

# Równania różniczkowe z opóźnieniem w opisie zjawisk biologicznych

Marek Bodnar

Zakład Biomatematyki i Teorii Gier,  
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki,  
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki, Uniwersytet Warszawski

XXX lat Instytutu Matematyki Stosowanej i Mechaniki  
1987–2017

21 kwietnia 2017

# Tematyka badań



Marek Bodnar

Marek  
&  
Monika

Monika J. Piotrowska



## Zjawiska biologiczne

- Procesy nowotworowe
- Reakcje biochemiczne
- Działanie układu odpornościowego
- Procesy społecznie

## Narzędzia matematyczne

- Równania różniczkowe z opóźnieniem
- Równania różniczkowe zwyczajne
- Równania reakcji-dyfuzji
- Automaty komórkowe

# Choroby nowotworowe

- „Nowotwór” nie jest jedną chorobą. Rozróżnia się ponad 100 różnych rodzajów „raka”.
- W 2015 na świecie na różnego rodzaju choroby nowotworowe zmarło 8.8 miliona osób (1 zgon na 6 był spowodowany przez nowotwór).
- W Polsce w 2013 na nowotwory zachorowało ponad 150 tysięcy osób a zmarło prawie 95 tysięcy.

## Czym się zajmujemy

- Glejaki — najczęstszy typ nowotworów mózgu.
- Rak prostaty.
- Rak piersi.
- Rak płuc.
- Białaczka.

# Nowotwory mózgu

- Bierzemy udział w projekcie *Therapy Optimisation in Glioblastoma: An integrative human data-based approach using mathematical models* finansowanym przez James S. McDonnell Foundation
- W ramach tego projektu współpracujemy z Mathematical Oncology Laboratory z Uniwersytetu Castilla-La Mancha (którego szefem jest prof. Victor Perez-Garcia) oraz, pośrednio, z kilkunastoma ośrodkami medycznymi (i biologicznymi) w Europie.
- Naszym celem jest konstrukcja i analiza możliwie najprostszymi modeli matematycznych, które opisują procesy obserwowane klinicznie, by na tej podstawie móc zasugerować możliwe zmiany/ulepszenia istniejących protokołów leczenia.

# Aktualne projekty badawcze

- Therapy Optimisation in Glioblastoma (James S. McDonnell Foundation)
- Modele i metody matematyczne w opisie wzrostu i leczenia nowotworów (NCN, OPUS)
- Modelowanie matematyczne nowotworów mózgu pochodzenia glejowego i ich odpowiedzi na terapie (NCN, Preludium, M. Bogdańska)
- Opóźnienia czasowe w stochastycznych modelach biologicznych (NCN, OPUS)

# Zakończone projekty badawcze

- Matematyczne modelowanie procesów nowotworowych (Ministerstwo Nauki, Iuventus Plus)
- Matematyczne podstawy opisów wieloskalowych (Ministerstwo Nauki)
- Od komórki zdrowej do zmutowanej — matematyczny opis dynamiki różnych typów populacji komórkowych (KBN)
- Influence of delays on the models of angiogenesis process and immunotherapy of cancer (European Reintegration Grant)
- Modeling, Mathematical Methods and Computer Simulation of Tumour Growth and Therapy (Research Training Networks)
- Using mathematical modelling and computer simulation to improve cancer therapy (Research Training Networks)

