



Matematyczne

modelowanie szczepień i immunoterapii
ze szczególnym uwzględnieniem
immunoterapii raka prostaty

Urszula Foryś

Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki
Zakład Biomatematyki i Teorii Gier
WMIM UW

Banacha 2, 02-097 Warszawa

urszula@mimuw.edu.pl

Plan wykładów:

- Szczepienia w modelu bazowym typu SIR.
- Model immunoterapii raka prostaty.

1. Modele typu SIR

Zajmiemy się opisem rozprzestrzeniania się w populacji infekcji, po przebyciu której osobniki stają się uodpornione. Mamy więc następujący schemat transmisji:



1.1. Model bazowy

Pierwszy model matematyczny Kermacka-McKendricka dla takiego przebiegu infekcji powstał w 1927 r.

Ponieważ model Kermacka-McKendricka nie uwzględnia wielu istotnych procesów, więc był wielokrotnie modyfikowany — na szczególną uwagę zasługują prace Hethcote'a.

Omówimy teraz model, w którym uwzględniamy nie tylko rozprzestrzenianie się infekcji (jak w modelu Kermacka-McKendricka), ale także procesy rozrodczości i śmiertelności.

W modelu tym zakładamy, że:

- liczebność populacji jest stała: jeśli S , I , R opisują odpowiednio

frakcje osobników zdrowych podatnych, chorych i odpornych, to $S(t) + I(t) + R(t) = 1$;

- zakładamy, że wszystkie nowonarodzone osobniki są zdrowe, infekcja rozprzestrzenia się poziomo w populacji, nie ma transmisji pionowej;
- rozrodczość jest równoważona przez śmiertelność przy założeniu, że nie występuje proces chorobowy;
- infekcja rozprzestrzenia się przez kontakt między osobnikami podatnymi i chorymi;
- kontakty między osobnikami są losowe, ich liczba jest proporcjonalna do liczebności poszczególnych klas osobników;
- po przebyciu infekcji osobniki zdrowieją i stają się odporne.

Ostatecznie, infekcja rozprzestrzenia się zgodnie z modelem

$$\begin{cases} \dot{S} &= \mu - \beta IS - \mu S, \\ \dot{I} &= \beta IS - \gamma I - \mu I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R, \end{cases} \quad (1)$$

gdzie:

- S, I, R — proporcje osób podatnych, chorych i uodpornionych w populacji, $S + I + R = 1$;
- μ — współczynnik rozrodczości/śmiertelności, $1/\mu$ odzwierciedla średnią długość życia osobnika w populacji;
- β — współczynnik kontaktów/zakaźności, który odzwierciedla część kontaktów prowadzących do zachorowania,
- γ — współczynnik wyzdrowień, $1/\gamma$ odzwierciedla średni czas trwania infekcji.

1.2. Analiza modelu (1)

Podstawowe własności typu istnienie, jednoznaczność i nieujemność rozwiązań są prostym wnioskiem z postaci prawej strony układu.

Zauważmy, że jeśli zdefiniujemy $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, to

$$\dot{N} = \mu - \mu N,$$

czyli stan $N = 1$ jest asymptotycznie stabilnym stanem stacjonarnym układu (1) i analizę modelu można zredukować do układu

$$\begin{cases} \dot{S} &= \mu - \beta IS - \mu S, \\ \dot{I} &= \beta IS - \gamma I - \mu I, \end{cases} \quad (2)$$

przy czym możemy ten model badać w przestrzeni fazowej

$$\mathcal{D} = \{(S, I) : S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq 1\}.$$

Widzimy, że w \mathcal{D} rozwiązania są ograniczone, co gwarantuje ich istnienie dla wszystkich $t > 0$.

Znajdziemy teraz stany stacjonarne. Ich liczba zależy od

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\mu + \gamma},$$

czyli

podstawowego współczynnika odnowienia infekcji.

- Jeśli $I = 0$, to $S = 1$, mamy więc stan stacjonarny $(1, 0)$ odpowiadający zdrowej populacji.
- Jeśli $I \neq 0$, to $S^* = \frac{\mu + \gamma}{\beta}$, więc jeśli $S^* = 1/\mathcal{R}_0 < 1$, to $I^* = \mu \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\beta}$, czyli wtedy dodatni stan stacjonarny (S^*, I^*) odpowiada stanowi epidemii.

Macierz Jacobiego układu (2) ma postać

$$M_J(S, I) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta I & -\beta S \\ \beta I & \beta S - \gamma - \mu \end{pmatrix}.$$

Dla stanu $(1, 0)$ mamy

$$M_J(1, 0) = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta \\ 0 & \beta - \gamma - \mu \end{pmatrix}$$

i widzimy, że $\beta < \gamma + \mu$, czyli $\mathcal{R}_0 < 1$ gwarantuje lokalną stabilność.

Dla stanu (S^*, I^*)

$$M_J(S^*, I^*) = \begin{pmatrix} -\frac{\mu}{S^*} & -\beta S^* \\ \beta I^* & 0 \end{pmatrix},$$

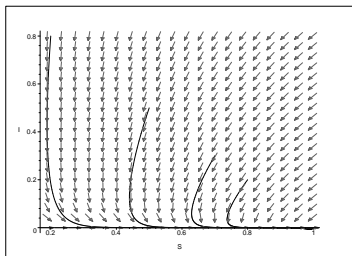
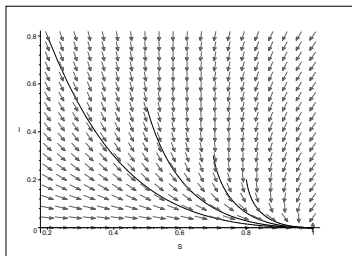
więc $\text{tr } M_J(S^*, I^*) = -\mu/S^* < 0$ oraz $\det M_J(S^*, I^*) = \beta^2 I^* S^* > 0$, czyli stan ten jest stabilny, jeśli istnieje ($\beta > \gamma + \mu$) i wtedy stan $(1, 0)$ traci stabilność.

