

Περιεχόμενα

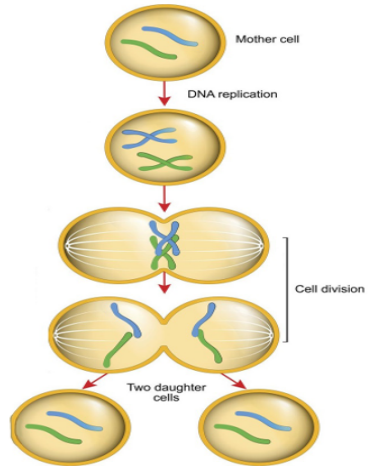
- 1 Βιολογική Εισαγωγή
- 2 Μαθηματική Μοντελοποίηση
- 3 Μαθηματικό Μοντέλο

Στόχοι

- Μοντελοποίηση της αλληλεπίδρασης του καρκίνου του μαστού και του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Μελέτη των λύσεων των μοντέλων αυτών και της ευστάθειας τους.
- Διενέργεια αριθμητικών προσομοιώσεων για την πειραματική μελέτη της δυναμικής των λύσεων.

Κύτταρα και Κυτταρικός Κύκλος

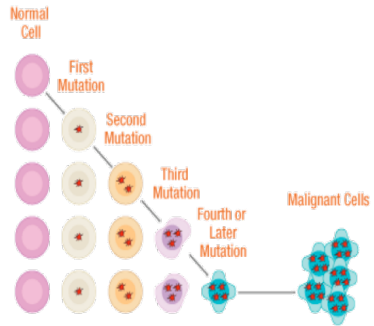
- Το κύτταρο είναι η μικρότερη μονάδα ζωής.
- Για να αναπαραχθεί ένα κύτταρο θα πρέπει πρώτα να αντιγραφεί το DNA του.
- Στην συνέχεια ο κυτταρικός πυρήνας διαιρείται στα δύο με το κάθε κομμάτι να περιέχει ένα αντίγραφο DNA.
- Τέλος το κύτταρο διαιρείται εξολοκλήρου, παράγοντας δύο καινούρια κύτταρα.



Source: biologywise.com

Μεταλλάξεις και Καρκίνος

- Λανθασμένη αντιγραφή DNA μπορεί να προκαλέσει θάνατο ή μετάλλαξη.
- Το μεταλλαγμένο κύτταρο συνεχίζει τον κυτταρικό του κύκλο.
- Πολλαπλές μεταλλάξεις ενδέχεται να προκαλέσουν ανεξέλεγκτη αναπαραγωγή μεταλλαγμένων κυττάρων δημιουργώντας έναν όγκο.
- Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να ταξιδέψουν σε μακρινά όργανα μέσω αιμοφόρων αγγείων ή λεμφοκυττάρων.



Source: National Cancer Institute

Ανοσοποιητικό Σύστημα

- Μηχανισμός που αναγνωρίζει παθογόνους οργανισμούς και τους σκοτώνει ενώ παράλληλα ελαχιστοποιεί την ζημιά που προκαλεί το ίδιο στον οργανισμό.
- Αποτελείται κυρίως από κύτταρα και μόρια.
- **NK cells** και **CD8⁺ T cells**: Σκοτώνουν καρκινικά κύτταρα.
- **CD4⁺ T cells**: Αυξάνουν την αποτελεσματικότητα των CD8⁺ T cells.
- T regulatory cells (**Tregs**) και B regulatory cells (**Bregs**): Μετριάζουν την λειτουργία των κυττοτοξικών κυττάρων.

Περιεχόμενα

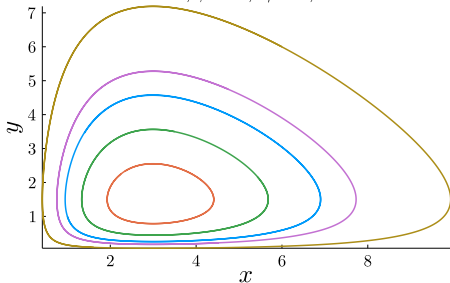
- 1 Βιολογική Εισαγωγή
- 2 Μαθηματική Μοντελοποίηση
- 3 Μαθηματικό Μοντέλο

