

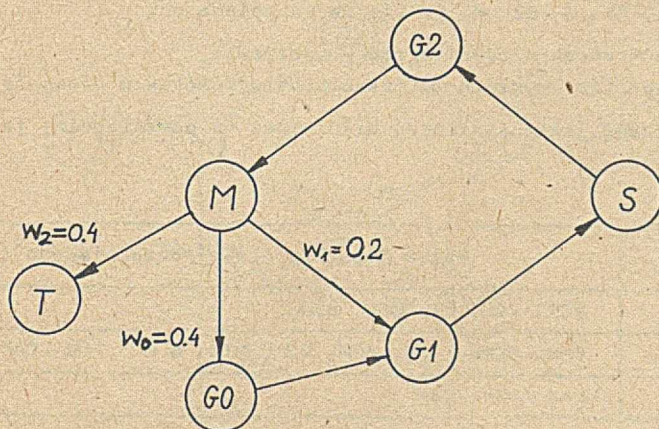
Ewa STARZEWSKA-KARWAN

MATEMATYCZNY MODEL KINETYKI POPULACJI KOMÓREK
 UWZGLĘDNIAJĄCY DZIAŁANIE LEKÓW

Streszczenie. Praca dotyczy wykorzystania matematycznego modelu kinetyki populacji komórek [7] do modelowania działania leków. Podano założenia i wyprowadzono równania uwzględniające działanie leków. Zbadano działanie winkrystyny. Przeprowadzono obliczenia numeryczne.

1. Wstęp

Współczesne koncepcje chemioterapii nowotworów złośliwych opierają się na znajomości kinetyki wzrostu populacji komórek. Wśród modeli kinetyki populacji komórek na szczególną uwagę zasługuje model Everta-Mauera. Nawiązuje on w sposób naturalny do rzeczywistych procesów występujących w cyklu komórkowym [1, 4].



Rys. 1. Schemat strukturalny kinetyki populacji komórek

W cyklu reprodukcji komórki wyróżniono pięć faz (rys. 1). Są to fazy: G1, S - syntezy DNA, G2, M - mitozy, G0. Po opuszczeniu fazy M komórki dzielą się. Część komórek ginie. Czas pobytu komórek w poszczególnych fazach jest zmienną losową i określony jest przez funkcję gęstości praw-

dopodobienstwa. Stan populacji komórek w poszczególnych fazach Evert i Mauer wyznaczyli drogą symulacji. W pracy [7] przedstawiono matematyczny opis tego modelu. Rozważania dotyczyły swobodnego wzrostu komórek białaczkowych w przypadku ostrej limfoblastycznej białaczki. Okazuje się, że model Everta-Mauera może być użyty do modelowania działania leków [1. 4].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie matematycznego opisu modelu kinetyki populacji komórek białaczkowych uwzględniający działanie leków.

2. Uwagi dotyczące modelowania działania leków

Białaczkę można traktować jako guz ważący 1 kg, a składający się z 10^{12} komórek rozproszonych w organizmie [2]. Składa się on z komórek, które uległy transformacji białaczkowej, spowodowanej bliżej nieznanymi przyczynami. Powstała w wyniku transformacji komórka białaczkowa ma szereg cech różnych od macierzystej komórki prawidłowej. W normalnych warunkach układ kontroli immunologicznej powinien sam eliminować komórki nieprawidłowe. Jednak z badań eksperymentalnych wynika, że układ ten jest skuteczny wtedy, gdy całkowita liczba komórek nie przekracza liczby 10^6 (1 mg). Powyżej tej liczby komórki białaczkowe wykazują niekontrolowany wzrost.

Podstawowym celem leczenia jest zatem zredukowanie liczby komórek do takich rozmiarów, by znajdowały się one pod kontrolą immunologiczną.

Większość znanych cytostatyków działa na komórki będące w cyklu czynnościowym fazy G1, S, G2, M. Działanie to polega na:

- niszczeniu komórek w danej fazie - zabijanie,
- "blokowaniu", tzn. wydłużeniu czasu pobytu komórek w danej fazie.

