

Лаборатория теоретической физики им. Н.Н. Боголюбова,
Объединенный институт ядерных исследований

ДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ НА ПРИМЕРЕ ИММУННОГО ОТВЕТА

О.Г. Исаева

IX Зимняя школа в DIAS
Нелинейные явления в конденсированных средах

Введение



Биологическая кинетика изучает поведение во времени самых разнообразных процессов, имеющих место на разных уровнях организации живой материи:

- ▣ биохимические превращения в клетке (ферментативная реакция, генная регуляция);
- ▣ генерация электрического потенциала на клеточных мембранах;
- ▣ межклеточные взаимодействия;
- ▣ взаимодействия популяций живых организмов в биоценозах.

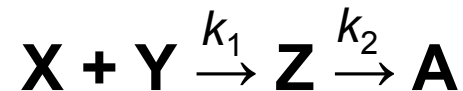
Общий вид кинетических уравнений

$$\frac{dx_1}{dt} = V_{\text{притока}}^1(x_1, \dots, x_n) - V_{\text{оттока}}^1(x_1, \dots, x_n),$$

.....

$$\frac{dx_n}{dt} = V_{\text{притока}}^n(x_1, \dots, x_n) - V_{\text{оттока}}^n(x_1, \dots, x_n).$$

Химические превращения:

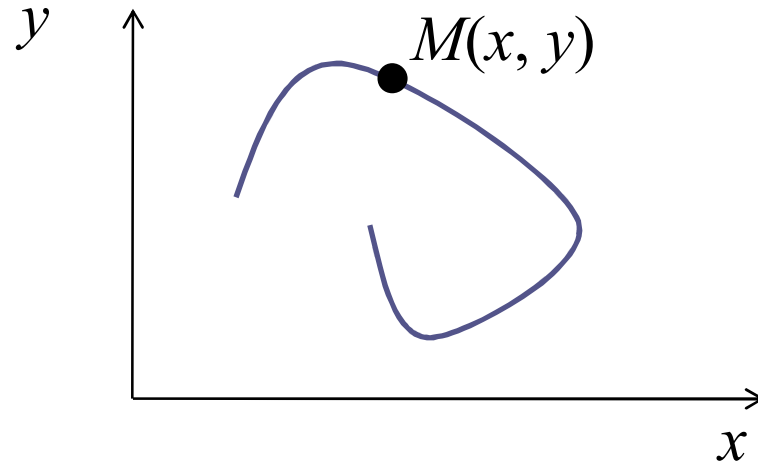


$$V_{\text{притока}}^z = k_1[X] \cdot [Y], \quad V_{\text{оттока}}^z = k_2[Z].$$

Качественный метод исследования (на примере системы двух уравнений)

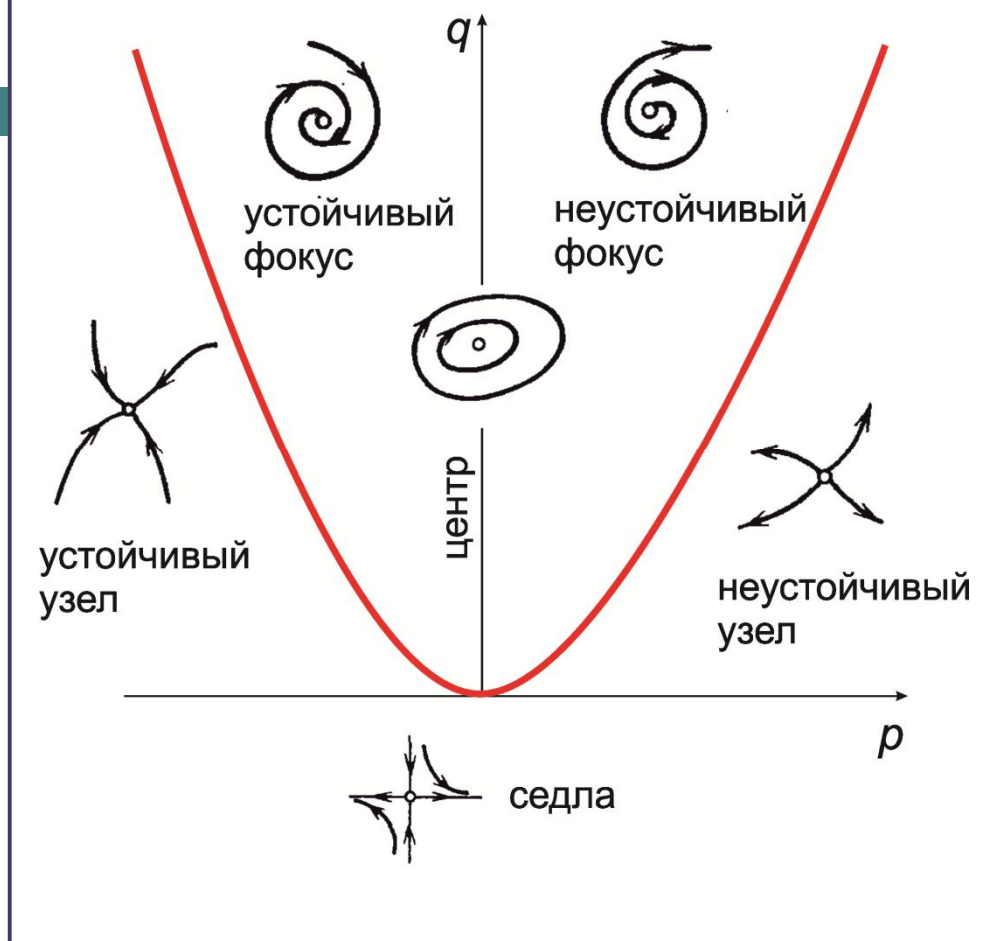
$$\frac{dx}{dt} = P(x, y),$$

$$\frac{dy}{dt} = Q(x, y).$$



$$\left. \begin{array}{l} P(x, y) = 0, \\ Q(x, y) = 0. \end{array} \right\} \Rightarrow (\bar{x}_i, \bar{y}_i) \text{ - стационарные точки системы}$$

Классификация особых точек



ИССЛЕДОВАНИЯ уравнений)

ионарных состояний

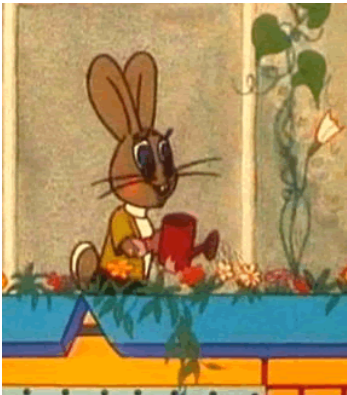
$$a_{12} = \frac{\partial P(x, y)}{\partial y} \Big|_{(\bar{x}, \bar{y})}, \quad \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix} e^{\lambda t}$$

$$a_{22} = \frac{\partial Q(x, y)}{\partial y} \Big|_{(\bar{x}, \bar{y})}$$

$$\begin{vmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda \end{vmatrix} = 0; \quad \lambda_{1,2} = p \pm \sqrt{p^2 - q}, \quad \text{где}$$

$$p = \frac{a_{11} + a_{22}}{2}, \quad q = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$$

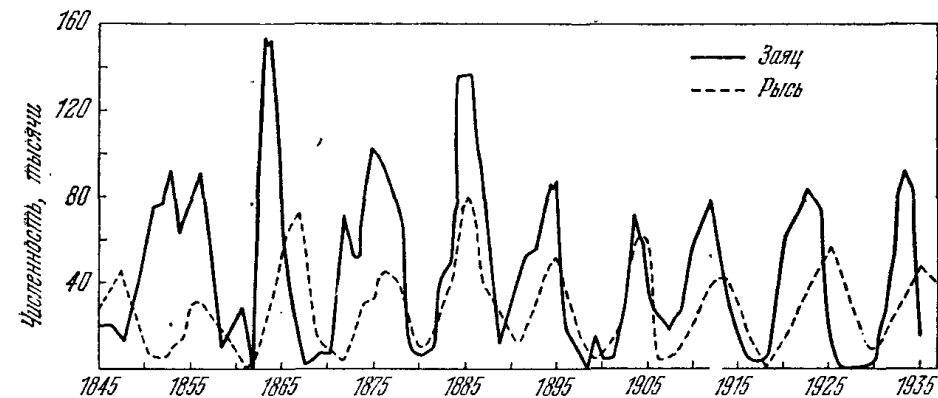
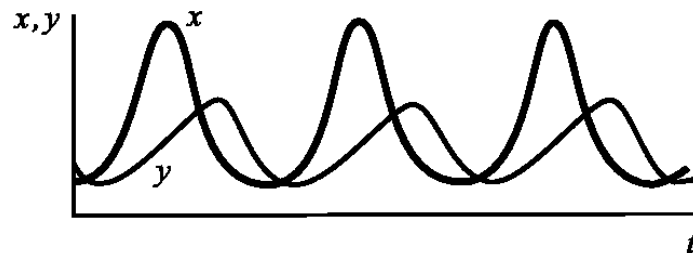
Модель «хищник-жертва» (система Вольтерра)



$$\frac{dX}{dt} = k_1 X - m_1 XY$$



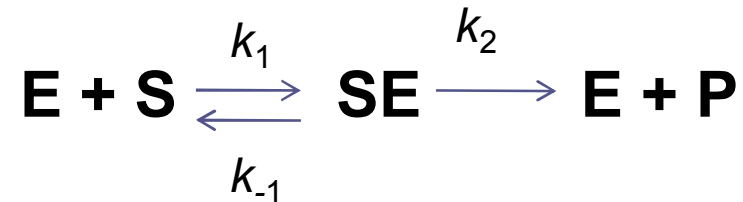
$$\frac{dY}{dt} = m_2 XY - k_2 Y$$



Численности зайца и рыси в Канаде
(по К. Вилли, В. Дельтье, 1974)

Кинетика ферментативных процессов (А.Б. Рубин. Теоретическая биофизика. 2Т.)