Lotka-Volterra

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta yx,$$

$$\frac{dy}{dt} = -\gamma y + \delta xy.$$

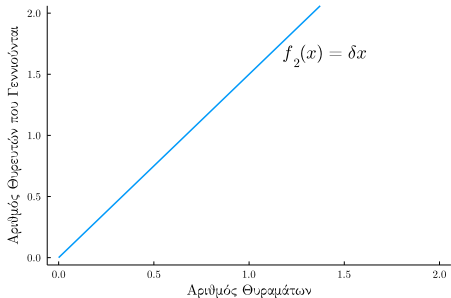
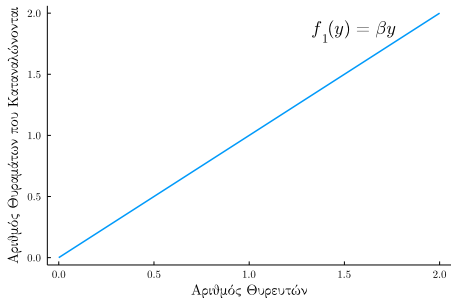
$\alpha = 1.5, \beta = 1, \gamma = 3, \delta = 1$



Επεξήγηση Όρων

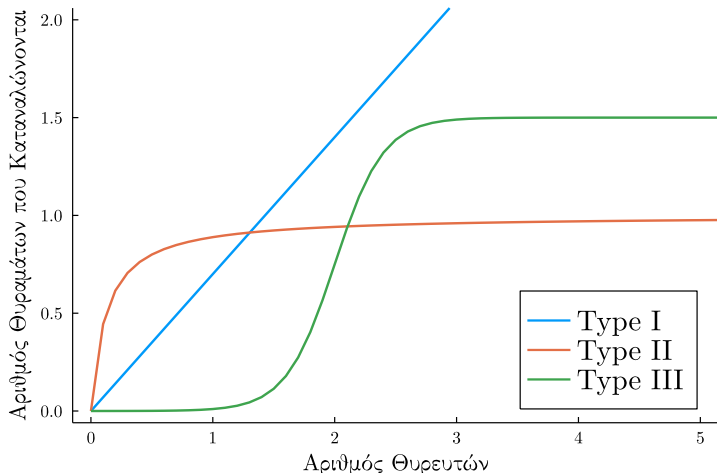
$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta yx = x(\alpha - \beta y),$$

$$\frac{dy}{dt} = -\gamma y + \delta xy = y(-\gamma + \delta x).$$



Functional Response

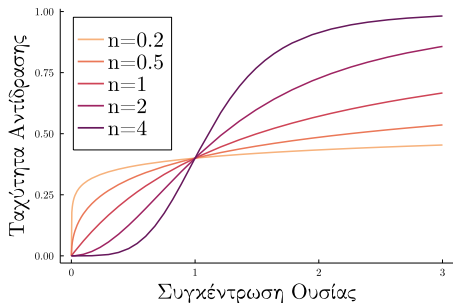
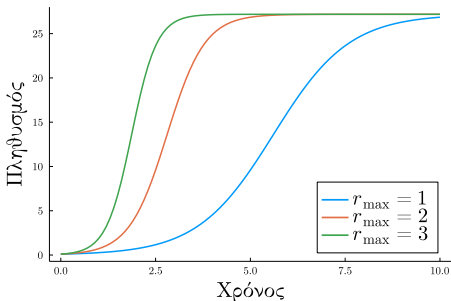
Χαρακτηρίζει τον μέσο όρο θηραμάτων που καταναλώθηκαν ανά θηρευτή και ανά μονάδα χρόνου.



Εργαλεία Μοντελοποίησης

$$\frac{dp}{dt} = r_{max}p \left(1 - \frac{p}{K}\right), \quad p(0) = p_0.$$

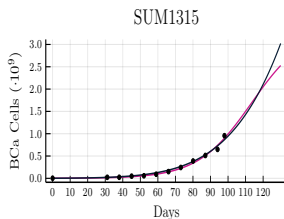
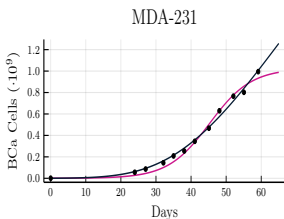
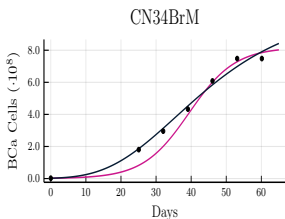
$$f(s; V_{max}, K_{half}, n) = \frac{V_{max}s^n}{K_{half}^n + s^n}.$$