W tabeli 1 podano leki najsilniej działające na poszczególne fazy [6].

Tabela 1

Faza cyklu komórkowego	Nazwa leku najsilniej działającego ^{x)}
M	VCR, VBL, PT, CFM, BCNU
S	CFM, BCNU, ACM, ADM, RBM, MTX, 6 MP, TMG, CAR, HRU, PC
G1	ENK, ASP, RBM
G2	CFM, BCNU, RBM, ADM, BLM

^{x)} VCR - winkrystyna, VBL - winblastyna, PT - pochodne podofilotoksyny, CFM - cyklofosfamid, BCNU - dwuchloretylnitrozomocznik, ACM - aktinomycyna, ADM - adriamycyna, RBM - rubidomycyna, MTX - metotreksat, 6 MP - merkaptopuryna, ThiG - tiogwanina, CAR - arabinozyt cytozyny, HRU - hydroksymocznik, PC - prokarbazyna, ENK - enkorton, ASP - asparaginoza, BLM - bleomycyna.

Podawanie leków nie odbywa się w sposób ciągły, gdyż niszczą one nie tylko komórki nowotworowe, ale również zdrowe. Cechą współczesnej chemioterapii jest podawanie leków z dłuższymi przerwami, w czasie których szpik regeneruje się oraz stosowanie tzw. polichemioterapii polegającej na tym, że kojarzy się kilka leków działających na różne fazy cyklu.

Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia, przyjęto następujące założenia:

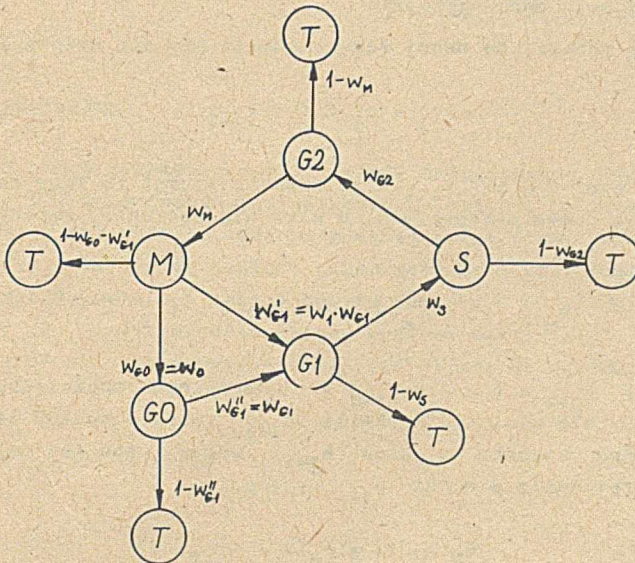
I. Czas pobytu komórki w k-tej fazie jest zmienną losową o dystrybucie zależnej od czasu bieżącego $F_K(x, t)$. Funkcja $F_K(x, t)$ określa prawdopodobieństwo, że czas pobytu komórki wchodzącej do fazy k-tej w chwili t jest mniejszy od x. W przypadku swobodnego wzrostu komórek (ostry przebieg choroby) przyjęto, że rozkład czasu pobytu nie zależy od czasu.

Dystrybuanta ma postać $F_K(x)$ [1, 4, 7].

II. Komórki opuszczające daną fazę, przechodzą do następnej z prawdopodobieństwem zależnym od czasu $w_K(t)$ (rys. 2), $k = G0, G1, S, G2, M$.

Pokażemy jak można modelować działanie leków. Rozpatrzmy przypadki:

- 1) zabijania komórek wchodzących do wrażliwej fazy,
- 2) blokowania komórek w danej fazie.



Rys. 2. Schemat strukturalny kinetyki populacji komórek uwzględniający działanie leków

Ad 1) Przyjmijmy, że cytostatyki zabijają komórki z prawdopodobieństwem $a_K(t)$, wchodzącą do fazy k-tej w chwili t. Należy przyjąć wówczas $w_K(t) = 1 - a_K(t)$ $k = G1, S, G2, M$ (rys. 2). Oznacza to, że w czasie działa-

nia leku komórki przechodzą do fazy wrażliwej z prawdopodobieństwem $w_K(t)$. Gdy lek nie działa wówczas $w_K(t) = 1$.

