

Szabotőr baktériumok a rákterápiában

Egy differenciálegyenletes modell

Készítette: Geretovszky Anna Réka

Témavezető: Dr. Röst Gergely

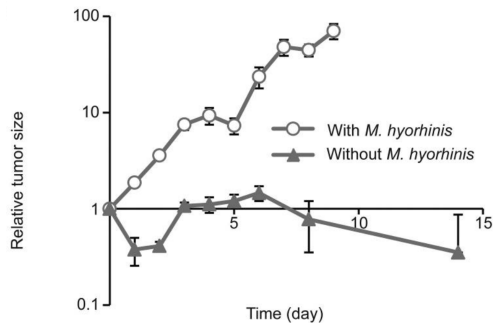
Szegedi Tudományegyetem TTIK
Bolyai Intézet

SZTE Matematika ÚNKP Konferencia
2024. június 20.



Motiváció

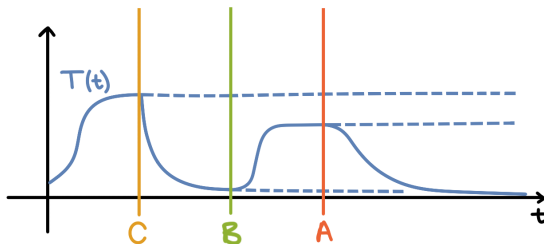
- Rákos megbetegedések
- Kemoterápia
- Leore T. Geller et al.: *Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine* (2017, Science)



- Mikroorganizmusok szerepe
- Antibiotikus kiegészítő kezelés

A jelenséget leíró új modell konstruálása

$$\begin{cases} T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t) \\ C'(t) = \gamma - \mu C(t) - \lambda C(t) B(t) \\ B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)) - \theta B(t) A(t) \\ A'(t) = \alpha - \sigma A(t) \end{cases}$$



$$\begin{cases} 0 = r_T T (K_T - T) - \delta TC \\ 0 = \gamma - \mu C - \lambda CB \\ 0 = r_B B (K_B - B) - \theta BA \\ 0 = \alpha - \sigma A \end{cases}$$

Egyensúlyi helyzetek típusai

Legyen $E_* = (T_*, C_*, B_*, A_*)$ egyensúlyi helyzet. A következő típusait definiáljuk:

- E_0 : triviális e. h., mikor a tumor és a baktériumok is kihalnak, azaz $T_* = 0$ és $B_* = 0$;
- E_T : tumormentes e. h., mikor a tumor kihal, de a baktériumpopuláció nem, azaz $T_* = 0$ és $B_* > 0$;
- E_B : baktériummentes e. h., mikor a baktériumok kihalnak, de a tumor nem, azaz $T_* > 0$ és $B_* = 0$;
- E_{coex} : együttélő e. h., mikor sem a tumor, sem a baktériumok nem halnak ki, azaz $T_* > 0$ és $B_* > 0$.

Egyensúlyi helyzetek létezése

Küszöbértékek

$$\mathcal{F}_1 = \frac{K_B \sigma r_B}{\theta} - \alpha, \quad \mathcal{F}_2 = \frac{K_T \mu r_T}{\delta} - \gamma, \quad \mathcal{F}_3 = \frac{K_T \left(\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \right) \right) r_T}{\delta} - \gamma.$$

Egyensúlyi helyzetek létezése

Az egyenletrendszerben szereplő paraméterek pontosan karakterizálják, hogy melyik egyensúlyi helyzetek léteznek, azaz a kezelés lehetséges kimeneteleit:

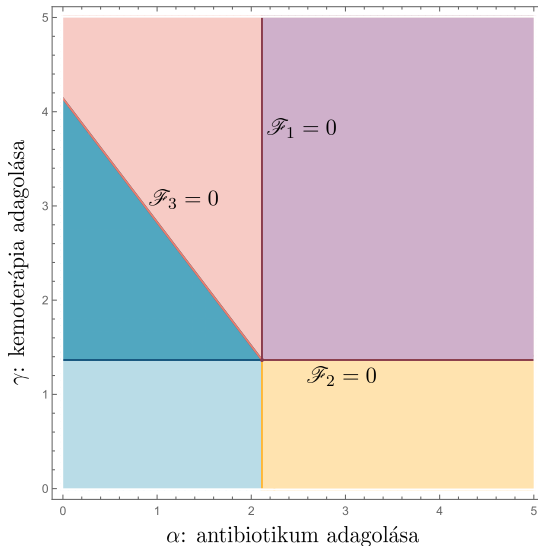
1. ha $\mathcal{F}_1 > 0$ és $\mathcal{F}_3 > 0$
 - a) ha $\mathcal{F}_2 > 0$, akkor mind a négy típusú egyensúlyi helyzet létezik;
 - b) ha $\mathcal{F}_2 \leq 0$, akkor az E_0 , E_T és E_{coex} egyensúlyi helyzetek léteznek;
2. ha $\mathcal{F}_1 > 0$ és $\mathcal{F}_3 \leq 0$, akkor az E_0 és E_T egyensúlyi helyzetek léteznek;
3. ha $\mathcal{F}_1 \leq 0$ és $\mathcal{F}_2 > 0$, akkor az E_0 és E_B egyensúlyi helyzetek léteznek;
4. ha $\mathcal{F}_1 \leq 0$ és $\mathcal{F}_2 \leq 0$, akkor csak az E_0 egyensúlyi helyzet létezik.

A paramétersík felosztása a küszöbértékek segítségével

2. eset
 $\mathcal{F}_1 > 0, \mathcal{F}_3 \leq 0$
 $E_0, \mathbf{E}_T$

1.b) eset
 $\mathcal{F}_1 > 0, \mathcal{F}_2 \leq 0, \mathcal{F}_3 > 0$
 $E_0, E_T, \mathbf{E}_{\text{coex}}$

1.a) eset
 $\mathcal{F}_1 > 0, \mathcal{F}_2 > 0, \mathcal{F}_3 > 0$
 $E_0, E_B, E_T, \mathbf{E}_{\text{coex}}$



4. eset
 $\mathcal{F}_1 \leq 0, \mathcal{F}_2 \leq 0$
 E_0

3. eset
 $\mathcal{F}_1 \leq 0, \mathcal{F}_2 > 0$
 $E_0, \mathbf{E}_B$

Egyensúlyi helyzetek globális stabilitási tétele

Konvergencia és stabilitás

Legyen $D \subseteq (\mathbb{R}_0^+)^4$, valamint legyen $(T(t_0), C(t_0), B(t_0), A(t_0)) \in D$. Ekkor az alábbi táblázatban karakterizált egyensúlyi helyzetek globálisan aszimptotikusan stabilak a megadott D tartományokon, és a megoldások mindig ezek valamelyikéhez konvergálnak.

eset tartomány	1. eset	2. eset	3. eset	4. eset
$\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+$	E_{coex} $= (T_{2,2}^*, C_2^*, B_2^*, A^*)$	E_T $= (0, C_2^*, B_2^*, A^*)$	E_B $= (T_{2,1}^*, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$
$\{0\} \times \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+$	E_T $= (0, C_2^*, B_2^*, A^*)$	E_T $= (0, C_2^*, B_2^*, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$
$\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_0^+$	a) E_B $= (T_{2,1}^*, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_B $= (T_{2,1}^*, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$
	b) E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$			
$\{0\} \times \mathbb{R}_0^+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_0^+$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$

A bizonyítás fő lépései – konvergencia

Összehasonlítási elv

Legyenek f és g lokálisan Lipschitz-folytonos függvények, illetve $x(t)$ és $y(t)$ olyan differenciálható függvények, melyekre

$$x'(t) = f(x(t)), \quad y'(t) = g(y(t)), \quad \text{valamint } x(t_0) \leq y(t_0), \quad t \in [t_0, \tilde{t}).$$

Tegyük fel, hogy $f(x) \leq g(x)$ teljesül minden x esetén, ekkor $x(t) \leq y(t)$ minden $t \in [t_0, \tilde{t})$ -ra.

B konvergenciájának bizonyítása:

- „Közrefogó függvények” definiálása:

- $$\underline{B}_\varepsilon'(t) = r_B \underline{B}_\varepsilon(t) (K_B - \underline{B}_\varepsilon(t)) - \theta \underline{B}_\varepsilon(t) \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right) = r_B \underline{B}_\varepsilon(t) \left(\left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right) \right) - \underline{B}_\varepsilon(t) \right)$$

