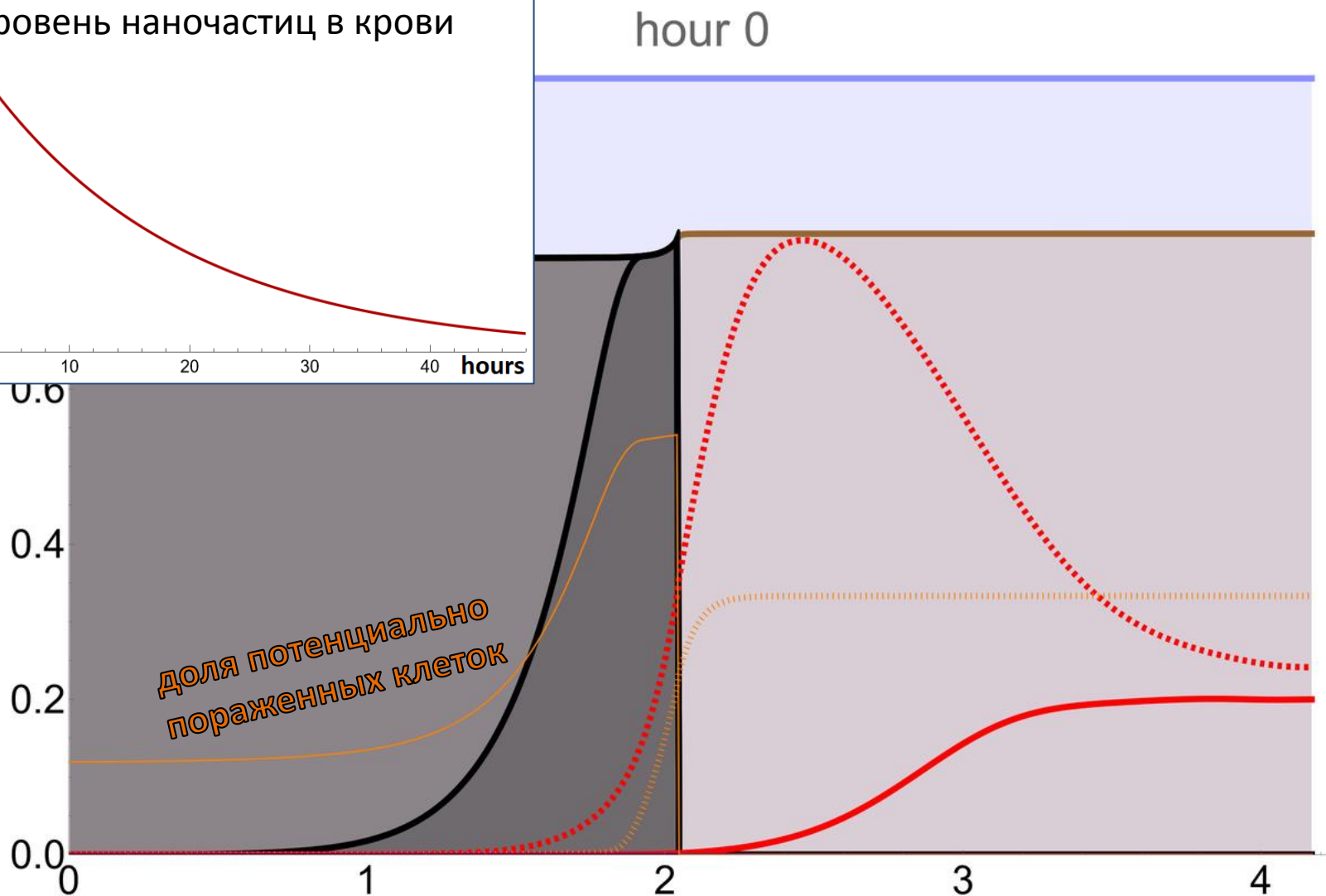
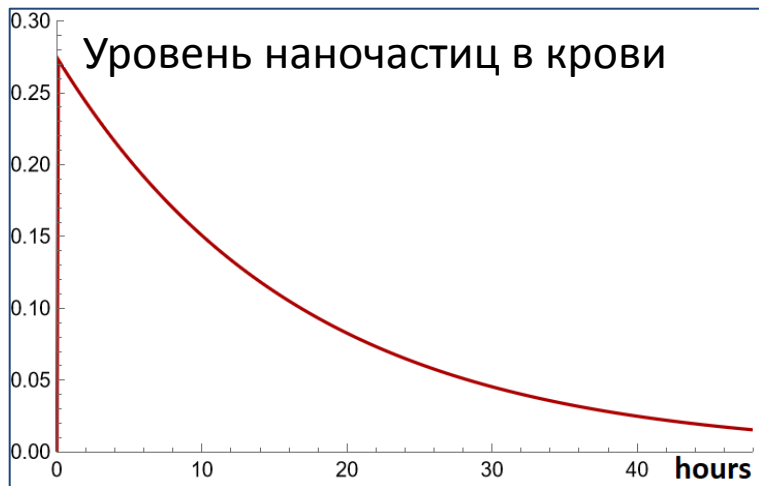
Радиотерапия