# Reakcje biochemiczne

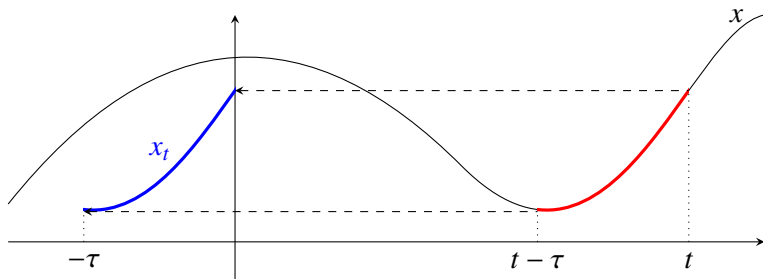
- Podstawą wielu procesów zachodzących w organizmach żywych są reakcje biochemiczne.
- Między innymi są to:
  - ścieżki sygnałowe;
  - ekspresje genów.
- W pojedynczej komórce w takich reakcjach czasem bierze udział tylko kilka molekuł, więc zachodzi potrzeba uwzględnienia tego (zwykle wówczas używamy modeli stochastycznych).

# Równania różniczkowe z opóźnieniem

Pochodna w chwili  $t_0$  zależy od wartości funkcji na całym przedziale  $[t_0 - \tau, t_0]$  ( $\tau \in \overline{\mathbb{R}}$ ).

Ogólna postać równania

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t)$$



Co to jest  $x_t$ ?

Jest to funkcja  $x_t : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}^n$ ,  $x_t(\theta) = x(t + \theta)$  dla  $\theta \in [-\tau, 0]$ .



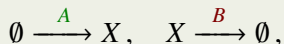
# Równania z opóźnieniem — streszczenie teorii

- Przestrzeń fazowa jest nieskończeniewymiarowa (najczęściej przestrzeń funkcji ciągłych).
- Bardzo proste równania mogą dawać skomplikowaną dynamikę (np. zachowania chaotyczne mogą występować w modelu Lasoty-Ważewskiej i Mackeya-Glassa — jedno równanie z opóźnieniem).
- Dodanie opóźnienia może zmieniać stabilność stanów stacjonarnych.
- Gdy opóźnienie jest dyskretne (np. równanie jest postaci  $\dot{x} = f(x(t), x(t - \tau))$ ), to można stosować metodę kroków. Indukcyjnie dowodzimy własności/rozwiązujemy równanie na odcinkach  $[n\tau, (n + 1)\tau)$  stosując techniki i teorię równań różniczkowych zwyczajnych.

# Matematyczna analiza modeli jest ważna!

## Model reakcji z opóźnioną degradacją

Opis reakcji — proces urodzin i śmierci



- $A$  — intensywność produkcji białka;
- $B$  — intensywność degradacji białka.

Równanie

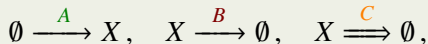
$$\dot{x}(t) = A - Bx(t), \quad t \geq 0,$$

$$x(0) = 0.$$

# Matematyczna analiza modeli jest ważna!

## Model reakcji z opóźnioną degradacją

### Opis reakcji — opóźniona degradacja



- $A$  — intensywność produkcji białka;
- $B$  — intensywność degradacji białka;
- $C$  — intensywność degradacji poprzez fosforylację ( $\tau$  — średni czas trwania degradacji).

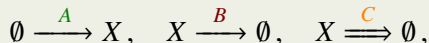
### Równanie

$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) + \boxed{\phantom{0}}, \quad t \geq 0,$$
$$x(0) = 0.$$

# Matematyczna analiza modeli jest ważna!

## Model reakcji z opóźnioną degradacją

### Opis reakcji — opóźniona degradacja



- $A$  — intensywność produkcji białka;
- $B$  — intensywność degradacji białka;
- $C$  — intensywność degradacji poprzez fosforylację ( $\tau$  — średni czas trwania degradacji).