Περιεχόμενα

- 1 Βιολογική Εισαγωγή
- 2 Μαθηματική Μοντελοποίηση
- 3 Μαθηματικό Μοντέλο

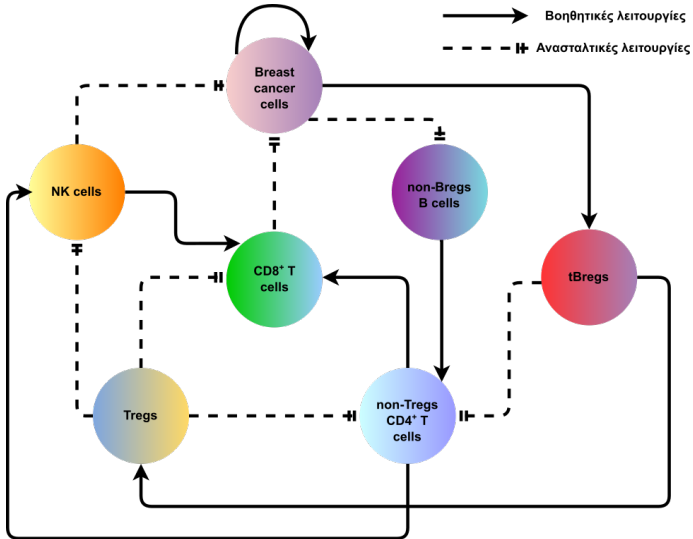
Data Fitting σε Δεδομένα Καρκινικής Ανάπτυξης



— Logistic — Gompertz • Data

Cell Line	Logistic Model		Gompertzian Model	
	Growth Rate	Carrying Cap.	Growth Rate	Carrying Cap.
CN34BrM	0.16511	$7.58 \cdot 10^8$	0.0513	$1.05 \cdot 10^9$
MDA-231	0.16835	$1.03 \cdot 10^9$	0.0328	$3.6 \cdot 10^9$
SUM1315	0.06554	$3.39 \cdot 10^9$	0.007	$4.92 \cdot 10^{11}$

Αλληλεπιδράσεις Κυττάρων



Το Μοντέλο

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - ce^{-\lambda_R R} \frac{N^\delta}{s_N T^\delta + N^\delta} T - d \frac{C^I}{s_C T^I + C^I} T, \quad (1\alpha')$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma_N - \theta_N N - pTN - \gamma_N R^{\delta_N} N + \kappa HN, \quad (1\beta')$$

$$\frac{dC}{dt} = \sigma_C - \theta_C C - qTC - \gamma_C RC + rNT + \frac{j_C T}{k_C + T} C + \frac{\eta_1 H}{\eta_2 + H} C, \quad (1\gamma')$$

$$\frac{dH}{dt} = \sigma_H - \theta_H H + \frac{j_H T}{k_H + T} BH - c_1 HB_T, \quad (1\delta')$$

$$\frac{dR}{dt} = \sigma_R - \theta_R R + c_1 HB_T, \quad (1\epsilon')$$

$$\frac{dB}{dt} = \sigma_B - \theta_B B - c_2 TB - \gamma_B X^2 B, \quad (1\zeta')$$

$$\frac{dB_T}{dt} = -\theta_{B_T} B_T + c_2 TB, \quad (1\eta')$$

$$\frac{dX}{dt} = -\theta_X X + v(t). \quad (1\theta')$$

Data Fitting: Λύση Καρκινικών Κυττάρων

$$\frac{dT}{dt} = -f(N, T) T(t),$$

$$T(0) = T_E,$$

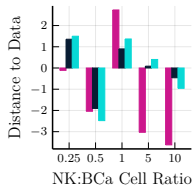
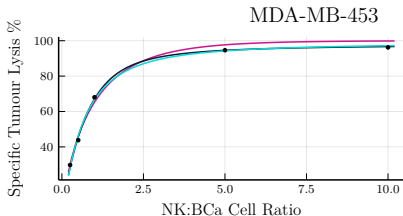
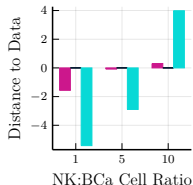
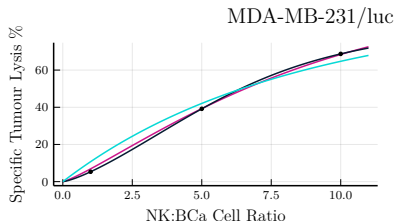
$$\frac{dN}{dt} = -\theta_{NE} N(t),$$