A bizonyítás fő lépései – konvergencia

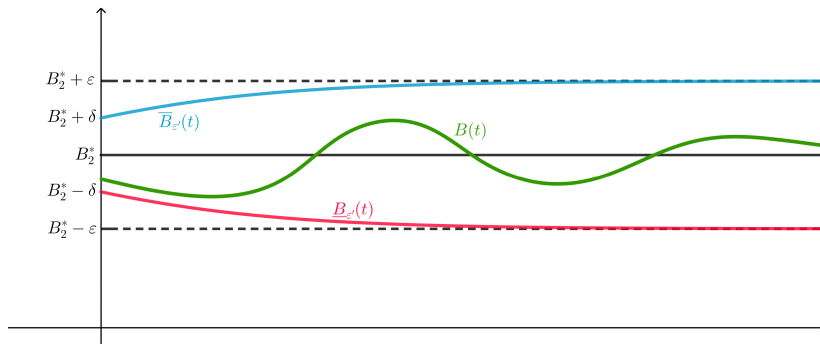
- $\underline{B}'_{\varepsilon_1}(t) \leq B'(t) \leq \overline{B}'_{\varepsilon_1}(t)$, és legyen $\underline{B}_{\varepsilon_1}(t_0) = \overline{B}_{\varepsilon_1}(t_0) = B(t_0)$, ekkor az **Összehasonlítási elv** miatt $\underline{B}_{\varepsilon_1}(t) \leq B(t) \leq \overline{B}_{\varepsilon_1}(t)$
- $\underline{B}$ és $\overline{B}$ logisztikusak bizonyos feltételek mellett $\rightarrow$ ismert határértékek

Iteratív „visszahelyettesítés” az egyenletrendszerbe: $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow T$

$$\begin{cases} T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t) \\ C'(t) = \gamma - \mu C(t) - \lambda C(t) B(t) \\ B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)) - \theta B(t) A(t) \\ A'(t) = \alpha - \sigma A(t) \end{cases} \begin{matrix} \curvearrowright \\ \curvearrowright \\ \curvearrowright \\ \end{matrix}$$

A bizonyítás fő lépései – GAS

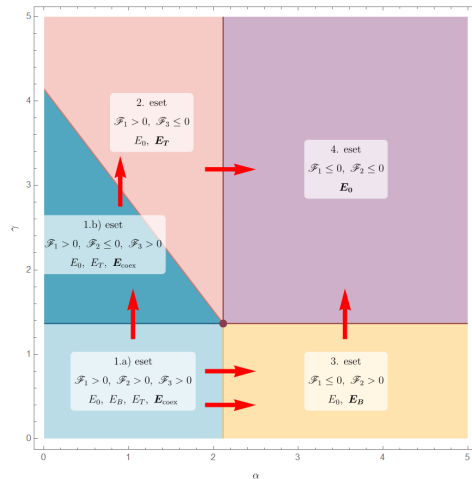
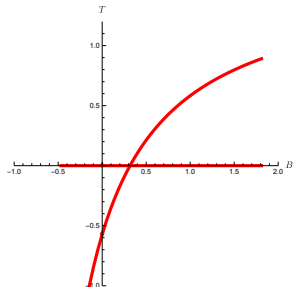
- Összehasonlítási elv és közrefogó függvények
- $B_2^* = K_B - \frac{\theta\alpha}{\sigma r_B} > 0$, $\lim_{t \rightarrow \infty} \underline{B}_{\varepsilon'}(t) = B_2^* - \varepsilon$ és $\lim_{t \rightarrow \infty} \overline{B}_{\varepsilon'}(t) = B_2^* + \varepsilon$



Bifurkációk

Transzkritikus bifurkáció

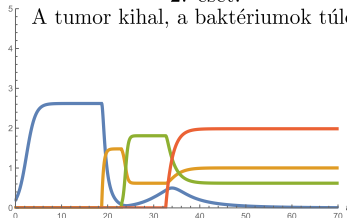
Transzkritikus bifurkációnak nevezzük azt a szituációt, amikor egy paraméter változtatása során egy stabil és egy instabil egyensúlyi helyzet összetalálkozik, és a kritikus pontban stabilitást cserélnek.



Szimulációk

2. eset:

A tumor kihal, a baktériumok túlélnek.



1. eset:

A tumor és a baktériumok is túlélnek.



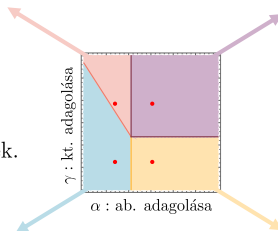
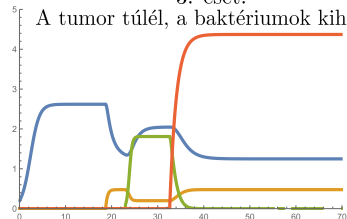
4. eset:

A tumor és a baktériumok is kihalnak.