Analizując portret fazowy możemy wykazać globalną stabilność albo stanu zdrowia, albo epidemii, jeśli istnieje.

$$\beta \leq \mu$$

oraz

$$\mu < \beta \leq \gamma + \mu$$



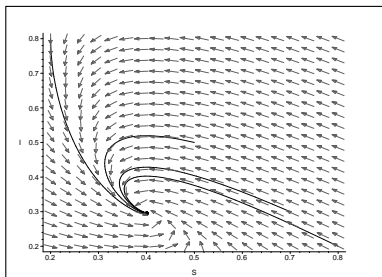
Wniosek 1. *W przestrzeni fazowej \mathcal{D}*

- dla $\beta \leq \mu$ obie współrzędne rozwiązania układu (2) są monotoniczne,
- dla $\mu < \beta \leq \gamma + \mu$ zmienna I stale maleje, a S najpierw maleje, a później rośnie,

zatem rozwiązanie musi zbiegać do stanu stacjonarnego, czyli $(S(t), I(t)) \rightarrow (1, 0)$ przy $t \rightarrow \infty$.

$$\beta > \gamma + \mu$$

W tym przypadku musimy wykluczyć istnienie orbit zamkniętych, gdyż z twierdzenia Poincaré'go-Dendixsona wynika, że orbity muszą zbiegać albo do stanu stacjonarnego, albo do orbity zamkniętej.



W tym celu możemy np. zastosować kryterium Dulaca-Bendixsona. które mówi, że jeśli w danym obszarze spójnym \mathcal{U} istnieje funkcja $B : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$, taka że $\text{div}(BF_1, BF_2)$ ($F = (F_1, F_2)$ jest prawą stroną układu) nie zmienia znaku i nie jest tożsamościowo równa 0, to w tym obszarze nie ma cykli.

Dla modelu (2) możemy zastosować $B(S, I) = \frac{1}{SI}$.

Wniosek 2. *Układ (2) nie ma cykli granicznych, więc dodatni stan stacjonarny jest globalnie stabilny.*

Wniosek 3. *Jeśli*

- $\mathcal{R}_0 \leq 1$, *to układ (1) ma jeden stan stacjonarny $(1, 0, 0)$ opisujący stan zdrowej populacji i stan ten jest globalnie stabilny;*
- $\mathcal{R}_0 > 1$, *to układ (1) ma dwa stany stacjonarne; dodatkowy dodatni stan stacjonarny*

$$(S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \mu \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\beta}, 1 - S^* - I^* \right)$$

opisuje stan epidemii i stan ten jest globalnie stabilny, jeśli istnieje.

2. Modelowanie szczepień

Przejdziemy teraz do głównego tematu, czyli modelowania szczepień.

Omówimy wyniki przedstawione w pracy

- "Theoretical Examination of the Pulse Vaccination Policy in the SIR Epidemic Model" by L. STONE, B. SHULGIN, Z. AGUR, *Math. & Comp. Modelling* 31, 2000, 207–215.

Artykuł dotyczy modelowania szczepień w celu uodpornienia na odrę w oparciu o strategię szczepień przeciw odrze i paraliżowi dziecięcemu w centralnej i południowej Afryce oraz przeciw odrze i różyczce w Wielkiej Brytanii.

Strategie szczepień badane są za pomocą podstawowego modelu (1).

Matematycznie najprościej analizuje się wpływ strategii szczepienia „stałego”, co oznacza, że szczepi się stałą frakcją p nowonarodzonych osobników.

Przy takiej strategii zmienia się współczynnik rozrodczości w pierwszym równaniu układu (1)

$$\dot{S} = (1 - p)\mu - \beta IS - \mu S.$$

Badanie stabilności stanów stacjonarnych w układzie ze stałym szczepieniem prowadzi do wniosków

- krytyczna wartość współczynnika szczepień wynosi

$$p_c = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0};$$

- dla $p > p_c$ stan zdrowia $(1 - p, 0, p)$ jest stabilny;
- dla $p < p_c$ stan epidemii

$$(S^*, I^* - \frac{\mu}{\mu + \gamma} p, R^* + \frac{\mu}{\mu + \gamma} p)$$

jest stabilny.

Widzimy, że przy takiej strategii szczepień liczba osób podatnych w dodatnim stanie stacjonarnym nie ulega zmianie — zmieniają się tylko liczebności grup osób chorych i uodpornionych.

Dla odry szacowane parametry

$$\mu = 0,02, \quad \beta = 1800, \quad \gamma = 100$$

odpowiadają wartości krytycznej $p_c \approx 95\%$.

Zaproponowano więc inne podejście, które wydaje się bardziej racjonalne — szczepienia „impulsowe”.

2.1. Obiekt matematyczny

Równania różniczkowe z impulsami

(impulsive differential equations)

pojawiają się od dość dawna jako opis zewnętrznej ingerencji w dany układ dynamiczny.

- Kruger-Thiemer, E. (1966). Formal theory of drug dosage regiments, *Journal of Theoretical Biology*, 23: 169–190.
- Agur, Z., Cojocaru, L., Mazor, G., et al. (1993). Pulse mass measles vaccination across age cohorts, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 90: 11689–11702.
- Nokes, D. and Swinton, J. (1995). The control of childhood viral infections by pulse vaccination, *IMA Journal of Mathematics Applied in Biology and Medicine*, 12: 29–53.

- Shulgin, B., Stone, L., and Agur, Z. (1998). Pulse vaccination strategy in the SIR endemic model, *Bulletin of Mathematical Biology*, 60: 1123–1148.

$$\begin{cases} \dot{x} = F(t, x(t)), \\ x(t_i) - x(t_i^-) = g(t_i, x(t)), \quad i \in \mathbb{N}, \\ x(t_0) = x_0. \end{cases}$$

gdzie:

- $\dot{x} = F(t, x(t))$ z warunkiem początkowym $x(t_0) = x_0$ — układ dynamiczny opisujący wewnętrzną dynamikę procesu;
- $x(t_i^-)$ — lewostronna granica rozwiązania w punkcie t_i ;
- $t_i, i \in \mathbb{N}$ — momenty impulsów, czyli zewnętrznych ingerencji w przebieg procesu;
- $g(t_i, x(t)), i \in \mathbb{N}$ — wielkość impulsów.

Najczęściej $g(t_i, x(t)) = g(t_i, x(t_i^-)) \sim x(t_i^-)$, czyli wielkość impulsu jest proporcjonalna do bieżącego stanu układu, a w przypadku szczepień

$$g(t_i, x(t)) = -c_i x(t_i^-),$$

gdzie $c_i \in [0, 1]$ odzwierciedla frakcję zaszczepionych osobników.

2.2. Szczepienia w modelu bazowym

Strategia szczepień impulsowych zakłada szczepienie stałej frakcji p grupy osobników podatnych co T lat.

Dostajemy

$$S(t_n) = (1 - p)S(t_n^-), \quad t_{n+1} = t_n + T.$$

Okazuje się, że

przy założonej z góry frakcji p można dobrać odstęp między impulsami w taki sposób, że epidemia wygasa i na odwrót.

Założmy najpierw, że $I \equiv 0$ i zbadajmy dynamikę S pomiędzy dwoma impulsami t_n i t_{n+1} .