Уравнение Михаэлиса - Ментен



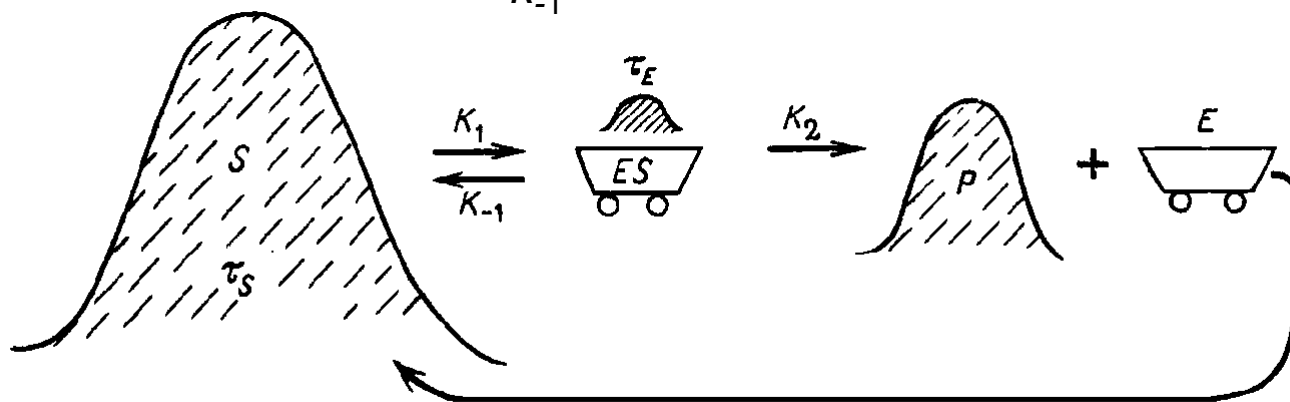
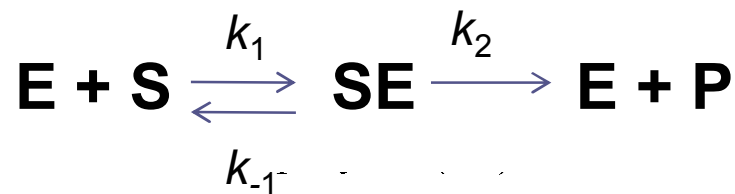
$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[S][E] + k_{-1}[ES];$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[S][E] + k_{-1}[ES] + k_2[ES];$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[S][E] - k_{-1}[ES] - k_2[ES];$$

$$[E] + [ES] = [E_0] = \text{const}$$

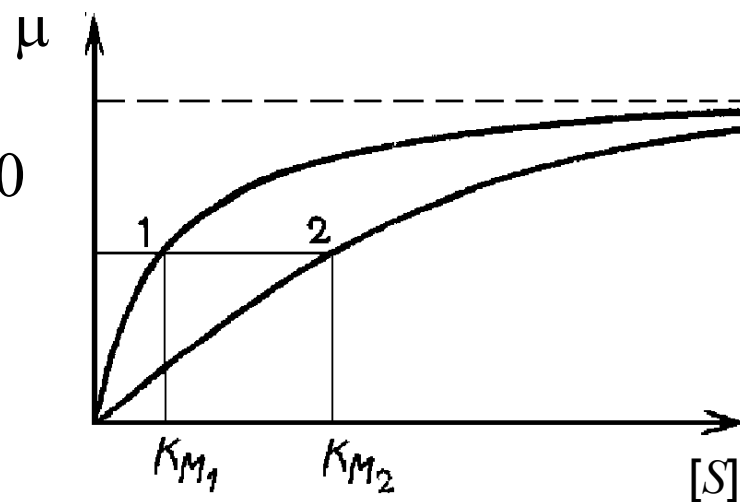
$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[ES];$$



$$\left. \begin{array}{l} \tau_S = [S_0]/k_2[E_0], [S_0] \gg [E_0] \\ \tau_E = 1/k_2 \end{array} \right\} \Rightarrow [ES] = \text{const}$$

$$k_1 [S]([E_0] - [ES]) - k_{-1}[ES] - k_2[ES] = 0$$

$$\mu = \frac{k_2[E_0][S]}{[S] + K_M}, \text{ где } K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$



Моделирование межклеточных взаимодействий

- **Иммунные реакции:**

- ▣ Специфический гуморальный иммунный ответ

Смирнова О.А., Степанова Н.В. // Вестник МГУ, сер. физика, астрон., 1971, №5, с. 520-526

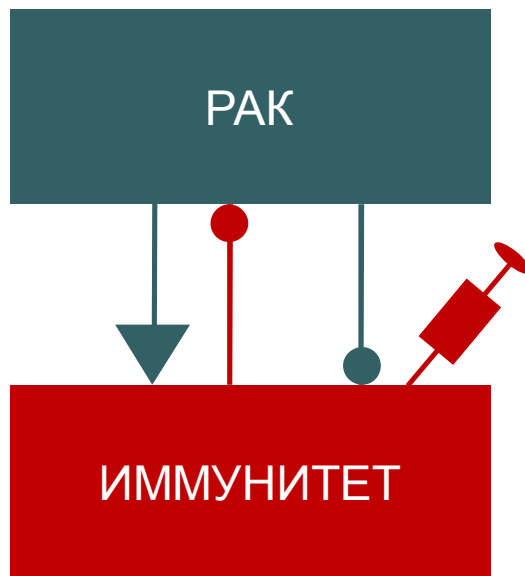
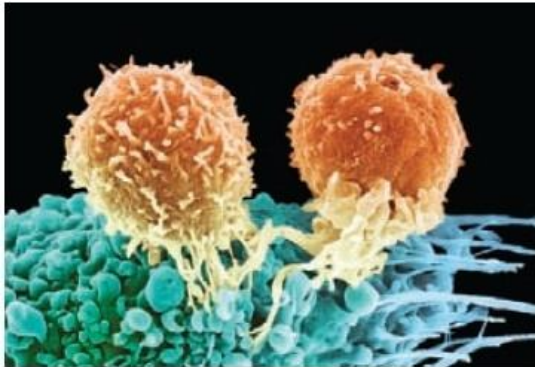
- ▣ Аутоиммунный ответ

Смирнова О.А., Степанова Н.В. // Биофизика, 1975, 20(6), с. 1095-1098.

Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. – М.: Наука, 1984. – 304 с.

- ▣ Противораковый иммунный ответ

Проблема противоракового иммунного ответа



- Раковые клетки вызывают иммунный ответ.
- Известны механизмы подавления иммунной реакции на опухолевые клетки.
- Злокачественный рост способствует ослаблению общего состояния иммунной системы.

□ Радиотерапия и химиотерапия приводят к нарушению работы иммунной системы.

□ **Иммунотерапия как способ лечения рака**

1. Модификаторы иммунного ответа (ИЛ-2, ИФН- α , ФНО- α)
M. Sznol and T. Davis // The Cancer Handbook, Chapter 87. Nature publishing group, (2003), P. 1371—1379.
2. Вакцинная терапия
Jr.C.L. Slingluff et al. // J. Clin. Oncol, 22(22) (2004), P. 4474—4485
3. Моноклональные антитела
J.Li et al. // Clin. Cancer Res, 11(6) (2005), P. 2195—2204.

Динамические модели противоракового иммунного ответа

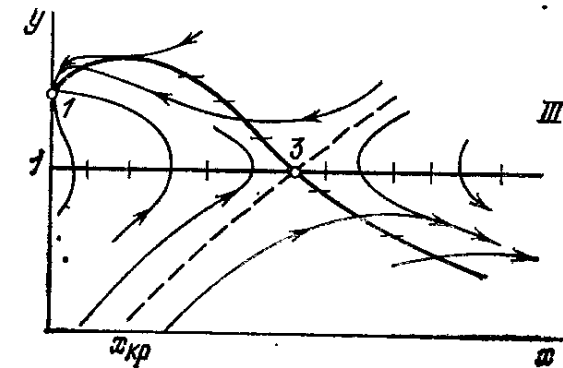
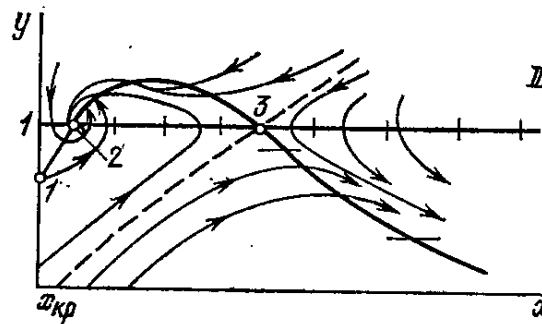
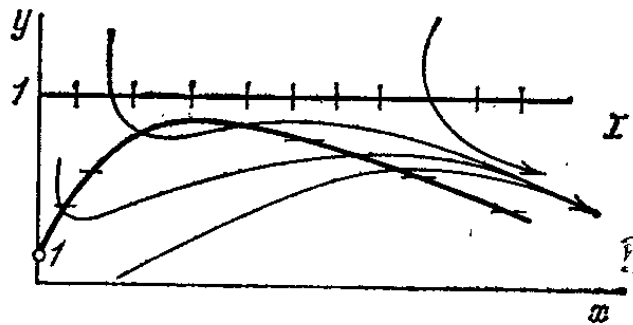
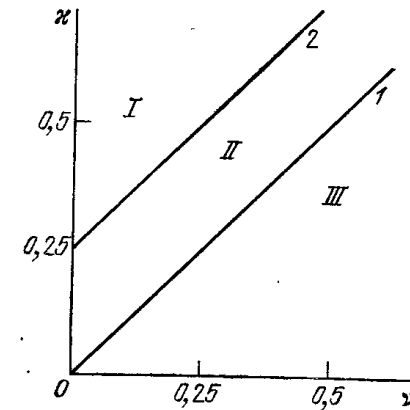
- Степанова Н.В. Динамика иммунной реакции при развитии злокачественной опухоли. // Биофизика, т. 24, №5, (1979), С. 890

$$dx/dt = (1-y)x,$$

$$dy/dt = \mu[(x-x^2-\kappa)y + \nu]$$

$$x_1 = 0, \quad y_1 = \nu\kappa^{-1},$$

$$x_{2,3} = 0,5 \pm \sqrt{0,25 - (\kappa - \nu)}, \quad y_{2,3} = 1$$

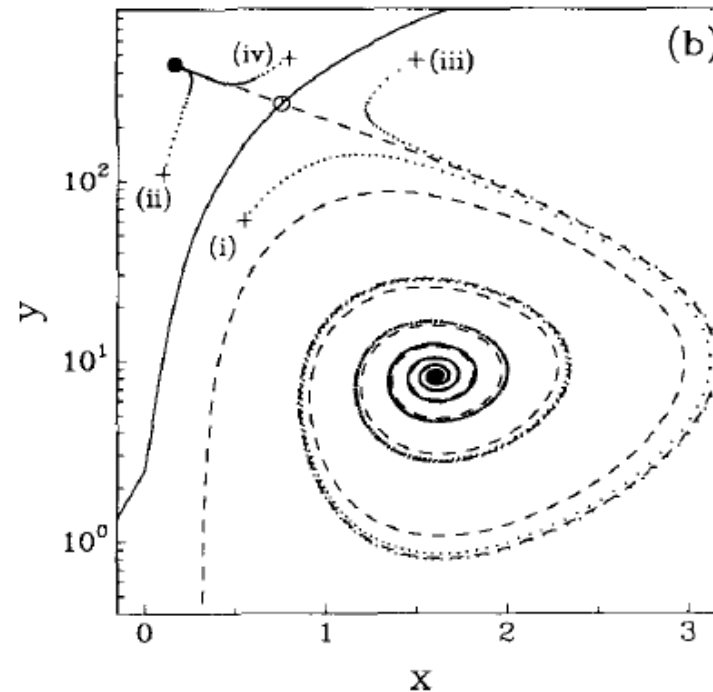
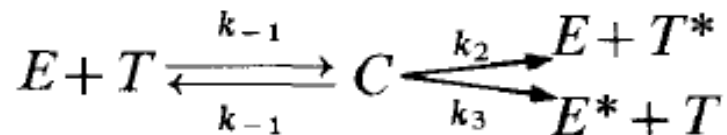