Ad 2) Blokowanie komórek w danej fazie powoduje "zatrzymanie" pewnych procesów w tej fazie. Skutkiem tego działania jest wydłużenie czasu pobytu komórki w danej fazie. Niech funkcja $F_K(x, t)$ określa dystrybuantę czasu pobytu komórki w k-tej fazie w przypadku "normalnym", gdy nie działa lek (w przypadku swobodnego wzrostu komórek) $F_K(x, t) = F_K(x)$.

Przyjmijmy, że podanie leku w chwili t_j powoduje "blokadę" komórek na okres a_j . Oznacza to, że po czasie a_j od momentu podania leku ($t > t_j + a_j$) działanie leku ustaje i komórki zachowują się "normalnie".

Założmy, że przedziały czasów, w których działa lek są rozłączne, czyli

$$t_j < t_j + a_j < t_{j+1}$$

$$j = 1, 2 \dots$$

oraz

$$2 a_j < t_{j+1} - t_j$$

Niech $F_K(x, t)$ będzie dystrybuantą czasu pobytu w przypadku, gdy modelujemy działanie leku. Znajdźmy związek między $F_K(x, t)$ a $F_K(x, t)$. Rozpatrzmy w tym celu dwa przypadki:

1. Komórka wchodzi do danej fazy w chwili gdy nie działa lek, czyli:

$$t_j + a_j < t < t_{j+1} \quad (1)$$

W przypadku, gdy $0 \leq x < t_{j+1} - t$, komórka opuści tę fazę zanim zostanie podana kolejna dawka cytostatyku, a więc nie zostanie zablokowana w tej fazie, czyli

$$F_K(x, t) = F_K(x, t) \quad 0 \leq x < t_{j+1} - t \quad (2)$$

Natomiast dla $t_{j+1} - t \leq x < t_{j+2} - t$ "normalnie" opuściłaby tę fazę po chwili t_{j+1} . Ale ponieważ w chwili t_{j+1} zostaje podany lek, który powoduje "blokadę" komórki na okres a_{j+1} , wobec tego jej czas pobytu wydłuży się w tej fazie o okres a_{j+1} , czyli:

$$F_K(x, t) = F_K(x - a_{j+1}, t)$$

Dla $t_{j+2} - t \leq x < t_{j+3} - t$ komórka zostanie dwukrotnie "zablokowana", w chwili t_{j+1} , t_{j+2} na okres $a_{j+1} + a_{j+2}$, czyli

$$F_K(x, t) = F_K(x - a_{j+1} - a_{j+2}, t)$$

i ogólnie dla $t_1 - t \leq x < t_{l+1} - t$ $l = j+1, j+2 \dots$

$$F_K(x, t) = \mathcal{F}_K(x - \sum_{i=j+1}^l a_i, t) \quad (3)$$

2. Komórka wchodzi do danej fazy w momencie gdy działa jeszcze lek, czyli

$$t_j \leq t \leq t_j + a_j \quad (4)$$

Oznacza to, że w chwili wejścia do danej fazy komórka zostanie natychmiast "zablokowana" na okres $t_j + a_j - t$, po którym to czasie działanie leku ustaje. Czyli rozumując analogicznie jak w punkcie 1 mamy:

$$F_K(x, t) = \begin{cases} \mathcal{F}_K(x - (t_j + a_j - t), t) & \text{dla } 0 \leq x < t_{j+1} - t \\ \mathcal{F}_K(x - t_j + t - \sum_{i=j}^l a_i, t) & t_1 - t < x \leq t_{l+1} - t \end{cases} \quad (5)$$