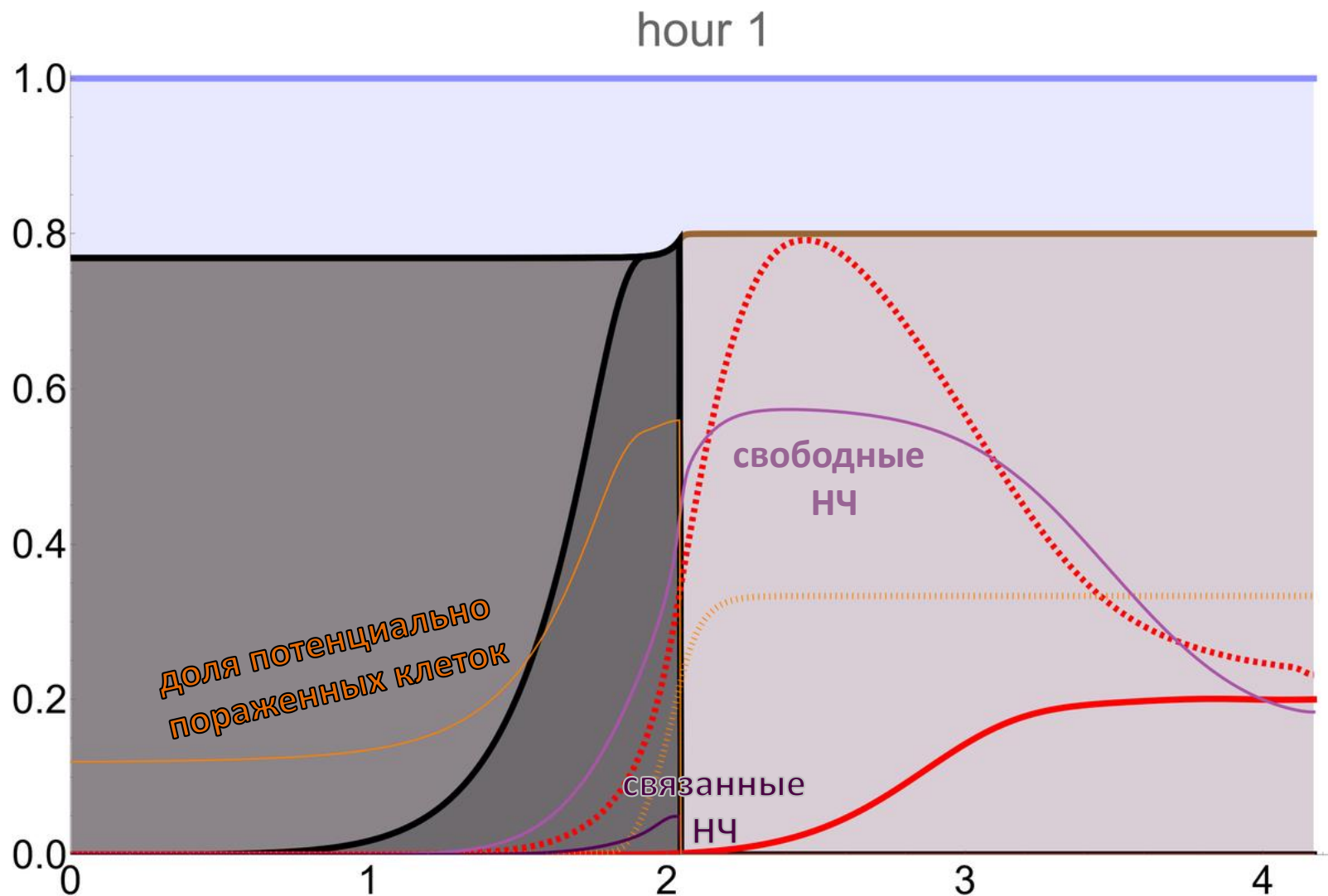
Радиотерапия



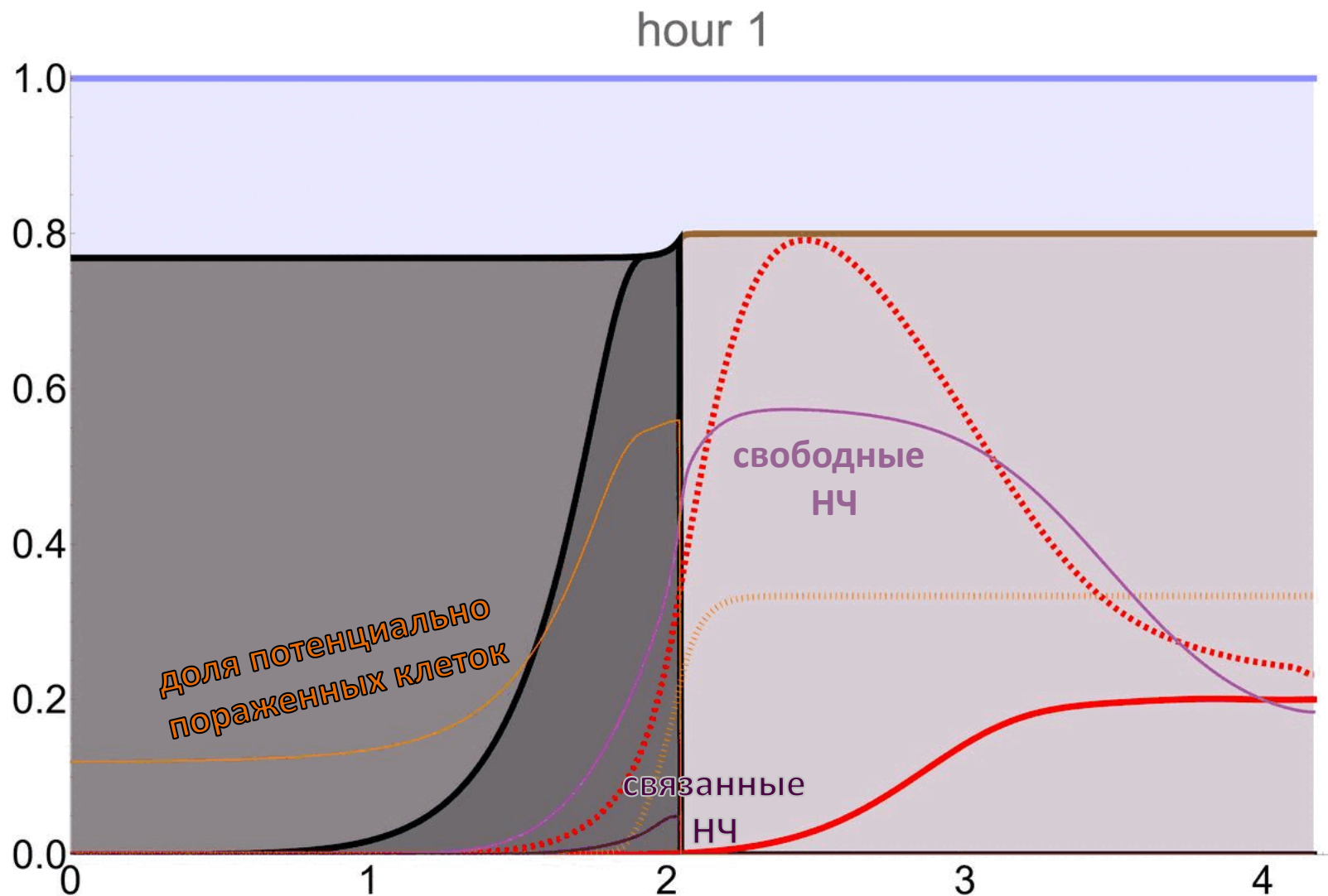
Введение наночастиц



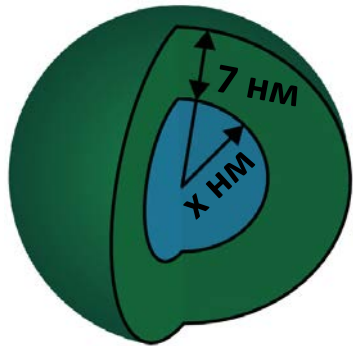
Введение наночастиц



Введение наночастиц

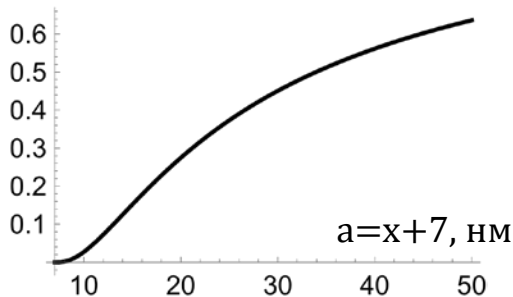