Динамические модели противоракового иммунного ответа


- Kuznetsov V.A., Makalkin I.A., Taylor M.A., and Perelson A.S., Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 56(2), 1994, pp. 295—321

$$\frac{dx}{d\tau} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x,$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \alpha y(1 - \beta y) - xy,$$



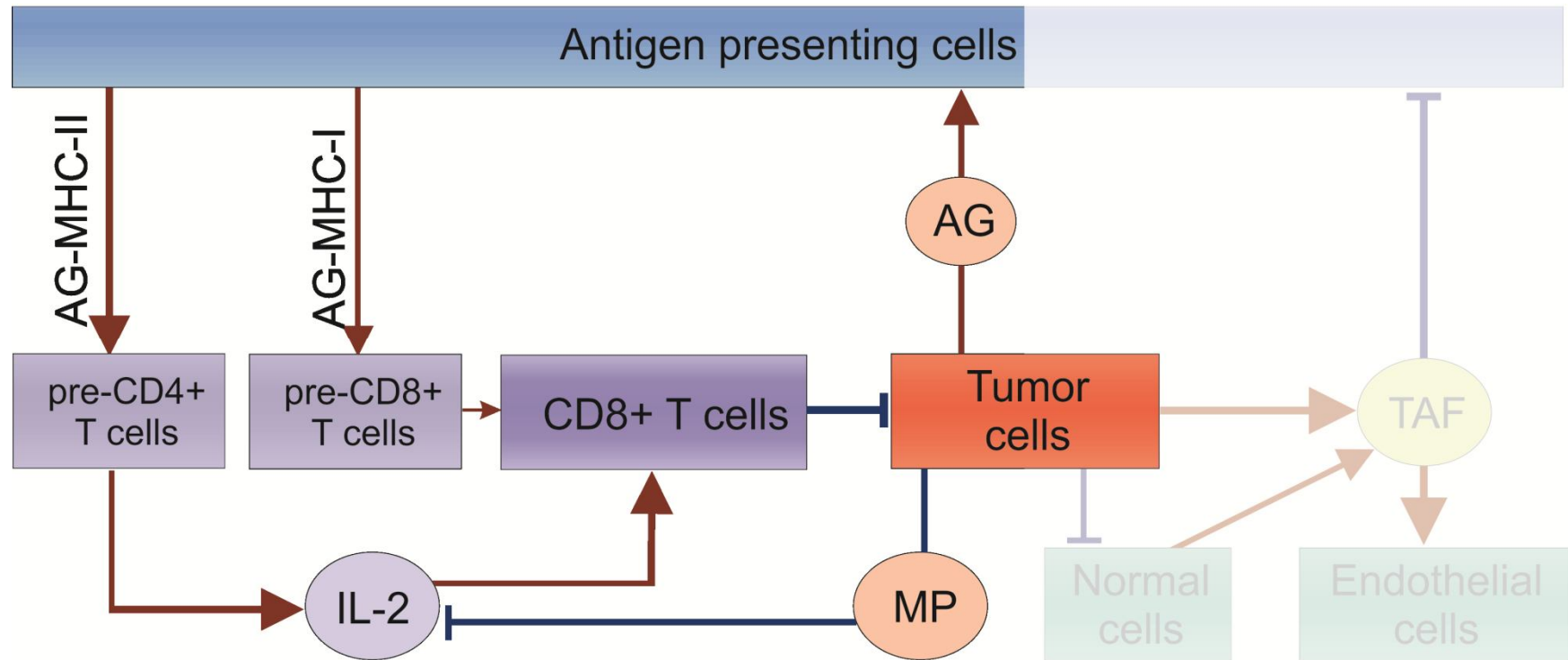
Динамические модели противоракового иммунного ответа



- Kirschner D. and Panetta J.C., Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction, *J. of Mathematical Biology* 37 (1998), pp. 235—252.
- Arciero J.C., Kirschner D.E. and Jackson T.L. A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment. *Disc. Cont. Dyn. Syst-B.* 2004. 4. P. 39—58.
- de Pillis L.G., Gu W. and Radunskaya A.E., Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, *J. of Theoretical Biology.* 238(4) (2006), pp. 841-862.

Схема специфического иммунного ответа на злокачественный рост

Cellular immune response



Tumor induced angiogenesis

H. Wagner et al. // Immunoll. Rev., 51 (1980), pp. 215—255

I. Roitt et al., Immunology . Mosby, London, 480pp., 2001

Hahnfeldt, P., Panigraphy, D., Folkman, J., Hlatky L. //

Cancer Res., 59, 4770—4775 (1999)

Модель (O.G. Isaeva and V.A. Osipov // Computational and Mathematical Methods in Medicine. V. 10, № 3, P. 185 – 201, 2009)

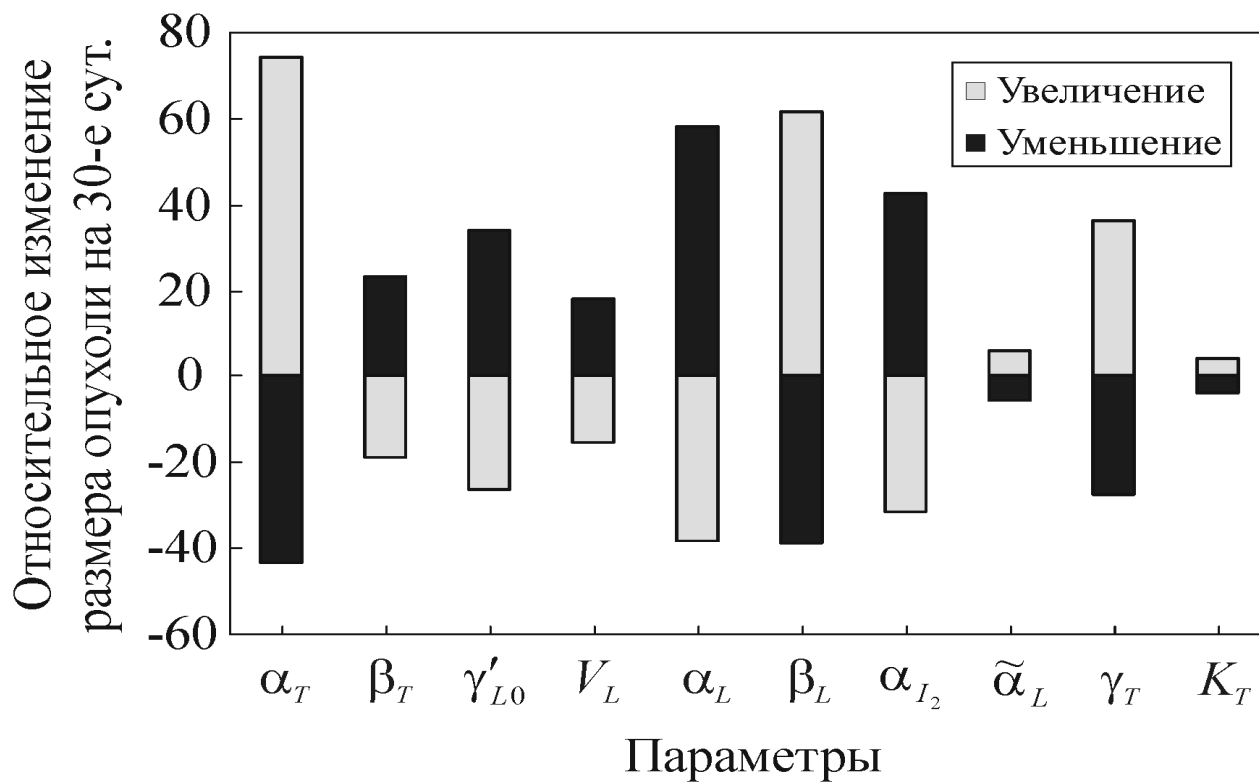
$$\frac{dT}{dt} = -\alpha_T T$$

$$\frac{dL}{dt} = V_L +$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{\alpha_{I_2}}{(T +$$

β_T

Анализ чувствительности



Анализ системы

Безразмерные переменные и коэффициенты

$$T' = T/T_0, L' = L/L_0, I_2' = I_2/I_{20}, t' = ft.$$

$$\frac{dT'}{dt} = -h_1 T' \ln \frac{h_2 T'}{h_1} - h_3 T' L'$$

$$\frac{dL'}{dt} = h_4 + h_5 L' I_2' - L'$$

$$\frac{dI_2'}{dt} = \frac{h_6 T'}{(T' + h_9)} - h_7 L' I_2' - h_8 T' I_2'$$

$$h_1 = \alpha_T / \beta_L, h_2 = \beta_T T_0 / \beta_L, h_3 = \gamma'_{L0} L_0 / \beta_L, h_4 = V_L / \beta_L L_0, h_5 = \alpha_L I_{20} / \beta_L, \\ h_6 = \alpha_{I_2} / \beta_L I_{20}, h_7 = \tilde{\alpha}_L L_0 / \beta_L, h_8 = \gamma_T T_0 / \beta_L, h_9 = K_T / T_0.$$