$l = j+1, j+2 \dots$

3. Model matematyczny

Biorąc pod uwagę założenia I i II należy matematyczny model przedstawiony w pracy [7] odpowiednio zmodyfikować. Niech zmienne niezależne (x, t) określają czas pobytu komórki w danej fazie (tzn. jaki okres będzie ta komórka w tej fazie jeszcze przebywać) oraz czas bieżący. $x \in [0, T_K]$ gdzie T_K jest maksymalnym czasem pobytu komórki w k-tej fazie. $t \in [0, \infty)$. Niech funkcja $B_K(i, j)$ określa liczbę komórek k-tej fazy w j-tej chwili ($t_j = j\Delta$), których czas pobytu w tej fazie należy do przedziału $((i-1)\Delta, i\Delta)$

$$i = 1, 2 \dots M_K,$$

gdzie

$$M_K = \frac{T_K}{\Delta}$$

Funkcja $B_K(i, j)$ określa prawdopodobieństwo, że czas pobytu komórki, która w chwili j-tej weszła do k-tej fazy należy do przedziału $((i-1)\Delta, i\Delta)$. Można napisać:

$$P_K(i, j) = F_K(i\Delta, j) - F_K((i-1)\Delta, j) \quad (6)$$

Podamy związek pomiędzy stanem populacji w chwili $(j + 1)$ -szej a w chwili j -tej np. dla fazy M. Dla małych Δ mamy (rys. 2):

$$B_M(i, j+1) = B_M(i+1, j) + w_M(j) B_{G2}(1, j) P_M(i, j) \quad (7)$$

$$i = 1, 2 \dots M_M$$

Oczywiście $B_M(M_M + 1, j) = 0$.

Należy przyjąć:

$$B_M(i, 0) = N_M^0 [F_M^0(i \Delta) - F_M^0((i-1) \Delta)] \quad (8)$$

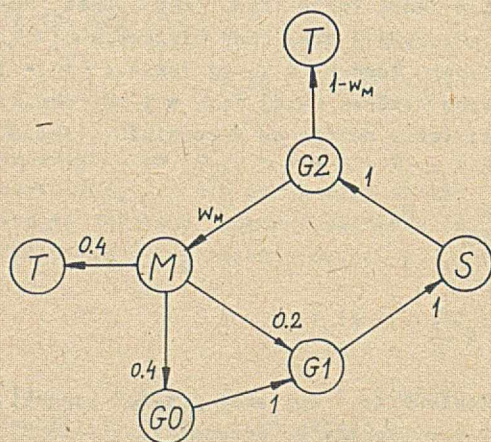
$$i = 1, 2 \dots M_M$$

gdzie N_M^0 jest liczbą komórek w chwili początkowej w fazie M, a $F_M^0(u)$ dystrybuantą czasu pobytu komórki w fazie M w chwili początkowej ($t=0$) [7]. Całkowita liczba komórek w j -tej chwili w fazie M wynosi:

$$N_M(j) = \sum_{i=1}^{M_M} B_M(i, j) \quad (9)$$

Podobnie można określić stan populacji w fazach G0, G1, S, G2.

4. Przykład



Rys. 3. Schemat strukturalny uwzględniający działanie winkrystyny

Rozpatrzmy przypadek działania winkrystyny [1, 4]. Lek ten działa na mitozę (patrz tabela 1). Przyjmijmy następujące założenia i dane (rys. 3).

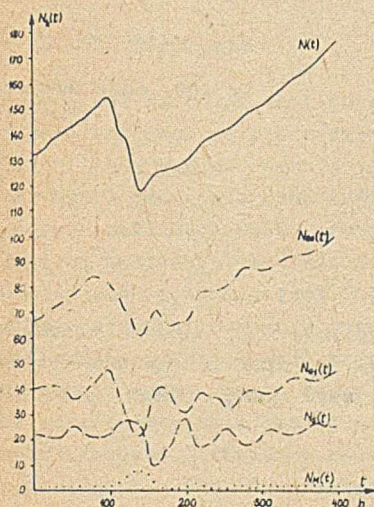
1. Przez 100 [h] komórki podlegają swobodnemu wzrostowi.
2. W przedziale czasu 100 [h] ÷ ÷ 140 [h] działa lek i powoduje, że komórki wchodzące do fazy M giną z prawdopodobieństwem 0,75, a czas ich pobytu wzrasta i wynosi 24 [h].
3. W przedziale czasu 140 [h] ÷ ÷ 400 [h] działanie leku ustaje i następuje dalszy swobodny wzrost komórek.