$$N(0) = \text{ratio} \cdot T_E,$$

$$f(N, T) = cN^\delta \quad \text{ή}$$

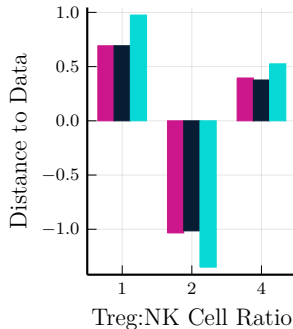
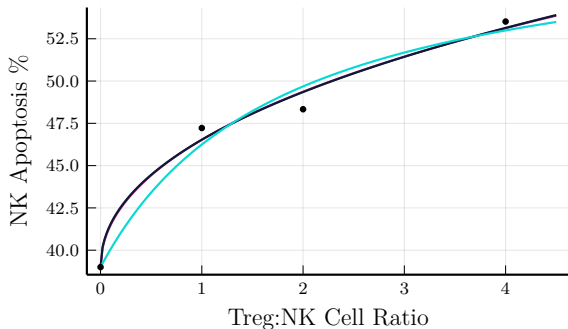
$$= c \frac{N^\delta}{s_N T^\delta + N^\delta} \quad \text{ή}$$

$$= c \frac{N}{\delta + N}.$$



— Power Form — Ratio-Dependent Form — Michaelis-Menten Form • Data

Data Fitting: Απόπτωση NK cells



— Power Form — Ratio-Dependent Form — Michaelis-Menten Form • Data

Καταστάσεις Ομοιόστασης

- Χωρίς καρκίνο:

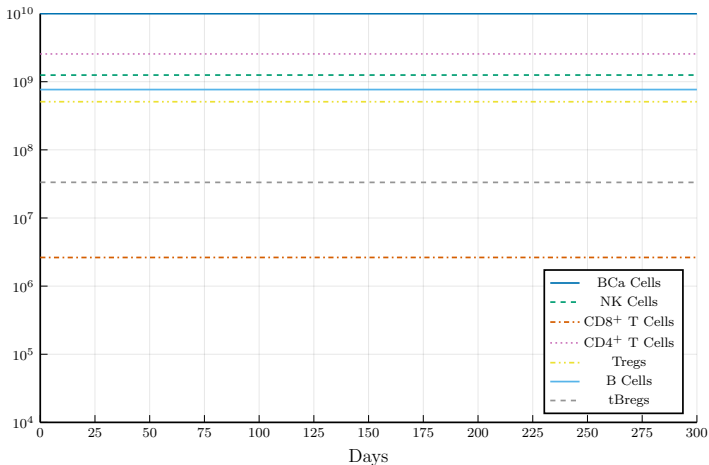
$$E_0 = (0, 3.38 \cdot 10^9, 1.263 \cdot 10^5, 2.76 \cdot 10^9, 2.4 \cdot 10^8, 8 \cdot 10^8, 0) \cdot \text{cells} .$$

- Με καρκίνο:

$$E_1 = (10^{10}, 1.25 \cdot 10^9, 2.634 \cdot 10^6, 2.55621 \cdot 10^9, \\ 5.0879 \cdot 10^8, 7.67 \cdot 10^8, 3.34 \cdot 10^7) \cdot \text{cells} .$$

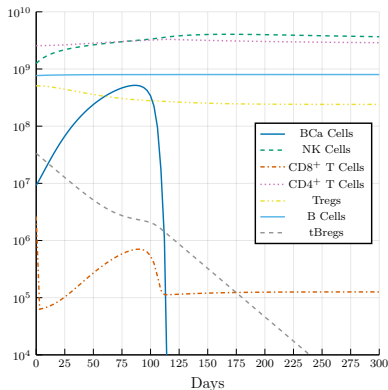
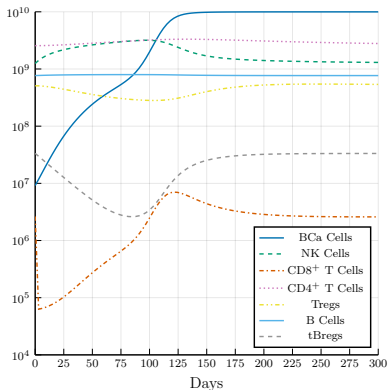
Επιβεβαίωση Μοντέλου

Αρχικές συνθήκες: E_1 . $c = 15$, $\delta = 1$, $s_N = 25$.