Анализ системы

Фазовая плоскость TL

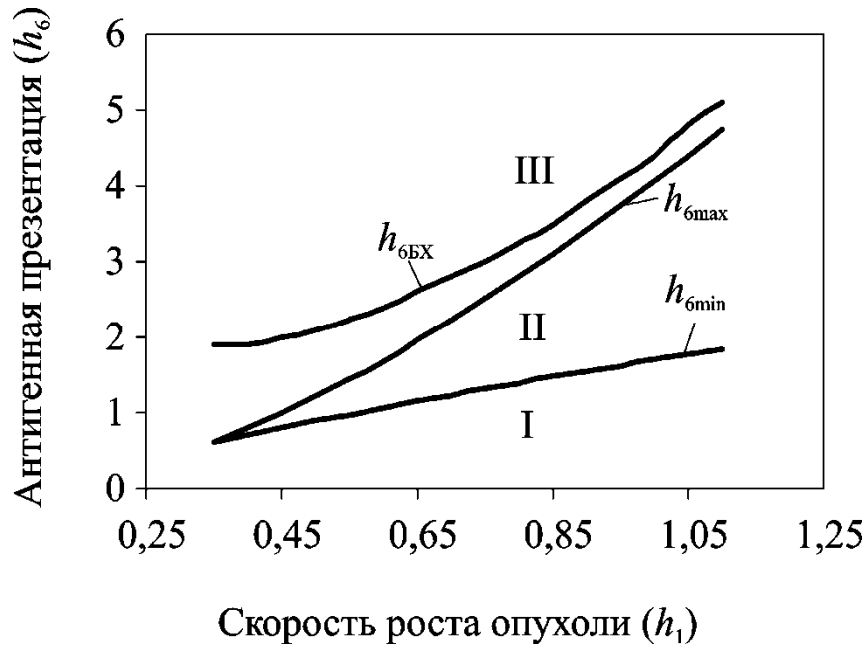
Уравнение $\frac{dL'}{dt} = 0$

$$(h_4 - L')(h_7 L' + h_8 T')(T' + h_9) + h_5 h_6 T' L' = 0$$

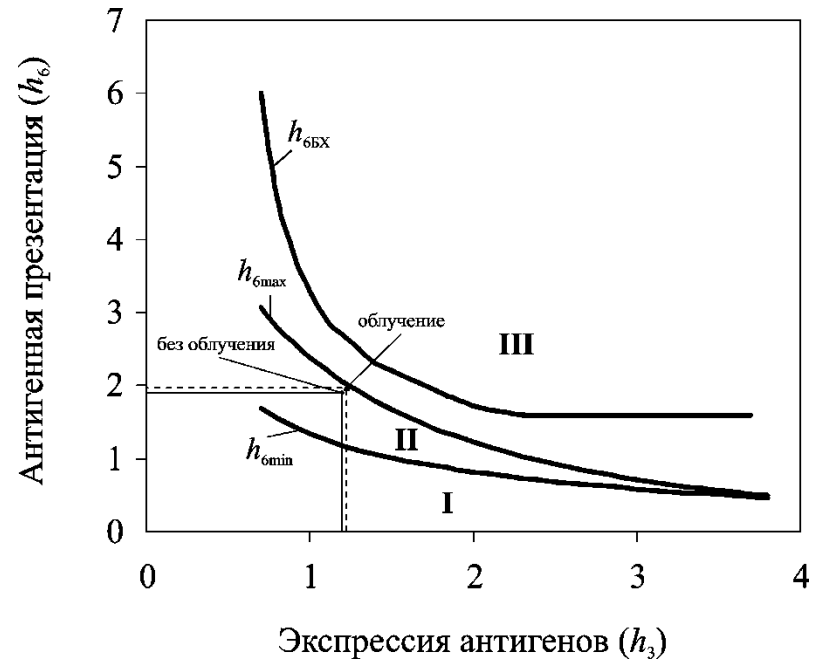
Уравнения $\frac{dT'}{dt} = 0$

$$L' = -\frac{h_1}{h_3} \ln \frac{h_2 T'}{h_1}, \quad T' = 0$$

Бифуркационные диаграммы

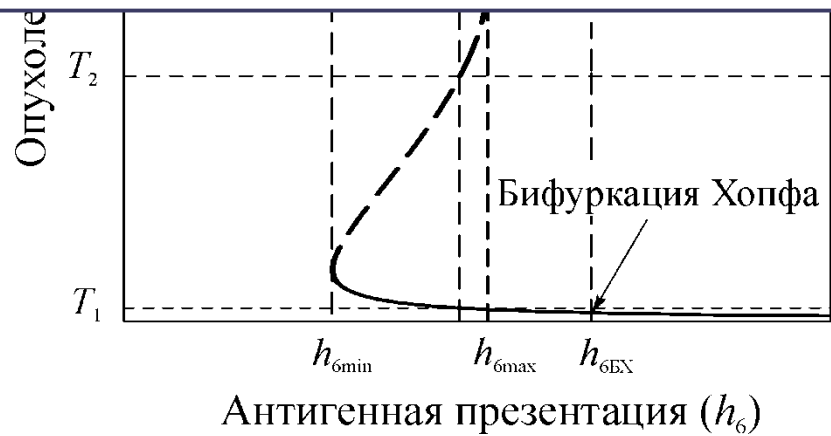


Зависимость $h_{6\min}$, $h_{6\max}$ и $h_{6\text{БХ}}$ от h_1

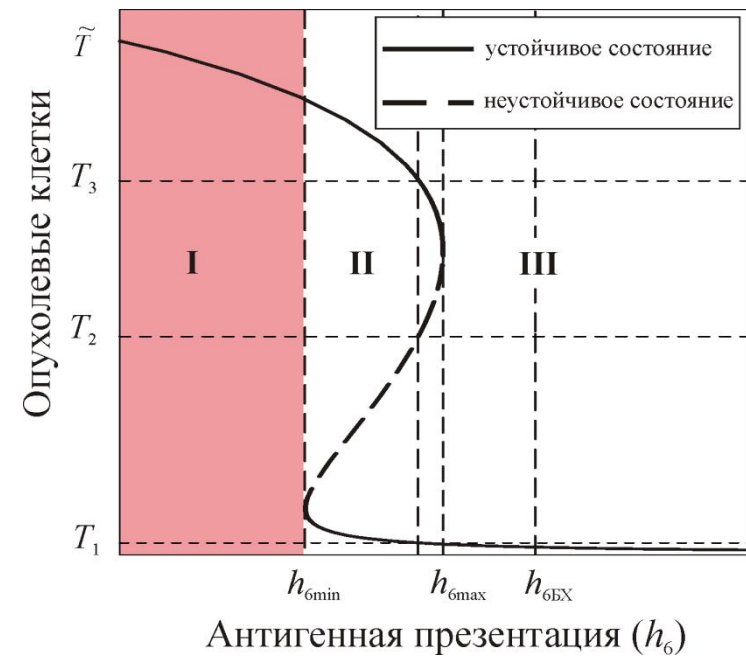
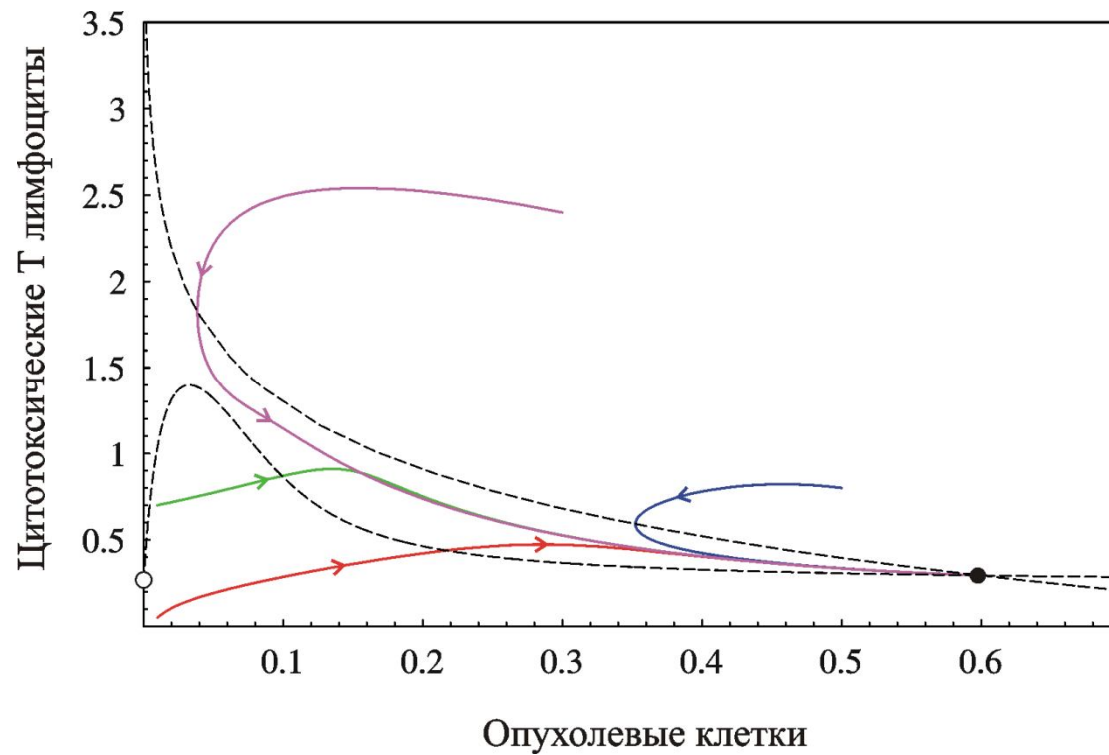


