

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára R.T.

Egér L 1210 leukémia kezelése 1- $\beta$ -D-arabinofuranczil-  
cytozinnel. Matematikai modell és számítógépes  
szimuláció

Kovács L., Deutsch T., Schulz M., Kardos J.

Előadásunkban egéren előidézett L 1210 leukémia kemoterápiás kezelésének matematikai modellezésével kapcsolatos eredményeinket ismertetjük.

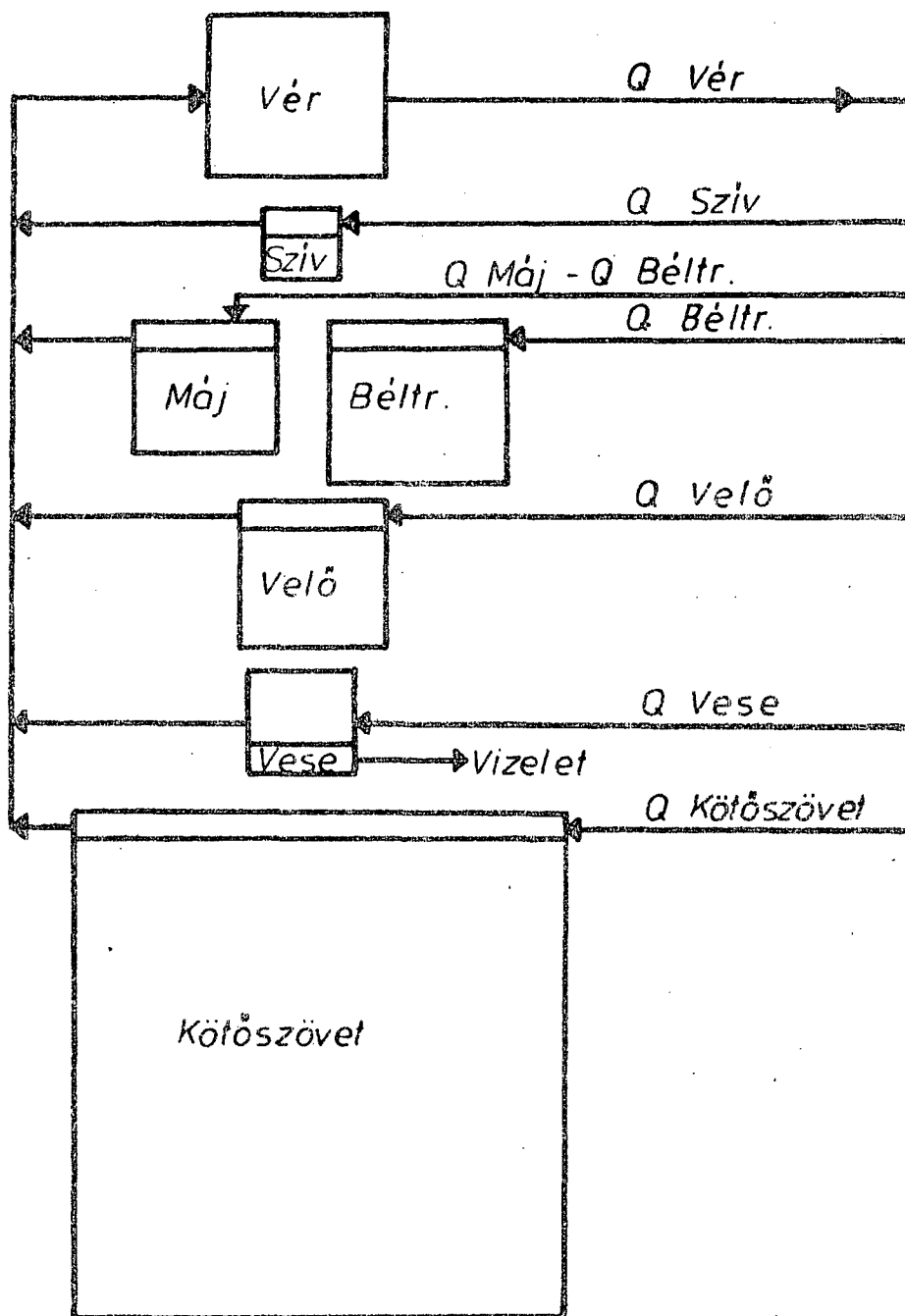
Ezekben a vizsgálatokban tulajdonképpen többszörös közvetítésű modellezésről van szó. Az egéren előidézett leukémia az emberi leukémiának egy modellje, mivel vizsgálatával az emberi leukémia kemoterápiás viselkedéséről nyerhető információ. Mi ennek a modellezésnek egy számítógépes szimulációját próbáltuk megvalósítani.