Przy założeniu $I = 0$

$$\dot{S} = \mu(1 - S), \quad S(t_n) = (1 - p)S(t_n^-), \quad t_{n+1} = t_n + T, \quad (3)$$

zatem

$$S(t) = \begin{cases} Q(t) = 1 + (S(t_n) - 1)e^{-\mu(t-t_n)}, & t \in [t_n, t_{n+1}), \\ (1 - p)Q(t), & t = t_{n+1}. \end{cases} \quad (4)$$

Niech $S(t_n) = S_n$. Można zdefiniować przekształcenie

$$S_{n+1} = F(S_n),$$

które odzwierciedla liczbę osobników podatnych zaraz po kolejnym szczepieniu w chwili t_n .

Ze wzoru (4)

$$F(S) = (1 - p) \left(1 + (S - 1)e^{-\mu T} \right).$$

Przekształcenie F ma punkt stały

$$S_F^* = F(S_F^*) = \frac{(1 - p)(e^{\mu T} - 1)}{p - 1 + e^{\mu T}}.$$

Zauważmy, że jeśli orbita dyskretnego układu dynamicznego generowanego przez przekształcenie F zbiega do S_F^* , to populacja osób podatnych zbiega do cyklu granicznego o okresie T .

Skonstruowaliśmy więc rozwiązanie okresowe odzwierciedlające zdrową populację przy impulsowej strategii szczepień.

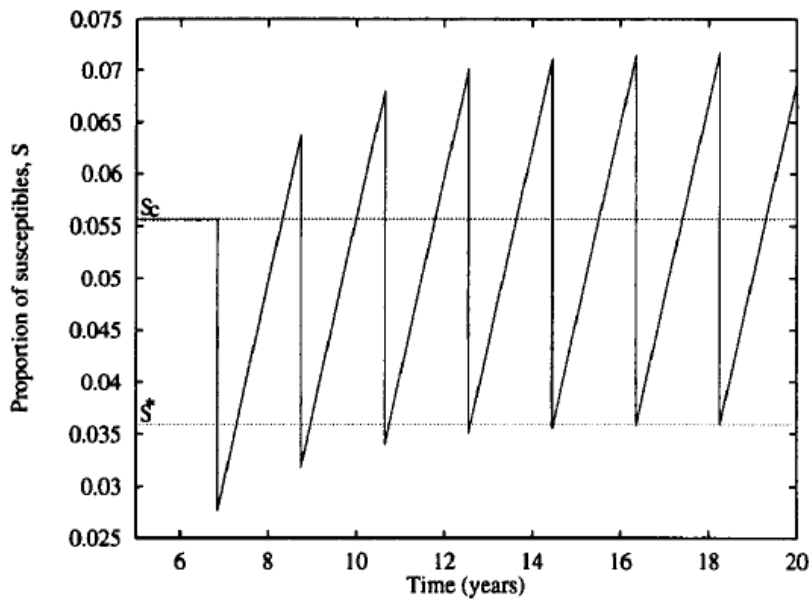
Do pełnego opisu potrzebna jest jeszcze informacja o „warunkach początkowych” $S(t_n)$ dla poszczególnych impulsów.

Aby otrzymać rozwiązanie okresowe musimy mieć

$$S(t_n) = S_F^*.$$

Stąd okresowe rozwiązanie dla modelu z impulsowymi szczepieniami ma postać

$$\begin{cases} \bar{S}(t) = \begin{cases} 1 + \frac{pe^{\mu T}}{1-e^{\mu T}-p} e^{-\mu(t-t_n)}, & t \in [t_n, t_{n+1}), \\ S_F^*, & t = t_{n+1}, \end{cases} \\ \bar{I}(t) = 0. \end{cases}$$



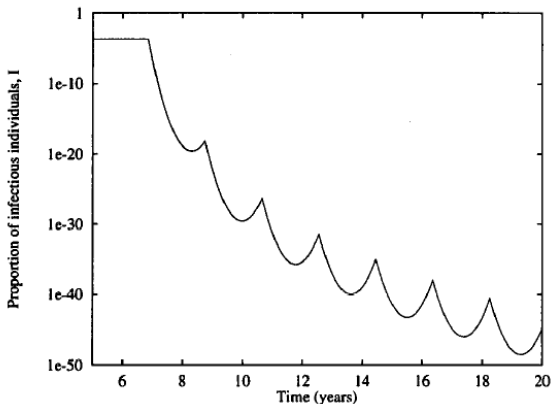


Figure 2. (a) The proportion of susceptibles S when pulse vaccination is applied ($p = 0.5$, and $T = 2$) to the SIR model (1). The susceptibles are attracted to a periodic “infection-free” solution (16). The line at $S_c \approx 0.0556$ marks the “epidemic threshold” (22). (b) Time-series for the corresponding rapidly decreasing infectious population I . Note the logarithmic scale employed. Model parameters as given in (3).

Badając stabilność linearyzujemy układ wokół (\bar{S}, \bar{I}) , czyli definiujemy odchylenia

$$s(t) = S(t) - \bar{S}(t), \quad j(t) = I(t) - 0$$

i w nowych zmiennych, opuszczając wyrazy wyższego rzędu,

$$\begin{cases} \dot{s} &= -\mu s - \beta \bar{S} j, \\ \dot{j} &= j(\beta \bar{S} - \mu - \gamma), \\ s(t_n) &= (1-p)s(t_n^-), \quad t_{n+1} = t_n + T. \end{cases} \quad (5)$$

Zauważmy, że lokalna stabilność stanu stacjonarnego $(0, 0)$ układu zlinearyzowanego implikuje lokalną stabilność rozwiązania okresowego układu wyjściowego.

Równanie na j można scałkować w każdym przedziale $[t_n, t_{n+1}]$ otrzymując

$$j_{n+1} = j(t_{n+1}) = j_n e^{\int_{t_n}^{t_{n+1}} (\beta \bar{S}(t) - \mu - \gamma) dt}.$$

Jeśli całka w wykładniku jest ujemna, to j_n maleje wykładniczo. Z kolei jeśli $j(t) \rightarrow 0$, to z postaci układu (5) wynika, że także $s(t) \rightarrow 0$.

Ostatecznie, jeśli

$$S_{\text{sr}} = \frac{1}{T} \int_{t_n}^{t_{n+1}} \bar{S}(t) dt < \frac{\mu + \gamma}{\beta} = S_c,$$

to rozwiązanie okresowe jest lokalnie stabilne.

Współczynnik S_c bywa nazywany progiem epidemii.

Widzimy, że $S_c = 1/\mathcal{R}_0$.

