

**ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ СТРАТЕГИЙ ВВЕДЕНИЯ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ
МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

Кузина Е. А., Бабушкина Н.А.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,

Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная д.65

Kate_k93@mail.ru, babushkina_na@mail.ru

Аннотация: В работе представлены результаты поиска эффективных стратегий введения противоопухолевых вирусных вакцин, полученных в результате вычислительного эксперимента на математических моделях. Выявлены стратегии введения вакцин позволяющие стабилизировать размер опухоли, зафиксированный в момент начала лечения, и стратегии позволяющие уничтожить опухолевые клетки при ограниченном размере опухоли в момент начала лечения. Построены графики, которые позволяют определять дозу вакцины и длительность интервалов между введениями в зависимости от размера опухоли в момент начала лечения.

Ключевые слова: математическое моделирование, опухолевые клетки, вакциноterapia, иммунотерапия, стратегии введения вирусных вакцин

Введение

Для решения проблемы успешного лечения онкологических заболеваний в настоящее время активно разрабатываются различные методы иммунотерапии, которые имеют большие перспективы для окончательной победы над этим заболеванием [1-4]. Основной целью методов иммунотерапии является оптимальная активация противоопухолевого иммунитета собственного организма, в котором развивается процесс роста опухоли. Все методы иммунотерапии решают одну и ту же задачу - побороть невосприимчивость иммунной системы организма к собственным опухолевым клеткам.

Применение противоопухолевых вирусных вакцин является одним из методов иммунотерапии.

Для решения этих задач был разработан программный комплекс в системе MatLab – Simulink и проведён вычислительный эксперимент, который позволил исследовать эффективность различных стратегий введения вирусных вакцин в зависимости от дозы и размера опухоли в момент её введения. В результате проведённых исследований были определены три эффективных стратегии, которые позволяют сдерживать рост опухоли, либо уничтожит опухоль. Однако исход лечения зависит от размера опухоли в момент начала лечения.

1 Стратегия стабилизации размера опухоли на уровне зафиксированном в момент начала лечения

Было показано, что стратегия стабилизации размера опухоли может быть реализована только для доз, при введении которых образуется равное количество антител на первом и втором этапах иммунного ответа (рис. 1б).

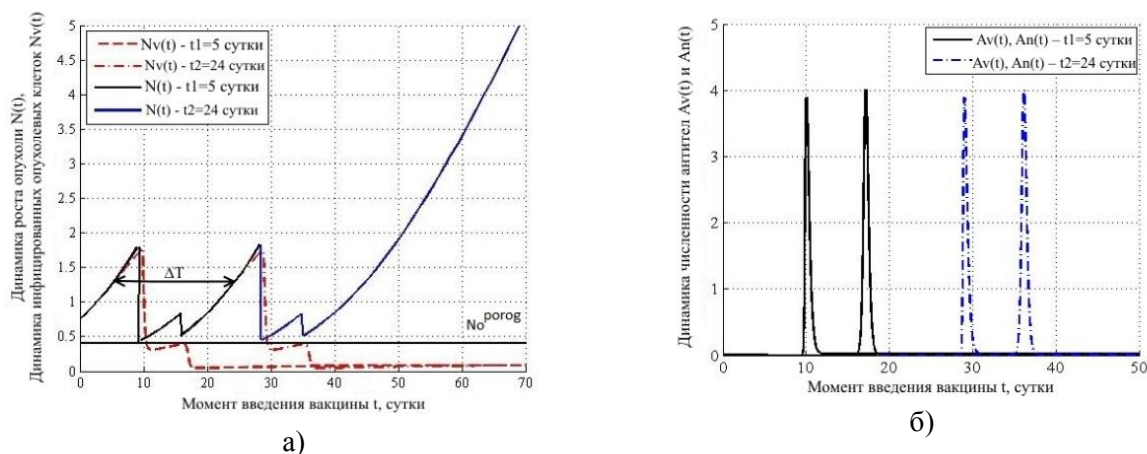


Рис. 1. Кинетическая траектория роста опухоли при стратегии стабилизации объема опухоли в момент начала лечения: а) траектории роста опухоли при введении вирусной вакцины в дозе $V_0 = 0.05$ на $\tau_1 = 5$ сутки; б) динамика образования антител $A_V(V_0, \tau_1)$ и антител $A_N(V_0, \tau_1)$ на 1-ом и 2-ом этапах иммунного ответа [5, стр. 49].