Зависимость $h_{6\min}$, $h_{6\max}$ и $h_{6\text{БХ}}$ от h_3

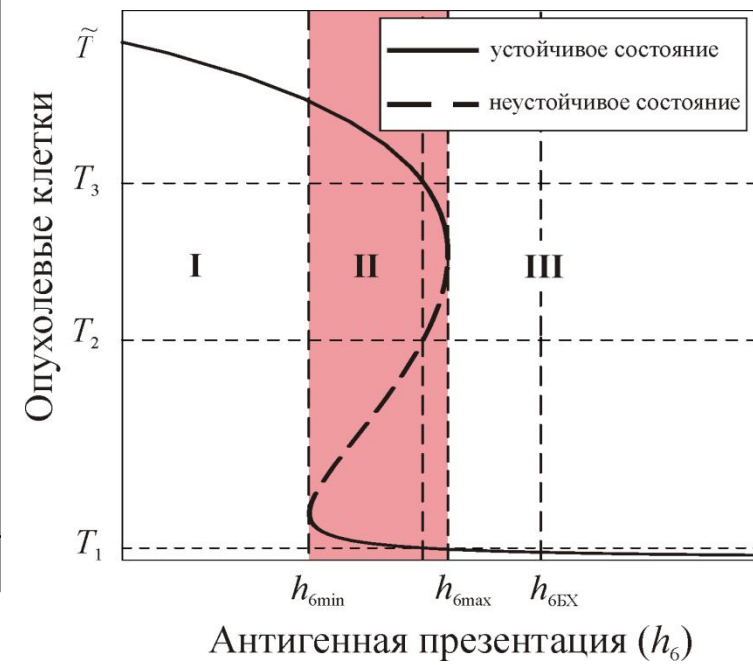
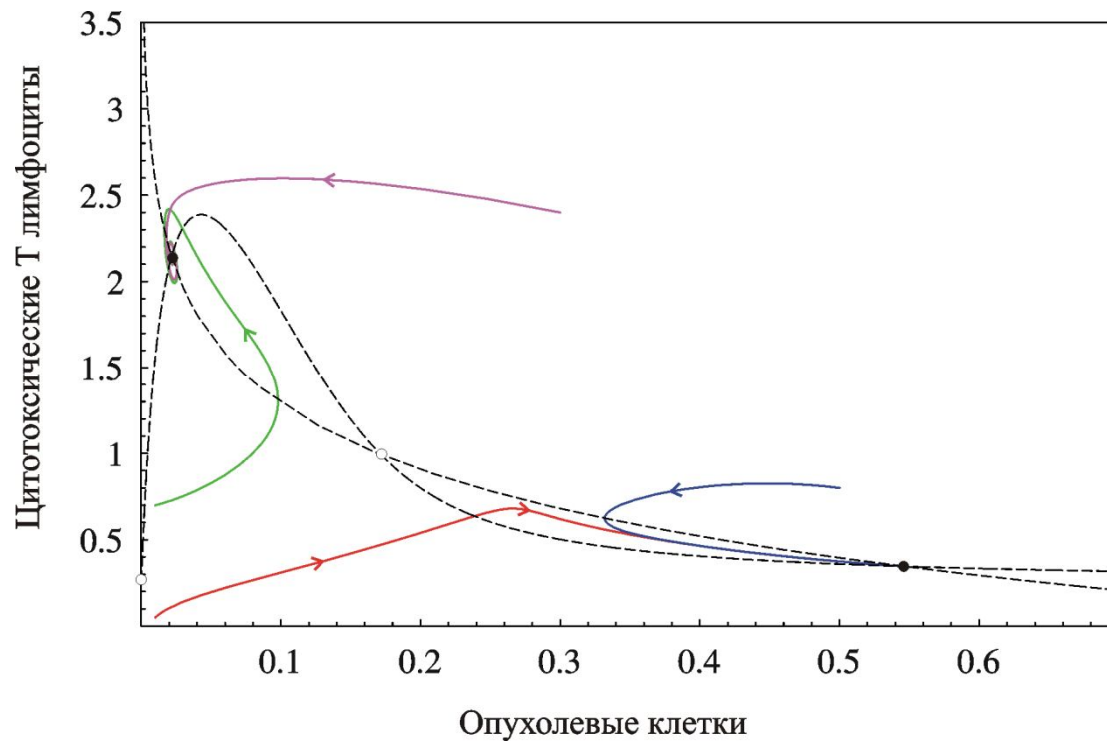
$$\tilde{T} = \frac{n_1}{h_2} \exp\left(-\frac{n_3 n_4}{h_1}\right)$$



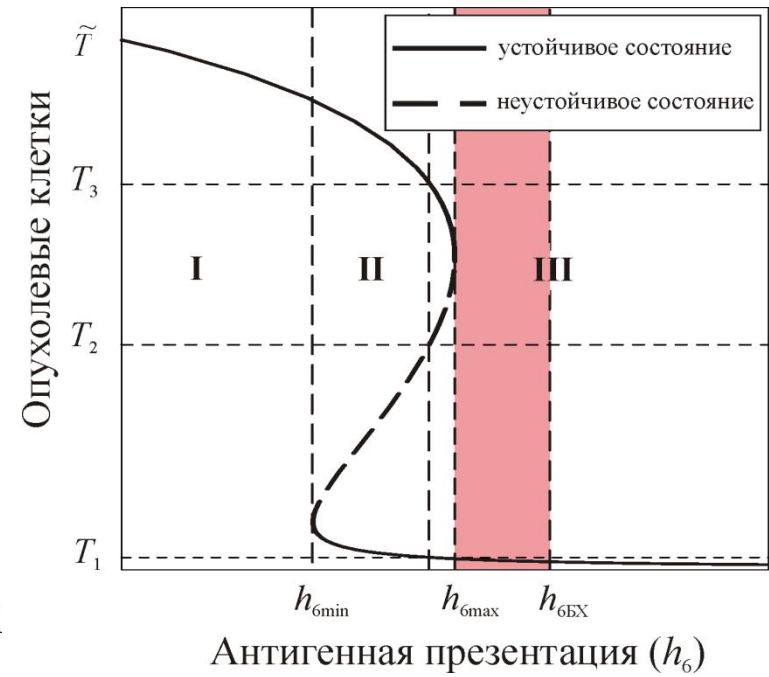
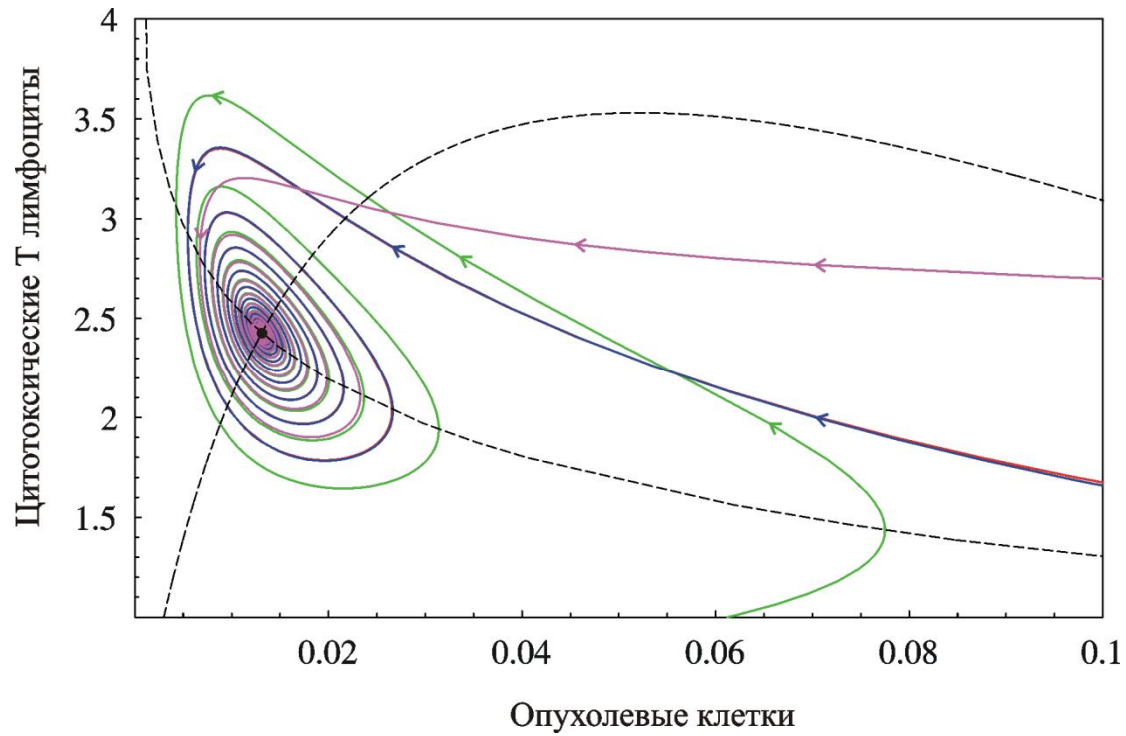
Фазовые траектории



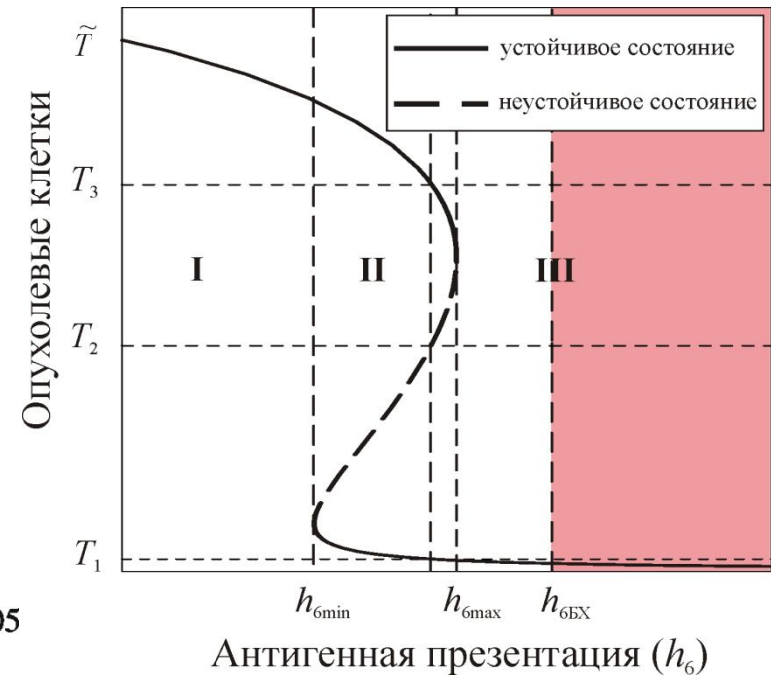
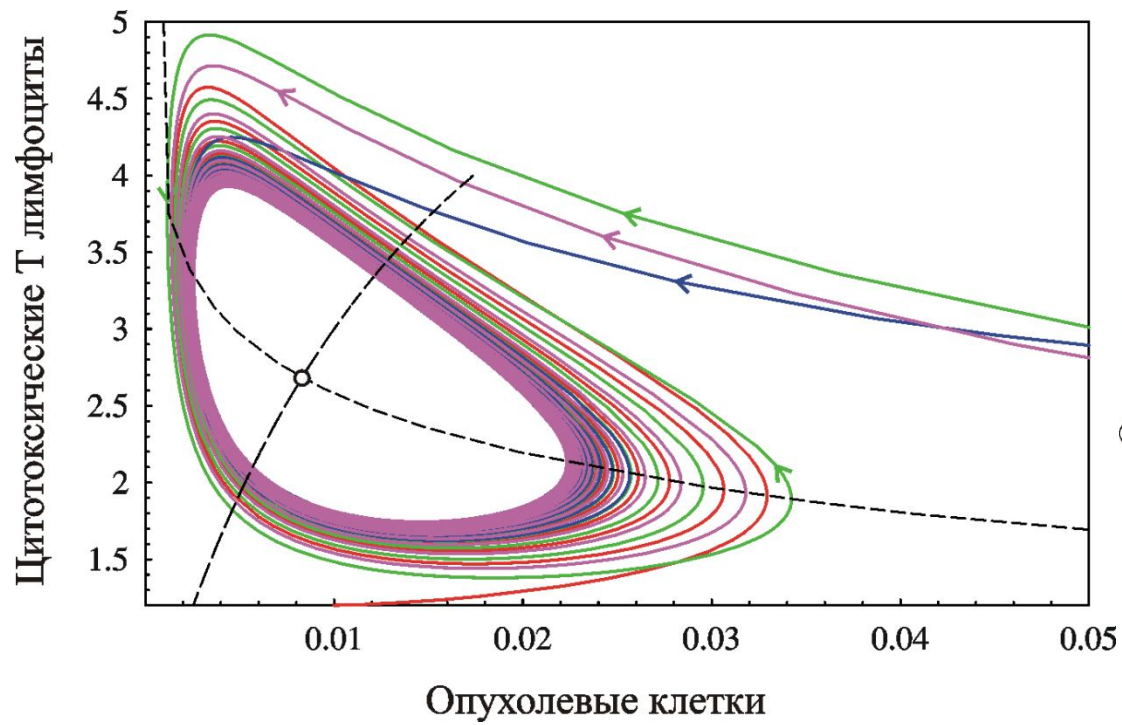
Фазовые траектории