Az egéren előidézett L 1210 leukémiát 1949 óta alkalmazzák különféle tumorellenes szerek elsőfoku szűrésére. Itt tulajdonképpen egy egérben indukált leukémiáról van szó. Az oltás a hasüregbe történik kb. 100000 sejttel, amennyiben kevesebbrel oltanak kivárják azt az időt, amíg a szaporulat felnő erre a mennyiségre. A hasüregbe oltott rákos sejtek a környező szövetek és az általuk kiválasztott fo-

lyadéokban úsznak, mintegy szuszpenziót alkotva. Kezdetben a szuszpenziós folyadék arányosan nő a sejtszámmal, később felhígul. Az ilyen típusú tumorsejtek felhasználása farmakológiai vizsgálatokhoz természetesen többfajta előnnyel és hátránnyal is jár. Előnye, hogy egy szövettényészethez hasonló állapotról van szó, könnyű mintát venni a biokémiai vizsgálatokhoz, a sejtszámolás is egyszerűen megoldható. Hátránya viszont, hogy ez az úgynevezett ascites tumor emberben nem fordul elő, így vizsgálatával "false-pozitív" eredmények is jelentkezhetnek.

A leukémia kezelésére alkalmazott gyógyszer - azokban a kísérletekben melyeket szimulálni akartunk - az  $1-\beta$ -D-arabinofuranozil-cytozin volt (ARA-C).

A matematikai modell tartalmazza az ARA-C farmakokinetikáját, mely a szokásostól eltérően nem "black box" szemléletű, a benne szereplő kompartmentumok való szöveti terek, melyeket ismert sebességű véráramok kötnek össze. Az egér szervezetében felvett kompartmentumok az 1. sz. ábrán láthatók. A gyógyszer adagolását követően a transzport, metabolikus és eliminációs folyamatok határozzák meg az egyes kompartmentumokban fellépő gyógyszerkoncentrációt (2. sz. ábra). Mivel ezek a folyamatok nulla és első rendűek, hálózatuk matematikailag lineárisan elsőrendű differenciál egyenletrendszer alakját ölti.



1. ábra

A gyógyszer koncentráció megváltozása a kompartmentben	=	Az injekció vagy abszorpció okozta megváltozás	+	A vérárammal történő befolyás miatti változás	-	A vérárammal történő kifolyás miatti megváltozás	-	Koncentráció változás kémiai átalakulás miatt	-	Kiküszöbölés egyéb folyamatok során
--	---	--	---	---	---	--	---	---	---	-------------------------------------