### Równanie (por. Bratsun *et. al.* (PNAS 102 (2005)))

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= A - Bx(t) - Cx(t - \tau), \quad t \geq 0, \\ x(t) &= 0, \quad \text{dla } t < 0, \quad x(0) = x_0 \geq 0. \end{aligned}$$

# Podstawowe własności modelu

$$\emptyset \xrightarrow{A} X, \quad X \xrightarrow{B} \emptyset, \quad X \xrightarrow{C} \emptyset$$

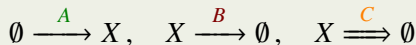
$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau), \quad t \geq 0,$$

$$x(t) = 0, \quad \text{dla } t < 0, \quad x(0) = x_0 \geq 0.$$

## Własności rozwiązań

- Rozwiązania są jednoznaczne i globalne;
- Istnieje jedyny dodatni stan stacjonarny  $\bar{x} = \frac{A}{B+C}$ ;
- Bez opóźnienia: rozwiązania dążą monotonicznie  $\bar{x}$ ;
- $B > C \implies \bar{x}$  lokalnie asymptotycznie stabilny dla  $\tau > 0$ ;
- $B < C \implies \bar{x}$  lokalnie asymptotycznie stabilny dla  $\tau < \tau_c$  i niestabilny dla  $\tau > \tau_c$ . W  $\tau = \tau_c$  pojawiają się **oscylacje o stałej amplitudzie**.

# Dlaczego model **nie** jest poprawny?



$$\dot{x}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau), \quad t \geq 0,$$

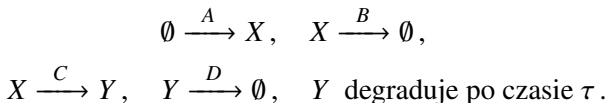
$$x(t) = 0, \quad \text{dla } t < 0,$$

$$x(0) = x_0 \geq 0 \quad (\text{reakcja zaczyna się w } t = 0).$$

## Problem:

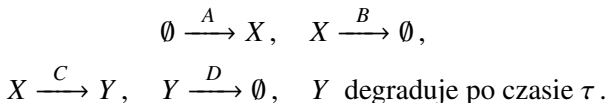
- **poziom modelu:** Białko, które zaczęło degradować w „opóźniony” sposób nie jest usuwane z układu  $\implies$  może wziąć udział w kolejnej degradacji, czyli zostać usunięte z układu **kilka** razy;
- **poziom równania:** **Każde** rozwiązanie tego równania dla  $B < C$  przyjmuje wartości **ujemne** dla pewnych  $t \in [0, 4\tau]$ .

# Poprawiony model



- $x$  — stężenie “aktywnych” białek  $X$ ;
- $y$  — stężenie “nieaktywnych” białek  $Y$ , czyli tych, które weszły na ścieżkę „opóźnionego” rozpadu;
- $z$  — stężenie wszystkich obserwowanych białek, czyli suma aktywnych i nieaktywnych:  $x + y$ ;

# Poprawiony model



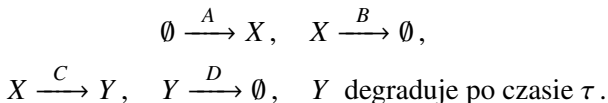
- $x$  — stężenie “aktywnych” białek  $X$ ;
- $y$  — stężenie “nieaktywnych” białek  $Y$ , czyli tych, które weszły na ścieżkę „opóźnionego” rozpadu;
- $z$  — stężenie wszystkich obserwowanych białek, czyli suma aktywnych i nieaktywnych:  $x + y$ ;

$$\dot{x}(t) = A - (B + C)x(t),$$

$$\dot{y}(t) = -Dy(t) + Cx(t) - Cx(t - \tau)e^{-D\tau},$$



# Poprawiony model



- $x$  — stężenie “aktywnych” białek  $X$ ;
- $y$  — stężenie “nieaktywnych” białek  $Y$ , czyli tych, które weszły na ścieżkę „opóźnionego” rozpadu;
- $z$  — stężenie wszystkich obserwowanych białek, czyli suma aktywnych i nieaktywnych:  $x + y$ ;