Po obliczeniu wartości średniej S_{sr} otrzymujemy warunek dostateczny lokalnej stabilności postaci

$$\frac{(p - \mu T)(1 - e^{\mu T}) + \mu p T}{\mu T(p - 1 + e^{\mu T})} \leq \frac{\mu + \gamma}{\beta},$$

skąd możemy oszacować T_{max} , np. rozwijając w szereg Taylora lewą stronę.

Zakładając $T \ll 100$ i $\mu \ll \gamma$

$$T_{\text{max}} \approx \frac{p\gamma}{\beta\mu} \frac{1}{1 - p/2 - \gamma/\beta}.$$

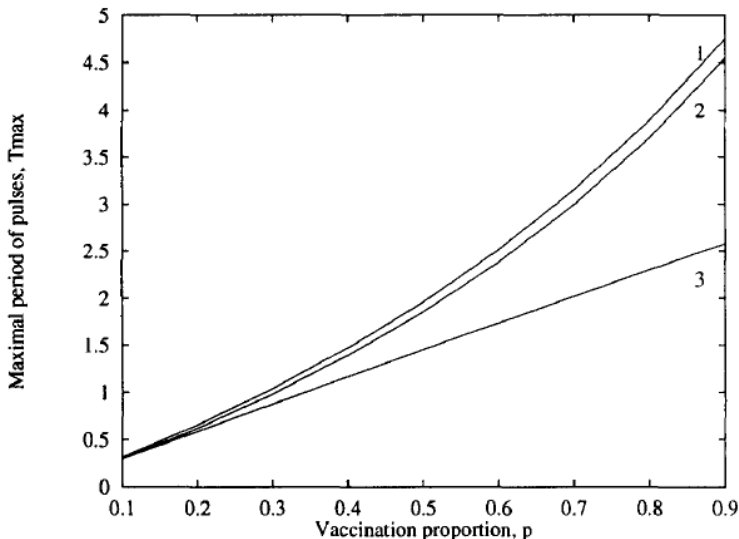


Figure 3. The maximum interpulse interval T_{\max} as a function of vaccination proportion, p . Curve 1: approximation (24); Curve 2: exact result (23); Curve 3: the approximation (25) suggested in [1]. Model parameters as given in (3).

3. Model immunoterapii raka prostaty

Opis immunoterapii pochodzi z artykułu

- Natalie Kronik, Yuri Kogan, Moran Elishmereni, Karin Halevi-Tobias, Stanimir Vuk-Pavlovic, Zvia Agur, "Predicting Outcomes of Prostate Cancer Immunotherapy by Personalized Mathematical Models", PLoS ONE 5(12): e15482. doi:10.1371/journal.pone.0015482

Rak prostaty (PCa) jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn.

Podstawowe metody leczenia obejmują prostatektomię oraz/lub radioterapię.

Wielkość nowotworu jest odzwierciedlana przez poziom specyficznych antygenów (PSA) w organizmie, co można zmierzyć.

Jeśli poziom PSA wzrasta po takiej terapii, wskazuje to na aktywację resztkowego raka, który bywa kontrolowany poprzez środki obniżające poziom androgenów.

Niestety, rozsiane komórki rakowe często są androgenicznie niezależne, co prowadzi do kolejnego wzrostu poziomu PSA i powstawania przerzutów.

Immunoterapia raka prostaty dała do tej pory pewne obiecujące efekty, choć nie doprowadziła do całkowitego wyleczenia.

Częściowe rezultaty były m.in. otrzymane dzięki:

- autologicznemu transferowi aktywowanych pozaustrojowo komórek prezentujących antygen;
- cytokinowym szczepieniom nowotworowych;
- szczepionkom zawierającym rekombinacje białek lub kwasów nukleinowych;
- innym strategiom szczepień opartym na komórkach atakujących komórki rakowe, jak PSA czy specyficzne antygeny błonowe.

Niedawne badania kliniczne opierały się o zastosowanie allogenicznych komórek rakowych, których celem było stymulowanie ekspansji specyficznych komórek odpornościowych u androgennie niezależnych pacjentów z nowotworem bez przerzutów.

Leczenie było bezpieczne, a wzrost poziomu PSA ("PSA velocity") został zredukowany u 11 z 26 pacjentów poddanych leczeniu.

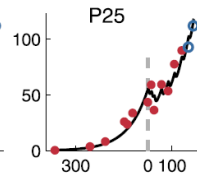
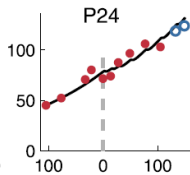
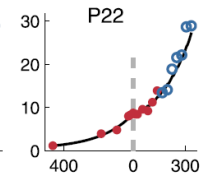
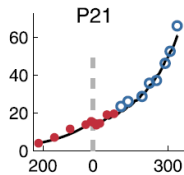
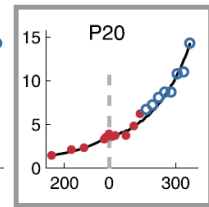
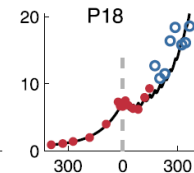
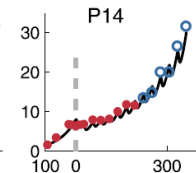
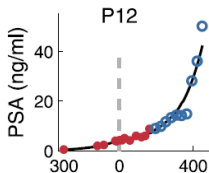
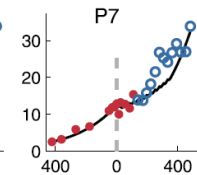
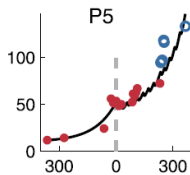
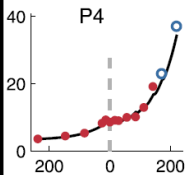
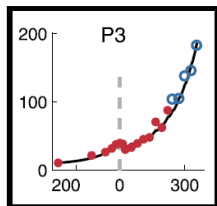
W artykule zaproponowany został model matematyczny uwzględniający oddziaływania między szczepionką, komórkami odpornościowymi i nowotworowymi.

Model został dopasowany i przetestowany na danych klinicznych dla poszczególnych pacjentów (*patient specific therapy*).

W celu dopasowania modelu zmierzone poziomy PSA (do 26 pomiarów) zostały potraktowane jako miara liczebności populacji komórek rakowych.

Pomiary poziomu PSA u każdego z pacjentów zostały podzielone na zbiór uczący i zbiór testowy.