Фазовые траектории

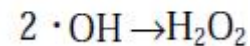
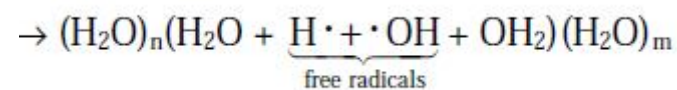
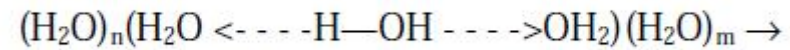
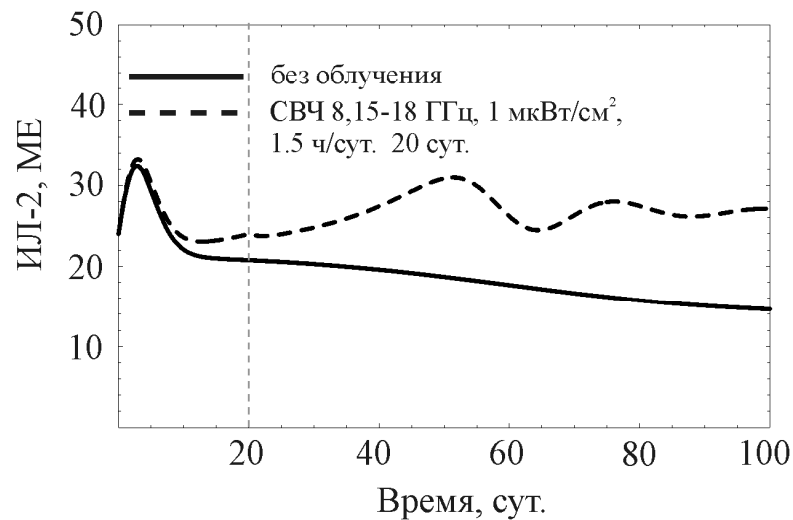
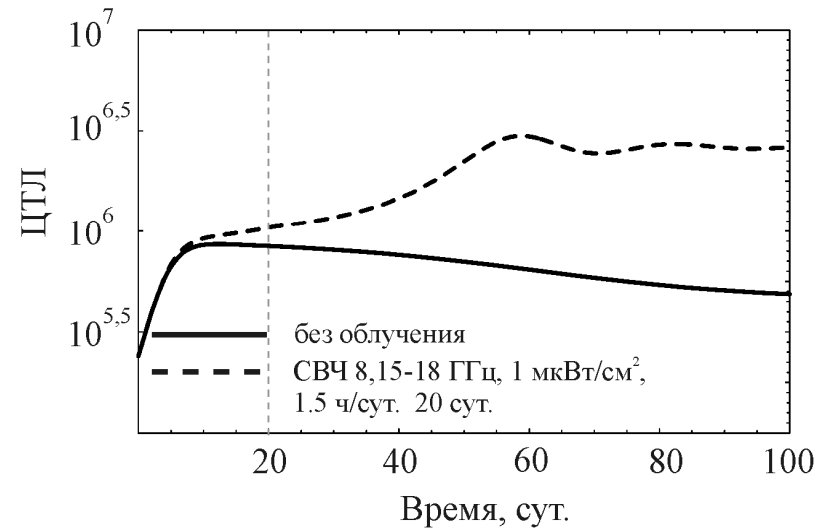
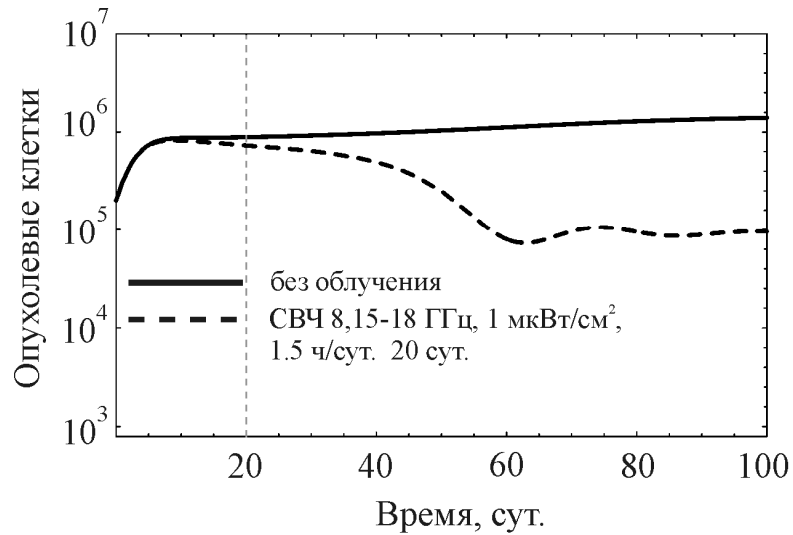


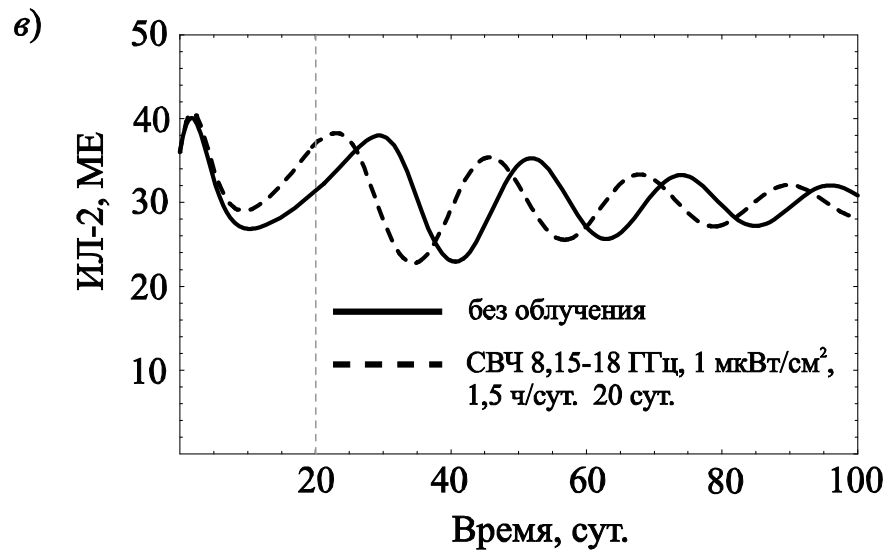
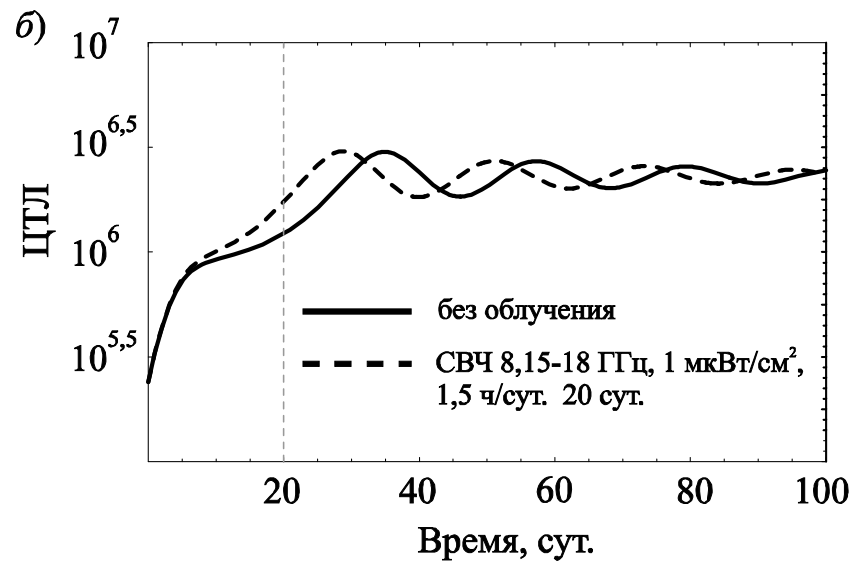
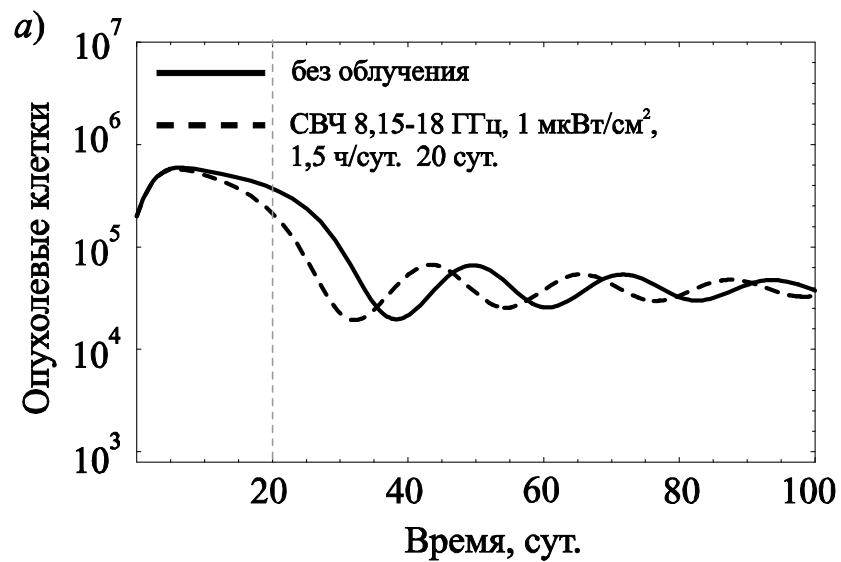
Фазовые траектории