Ευστάθεια του Σ.Ι. Υψηλού Όγκου

Αριστερά: $T(0) = 9.18 \cdot 10^6$ κύτταρα. **Δεξιά:** $T(0) = 9.17 \cdot 10^6$ κύτταρα. Υπόλοιπα στο E_1 .

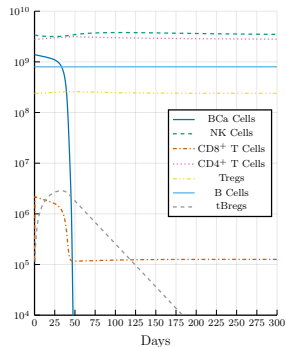
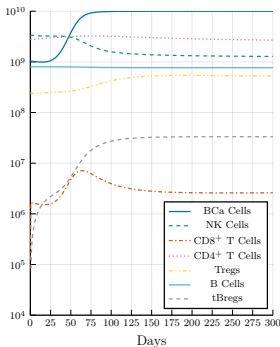
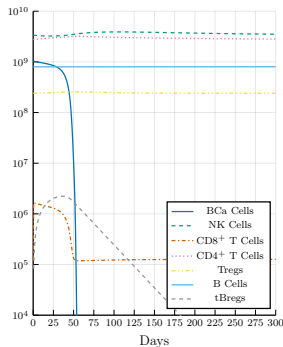


Ευστάθεια του Υγειούς Σ.Ι.

Αριστερά: $T(0) = 1.03 \cdot 10^9, \delta = 1$, **Κέντρο:** $T(0) = 1.04 \cdot 10^9, \delta = 1$.

Δεξιά: $T(0) = 1.39 \cdot 10^9, \delta = 1.3$.

Τα υπόλοιπα κύτταρα στο E_0 .

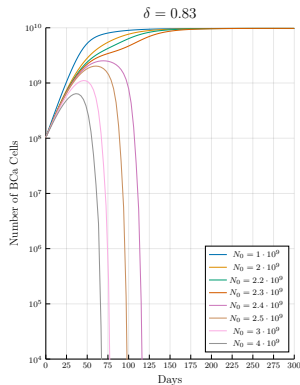
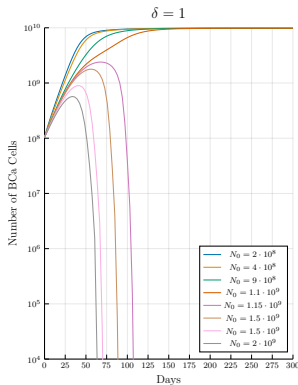
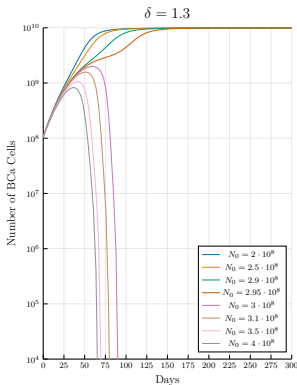