Стратегия стабилизации роста опухоли выполняется в узком диапазоне доз от $V_0^{stab} = 0.04$ до $V_0^{stab} = 0.06$, при постоянном значении длительности интервала между повторными введениями вакцины. Длительность интервалов между введениями вакцины ΔT и величина применяемых доз вирусной вакцины возрастает с увеличением размера опухоли.

2 Стратегия полного уничтожения опухолевых клеток при однократном введении вирусной вакцины

Согласно полученным результатам при однократном введении вирусной вакцины можно добиться гибели опухолевых клеток уже на первом этапе иммунного ответа (рис. 1а).

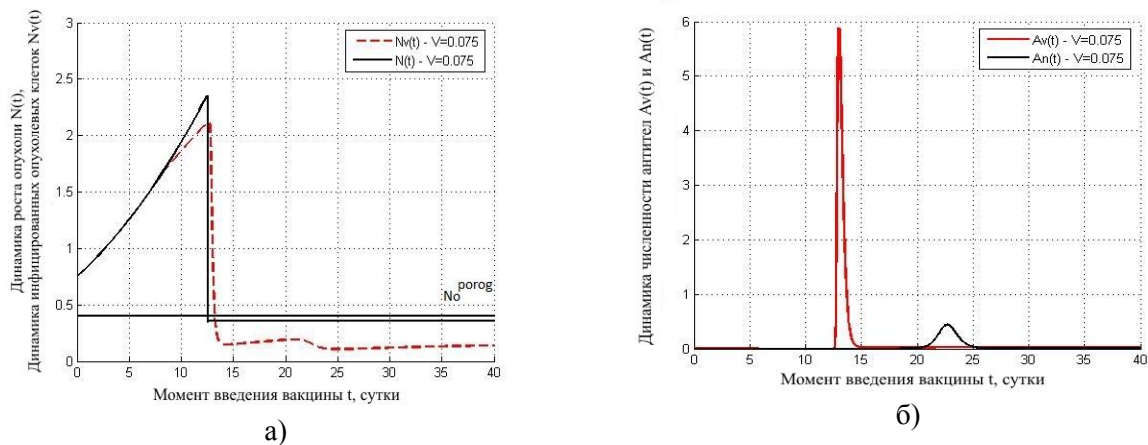


Рис. 2. Однократное введение вирусной вакцины в дозе $V_0^{let} = 0.075$ на $\tau_1 = 8$ суток; а) кинетическая траектория роста опухоли $N(t)$ и инфицированных опухолевых клеток $N_v(t)$ (пунктир); б) динамика образования антител $A_v(V_0, \tau_1)$ и $A_n(V_0, \tau_1)$ на 1-ом и 2-ом этапах иммунного ответа [5, стр. 48].

Это достигается при условии, когда численность образующихся антител на первом этапе превышает численность антител образующихся на втором этапе иммунного ответа (рис. 2б).

Величина летальных доз V_0^{let} , приводящих к уничтожению всех опухолевых клеток на первом этапе иммунного ответа, зависит от размера опухоли в момент введения вирусной вакцины. Однако этот результат возможен только для опухолей небольших размеров, продолжительность роста которых не превышает 8 суток.

3 Стратегия многократного введения вирусной вакцины для полного уничтожения опухолевых клеток

Для решения задачи полного уничтожения опухолевых клеток при больших размерах опухолей была использована стратегия стабилизации роста опухоли, при которой пошагово сокращалась длительность интервалов между повторными введениями вирусной вакцины (рис.3). Расчёты показали, что данная стратегия введения вирусной вакцины, позволяющая добиваться полного уничтожения опухолевых клеток только для опухолей, длительность роста которых не превышает 20 суток.