Эффекты слабого СВЧ ЭМИ

(O.G. Isaeva and V.A. Osipov // Computational and Mathematical Methods in Medicine. V. 10, № 3, P. 185 – 201, 2009)





Эксперименты по влиянию неионизирующего излучения на иммунный ответ



Иммуномодулирующее действие высокочастотных электромагнитных излучений нетепловых интенсивностей

N.N. Kositsky. A review of work by Russian and Ukrainian researchers. No Place To Hide, 3(1) (2001) www.emfacts.com/ussr_review.pdf

О.В. Глушкова и др. // Биофизика, 48(2) (2003), С. 281-288

Эффекты химио- и иммунотерапии

(O.G. Isaeva and V.A. Osipov // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, V. 10, №4, P. 253-272, 2009)

$$\frac{dT}{dt} = -\alpha_T T \ln \frac{\beta_T T}{\alpha_T} - \gamma'_T (2 - e^{-I/I_0}) TL - M_T (2 - e^{-I_2/I_{20}}) (1 - e^{-C}) T$$

$$\frac{dL}{dt} = V_L + \alpha_L LI_2 - \beta_L L - M_L (2 - e^{-I_2/I_{20}}) (1 - e^{-C}) L$$

Цитотоксический эффект
химиотерапевтического
препарата

$$\frac{dI_2}{dt} = V_{I_2}(t) + \frac{\alpha_{I_2} T}{T + K_T} - \tilde{\alpha}_L LI_2 - \gamma_T TI_2$$

$$\frac{dC}{dt} = V_C(t) - \beta_C C \quad \text{- химиотерапевтический препарат}$$

$$\frac{dI}{dt} = V_I(t) - \beta_I I \quad \text{- терапия интерфероном-}\alpha$$

de Pillis L.G. et al. // *J. of Theoretical Biology*. 238(4) (2006), pp. 841-862
S.N. Gardner // *Cancer Res.*, 60 (2000), pp. 1417—1425.

Эффекты химио- и иммунотерапии

	P1		P2				P3			
	t_0	ΔT	t_0	ΔT	t_0	ΔT	t_0	ΔT	t_0	ΔT
Химиотерапия	6	↑ 13.4	3	↑ 11.4	6	↑ 20	3	↑ 0.1	6	↓ 0.43
ИЛ-2		↓ 0.34		↑ 7.5		↑ 21		↓ 0.82		↓ 0.92
ИЛ-2 и ИФН-α		↓ 0.42		↑ 3.9		↑ 10		↓ 0.95		↓ 0.93
Химио/иммуно		↑ 9.92		↑ 9.3		↑ 23.9		↓ 0.68		↓ 0.88
Иммуно/химио		↑ 12.8		↑ 10.2		↑ 24.3		↓ 0.48		↓ 0.88
Химио и иммуно		↑ 10.9		↑ 9.5		↑ 24		↓ 0.63		↓ 0.88
Вакцинация без 10 дневного запаздывания		↓ 0.25		↑ 8.92		↑ 18.7		↓ 0.91		↓ 0.91

$\Delta T = (T(t_0) - T(0))/T(0)$ – относительное изменение размера опухолевой популяции

t_0 - период времени после начала лечения, недели

Химиотерапия. Сочетание с иммунотерапией (ИЛ-2 и ИФН-α)

S.S. Legha et al. // *Annals of oncology*, 7 (1996), P. 827—835.

Treatment program	Response by sequence				Overall response			
	CR (%)	PR (%)	MR (%)	PD (%)	CR (%)	PR (%)	MR (%)	PD (%)
CVD alone (n = 50)	-	-	-	-	2 (4)	18 (36)	4 (8)	26 (52)
Alternating biochemotherapy								
BIO first (n = 21)		5 (24)	1 (5)	15 (71)	2* (5)	11 (28)	10 (26)	16 (41)
CVD first (n = 18)		2 (11)	4 (22)	12 (67)				
Sequential biochemotherapy								
CVD/Bio (n = 32)	11 (34)	11 (34)	4 (13)	6 (19)	14 (23)	23 (37)	11 (18)	14 (22)
Bio/CVD (n = 30)	3 (10)	12 (40)	7 (23)	8 (27)				

* 1 progressive on Bio, CR with CVD and 1 PR with Bio, CR with CVD.

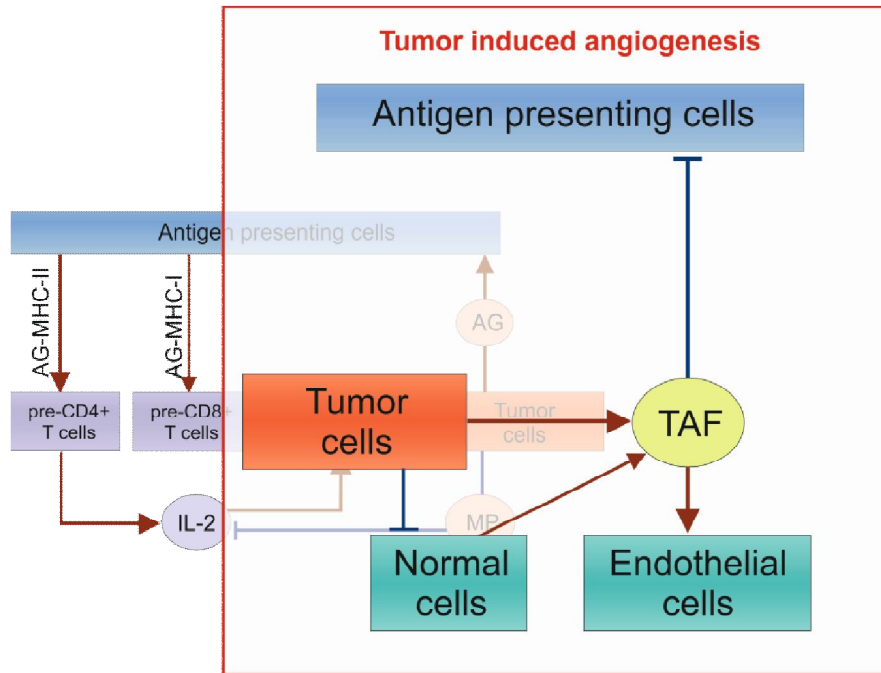


Результаты химиотерапии отдельно и в сочетании с иммунотерапией



Протоколы лечения пациентов с метастатической меланомой

Радиотерапия (О.Г. Исаева, В.А. Осипов // Препринт ОИЯИ №P19-2009-132, 2009 (26 с.))



Anti-cancer immune response

$$\frac{dT}{dt} = -\alpha_T T \ln \frac{\beta_T T}{\alpha_T E} - \gamma'_L TL - r_1 U_1 T - r_2 U_1^2 T$$

$$\frac{dL}{dt} = \frac{V_L E}{E + E_0} + \alpha_L LI_2 - \beta_L L - r_3 U_1 L - r_4 U_1^2 L$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{\alpha_{I_2} T}{(T + K_T)(\alpha S + 1)} - \tilde{\alpha}_L LI_2 - \gamma_T TI_2 - \beta_{I_2} I_2$$

Angiogenesis

$$\frac{dE}{dt} = -\beta_E E + \alpha_E SE - r_5 U_2 E - r_6 U_2^2 E$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{V_N EN_0}{E + E_0} - \beta_N N - \gamma_N TN - r_1 U_1 N - r_2 U_1^2 N$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{p_4 T^2}{T^2 + \tau_s^2} + \frac{\alpha_S E_0 N_0}{N + N_0} - \tilde{\alpha}_E SE - \beta_S S$$

Radiotherapy

$$\frac{dU_1}{dt} = \delta_1 R(t) - \lambda_1 U_1 - \kappa_1 U_1^2$$

$$\frac{dU_2}{dt} = \delta_2 R(t) - \lambda_2 U_2 - \kappa_2 U_2^2$$

Tobias C.A. et al. // Radiation Biology in Cancer Research . 1980. P. 195 – 229.