Σημασία του δ

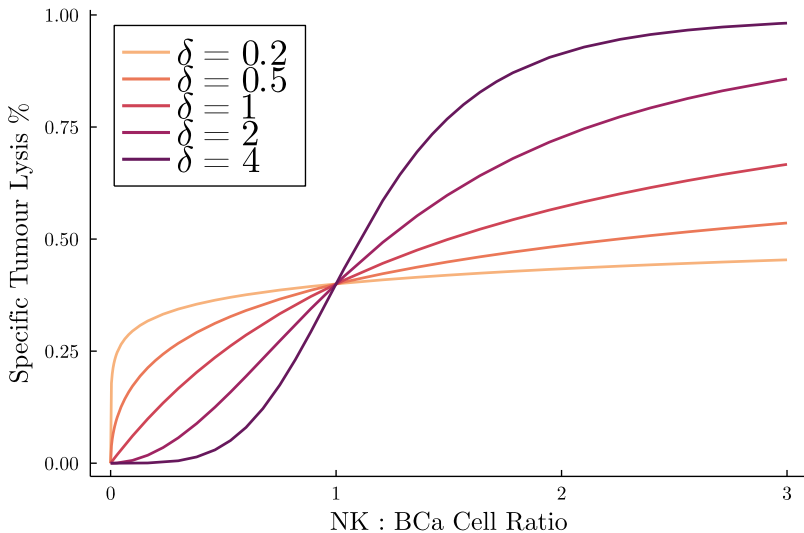
$$N(0)/T(0) < 1:$$

Value of δ	0.0002	0.002	0.02	0.2	1	2
BCa cells after 300 days	$8.182 \cdot 10^9$	$8.190 \cdot 10^9$	$8.259 \cdot 10^9$	$8.810 \cdot 10^9$	$9.777 \cdot 10^9$	$9.970 \cdot 10^9$

$$N(0)/T(0) > 1:$$



Functional Response

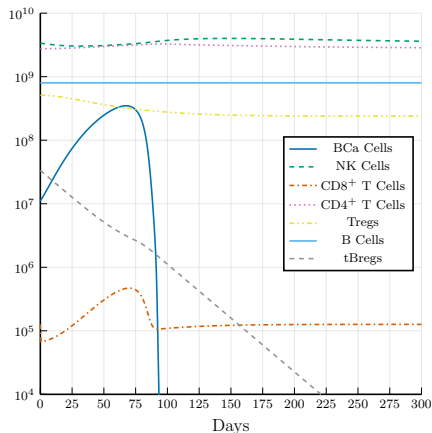
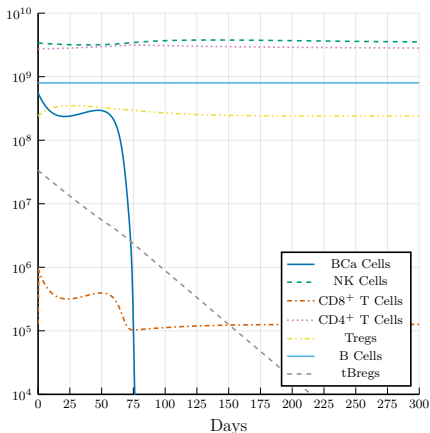


Regulatory Cells

Αριστερά: $T(0) = 5.58 \cdot 10^8$ κύτταρα και tBregs στο E_1 .

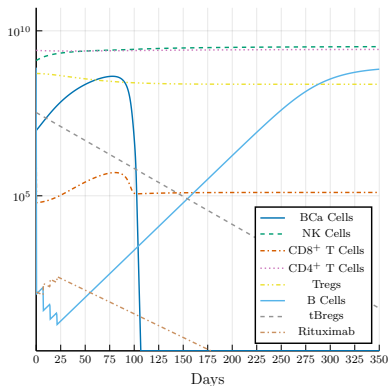
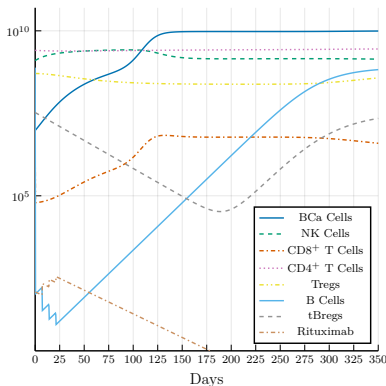
Δεξιά: $T(0) = 1.10 \cdot 10^7$ κύτταρα και tBregs, Tregs στο E_1 .

Υπόλοιπα στο E_0 .



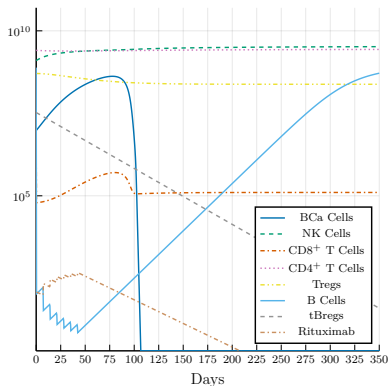
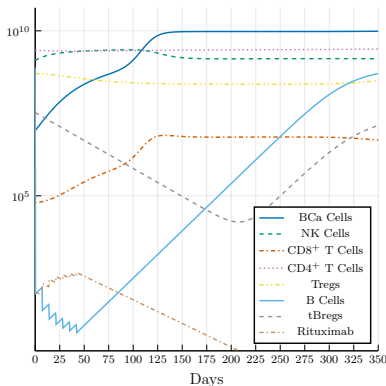
Rituximab: Κανονική Δόση

Αριστερά: $T(0) = 9.55 \cdot 10^6$ κύτταρα. **Δεξιά:** $T(0) = 9.54 \cdot 10^6$ κύτταρα. Υπόλοιπα στο E_1 . Τέσσερις εβδομαδιαίες δόσεις 375 mg/m² rituximab .

