

## **Studi Awal Pemodelan Perlakuan *Virotherapy* yang Menggunakan Virus Campak pada Tumor Paru-paru Tikus**

**Agus Kartono, Sunjono, Ardian Arif**

Laboratorium Fisika Komputasi

Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,

Institut Pertanian Bogor, Jalan Meranti, Gedung Wing S, Lantai 2,

Kampus IPB Darmaga, Bogor 16680

a\_kartono@yahoo.com

### **ABSTRACT**

*The interaction model dynamics between tumor and viruses based on the interaction phenomenon between the three populations, namely: population of uninfected tumor cells, tumor cell population infected with the virus and the virus population. This study aimed to see the interaction between non-infected tumor cells, tumor cells infected with viruses and viruses, so it can be modeled using virotherapy treatment of measles virus in mouse lung tumors. Model parameters obtained from experimental data. Numerical Solution of the models suggest that the dose of the virus play an important role in determining the outcome of tumor therapy. Tumor growth can be slowed by using this virotherapy, but the tumor can not be killed as a whole.*

*Keywords: model dynamics, virotherapy, measles virus, mouse lung tumors*

### **ABSTRAK**

*Model dinamika interaksi antara tumor dan virus berdasarkan fenomena interaksi antara tiga populasi, yaitu: populasi sel tumor yang tidak terinfeksi, populasi sel tumor yang terinfeksi virus dan populasi virus. Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi antara sel tumor yang tidak terinfeksi, sel tumor yang terinfeksi virus dan virus, sehingga dapat dimodelkan perlakuan virotherapy yang menggunakan virus campak pada tumor paru-paru tikus. Parameter model diperoleh dari data eksperimen. Solusi numerik model menunjukkan bahwa dosis virus memainkan peranan penting dalam menentukan hasil terapi pada tumor. Pertumbuhan tumor dapat diperlambat dengan menggunakan virotherapy ini, tetapi tumor tidak dapat dibunuh secara keseluruhan.*

**Kata-kata kunci :** *model dinamika, virotherapy, virus campak, tumor paru-paru tikus*

### **PENDAHULUAN**

Tumor paru-paru dalam arti luas adalah semua penyakit ganas di dalam paru-paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru-paru itu sendiri (primer) atau penyebaran (metastasis) tumor dari organ lain di dalam paru-paru. Definisi khusus untuk tumor paru-paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel (jaringan sel) saluran napas atau *bronkus*. Tumor paru-paru termasuk tumor penyebab kematian tertinggi. Hampir 90% pengidap tumor paru-paru tidak dapat diselamatkan apabila sudah akut, karena tumor dengan

mudah menyebar ke jaringan tubuh di sekeliling paru-paru, seperti: hati, tulang belakang dan otak melalui pembuluh darah. Tumor paru-paru paling banyak ditemukan pada laki-laki dewasa dan perokok. Lebih dari 80% tumor paru-paru berhubungan dengan perokok. Ada beberapa pilihan untuk pengobatan tumor paru-paru sesuai dengan tingkatan diagnosis yang diperoleh, yaitu dengan: bedah, *radiotherapy*, *chemotherapy*, *immunology*, *virotherapy* dan terapi kombinasi [3].

Perlakuan *virotherapy* yang diberikan ke pasien penderita tumor

paru-paru merupakan bentuk pengobatan tumor dengan menggunakan metode bioteknologi. Pada teknologi ini, virus dibentuk (dikonversi) untuk dapat menyerang sel tumor saja, sedangkan sel-sel sehat relatif masih utuh dan dalam kondisi yang baik. Virus yang digunakan dalam *virotherapy* ini adalah virus campak. Pada saat ini, virus dapat digunakan sebagai pengobatan terhadap berbagai penyakit tumor. Pada teknologi pengobatan ini, virus diberlakukan sebagai vektor khusus untuk dapat menargetkan sel dan DNA tertentu. Infeksi oleh virus campak atau *measles virus* (MV) dimulai ketika protein hemaglutinin (H) virus berinteraksi dengan receptor (CD46) pada sel target. Interaksi ini memicu perubahan pada protein fusion (F) virus yang mengarah ke perpaduan dari virus dan plasma membrane sel untuk masuk ke dalam sel. Sebagai ekspresi protein H dan F dari virus meningkat, hal ini memungkinkan sel tumor terinfeksi meningkat [1]. Selama beberapa tahun terakhir ini, virus (baik berbasis DNA dan RNA) dikembangkan terus sebagai terapi pengobatan tumor, atau biasa dikenalkan sebagai potensi pengobatan tumor. Interaksi antara populasi tumor dengan populasi virus yang kompleks dinamikanya dapat dipahami dengan menggunakan model matematika.