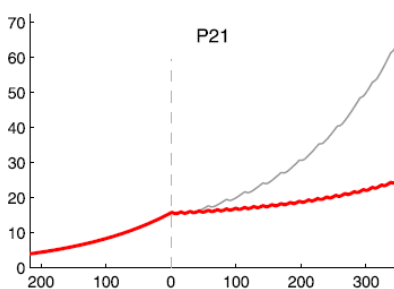
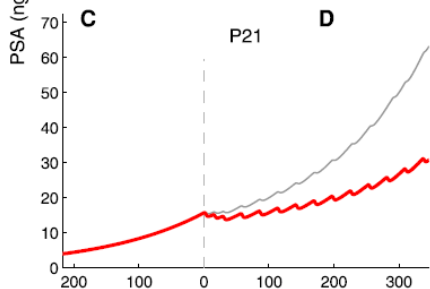
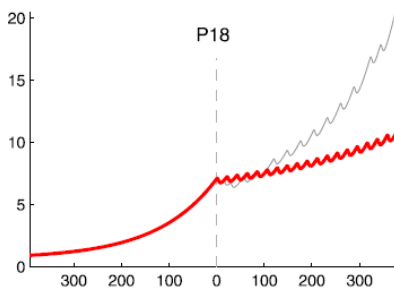
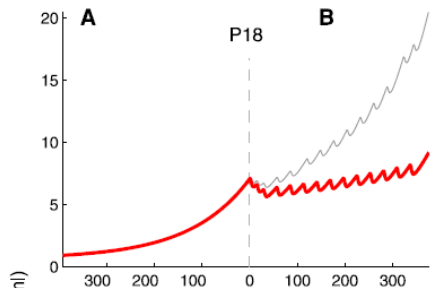
Zbiór uczący użyty do personalizacji modelu zawiera indywidualny dla każdego pacjenta ciąg pomiarów poziomu PSA; zbiór testowy zawiera podciąg danych PSA.



Time (days)

Altered dose

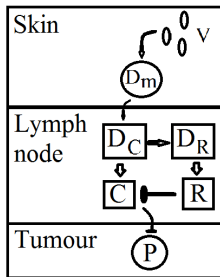
Altered frequency



Time (days)

Spersonalizowany model posłużył do symulacji przewidywanych zmian w liczebności populacji komórek nowotworowych i poziomie PSA, co zostało porównane ze zbiorem testowym.

Przewidywania modelu okazały się dokładne w przypadku 12 z 15 badanych pacjentów.



Schemat immunoterapii raka prostaty

Model opisuje dynamikę w czasie następujących zmiennych:

- $V(t)$ — immunoszczepionka (allogeneic PCa whole-cell vaccine),
- $P(t)$ — komórki raka prostaty,
- D_m — prezentujące antygen komórki dendrytyczne skóry (antigen presenting dermal dendritic cells),
- D_C — dojrzałe komórki dendrytyczne,
- D_R — „wyczerpane” komórki dendrytyczne,
- R — komórki regulujące (regulatory/inhibitory cells),
- C — specyficzne komórki cytotoksyczne, np. limfocyty T .

Model odzwierciedla kaskadę reakcji odpornościowych prowadzących do zahamowania rozwoju raka.

Kaskadę opisuje następujący układ RRZ:

$$\begin{aligned}
\dot{V} &= -k_l n_V V, \\
\dot{D}_m &= k_l(V + V_p) - k_m D_m, \\
\dot{D}_C &= \alpha_l k_m D_m - k_{CR} D_C, \\
\dot{D}_R &= k_{CR} D_C - \mu_D D_R, \\
\dot{C} &= a_C D_C - \mu_C C - k_R C R, \\
\dot{R} &= a_R D_R - \mu_R R, \\
\dot{P} &= rP - a_P \frac{h_p C P}{h_P + P},
\end{aligned} \tag{6}$$

który rozpatrujemy z warunkiem początkowym odzwierciedlającym pojedyncze szczepienie zastosowane w przypadku organizmu bez odporności z występującym rakiem:

$$(V_0, 0, 0, 0, 0, 0, P_0), \quad V_0, P_0 > 0,$$

z parametrami oszacowanymi na podstawie literatury:

- k_l — współczynnik dojrzewania (w wyniku szczepienia) komórek dendrytycznych, $k_l = 0,06 \text{ h}^{-1}$,
- n_V — liczba komórek szczepionki potrzebna do zainicjowania dojrzewania jednej komórki dendrytycznej, $n_V = 1$,
- V_p — naturalny napływ dojrzałych komórek dendrytycznych, $V_P = 0$ (oszacowane),
- k_m — współczynnik migracji komórek dendrytycznych ze skóry do węzła limfatycznego $k_m = 0,027 \text{ h}^{-1}$,
- α_l — frakcja dendrytycznych komórek prezentujących antygen przedostających się do węzła limfatycznego, $\alpha_l = 0,03$,
- k_{CR} — współczynnik „wyczerpywania” dojrzałych komórek dendrytycznych, $k_{CR} = 0,027 \text{ h}^{-1}$,
- μ_D — współczynnik śmiertelności komórek dendrytycznych, $\mu_D = 0,014 \text{ h}^{-1}$,
- a_R — współczynnik rekrutacji inhibitorów przez komórki dendrytyczne, $a_R = 0,003 \text{ h}^{-1}$,
- μ_R — współczynnik śmiertelności inhibitorów, $\mu_R = 0,03 \text{ h}^{-1}$,

- a_C — współczynnik rekrutacji komórek cytotoksycznych przez dojrzałe komórki dendrytyczne, $a_C = 0,38 \text{ h}^{-1}$,
- μ_C — współczynnik śmiertelności komórek cytotoksycznych, $\mu_C = 0,007 \text{ h}^{-1}$,
- k_R — współczynnik dezaktywacji komórek cytotoksycznych przez inhibitory, $k_R = 6 \cdot 10^{-7} \text{ komórka}^{-1} \times \text{h}^{-1}$,
- r — współczynnik wzrostu nowotworu, właściwy dla danego pacjenta, h^{-1} ,
- a_p — maksymalna efektywność komórek cytotoksycznych, właściwa dla pacjenta, $\text{komórka}^{-1} \times \text{h}^{-1}$,
- h_P — współczynnik tłumienia efektywności komórek cytotoksycznych, $h_P = 108$ komórek.

3.1. Analiza modelu (6)

Układ (6) możemy analizować całkując poszczególne równania. Otrzymujemy

$$V(t) = V_0 e^{-k_l n_V t} \implies V(t) \rightarrow 0 \text{ przy } t \rightarrow \infty,$$

a stąd

$$\dot{D}_m = k_l (V_0 e^{-k_l n_V t} + V_p) - k_m D_m,$$

zatem

$$D_m = \frac{k_l V_p}{k_m} (1 - e^{-k_m t}) + \frac{k_l V_0}{k_m - k_l n_V} (e^{-k_l n_V t} - e^{-k_m t}),$$

czyli $D_m \rightarrow \frac{k_l V_p}{k_m}$.