Влияние размеров наночастиц



Доля действующего вещества:

$$f = \left(\frac{x}{x+7}\right)^3$$

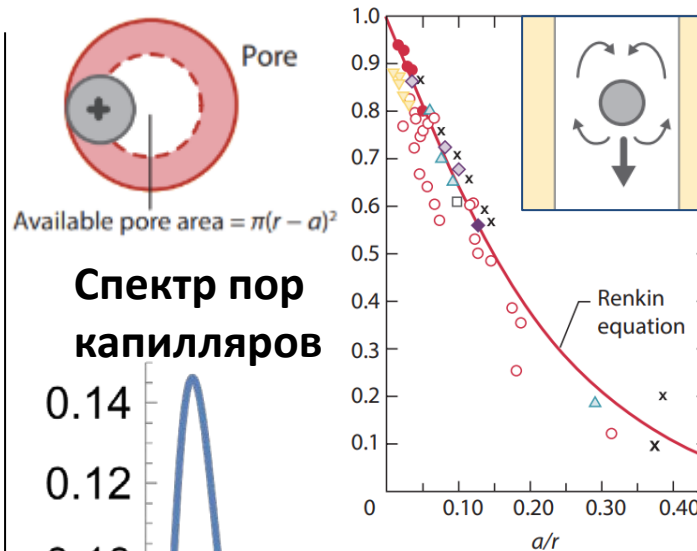


Диффузия: $D \sim a^{-1}$

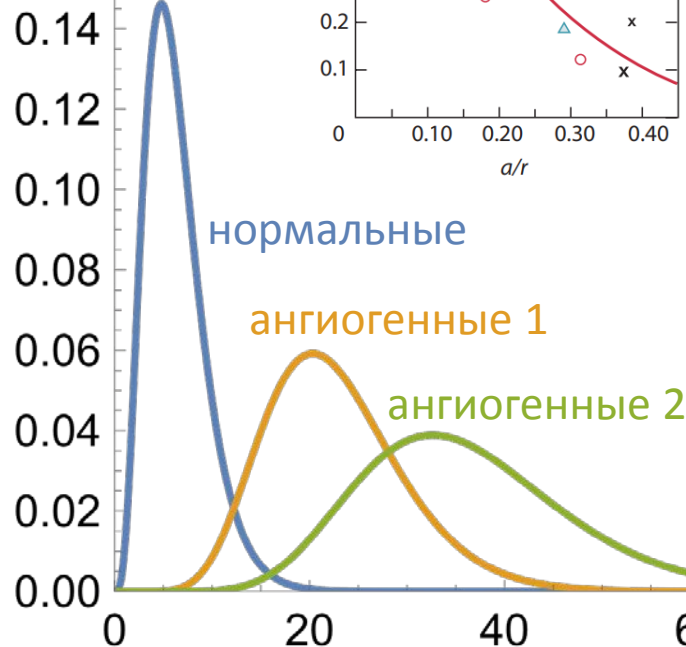
Клиренс: $d \sim a$
(порядок – часы)