2. ábra

A különböző kompartmentumok a biológiai rendszer olyan kinetikailag megkülönböztetett részei, melyek esetünkben fiziológiailag is azonosíthatók pl. sziv, máj, vese, stb. Természetesen hibához vezethet az, hogy megközelítésünkben nem teszünk különbséget az egészséges és a tumoros szervezet farmakokinetikája között. Az ARA-C koncentrációprofilját a különféle szervekben a 3. sz. ábrán látható farmakokinetikai differenciál egyenletek adják. A modellben figyelembe vettük, hogy a májba, vesébe és bélbe eljutó gyógyszer egy része az ott jelenlévő piridin-nukleozid-deamináz enzim hatására elbomlik. Az ARA-C hatását és elosztását meghatározza gyors metabolizmusa. A 4. sz. ábrán látható, hogy a legnagyobb koncentráció a vérben kb. 10 perc elteltével jelenkezik. A kötőszövetben, így a peritoniális ürben is kb. 30 perc elteltével érte el a maximumot és az összes szervben a kísérleti eredményekhez hasonlóan 2 óra múlva olyan szintre csökken le a koncentráció, hogy nincs hatással a rákos sejtek növekedésére. A gyógyszer adagolását  $Mg(t) = M \frac{1}{\tau} e^{-\frac{t}{\tau}}$  függvénnyel valósítottuk meg, ahol  $M$  a teljes dózis mennyisége 25 mg/Kg. 50 perc eltelte után a gyógyszer adagolást kikapcsoltuk. Így a teljes dózis egy logisztikus görbe szerint jut be a szervezetbe.

Tartalmazza még modellünk az L 1210 sejtek növekedését leíró populáció dinamikai differenciál egyenletet, melynek sejtpusztulás sebességét reprezentáló tagja függvénye az ARA-C plazmaszintjének. Munkánk során ezt a két megközei-

Vér:

- 23 -

$$V_{\text{vér}} \frac{dC_{\text{vér}}}{dt} = Q_{\text{sziv}} C_{\text{sziv}} + Q_{\text{ksz.}} C_{\text{ksz.}} + Q_{\text{velő}} C_{\text{velő}} + Q_{\text{vese}} C_{\text{vese}} + Q_{\text{máj}} C_{\text{máj}} - Q_{\text{vér}} C_{\text{vér}} + Mg/t$$

Sziv:

$$V_{\text{sziv}} \frac{dC_{\text{sziv}}}{dt} = Q_{\text{sziv}} C_{\text{vér}} - Q_{\text{sziv}} C_{\text{sziv}}$$

Máj:

$$V_{\text{máj}} \frac{dC_{\text{máj}}}{dt} = Q_{\text{máj}} C_{\text{vér}} - Q_{\text{bél}} C_{\text{vér}} + Q_{\text{bél}} C_{\text{bél}} - Q_{\text{máj}} C_{\text{máj}} - \left( \frac{v_{\text{max, máj}} C_{\text{máj}}}{K_{\text{M, máj}} + C_{\text{máj}}} \right) V_{\text{májszövet}}$$

Bélszakasz:

$$V_{\text{bél}} \frac{dC_{\text{bél}}}{dt} = Q_{\text{bél}} C_{\text{vér}} - Q_{\text{bél}} C_{\text{bél}} - \left( \frac{v_{\text{max, bél}} C_{\text{bél}}}{K_{\text{M, bél}} + C_{\text{bél}}} \right) V_{\text{bélszövet}}$$

Velő:

$$V_{\text{velő}} \frac{dC_{\text{velő}}}{dt} = Q_{\text{velő}} C_{\text{vér}} - Q_{\text{velő}} C_{\text{velő}}$$

Vese:

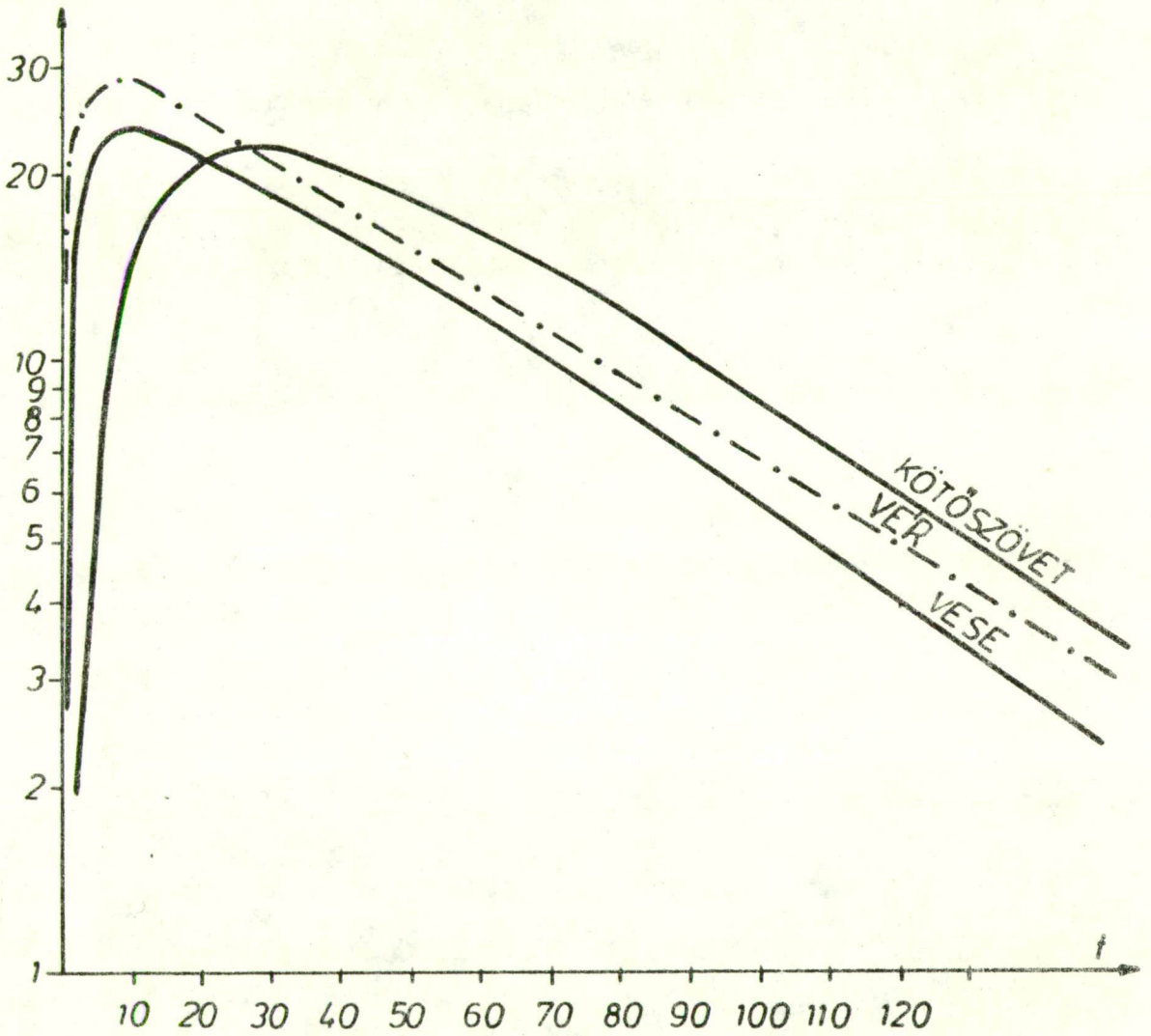
$$V_{\text{vese}} \frac{dC_{\text{vese}}}{dt} = Q_{\text{vese}} C_{\text{vér}} - Q_{\text{vese}} C_{\text{vese}} - k_{\text{vese}} C_{\text{vér}} - \left( \frac{v_{\text{max, vese}} C_{\text{vese}}}{K_{\text{M, vese}} + C_{\text{vese}}} \right) V_{\text{veseszövet}}$$

Kötőszövet:

$$V_{\text{ksz.}} \frac{dC_{\text{ksz.}}}{dt} = Q_{\text{ksz.}} C_{\text{vér}} - Q_{\text{ksz.}} C_{\text{ksz.}}$$