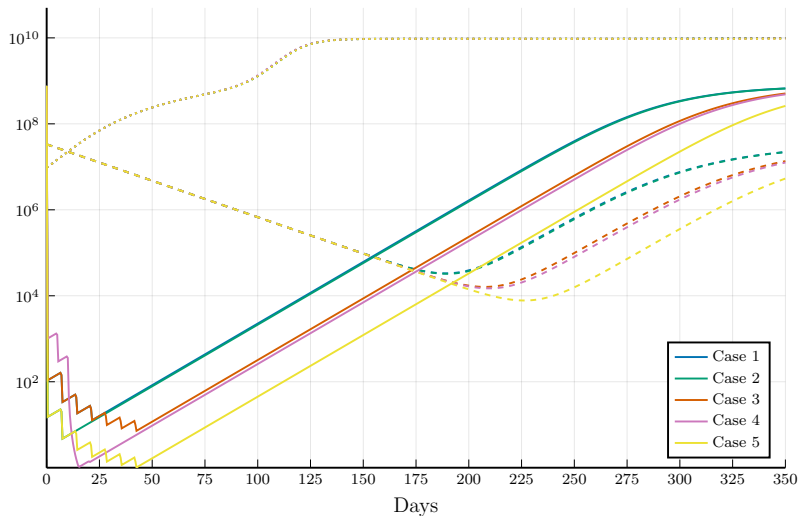


Rituximab: 8 Δόσεις

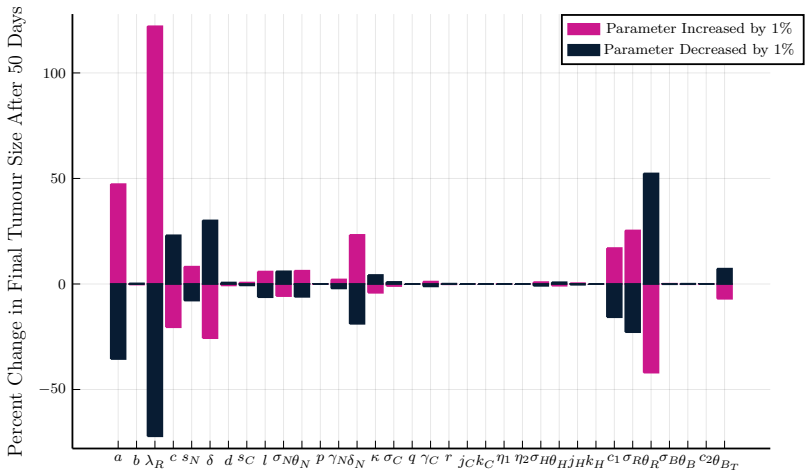
Αριστερά: $T(0) = 9.55 \cdot 10^6$ κύτταρα. **Δεξιά:** $T(0) = 9.54 \cdot 10^6$ κύτταρα. Υπόλοιπα στο E_1 . Οκτώ εβδομαδιαίες δόσεις 375 mg/m² rituximab .



Rituximab: Πειράματα



Ευαισθησία Παραμέτρων



Συμπεράσματα

- Τα NK cells σκοτώνουν τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού με ratio-dependent τρόπο.
- Τα Tregs και tBregs δυσκολεύουν την καταπολέμηση του καρκίνου του μαστού.
- Η βοήθεια του rituximab στην καταπολέμηση του καρκίνου του μαστού είναι μικρή.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

Bitsouni V, Tsilidis V. Mathematical modeling of tumor-immune system interactions: the effect of rituximab on breast cancer immune response. J Theor Biol. 2022 Jan 5. doi: 10.1016/j.jtbi.2021.111001. PMID: 34998860.