Эфф. доза: $D \sim N_{\text{bound}} X^3$

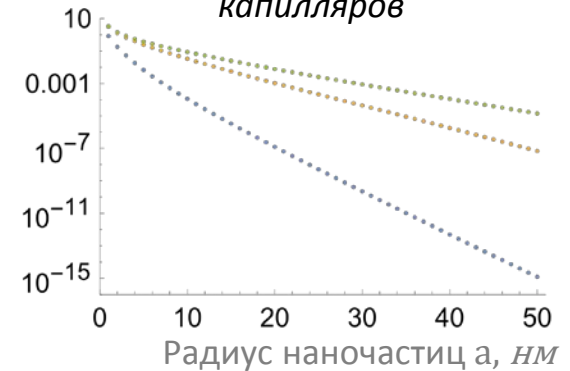
Связывание: $k \sim 1$



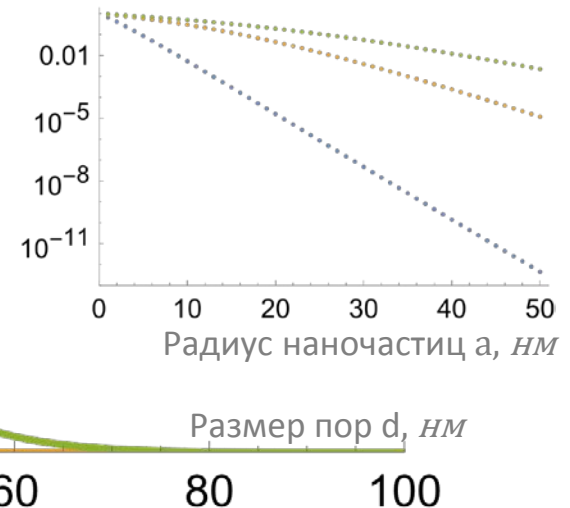
Спектр пор капилляров



Диффузионная проницаемость капилляров

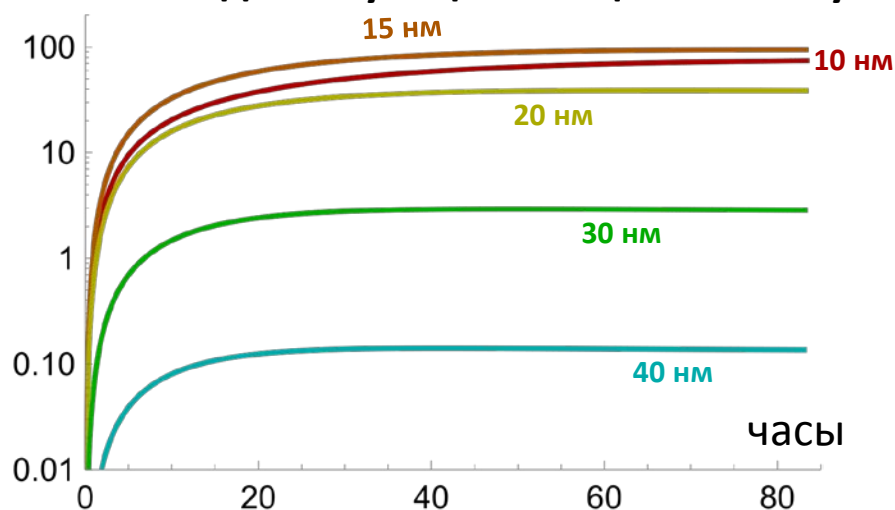


Стерическое «включение»

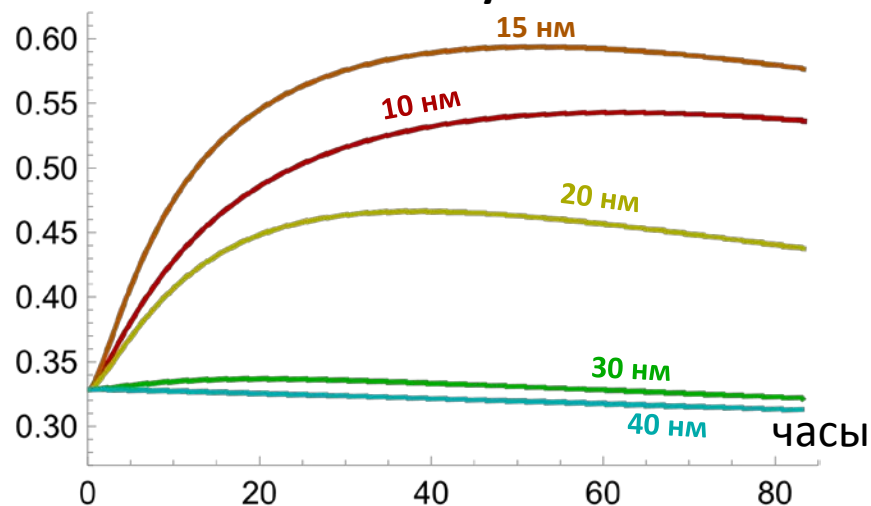


Вариация размеров наночастиц, спектр пор ангиогенных капилляров 1

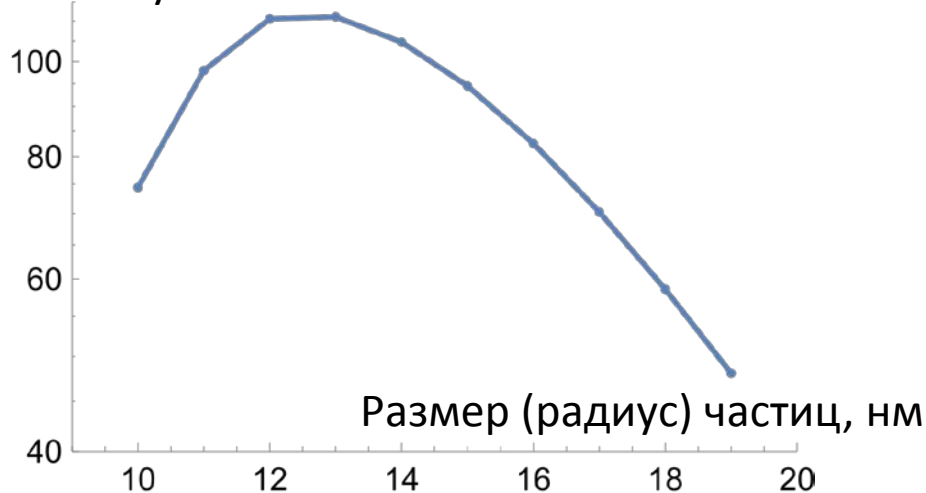
Относительное количество связанного действующего вещества в опухоли