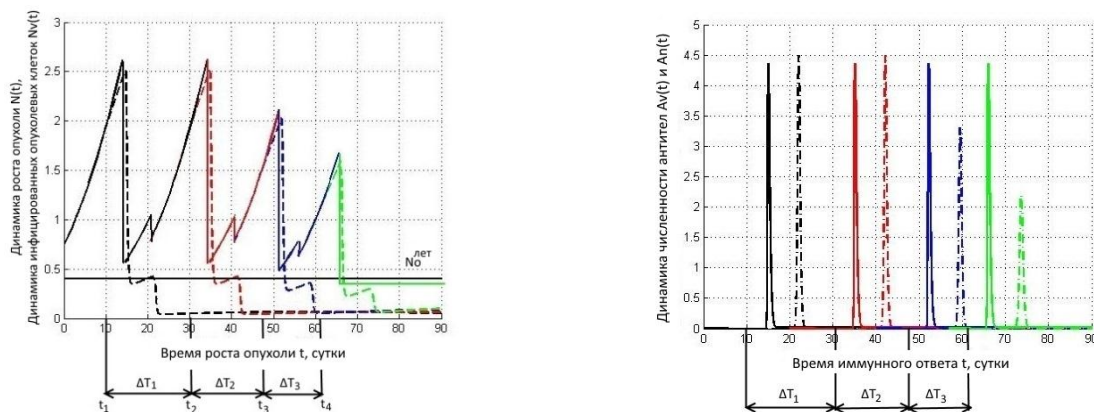


Рис.3. Стратегии многократного введения вирусной вакцины в дозе $V_0 = 0,056$ на $\tau_1 = 10$ суток с сокращением интервала между последовательными введениями (с шагом = 3 суток), а) траектории роста опухоли $N(t)$ (сплошная линия) и инфицированных клеток $N_v(t)$ (пунктир); б) динамика образования антител после первого и второго этапов иммунного ответа: $A_v(t)$ (сплошная линия) и $A_n(t)$ (пунктирная линия)

Заключение

В работе приведены результаты исследования эффективных стратегий введения противоопухолевой вирусной вакцины, основанные на компьютерном алгоритме, который

использует математическое моделирование и экспериментальные данные роста опухоли после введения вирусной вакцины.

Стратегия стабилизации размера опухоли в момент начала лечения может применяться для пациентов, которым не показано проведение хирургического вмешательства, что открывает перспективы лечения и свободу выбора для пациентов с поздними стадиями развития опухолей.

Полное уничтожение опухолевых клеток при однократном введении вирусной вакцины возможно для небольших размеров опухоли. Результаты моделирования согласуются с клиническими данными о том, что достичь полного излечения от онкологического заболевания возможно при ранней диагностике рака.

Стратегия полного уничтожения опухолевых клеток путём многократного введения вирусной вакцины с пошаговым сокращением интервалов между введениями возможно применять только для размеров опухоли, продолжительность роста которых не превышает 20 суток.

Разработанный алгоритм расчётов эффективных стратегий применения вирусных вакцин может быть использован для различных видов экспериментальных опухолей и типов противоопухолевых вирусных вакцин.

Литература

1. Лежнин Ю.Н., Кравченко Ю.Е., Фролова Е.И., Чумаков П.М., Чумаков С.П. Онкотоксические белки в противораковой терапии: Механизмы действия // Молекулярная биология, 2015, том.49, №2, с. 264-278.
2. Локтев В. Б., Иванькина Т.Ю., Нетесов С.В., Чумаков П.М. Онколитические парвовирусы. Новые подходы к лечению раковых заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №. 2. – С. 42– 47.
3. Kose E., Moore S., Ofodile C., Radunskaya A., Swanson E., Zollinger E. Immuno-kinetics of immunotherapy dosing with DCS // LETTERS IN BIOMATHEMATICS, 2017, Vol.4, № 1, pp. 39-58
4. Kim R., Woods T., Radunskaya A. Mathematical modeling of tumor immune interactions: A closer look at the role of a PD-L1 inhibitor in cancer immunotherapy // Spora: A Journal of Biomathematics, 2018, Vol.4: Iss.1, pp.25-41
5. Бабушкина Н.А., Кузина Е.А., Лоос А.А., Беляева Е.В. Оценка эффективных стратегий применения противоопухолевой вакцинотерапии на основе математического моделирования // Математическая биология и биоинформатика. 2019. – Т.14.- №1.- С.34-54. doi: 10.17537/2019.14.34.
6. Babushkina N., Kuzina E. Analytical study of the antitumor viral vaccine introduction regimens based on mathematical modeling // Advances in Systems Science and Applications. – 2018. – Vol.18. – № 1. – P.59–84.
7. Бабушкина Н.А., Глумов В.М., Кузина Е.А. Применение математического моделирования для оценки эффективности метода противоопухолевой терапии // Проблемы управления. - 2017.- № 3. -С. 49 – 56.