Wynika stąd, że jeśli $V_p = 0$, to $D_m \rightarrow 0$ wykładniczo.

Podobnie D_C możemy wyrazić jako kombinację funkcji wykładniczych:

$$D_C = \alpha_l k_l V_p \left(\frac{1 - e^{-k_{CR}t}}{k_{CR}} - \frac{e^{-k_m t} - e^{-k_{CR}t}}{k_{CR} - k_m} \right) + \frac{\alpha_l k_m k_l V_0}{k_m - k_l n_V} \left(\frac{e^{-k_l n_V t} - e^{-k_{CR}t}}{k_{CR} - k_l n_V} - \frac{e^{-k_m t} - e^{-k_{CR}t}}{k_{CR} - k_m} \right).$$

Jawny wzór na D_C nie ma jednak znaczenia dla analizy asymptotycznej. Otrzymujemy

$$D_C \rightarrow \frac{\alpha_l k_l V_p}{k_{CR}}$$

i analogicznie jak poprzednio $D_C \rightarrow 0$ wykładniczo, gdy $V_p = 0$.

Następnie liczymy:

$$D_R \rightarrow \frac{\alpha_l k_l V_p}{\mu_D} \implies D_R \rightarrow 0 \quad \text{dla} \quad V_p = 0,$$

$$R \rightarrow \frac{a_R \alpha_l k_l V_p}{\mu_D \mu_R} \implies R \rightarrow 0 \text{ dla } V_p = 0,$$

$$C \rightarrow \frac{a_C \alpha_l k_l \mu_D \mu_R V_p}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + k_R a_R \alpha_l k_l V_p)} =: C_\infty \implies C \rightarrow 0 \text{ dla } V_p = 0.$$

Ostatecznie, dla dowolnego $\varepsilon > 0$ istnieje $\bar{t} > 0$, takie że

$$P \left(r - a_P \frac{h_P C_\infty}{h_P + P} - \varepsilon \right) \leq \dot{P} \leq P \left(r - a_P \frac{h_P C_\infty}{h_P + P} + \varepsilon \right). \quad (7)$$

Rozważmy jednowymiarowy układ dynamiczny:

$$\dot{x} = x \left(\tilde{r} - a_P \frac{h_P C_\infty}{h_P + x} \right), \quad (8)$$

gdzie $\tilde{r} = r + \varepsilon$ lub $\tilde{r} = r - \varepsilon$.

Niezerowy stan stacjonarny \bar{x} równania (8) spełnia:

$$\tilde{r}(h_P + \bar{x}) = a_P h_P C_\infty \Rightarrow \bar{x} = \frac{a_P h_P C_\infty}{\tilde{r}} - h_P$$

i jest on dodatni, jeśli C_∞ jest dostatecznie duże.

Zatem dynamika równania (8) zależy od C_∞ .

- Jeśli C_∞ jest dostatecznie małe, tak że (8) nie ma dodatniego stanu stacjonarnego, czyli $C_\infty < \frac{\tilde{r}}{a_P}$, to $\dot{x}(t) > 0 \forall t$, co więcej istnieje $\delta > 0$, taka że $\dot{x} > \delta x$, a stąd $x \rightarrow \infty$ wykładniczo.
- Jeśli C_∞ jest dostatecznie duże, $C_\infty > \frac{\tilde{r}}{a_P}$, to istnieje dodatni stan stacjonarny \bar{x} i dla $0 < x_0 < \bar{x}$ rozwiązanie dąży do 0, natomiast dla $x_0 > \bar{x}$ rozwiązanie dąży do ∞ .

Ponieważ ε jest dowolne, to istnienie dodatniego stanu \bar{P} jest warunkowane przez:

$$\bar{P} = \frac{a_P h_P C_\infty}{r} - h_P > 0 \Leftrightarrow C_\infty > \frac{r}{a_P}.$$

Powyższa nierówność jest równoważna poniższej:

$$\frac{a_C \alpha_l k_l \mu_D \mu_R V_p}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + k_{RA} \alpha_l k_l V_p)} > \frac{r}{a_P},$$

czyli

$$\alpha_l k_l V_p (a_P a_C \mu_D \mu_R - r k_{CR} k_{RA}) > r \mu_C \mu_D \mu_R k_{CR}.$$

Wniosek 4. *Wyzdrowienie można osiągnąć utrzymując nierówności:*

$$\frac{a_P a_C \mu_D \mu_R}{k_{CR} k_{RA}} > r \quad i \quad V_p > \frac{r \mu_C \mu_D \mu_R k_{CR}}{\alpha_l k_l (a_P a_C \mu_D \mu_R - r k_{CR} k_{RA})}.$$

Wniosek 4 oznacza, że aby wyleczyć pacjenta za pomocą pojedynczego szczepienia musimy mieć do czynienia z nowotworem o niezbyt wysokim współczynniku reprodukcji, a naturalny napływ dojrzałych komórek dendrytycznych V_P musi być dostatecznie duży.

W tym przypadku mamy

- jeśli $P \in (0, \bar{P})$, to $\dot{P} < 0$, a stąd $P \rightarrow 0$;
- jeśli $P > \bar{P}$, to $\dot{P} > 0$ i $P \rightarrow \infty$.

Co więcej, jeśli $C_\infty < \frac{r}{a_P}$, to $\dot{P} > 0$ dla dowolnego $P_0 > 0$, a ponieważ nie istnieje dodatni stan stacjonarny, to rozwiązanie dąży do ∞ .

Zauważmy, że dla $V_p = 0$ mamy $C_\infty = 0$ i wszystkie rozwiązania (7) z dodatnim P_0 spełniają $P \rightarrow \infty$.

Wniosek 5. *Dla parametrów modelu oszacowanych w artykule nie da się osiągnąć wyleczenia za pomocą pojedynczego szczepienia.*

3.2. Model z impulsami

Wniosek 5 pokazuje, że trzeba podjąć leczenie w dłuższym czasie.

Założymy teraz, że $V_p = 0$ i rozważymy ciąg szczepień o dawce V_0 podawanych co Δt jednostek czasu.

Mamy w rezultacie równanie z impulsami opisujące zmienną V , które możemy rozwiązać na każdym przedziale $[n\Delta t, (n + 1)\Delta t]$, $n \in \mathbb{N}$.