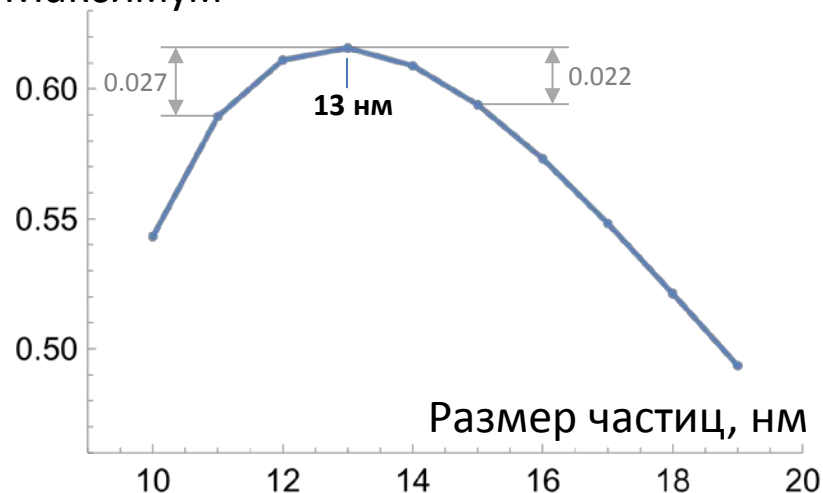
Доля потенциально пораженных клеток опухоли