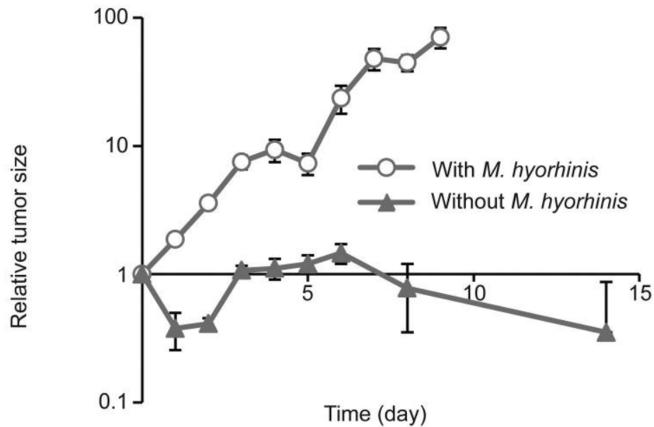
3. eset:

A tumor túlél, a baktériumok kihalnak.



— $T(t)$: tumor — $C(t)$: kemoterápia — $B(t)$: baktériumok — $A(t)$: antibiotikum

Kísérleti eredmények



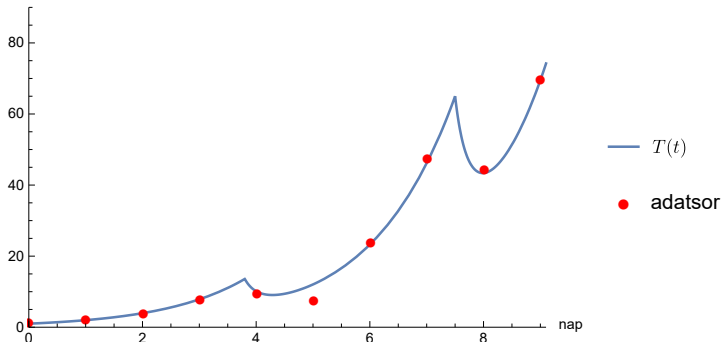
Az egyenletrendszer módosítása

- Nincs antibiotikus kiegészítő kezelés
- Konstans baktériumpopuláció $\rightarrow \varphi$: kombinált csökkenési ráta
- Kemoterápiás gyógyszer nem konstans adagolása: $2 \times p$ adag

$$\begin{cases} T'(t) = rT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_T}\right) - \delta T(t)C(t) \\ C'(t) = -\varphi B_0 C(t) \\ B'(t) = 0 \end{cases}, \text{ ha } t \notin \{t_1, t_2\},$$
$$\begin{cases} T(t^+) = T(t^-) \\ C(t^+) = C(t^-) + p \\ B(t^+) = B(t^-) \end{cases}, \text{ ha } t \in \{t_1, t_2\}$$

A legjobb illesztés

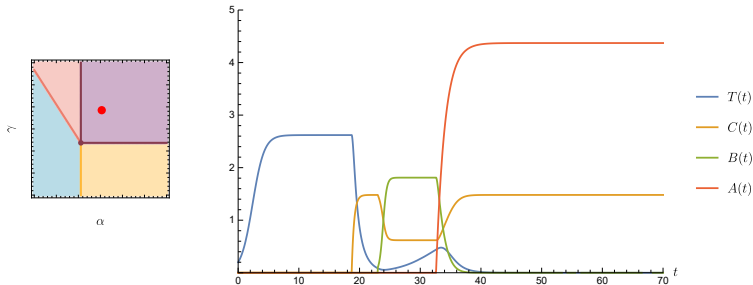
- Feltételek: pozitív paraméterek, időablakok a kezeléseknek, alsó korlátok, fix B_0 és p .



- Kemoterápiás kezelések időpontjai: $t_1 = 3,8$ nap és $t_2 = 7,5$ nap.

- Általánosabb növekedési ráta: konvergencia és GAS továbbra is fennáll ésszerű feltételezések mellett
- Realisztikusabb gyógyszerfelszívódás (Hill-függvény): szimulációk alapján nem vezet jobb eredményre
- Irányításelméleti megközelítés
 - Költségfüggvény
 - Periodikus gyógyszeradagolás

Köszönöm a figyelmet!



A dolgozat a Kulturális és Innovációs Minisztérium
ÚNKP-23-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának
a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból
finanszírozott szakmai támogatásával készült.



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL

ÚNKP
Új Nemzeti
Kiválóság Program