3. ábra

ARA-C  
 $\mu\text{g/ml}$

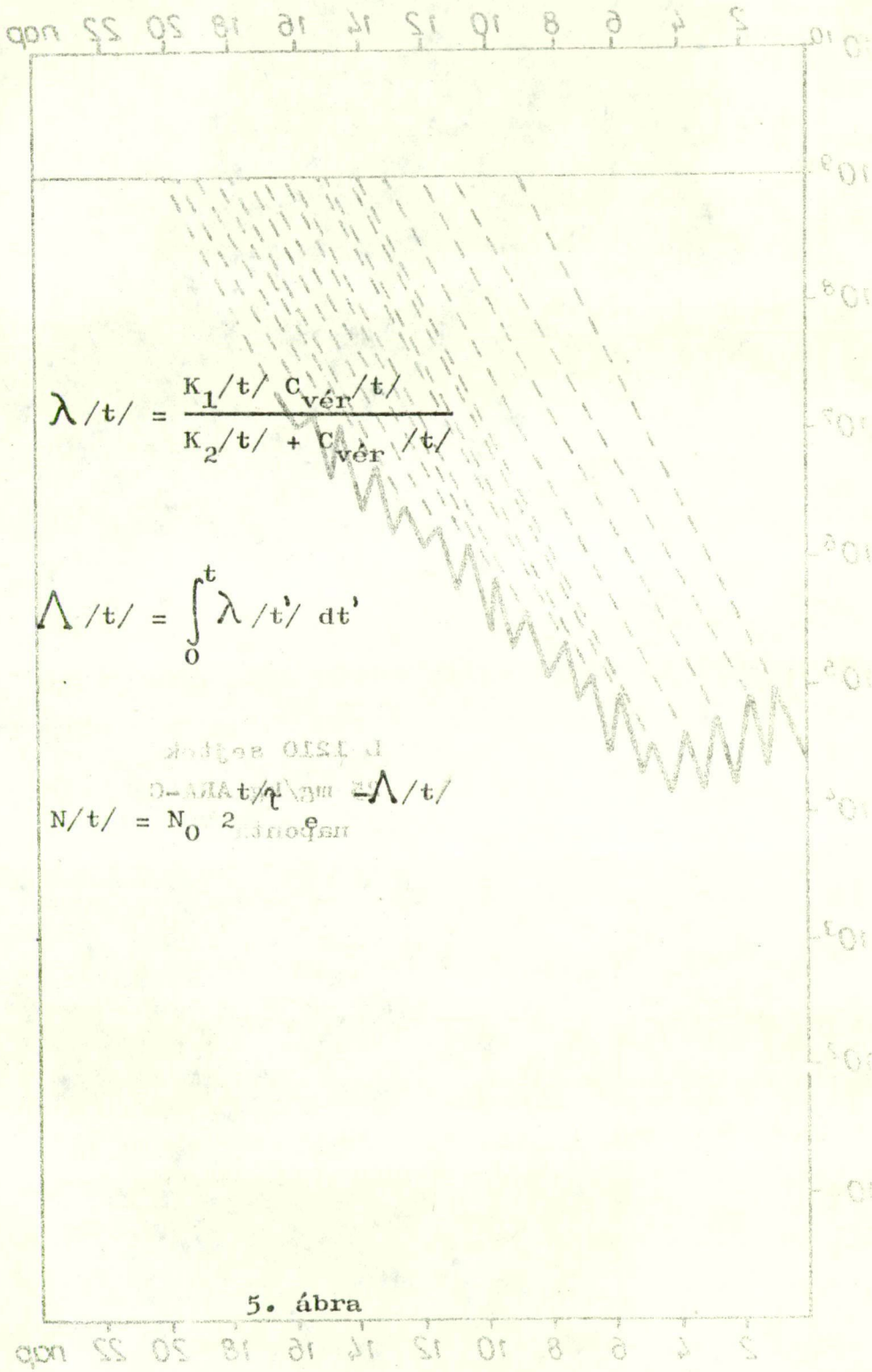


4. ábra

tést úgy hoztuk összhangba, hogy a gyógyszer időbeli megoszlása a kísérleteknek megfelelő hatással legyen a rákos sejtek számának alakulására. Problémát jelent az, hogy a sejtpopuláció nem azonos érési stádiumu sejtekből áll és az, hogy az ARA-C fáziisspecifikus, azaz csak a sejtosztódási ciklus S fázisában hat a rákos sejtekben, megközelítésünkben ezt nem tudtuk teljes mértékben figyelembe venni. A vérben lévő aktuális gyógyszerkoncentrációtól függően az 5. sz. ábrán látható függvények segítségével határoztuk meg a pillanatnyi sejtszámot.  $\lambda$  a sejtpusztulás függvénye a benne szereplő  $K_1$  és  $K_2$  a kumulatív sejthalál mértékétől függő értékek. A  $\Lambda$  az elpusztult sejtek számát adja. A  $N$  fv. pedig a pillanatnyi sejtszámot állítja elő, ahol  $N_0$  a kiindulási sejtszám,  $\tau$  egyenlő az L 1210 sejtek közepes generációs idejével, 14,4 órával. Programunkat Fortran nyelven készítettük és a CHINOIN ODRA típusú számítógépén végeztük el a szimulációt.

Az állatokon végzett kísérletek ezt mutatták, hogy az egerek akkor pusztultak el, amikor rákos sejtjeiknek száma elérte  $10^9$  nagyságrend körüli értéket. A szimulációt 32000 sejtről indítottuk, a sejtpopuláció ezután gyógyszer adagolás nélkül növekedett. Az első nap megkaptuk a kívánt 100000-es sejtszámot. A továbbiakban a sejtszám alakulása az adott injekciók számától függően alakult, a 6. sz. ábrán látható módon. A szaggatott vonalak az átlagos halálozási időt mutatják abban az esetben, ha az a-