Максимум

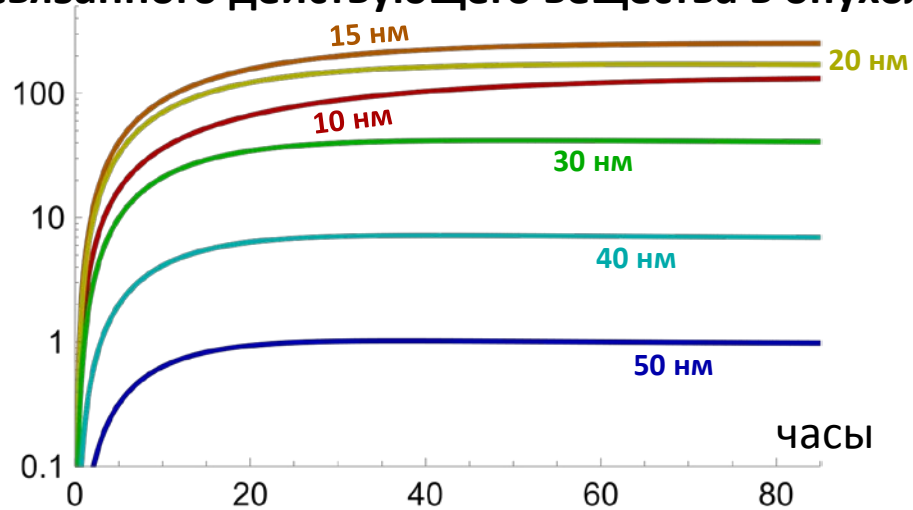


Максимум

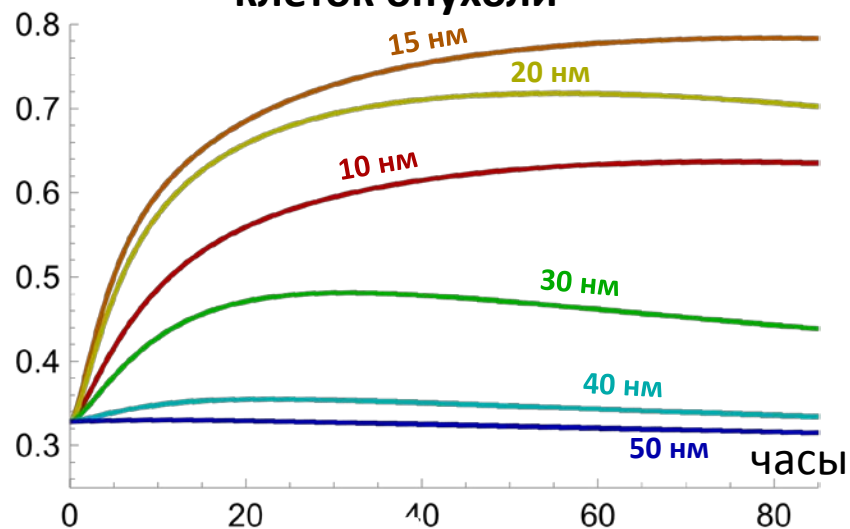


Вариация размеров наночастиц, спектр пор ангиогенных капилляров 2

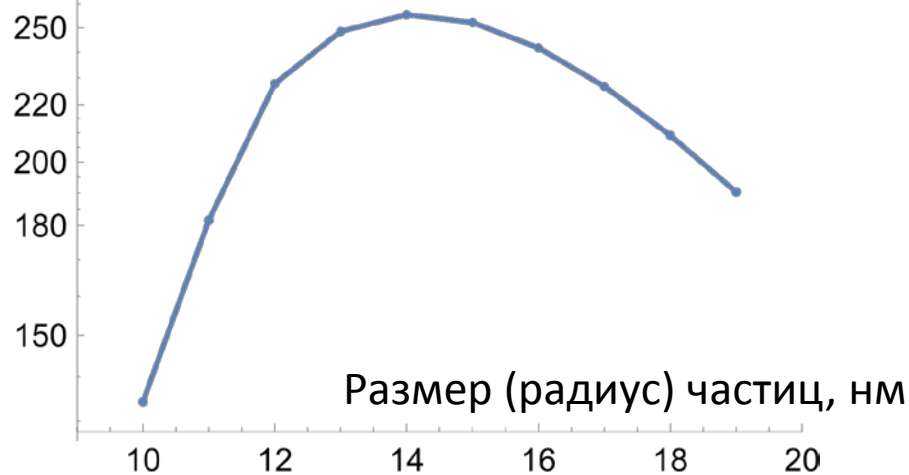
Относительное количество связанного действующего вещества в опухоли



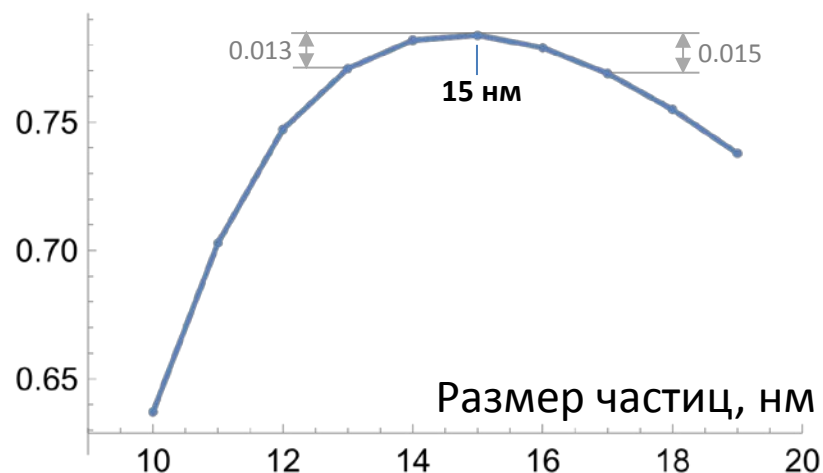
Доля потенциально пораженных клеток опухоли