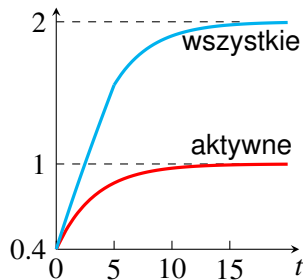
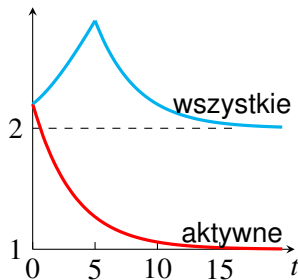
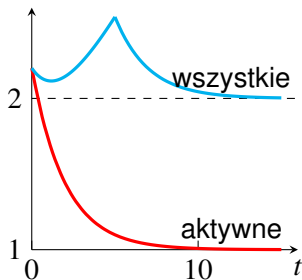
$$\dot{x}(t) = A - (B + C)x(t),$$

$$\dot{y}(t) = -Dy(t) + Cx(t) - Cx(t - \tau)e^{-D\tau},$$

$$z = x + y \implies \dot{z}(t) = A - Bx(t) - Cx(t - \tau)e^{-D\tau} - D(y(t) - x(t)).$$

# Własności modelu

- Rozwiązania istnieją globalnie, są jednoznacznie i nieujemne;
- Wzór:  $x(t) = \bar{x} + \left(x_0 - \frac{A}{B+C}\right) e^{-(B+C)t}$ ;
- $x_0 < \bar{x} \implies x(t) \nearrow \bar{x}, z(t) \nearrow \bar{z}$ ;
- $x_0 > \bar{x} \implies x(t) \searrow \bar{x}$ , dla  $t > 0$  i  $z(t) \searrow \bar{z}$ , dla dużych  $t$ ;
- **Oscylacje nie są możliwe.**



M.B., **U. Forýs**, J. Poleszczuk, *J. Math. Anal. Appl.*, **376**, 74–83, (2011)



# Opóźnienia dystrybucyjne

- Zamiast opóźnienia dyskretnego  $x(t - \tau)$  rozważamy opóźnienie, które jest rozłożone wokół średniej wartości  $\tau_{av}$ , które jest zadane

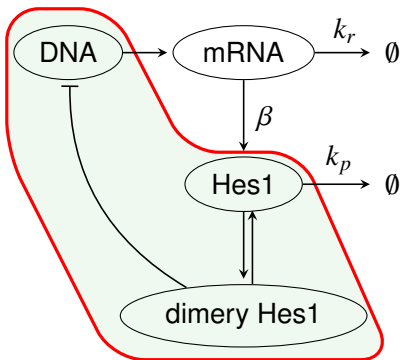
$$\int_0^{\infty} \theta(s)x(t - s)ds,$$

gdzie  $\theta$  jest miarą probabilistyczną o średniej wartości  $\tau_{av}$ .

- Taka postać opóźnienia tworzy problemy matematyczne (np. zwykle nie można stosować metody kroków).
- Region stabilności zwykle się zwiększa w stosunku do przypadku opóźnienia dyskretnego.

M.B., M.J. Piotrowska, *Comm. Nonlinear Sci. Num. Sim.* (2016).

# Model ekspresji genu ze sprzężeniem zwrotnym



- Białko Hes1 wiąże się do nici swojego DNA blokując transkrypcję.
- Intensywność produkcji mRNA zależy od zagęszczenia białka (pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego).
- W modelu opisujemy jedynie stężenie mRNA i białka.

- Klasyczny model (Monk, 2003):

$$\begin{cases} \dot{r}(t) = f(p(t - \tau_r)) - k_r r(t), \\ \dot{p}(t) = \gamma_p r(t - \tau_p) - k_p p(t). \end{cases}$$

- Zwykle  $f(p) = \frac{\gamma_r k^h}{k^h + p^h}$ .

# Czy te oczy mogą kłamać, czyli o wynikach symulacji

- Układ ma dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny.
- Opóźnienie może spowodować pojawienie się oscylacji.
- Dla jakich wartości opóźnienia będą występowały oscylacje?