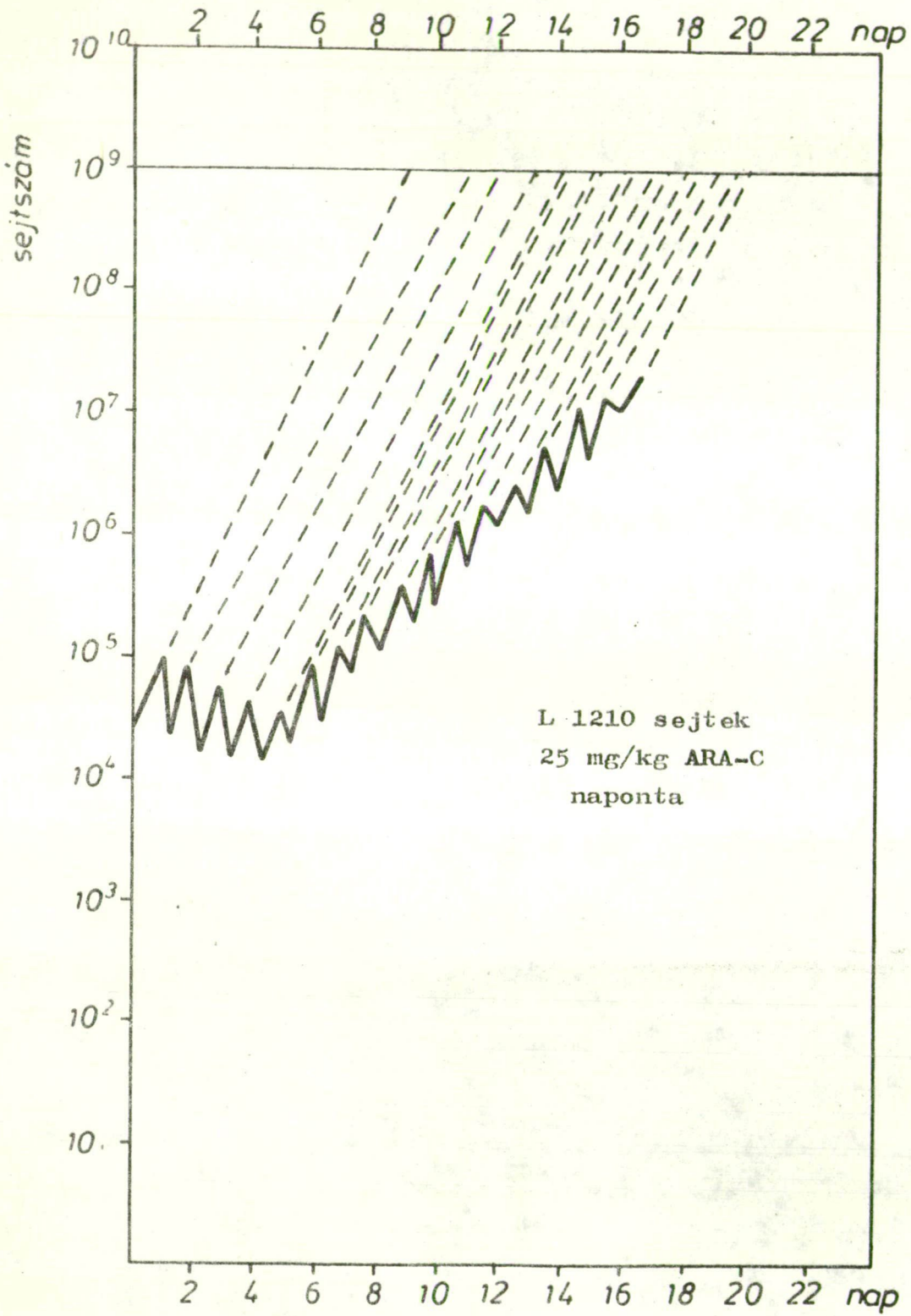




$$\lambda / t / = \frac{K_1 / t / C_{\text{vér}} / t /}{K_2 / t / + C_{\text{vér}} / t /}$$

$$\Lambda / t / = \int_0^t \lambda / t' / dt'$$

$$N / t / = N_0 \cdot e^{-\Lambda / t /}$$



6. ábra

dott időponttól kezdve a gyógyszer adagolását véglegesen beszüntetjük. Bár a gyógyszer hatására átmeneti sejtszám csökkenés jelentkezik, és a terápia kezdeti szakaszában egy az adott napra jellemző kiindulási sejtszám alá is lecsökken az aznap végi aktuális sejtszám, de kb. a 4. nap után megváltozik a gyógyszer hatására bekövetkező sejtpusztulás, és mértéke sosem lesz olyan, hogy a sejtszám újból visszacsökkenne az adott napra jellemző kiindulási sejtszámra. Az 1. sz. táblázat tartalmazza a kísérletileg kapott és a számítógép által számított átlagos halálozási időt.

