

Behandling af leukæmi med interferon terapi – konkurrerende cellepopulationer.

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

En logistisk vækst model af to arter er præsenteret i bogen *Dynamics of Cancer* fra 2004 af Wodarz og Komarova. Ligningerne beskriver celle konkurrencen mellem cellyperne x og y ,

$$x'(t) = r_x x(t) \left(1 - \frac{x(t) + \alpha_{yx} y(t)}{K_x} \right)$$
$$y'(t) = r_y y(t) \left(1 - \frac{y(t) + \alpha_{xy} x(t)}{K_y} \right)$$

For $\alpha_{yx} = \alpha_{xy} = 0$ beskriver ligninger to uafhængige logistiske vækster, en for arten x ($x(t)$ betegner antallet af normale celler) og en for arten y ($y(t)$ betegner antallet af cancerceller). Når $\alpha_{yx} \neq 0 \neq \alpha_{xy}$ vil cellerne hæmme hinandens vækst på grund mangel på føde/næring, ressourcer, forurening af deres miljø, osv.

Opgave 1. Kom med forklaringer af alle de involverede parametre. Hvad betyder det at hhv. $0 < \alpha_{yx} < 1$, $\alpha_{yx} = 1$, eller $\alpha_{yx} > 1$ ($0 < \alpha_{xy} < 1$, $\alpha_{xy} = 1$, eller $\alpha_{xy} > 1$)? Sæt $K_x = K_y = 12$, $r_x = 1.3$, og $r_y = 1.9$ og plot løsningerne over tid for, $\alpha_{yx} = 1.3$ og $\alpha_{xy} = 1.5$; for $\alpha_{yx} = 0.7$ og $\alpha_{xy} = 1.5$; for $\alpha_{yx} = 1.3$ og $\alpha_{xy} = 0.8$; og for $\alpha_{yx} = 0.7$ og $\alpha_{xy} = 0.8$. Gør dette for forskellige startværdier ($x(0)$, $y(0)$). Kommenter på hvad du ser.

En konstant løsning (dvs. hvor begge kurver er konstant over tid) betegnes steady state.

Opgave 2. Antyder opgave 1 tilstedeværelsen af steady states? Ved at sætte $x'(t) = 0$ og $y'(t) = 0$ reduceres de to ligninger ovenfor til to løsbare algebraiske ligninger, som giver analytiske udtryk for systemets steady states. Gør dette for $\alpha_{yx} \cdot \alpha_{xy} \neq 1$ og vis at der er tre eller fire biologisk relevante steady states (betydende at koordinaterne ikke bliver negative) afhængende af værdierne af α_{yx} og α_{xy} .

I stedet for at plote løsningerne imod tid foretrækker nogle at illustrerer løsningerne i et faseplan, hvor x er på første akse og y er på anden akse. Løsningerne som betegnes trajektorier bliver til kurverne ($x(t)$, $y(t)$) i et faseplan. Hvis retningsfeltet (linjeelementerne ved udvalgte punkter x og y) tilføjes og repræsentative løsninger ved forskellige startbetingelser er plottet, så kaldes faseplanet et faseportræt. I fase portrættet er steady states punkter (hvorfor?) Således er et faseplan af det generelle system af to koblede differentiaalligninger et plot af udvalgte løsninger ($x(t)$, $y(t)$), for $t \geq 0$, til differentiaalligningerne ved forskellige startbetingelser ($x(0)$, $y(0)$). Kurverne for udvalgte løsninger plottet i faseportrættet kan give et indtryk af hvordan løsningerne generelt kan se ud.

Opgave 3. Lav et faseportræt korresponderende til hver case fra opgave 1. Tilføj steady states til faseportrættet. Hvad sker der med trajektorierne i nærheden af et steady state?

Behandlinger såsom stråling -eller kemoterapi dræber en fraktion af celler per tid, men kræftcellerne er mere sårbare overfor behandlingen end de normale celler. Under behandlingen er den højre side af ligningerne således tilpasset derefter,

$$x'(t) = r_x x(t) \left(1 - \frac{x(t) + \alpha_{yx} y(t)}{K} \right) - d_x x(t)$$

$$y'(t) = r_y y(t) \left(1 - \frac{y(t) + \alpha_{xy} x(t)}{K} \right) - d_y y(t)$$

Nogle medikamenter, f.eks. interferone-2 α , stimulerer det naturlige immun system i kroppen til at bekæmpe kræft. For enkeltheds skyld antager vi at de normale celler ikke dør under behandlingen, dvs. vi sætter $d_x=0$ betragtede y -cellerne som kræftcellerne.

Opgave 4. Kan du sige (f.eks. vha. af simuleringer) om der er en tærskelværdi, som dosis skal over for at kurerer en simulerede patient? (Du må gerne bruge parametreværdierne fra opgave 1).

Opgave 5. Herunder finder du data for den brøkdelen af celler i blodet, som er ondsindet (kræft celler) målt over tid i dage. Data er for en specifik mutation kaldet JAK2 (eller mere præcist JAK2V617F). Brøkdelen er givet i procent. Patienten er først observeret uden at have modtaget behandling og derefter observeret under behandlingen. Tid er i dage og kan med fordel konverteres til år. Forsøg at opstille en model og fit data.

- Start med den ubehandlede situation og gå derefter videre til den behandlede situation. Hvordan vil du bestemme tidsforskydningen af behandlingen som i tabellen startes ved $t = 0$?
- Hvilke parametre bliver sandsynligvis mest påvirket af behandlingen?
- Efter at have sammensat de to scenarier, kan du måske forudsige en god behandlingsplan der veksler mellem behandling og pauser?
- Beskriv et godt kriterie for en 'god' og realistisk behandlings plan. Kan du kvantificerer hvor godt data er fittet til modellen? Kan du forestiller dig hvorfor en (ekstremt) høj behandlingsdosis måske er problematisk?

Uden behandling	
Tid	JAK2
Dage	%
0	0,7
196	4
224	0,9
294	1
426	2
552	6
993	3
1076	8
1133	8
1224	9
1259	7
1322	10
1420	12
1659	22
1784	19
1820	30
1890	31
1913	12
1941	32
1960	31
2094	22
2114	30
2136	31

Med behandling		
Tid	Tid	JAK2
År efter	Dage	%
0	2372,5	49
0,3258	2491,417	46
0,6516	2610,334	32
0,9911	2734,252	21
1,4949	2918,139	4
2,0315	3113,998	1
3,1431	3519,732	0,06
4,2738	3932,437	0,02
5,2704	4296,196	0,02



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)