

Behandling af cancer med immunterapi – Kuznetsovs model.

Af Johnny T. Ottesen & Morten Andersen, Roskilde Universitet.

Immun respons er kroppens respons for at bekæmpe bakterier, vira og andre 'fremmede' celler, f.eks. de fleste cancerceller. Det er ikke et konstant respons, men er afhængig af antallet af 'fremmede' celler. I 2001 foreslog Kuznetsov og Knott¹ en model som tillader immunsystemet at blive stimuleret af cancer celler. For enkelhedens skyld ignorerer vi de normale celler og betragter en logistisk vækst af cancerceller, med et udtryk for celledød pga. immunsystemets effektor T-celler, som er proportional til produktet af antallet af immunsystemets effektor T-celler og antallet af cancer celler, $y = y(t)$. Derved bliver cancerligningen,

$$\frac{dy}{dt} = r_y y \left(1 - \frac{y}{K}\right) - d_y z y, \quad (1)$$

Hvor $z = z(t)$ er antallet af immunceller. Bemærk, hvis z var konstant ville vi have den almindelige ligning for logistisk vækst.

Opgave 1. Giv en fortolkningen af ligning (1) og parametrene r_y , K , and d_y som indgår i ligningen

Ligningen for immunceller er lidt mere kompliceret. Ændringshastigheden, $\frac{dz}{dt}$, er givet ved forskellen i en konstant baseline produktionsrate r_z og den naturlige død af immunceller over tid, hvilket er en brøkdel af antallet af immunceller på et givent tidspunkt t hvis ingen cancerceller er til stede, dvs.

$$\frac{dz}{dt} = r_z - d_z,$$

hvor d_z er dødsraten af immuncellerne, z . Tilstedeværelsen af cancer celler stimulerer herudover produktionen af immunceller. Naivt, kan sådan et led tænkes at være proportional til produktet af antallet af cancer- og immunceller (dvs. lig med pyz), men det viser sig at effekten af antallet af cancerceller når et mætningspunkt (f.eks. som $p(y/(n+y))z$, hvor n er halv-mætningskonstanten (hvorfor mon dette navn?)). Derved bliver ligningen,

$$\frac{dz}{dt} = r_z - d_z z + p \frac{y}{n+y} z. \quad (2)$$

Bemærk, at som en funktion af y er faktoren $y/(n+y)$ tilnærmelsesvis lineær ($\approx y/n$) for små mængder af cancer y (dvs. for $y \ll n$), mens den går mod en konstant (≈ 1) for store mængder af cancer y (dvs. for $n \ll y$).

¹ Kuznetsov and Knott (2001) *Modeling Tumor Regrowth and Immunotherapy* in *Mathematical and Computer Modelling*, 33:1275-1287

Faktoren p er sat til nul indtil et givent tidspunkt $t = v$ og til en positiv værdi herefter. Kuznetsov og Knott begrundelse for dette er at det tager et noget tid ($v = 28$ days) fra immunsystemet stimuleres af cancercellerne til den øgede produktion af immunceller kommer i gang. Derved er $p = 0$ for $t < v$, og antager en værdi $p > 0$, for $t \geq v$. I beskrivelsen af hvordan immunceller vokser, har vi set bort fra det sjældne tilfælde, hvor mødet mellem en cancercelle og en immuncelle resulterer i døden af immuncellen (hvilket var inkluderet i Kuznetsov og Knott's originale arbejde).

Fire eksperimenter på rotte er blevet udført:

- 1) hvor 0.5 millioner cancerceller er blevet indsprøjtet i en ellers sund rotte til tiden $t = 0$ og hvor deres immunforsvar er blevet slået ud (dvs. $z(t) = 0$, for alle tidspunkter t),
- 2) hvor 0.5 millioner cancerceller er blevet indsprøjtet i en ellers sund rotte til tiden $t = 0$ og rotternes har et normalt fungerende immunforsvar,
- 3) hvor 5 millioner cancerceller er blevet indsprøjtet i en ellers sund rotte til tiden $t = 0$ og rotternes har et normalt fungerende immunforsvar,
- 4) hvor 50 millioner cancerceller er blevet indsprøjtet i en ellers sund rotte til tiden $t = 0$ og rotternes har et normalt fungerende immunforsvar.

Antallet af cancerceller er blevet målt over tid,

For gruppe 1 er tiden for målingerne $[0, 20, 30, 50, 60, 70, 95]$ i dage og de tilhørende antal af cancerceller i millioner er $[0.5, 16, 135, 405, 440, 468, 513]$.

For gruppe 2 er tiden for målingerne $[0, 20, 35, 40, 50, 70, 90, 110]$ i dage og de tilhørende antal af cancerceller i millioner er $[0.5, 6.31, 63.1, 35.48, 28.18, 2.82, 0.89, 0.89]$.

For gruppe 3 er tiden for målingerne $[0, 20, 30, 70]$ i dage og de tilhørende antal af cancerceller i millioner er $[5, 100, 177.8, 11.22]$.

For gruppe 4 er tiden for målingerne $[0, 10, 20, 40, 60, 70, 90, 110]$ i dage og de tilhørende antal af cancerceller i millioner er $[50, 251.2, 398.2, 281.84, 63.1, 50, 3.16, 1.26]$.

Opgave 2. Brug parameterverdierne $r_y = 0.188$, $K = 526$, $d_y = 0.14$, $r_z = 0.177$, $d_z = 0.59$, $n = 0.16$, $v = 28$ og $p = 0.525$. Siden vi forventer at immunforsvaret er i dvale ved et konstant lavt niveau før indsprøjtningen af cancer, skal ligningen $0 = r_z - d_z z$ være opfyldt til at starte med (hvorfor?) undtaget for de rotter som er slået ud. Derved $z(0) = 0$ for de rotter hvor immunforsvaret er slået ud og $z(0) = 0.3$, i de andre tre tilfælde med normalt fungerende immunforsvar.

- Implementer modellen i et CAS værktøj og simuler løsningerne og lav plots af data for alle fire tilfælde og de tilhørende modelforudsigelser. Kan du forbedre resultaterne ved at justere på parameterverdierne? Kan du foreslå en måde at bestemme hvor godt modellen beskriver data?

- Hvad sker der hvis effekten af immunsystemet reduceres på dag 200 (dvs. værdien af d_y nedsættes)?
- Hvad hvis r_z eller r_y ændres på dag 200?
- Behandling med interferon-2 α menes at forøge d_y , p , r_z eller en kombination af disse. Undersøg disse hypoteser vha. modellen.
- Hvordan ser løsningskurven $(y(t), z(t))$ ud i et (y, z) -plan for $t \geq 0$? Sådant en kurve kaldes et trajektorie og figuren kaldes et fase-plan. En løsning hvor både $y(t)$ og $z(t)$ er konstante i tiden kaldes et steady state. Sådant en løsning ses blot som et punkt i fase-planet (hvorfor?).
- Prøv at finde steady states for systemet af differentiaalligninger (1) og (2).
- Hvad sker der med løsningskurverne hvis du starter med startbetingelser $(y(0), z(0))$ i området i nærheden af og rundt om dette steady state?



Vil du vide mere?

[Matematik på RUC: ruc.dk/bachelor/mathematics](http://ruc.dk/bachelor/mathematics)

[Cancitis Forskningsgruppen: dirac.ruc.dk/cancitis](http://dirac.ruc.dk/cancitis)