Максимум

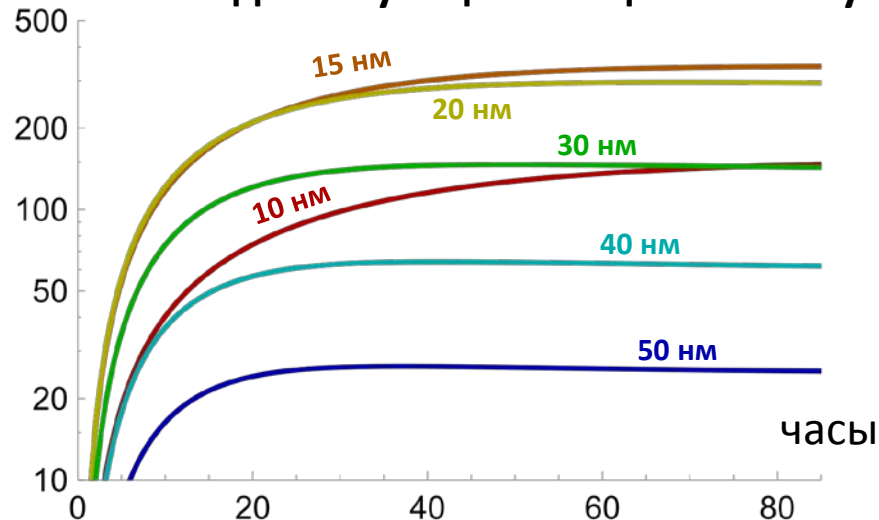


Максимум

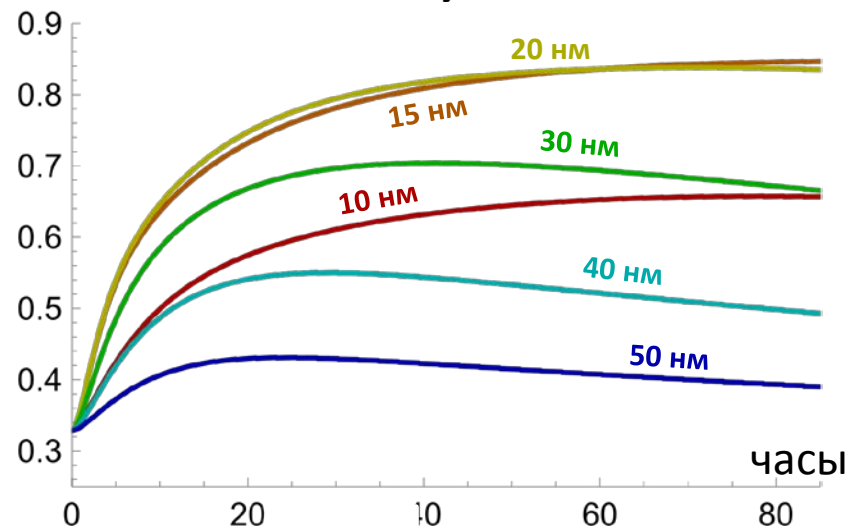


Вариация размеров наночастиц, равномерный спектр пор ангиогенных капилляров

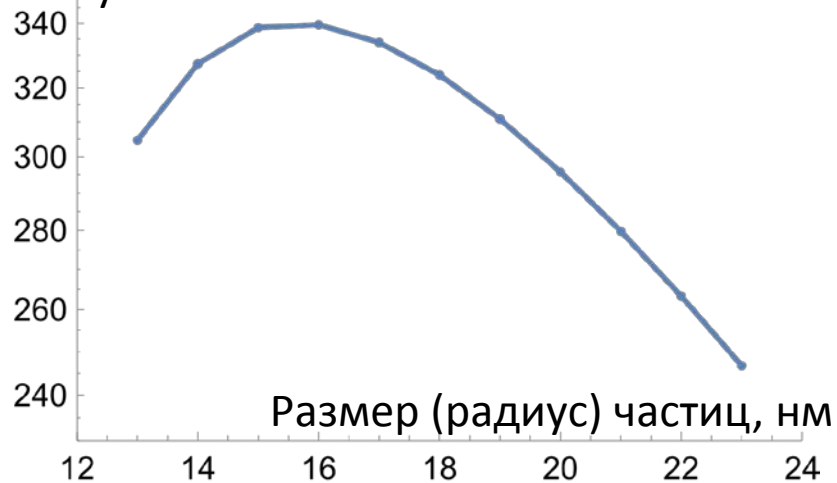
Относительное количество
связанного действующего вещества в опухоли



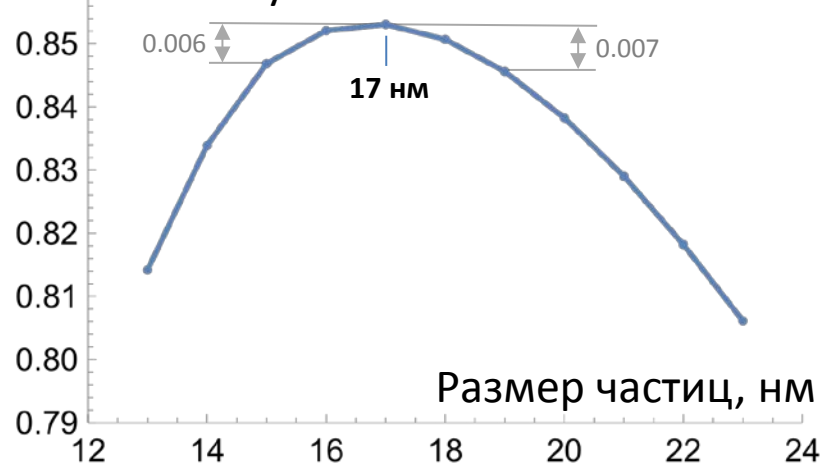
Доля потенциально пораженных
клеток опухоли