Dokładniej, ponieważ

$$V(n\Delta t)^+ = V_0 \left(1 + e^{-\alpha\Delta t} + \dots + e^{-n\alpha\Delta t} \right),$$

gdzie $V(n\Delta t)^+$ oznacza poziom szczepionki tuż po kolejnym — $(n + 1)$ — szczepieniu, przy czym pierwsza dawka podawana jest w momencie $t = 0$, to dla $t \in (n\Delta t, (n + 1)\Delta t)$ dostajemy

$$V(t) = V_0 \frac{1 - e^{-(n+1)\alpha\Delta t}}{1 - e^{-\alpha\Delta t}} e^{-\alpha(t-n\Delta t)}, \quad \alpha = k_l n_V.$$

Stąd otrzymujemy zbieżność V do funkcji okresowej przy $t \rightarrow \infty$, tzn.

$$V(t) \rightarrow V_0 \frac{e^{-\alpha\Delta t \left(\frac{t}{\Delta t} - \left[\frac{t}{\Delta t} \right] \right)}}{1 - e^{-\alpha\Delta t}} =: V^\infty(t), \quad (9)$$

gdzie $s - [s]$ oznacza część ułamkową liczby $s = \frac{t}{\Delta t}$.

Widzimy, że $V(t) < V^\infty(t)$ dla $t > 0$.

Znając asymptotyczną dynamikę zmiennej V możemy zbadać zachowanie kolejnych zmiennych.

Dla zmiennej D_m asymptotycznie dostajemy

$$\dot{D}_m(t) = k_l V^\infty(t) - k_m D_m,$$

skąd dla okresowej funkcji V^∞ otrzymujemy w granicy

$$D_m^\infty(t) = \frac{k_l V_0 \left((1 - e^{-k_m}) e^{-\alpha(t-[t])} - (1 - e^{-\alpha}) e^{-k_m(t-[t])} \right)}{(1 - e^{-\alpha})(1 - e^{-k_m})(k_m - \alpha)}$$

z $\Delta t = 1$ dla uproszczenia zapisu.

Podobnie zmienne $D_C(t)$, $D_R(t)$ i $R(t)$ dążą do funkcji okresowych o okresie 1, gdyż każdą z nich można wyrazić jako kombinację funkcji wykładniczych od $t - [t]$.

Stąd równanie na C przyjmuje postać

$$\dot{C} = F(t) - G(t)C,$$

gdzie F i G są okresowe o okresie 1.

Dla $C_0 = 0$ rozwiązanie wyraża się za pomocą całki

$$C(t) = \int_0^t F(s) e^{-\int_s^t G(u) du} ds,$$

przy czym w granicy znów dostajemy funkcję okresową.

Ostatecznie mamy do zbadania równanie

$$\dot{x} = x \left(r - \frac{H(t)}{1+x} \right), \quad (10)$$

gdzie $x = \frac{P}{h_P}$, a $H(t) = a_P C(t)$ jest gładką funkcją okresową o okresie 1.

Można pokazać, że dynamika rozwiązań równania (10) zależy od wartości średniej funkcji H .

Niech $H_A = \int_0^1 H(s)ds$.

Twierdzenie 6. *Jeśli $r > H_A$, to $x \rightarrow \infty$ dla dowolnego $x_0 > 0$, a jeśli $r < H_A$, to istnieje $x^* > 0$, takie że*

- dla $0 < x_0 < x^*$ zachodzi $x(t) \rightarrow 0$ przy $t \rightarrow \infty$;
- dla $x_0 > x^*$ zachodzi $x(t) \rightarrow \infty$ przy $t \rightarrow \infty$;
- dla $x_0 = x^*$ rozwiązanie jest okresowe.

Dowód:

Założmy, że $r > H_A$. Weźmy $t \in [0, 1)$ i dowolne $n \in \mathbb{N}$. Mamy

$$\int_{x(t+n)}^{x(t+n+1)} \frac{dx}{x} = \int_{t+n}^{t+n+1} \left(r - \frac{H(s)}{1+x(s)} ds \right),$$

skąd

$$x(t+n+1) = x(t+n) e^{r - \int_{t+n}^{t+n+1} \frac{H(s)}{1+x(s)} ds} > x(t+n) e^{\int_0^1 H(s) ds} \quad (11)$$

z dodatniości x .

Wobec tego dla dowolnych $t \in [0, 1)$ i $n \in \mathbb{N}$ dostajemy

$$x(t+n+1) > q \cdot x(t+n), \quad \text{gdzie } q = e^{r-H_A} > 1.$$

Dla ustalonego $t \in [0, 1)$ rozważamy ciąg $(x(t+n))_{n \in \mathbb{N}}$ — rosnący co najmniej jak ciąg geometryczny o ilorazie $q > 1$.

Stąd już wynika, że $x(t) \rightarrow \infty$ przy $t \rightarrow \infty$.

Założmy teraz, że $r < H_A$.

Zauważmy najpierw, że jeśli x_0 jest dostatecznie małe, to $x(1) < x_0$, a gdy x_0 jest duże, to $x(1) > x_0$.

Rzeczywiście, dla $t \in [0, 1]$ mamy

$$x_0 e^{-H_A} < x(t) < x_0 e^{rt} \quad \text{i} \quad x(n) e^{-H_A} < x(t+n) < x(n) e^{rt}, \quad (12)$$

niezależnie od $x_0 > 0$, $n \in \mathbb{N}$ i innych parametrów modelu.

Chcemy mieć $x(1) < x_0$, więc

$$r - \int_0^1 \frac{H(s)}{1+x(s)} ds < 0.$$

Widzimy, że

$$r - \int_0^1 \frac{H(s)}{1+x(s)} ds < r - \frac{H_A}{1+x_0 e^r} < 0 \quad \text{dla } x_0 < \left(\frac{H_A}{r} - 1\right) e^{-r}.$$

Z drugiej strony, jeśli ma być $x(1) > x_0$, to powinna zachodzić nierówność przeciwna.

$$r - \int_0^1 \frac{H(s)}{1+x(s)} ds > r - \frac{H_A}{1+x_0 e^{-H_A}} > 0 \quad \text{dla } x_0 > \left(\frac{H_A}{r} - 1\right) e^{H_A}.$$

Nierówności (12) implikują:

- $x(n+1) < x(n)$ dla małych x_0 ,
- $x(n+1) > x(n)$ dla dużych x_0 .

Ponadto ciąg $(x(n))_{n \in \mathbb{N}}$ rośnie/maleje szybciej/wolniej niż ciąg geometryczny o ilorazie większym/mniejszym od 1.