Terveink, hogy a továbbiakban megpróbálkozunk egy olyan sejtkinetikai összefüggés kialakításával, melyben figyelembe vesszük az ARA-C fázisspecifitását is. Módszerünk talán alapja lehet egy olyan terápiai terv kidolgozásának, melynek során optimalizálható a gyógyszeradagolás a toxicitás figyelembe vételével. Szeretnénk hasonló modell kialakításával kísérletezni rákellenes hatású magyar gyógyszereken is.

AZ ADOTT INJEKCIÓK SZÁMA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
KISÉRLETI ADATOK AZ ÁTLAGOS HALÁLOZÁSI NAPRA	9	10	-	11	-	-	13	-	-	16	-	-	-	-	-	20.5	-
MODELL ADATOK AZ ÁTLAGOS HALÁLOZÁSI NAPRA	9	11	12	13	14	14.2	15	15.3	16	16.4	17	17.4	18	18.4	19	19.7	20

1. táblázat

I r o d a l o m

- S. Shackney: Cancer Chemother. Repts (1970) 54 399.
- K. Behrami, Kim: Optimal Control of Multiplicative  
Control System Arising from Cancer Therapy.  
IEEE Trans. Aut. Control 20 (1975) 537.
- R. L. Dedrick, et al.: Biochem. Pharm. 22 2405. (1973)