Przyjęto więc:

$$w_M(t) = \begin{cases} 1 & 0 \leq t \leq 100 \\ 0,25 & 100 < t \leq 140 \\ 1 & 140 < t \leq 400 \end{cases}$$

$$F_M(x, t) = \begin{cases} 1(x - 2) & 0 \leq t \leq 100 \\ 1(x - 24) & 100 < t \leq 140 \\ 1(x - 2) & 140 < t \leq 400 \end{cases}$$

gdzie $1(x)$ jest funkcją Heavisida. Pozostałe dane przyjęto jak w pracy [7]. Obliczenia przeprowadzono na MC Odra 1305. Wyniki obliczeń przedstawia rys. 4.



Rys. 4. Liczba komórek w funkcji czasu w przypadku działania winkrystyny

5. Wnioski

Przedstawione rozważania są ilustracją zastosowania modelu kinetyki populacji komórek do badania działania leków na populację komórkową.

Pokazano, jak można uwzględnić działanie zabijające i blokujące cytostatyku. Zbadano wpływ winkrystyny na populację. Przyjęto, że lek ten powoduje blokowanie i zabiwanie komórek w fazie M. Działanie blokujące leku powoduje kumulowanie się komórek w danej fazie, natomiast zabijanie prowadzi do zmniejszenia liczby komórek w populacji. Wtórny efekt działania winkrystyny jest zmniejszenie liczby komórek w fazie S mniej więcej po 50 [h] od momentu podania leku. Wynik ten pokrywa się z opisem działania winkrystyny zamieszczonym w pracy [5].

Przedstawiona praca stanowi jedynie wstęp do dalszych badań, daje bowiem opis matematyczny procesu leczenia. W pracy [3] sprowadzono proces leczenia w pewnych przypadkach do zadania sterowania optymalnego populacją. Jednak w zastosowaniach już na samym początku występują trudności przy ustalaniu parametrów modelu. Większość bowiem parametrów charakteryzujących komórki białaczkowe i cytostatyki jest nieznaną.

LITERATURA

- [1] Evert C.F., Mauer A.M.: A discrete model of the kinetics of the mitotic cycle in acute leukemia. Fourth Annual Simulation Symposium, Tampa, Florida, USA, March, 1971.
- [2] Hołowiecki J.: Leczenie ostrych białaczek u dorosłych. Śląski informator medycyny praktycznej, Katowice 1976.
- [3] Kimmel M.: Regulacja i sterowanie w populacjach komórkowych. Praca doktorska, Gliwice 1980.
- [4] Mauer A.M., Evert C.F., Lampkin B.C., Mc Williams N.B.: Cell kinetics in human acute lymphoblastic leukemia: computer simulation with discrete modeling techniques. Blood, Vol. 41, No 1, 1973.
- [5] Mauer A.M.: Current concepts of cell kinetics in the treatment of leukemia. Comprehensive therapy, Vol. 1, No 4, 1975.
- [6] Sroczyński J.: Współczesne zasady postępowania leczniczego w chorobach rozrostowych złośliwych. Wiadomości lekarskie, 27, nr 22, 1974.
- [7] Starzewska-Karwan E.: Dyskretny model matematyczny kinetyki populacji komórek ostrej leukemii. Zeszyty Naukowe Pol. Śl., s. Automatyka, z.61.

Złożono w redakcji 17.07.80 r.
W formie ostatecznej 10.01.81 r.

Recenzent
Dr inż. Adam Bukowy

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КИНЕТИКИ ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК
В СЛУЧАЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВА

Резюме

В работе рассматривается использование математической модели кинетики популяции клеток [7] для моделирования действия лекарства. Сформулированы положения и выведено уравнения. Исследовано влияние винкристины. Представлено результаты цифровых вычислений.

MATHEMATICAL MODEL OF CELL KINETICS IN
IN THE TREATMENT OF LEUKEMIA

Summary

A mathematical model of a population kinetics is used for modeling of a chemotherapy. An effect of application of a vincristine is being analysed. Numerical results are also presented in the paper.