Stąd $x(n) \rightarrow 0$ dla małych x_0 i $x(n) \rightarrow \infty$ dla dużych x_0 .

Zauważmy, że dla dowolnych $t \in [0, 1)$ i $n \in \mathbb{N}$ zachodzi

$$x(t+n) = x(n) \exp \left(rt - \int_n^{t+n} \frac{H(s)}{1+x(s)} ds \right),$$

a ponieważ

$$\int_n^{t+n} \frac{H(s)}{1+x(s)} ds \in [0, H_A],$$

to

$$x(n) \rightarrow 0 \Rightarrow x(t+n) \rightarrow 0, \quad x(n) \rightarrow \infty \Rightarrow x(t+n) \rightarrow \infty.$$

Co więcej, wystarczy aby $x(1) > x_0$ lub $x(1) < x_0$, aby dostać ciąg $x(n)$ odpowiednio rosnący lub malejący.

Ciągła zależność od warunków początkowych implikuje, że istnieje x^* , takie że $x(1) = x^*$, więc mamy wtedy rozwiązanie okresowe.



**Powyższy dowód został zaproponowany
przez Marka Bodnara**

4. Warunki skutecznego/nieskutecznego leczenia

Zajmiemy się teraz ponownie funkcją (9), gdyż chcemy powiązać dawkę pojedynczego szczepienia V_0 z częstotliwością szczepień.

Dla dowolnego $\varepsilon > 0$ istnieje \bar{t} , takie że dla $t > \bar{t}$ mamy

$$V \in \left[V_0 \frac{e^{-\alpha\Delta t}}{1 - e^{-\alpha\Delta t}} - \varepsilon, V_0 \frac{1}{1 - e^{-\alpha\Delta t}} \right] =: [V_{\min}, V_{\max}].$$

Stąd dla dostatecznie dużych t dostajemy

$$D_m \in \left[\frac{k_l}{k_m} V_{\min}, \frac{k_l}{k_m} V_{\max} \right] =: [D_m^{\min}, D_m^{\max}],$$

$$D_C \in \left[\frac{\alpha_l k_l}{k_{CR}} D_m^{\min}, \frac{\alpha_l k_l}{k_{CR}} D_m^{\max} \right] =: [D_C^{\min}, D_C^{\max}],$$

$$D_R \in \left[\frac{k_{CR}}{\mu_D} D_C^{\min}, \frac{k_{CR}}{\mu_D} D_C^{\max} \right] =: [D_R^{\min}, D_R^{\max}],$$

$$R \in \left[\frac{a_R}{\mu_R} D_R^{\min}, \frac{a_R}{\mu_R} D_R^{\max} \right] =: [R_{\min}, R_{\max}].$$

Dalej dla dostatecznie dużych t zachodzi

$$\dot{C} \geq a_C D_C^{\min} - (\mu_C + k_R R_{\max}) C \quad \Rightarrow \quad C \geq \frac{a_C D_C^{\min}}{\mu_C + k_R R_{\max}} =: C_{\min}$$

oraz

$$\dot{C} \leq a_C D_C^{\max} - (\mu_C + k_R R_{\min}) C \quad \Rightarrow \quad C \leq \frac{a_C D_C^{\max}}{\mu_C + k_R R_{\min}} =: C_{\max}$$

Ostatecznie dynamika P opisana jest nierównościami

$$rP - a_P \frac{h_P C_{\max} P}{h_P + P} \leq \dot{P} \leq rP - a_P \frac{h_P C_{\min} P}{h_P + P},$$

więc jeśli $C_{\min} > \frac{r}{a_P}$ i $P < \bar{P}_{\min} = h_P \left(\frac{a_P C_{\min}}{r} - 1 \right)$, to $P \rightarrow 0$ — mamy więc wyzdrowienie.

Ponieważ ε dowolny, to przechodząc do granicy $\varepsilon \rightarrow 0$ i licząc C_{\min} dostajemy

$$C_{\min} = \frac{a_C \alpha_l k_m \mu_R D_m^{\min}}{k_{CR} (\mu_C \mu_R + k_R a_R D_R^{\max})} =$$

$$\frac{a_C \alpha_l \mu_R \mu_D k_l^2 V_{\min}}{k_{CR} (k_m \mu_C \mu_R \mu_D + k_R a_R \alpha_l k_l^2 V_{\max})}.$$

Możemy teraz wyznaczyć V_0 wystarczającą do wyleczenia przy ustalonym odstępie Δt między szczepieniami.

Chcemy mieć

$$\frac{a_C \alpha_l \mu_R \mu_D k_l^2 \frac{V_0 e^{-\alpha \Delta t}}{1 - e^{-\alpha \Delta t}}}{k_{CR} \left(k_m \mu_C \mu_R \mu_D + k_R a_R \alpha_l k_l^2 \frac{V_0}{1 - e^{-\alpha \Delta t}} \right)} > \frac{r}{a_P},$$

czyli

$$V_0 \frac{k_l^2 \alpha_l}{1 - e^{-\alpha \Delta t}} \left(a_C \mu_R \mu_D a_P e^{-\alpha \Delta t} - r k_{CR} k_R a_R \right) > r k_m k_{CR} \mu_C \mu_R \mu_D.$$

Oznacza to, że aby osiągnąć wyleczenie musimy zachodzić

$$r < \frac{a_C \mu_R \mu_D a_P}{k_{CR} k_R a_R} =: r_{\max},$$

niezależnie od tego, ile dawek szczepienia podajemy.

Wniosek 7. *Jeśli*

$$r < r_{\max} \quad i \quad e^{-\alpha \Delta t} > \frac{r}{r_{\max}},$$

to

$$V_0 > \frac{rk_m k_{CR} \mu_C \mu_R \mu_D (1 - e^{-\alpha \Delta t})}{k_l^2 \alpha_l (a_C \mu_R \mu_D a_P e^{-\alpha \Delta t} - rk_{CR} k_R a_R)}$$

wystarczy, aby wyleczyć nowotwór o wielkości

$$P_0 < \bar{P}_{\min} = h_P \left(\frac{a_P C_{\min}}{r} - 1 \right).$$

Jeśli natomiast $P_0 > \bar{P}_{\max} = h_P \left(\frac{a_P C_{\max}}{r} - 1 \right)$ lub $C_{\max} < \frac{r}{a_P}$, to $P(t) \rightarrow \infty$ przy $t \rightarrow \infty$, zatem wyleczenie jest niemożliwe.

Na koniec zauważmy, że twierdzenie 6 może być użyte do lepszego oszacowania warunków wyleczenia, ale musimy w tym celu policzyć średnią wartość C dokładnie.



Dziękuję za uwagę!