## Wyniki numeryczne

$\tau$	wygaśnięcie	okres
0	0	
10	240	170
30	870	170
40	1900	170
50	9500	170
80	$\infty$	280

M. Jensen et al., *FEBS Lett.* (2003).

# Czy te oczy mogą kłamać, czyli o wynikach symulacji

- Układ ma dokładnie jeden dodatni stan stacjonarny.
- Opóźnienie może spowodować pojawienie się oscylacji.
- Dla jakich wartości opóźnienia będą występowały oscylacje?

## Wyniki numeryczne

$\tau$	wygaśnięcie	okres
0	0	
10	240	170
30	870	170
40	1900	170
50	9500	170
80	$\infty$	280

M. Jensen et al., *FEBS Lett.* (2003).

## Wyniki analityczne

Dla parametrów jak obok:

**Stabilne** oscylacje pojawiają się dla  $\tau \approx 41$ .

Amplituda stabilnych oscylacji jest bardzo mała, około 0,2, podczas gdy amplituda na początku może być dużo większa.

M.B., A. Bartłomiejczyk, *Non. Anal. RWA*, 2012



Stan stacjonarny może być globalnie stabilny.

M.B., *J. Diff. Eqs.*, 2015

# Transformacja złośliwa glejaków niskiego stopnia

## Główne założenia

- Nowotwór rozrasta się zgodnie z równaniem Fishera-Kołmogorowa (dyfuzja + wzrost logistyczny).
- Wysoka gęstość komórek sprzyja transformacji złośliwej.
- Lek podajemy w  $t_k = t_0 + k\Delta$ ,  $k = 1, \dots, N$  i zakładamy wykładniczy spadek jego stężenia we krwi.
- Początkowo rozkład gęstości komórek — Gaussowski.

$$\frac{\partial}{\partial t} u = \Delta u + \rho u (1 - u - u_d) - \alpha c u, \quad \frac{\partial}{\partial t} c = -\lambda c,$$

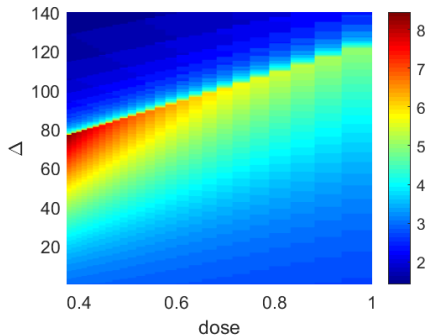
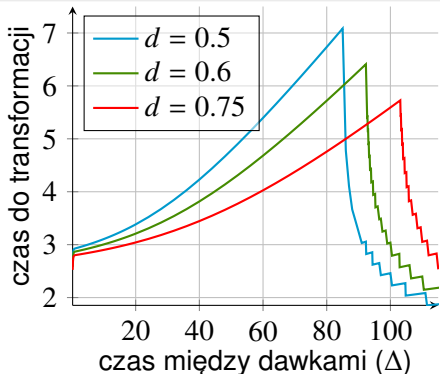
$$\frac{\partial}{\partial t} u_d = \Delta u_d - \frac{\rho}{k} u_d (1 - u - u_d) + \alpha c u, \quad c(t_i, x) = \lim_{t \rightarrow t_i^-} c(t, x) + d_i,$$

Model zgadza się z danymi klinicznymi (dane ze szpitala w Bern).

**M.U. Bogdańska**, M.B., J. Belmonte-Beitia, M. Murek, P. Schucht, J. Beck,  
V.M. Pérez-García, *Mathematical Biosciences*, 2017, **288**, 1–13.



# Optymalizacja leczenia — wyniki wstępne



## Dalsze badania

- Jaka jest toksyczność leku (na razie założyliśmy, że średnia dawka leku jest ustalona).
- Projektowanie eksperymentu (in vivo, na myszach/szczurach), który by potwierdził hipotezy.



Dziękuję za uwagę!