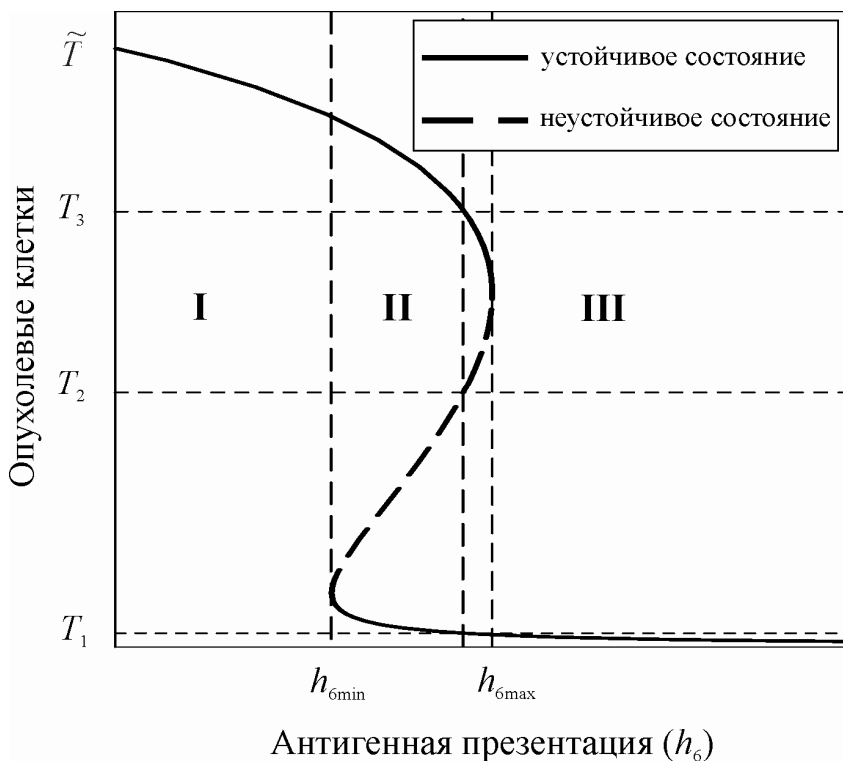
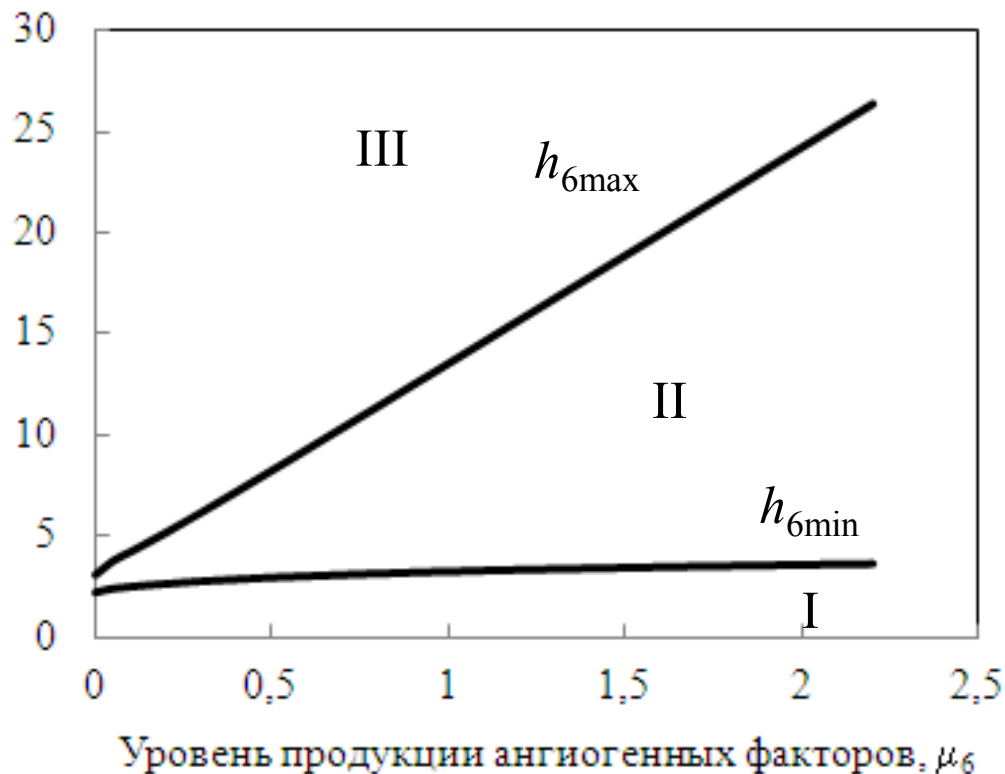
Анализ системы ($U_1 = 0, U_2 = 0$)

Бифуркационная
диаграмма

Зависимость h_{6min} и
 h_{6max} от μ_6



Антигенная презентация, h_6



Устойчивость нулевой особой точки?

$$\frac{\alpha_S E_0}{\beta_S} > \frac{\beta_E}{\alpha_E}$$

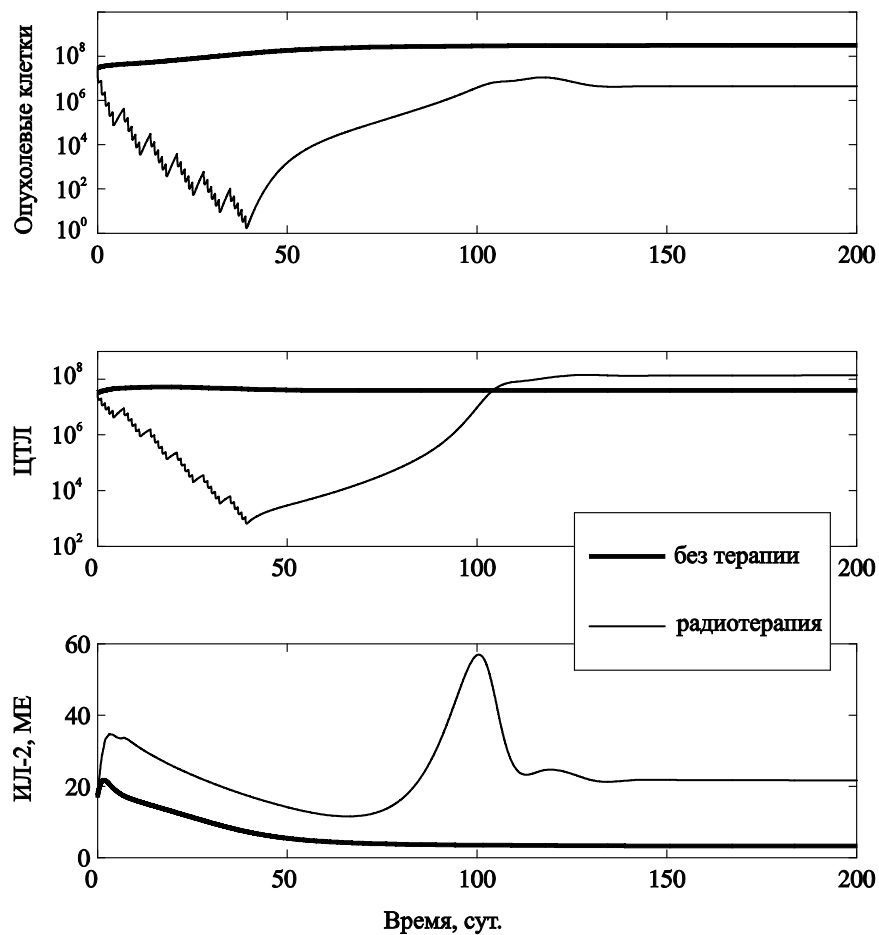


Кривая стационарных
состояний в зависимости от
безразмерного h_6

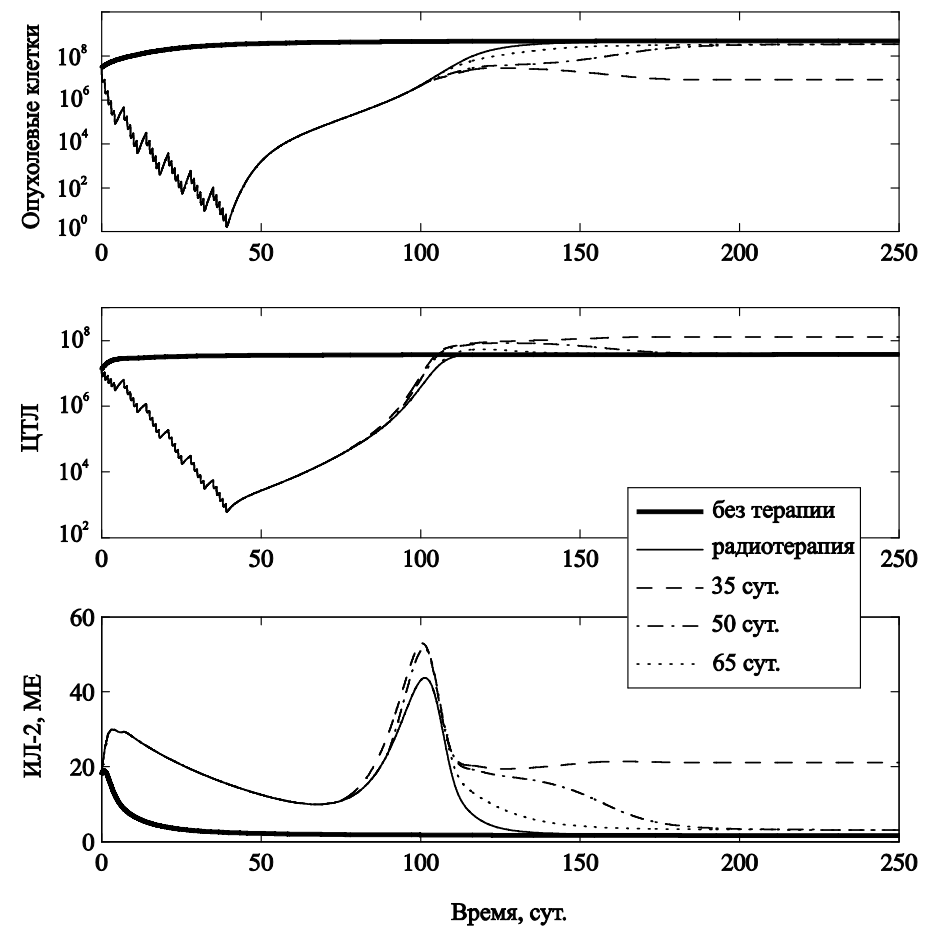
Радиотерапия

Радиотерапия (30 сеансов по 2 Гр) и антираковая вакцина

Сильный иммунный ответ (P3)



Слабый иммунный ответ (P1)



Заключение

- С помощью систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений и качественных методов их анализа можно выявить важные динамические свойства рассматриваемого биологического процесса.
- В рамках модели иммунного ответа на злокачественный рост получены основные клинически наблюдаемые режимы динамики опухоли: колебания численности опухолевой популяции, регрессия опухоли до малого размера и неконтролируемое развитие опухолевой популяции до максимально возможного размера.
- Показана важная роль презентации антигенов на поверхности антиген представляющих клеток для формирования эффективной иммунной реакции.
- Получено выраженное иммуностимулирующее действие низкоинтенсивного СВЧ, проявляющееся в подавлении роста опухолевой популяции и восстановлении концентрации ИЛ-2. С учетом состояния иммунной системы пациентов выполнен расчет таких методов лечения, как химиотерапия, иммунотерапия, последовательные сочетания химио- и иммунотерапии, а также вакцинная терапия.
- На примере расширенной модели, учитывающей ангиогенез, обнаружено подавление противоракового иммунного ответа при повышении уровня продукции ангиогенных факторов опухолевыми клетками. Получено условие, ограничивающее выбор модельных параметров, которые характеризуют ангиогенез в нормальной ткани. Этот результат может быть использован при разработке курсов антиангиогенной терапии. Расчеты показывают возможность усиления противораковой резистентности при назначении курса вакцинной терапии не позднее определенного срока после радиотерапии.

Благодарю за внимание