Максимум



Максимум

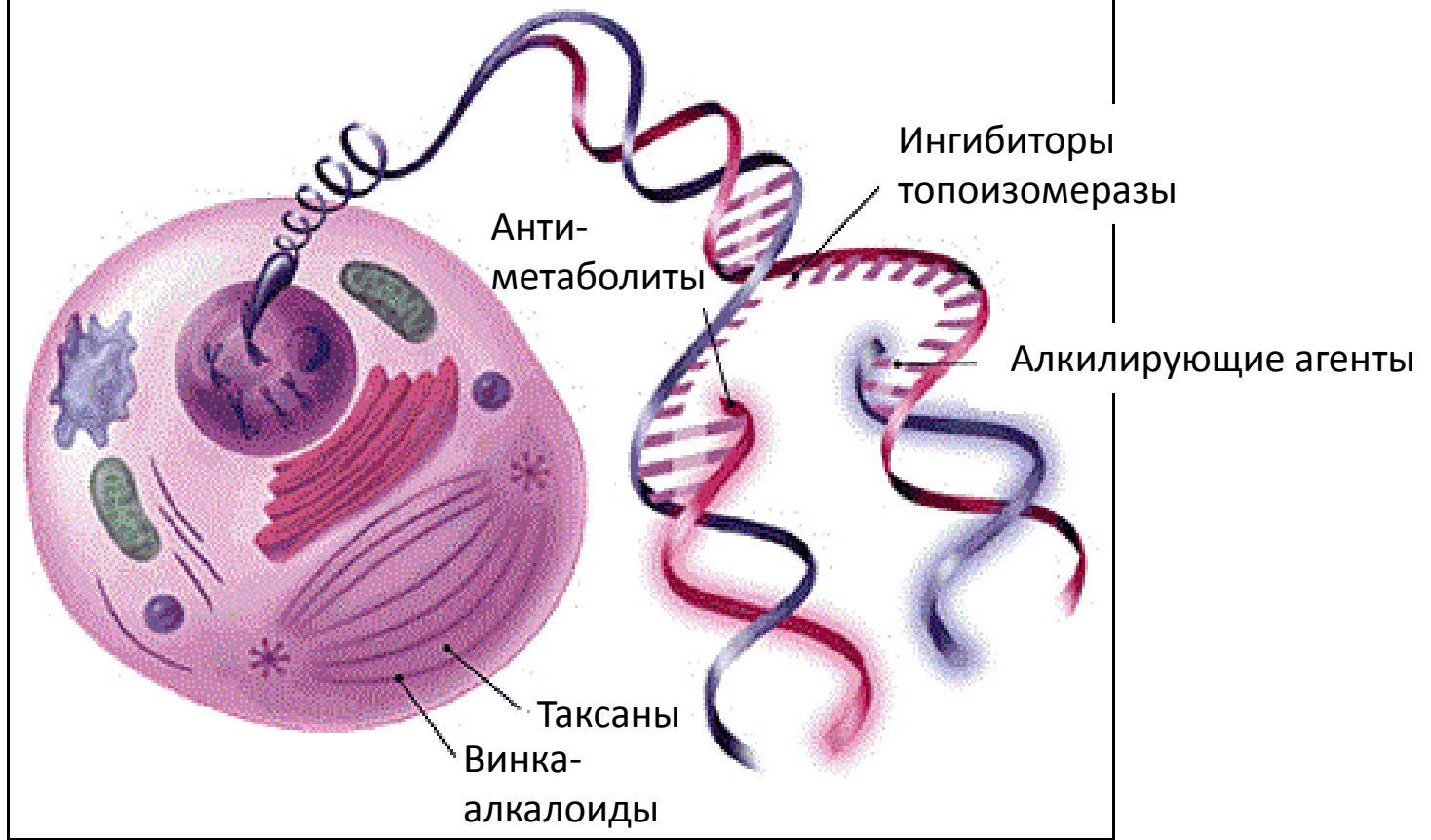


Выводы

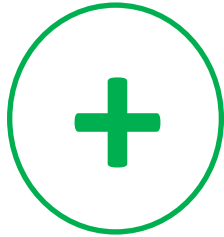
***Использование наночастиц размером
более 40 нм в диаметре
для сенсбилизации /
транспорта лекарств к опухоли
фактически малоэффективно***

Химиотерапия

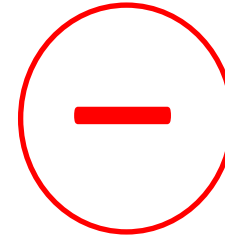
Нацелена на убийство делящихся клеток



Антиангиогенная терапия

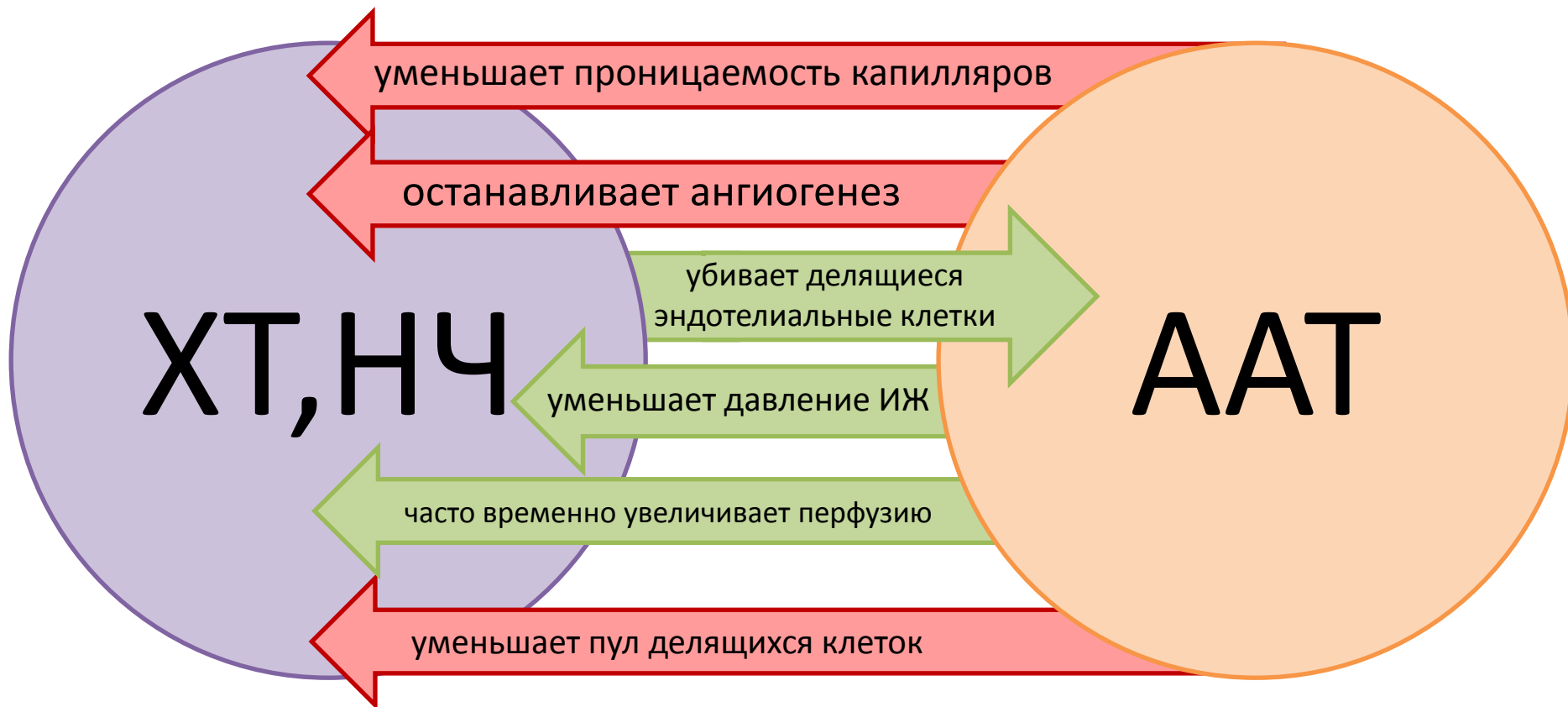


- отсутствие вредного влияния на нормальную ткань;
- низкий уровень токсичности;
- низкий уровень формирования лекарственной резистентности;
- выраженный антиметастатический эффект;



- самостоятельно не может «убить» опухоль – только остановить ее рост;
- **не обязательно приводит к остановке развития опухолевого процесса – это зависит от свойств опухолевых клеток;**
- побочные эффекты в связи с торможением ангиогенеза в важных процессах организма.

Взаимодействие терапий



+ дополнительные взаимодействия в частных случаях

=> требуется оптимизация схем введения

Спасибо за ваше внимание!

Работа выполнена в рамках проекта ФНТП МОН
*«Разработка новых технологий диагностики и
лучевой терапии социально значимых заболеваний
протонными и ионными пучками с использованием
бинарных ядерно-физических методов»*

Соглашения № 075-15-2021-1347