Tujuan penelitian ini adalah memodelkan populasi awal tumor yang tidak terinfeksi, kemudian memodelkan interaksi antara populasi tumor yang tidak terinfeksi, populasi tumor yang terinfeksi, dan populasi tumor, sehingga dari model tersebut dapat diperoleh informasi berapakah dosis virus yang diberikan pada pasien untuk mengurangi sel tumor dan berapakah dosis virus yang optimal untuk dapat membunuh sel tumor, tanpa membunuh sel yang sehat.

## METODE PENELITIAN

### Model Pertumbuhan Tumor Tanpa Perlakuan

Setiap terapi pada pertumbuhan tumor memerlukan model pertumbuhan tumor tanpa perlakuan terapi. Pada umumnya, pertumbuhan tumor tanpa perlakuan terapi dinyatakan dengan fungsi Gompertz, namun untuk beberapa pertumbuhan tumor yang lebih umum, model Bertalanffy-Richards atau *generalized logistic* dapat digunakan untuk menjelaskan pertumbuhan tumor. Penelitian ini menggunakan model Bertalanffy-Richards yang dinyatakan dalam bentuk persamaan:

$$y' = (g/\varepsilon) y [1 - y^\varepsilon/K^\varepsilon], \varepsilon > 0. \quad (1)$$

dimana:  $y(t)$  menyatakan ukuran populasi sel tumor,  $r = g/\varepsilon > 0$  adalah laju konstan pertumbuhan efektif populasi tumor dan  $K > 0$  adalah ukuran maksimal populasi tumor. Solusi dari persamaan (1) dapat ditulis dalam bentuk eksplisit [4],[5]:

$$y(t) = y_0 [f^\varepsilon + (1 - f^\varepsilon) e^{-gt}]^{-1/\varepsilon}, \quad (2)$$

dimana  $f = y_0/K$ .

### Model Interaksi Populasi Tumor Dengan Virus

Model efek *virotherapy* harus mempertimbangkan dinamika tiga interaksi populasi [1],[2]:

- $y(t)$  : populasi sel tumor yang tidak terinfeksi,
- $x(t)$  : populasi sel tumor yang terinfeksi virus,
- $v(t)$  : populasi virus bebas yang menginfeksi.

Representasi model dinamika *virotherapy* pada tumor diberikan pada Gambar 1.

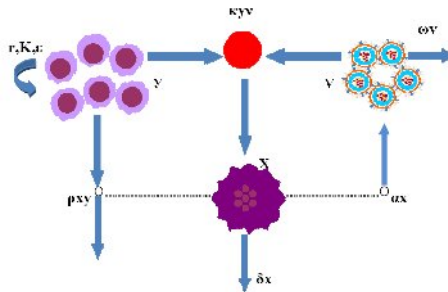
Berdasarkan model interaksi antara populasi sel tumor dan virus yang diperlihatkan pada Gambar 1, maka model matematika *virotherapy* pada tumor dalam sistem ODE (Ordinary Differential Equation) dinyatakan dalam persamaan:

$$y' = ry[1 - (y + x)^{\epsilon} / K^{\epsilon}] - \kappa yv - \rho xy, \quad (3)$$

$$= \kappa yv - \delta x, \quad (4)$$

$$v' = \alpha x - \omega v - \kappa yv, \quad (5)$$

Parameter  $\rho > 0$  adalah nilai konstanta yang menjelaskan perpaduan fusi sel ke sel dalam proses pembentukan *syncytia*. Pada model ini,  $x(t)$  merupakan populasi dari sel yang terinfeksi dan sel *syncytia*. Kedua sel mati dinyatakan dengan nilai laju konstanta efektif  $\delta > 0$ . Bentuk  $\rho xy$  tidak muncul dalam persamaan (4) karena diasumsikan tidak ada muncul sel tumor atau virus baru.



Gambar 1. Diagram skema model yang diusulkan untuk virotherapy.

Model ini menunjukkan bahwa pada saat  $t = 0$  jumlah populasi sel tumor awal adalah  $y(0) = y_0$ , populasi partikel virus awal adalah  $v(0) = v_0$  dan populasi awal sel tumor yang terinfeksi  $x(0) = 0$ . Definisi parameter model yang sesuai dengan model di persamaan (3)-(5) telah dinyatakan di Tabel 1 sebagai fungsi waktu. Pada kenyataan, ukuran tumor diukur sebagai volume (dalam  $\text{mm}^3$ ), sedangkan dalam model ini dianggap ukuran tumor dinyatakan dengan jumlah populasi sel. Volume tumor dikonversi ke jumlah populasi sel dengan asumsi bahwa  $1 \text{mm}^3$  sama dengan  $10^6$  sel tumor. Model ini menyatakan jumlah populasi sel tumor dan virus  $y, x, v$  dalam satuan  $10^6$ , sedangkan model ini menganggap bahwa semua unit waktu dinyatakan dalam satuan hari.

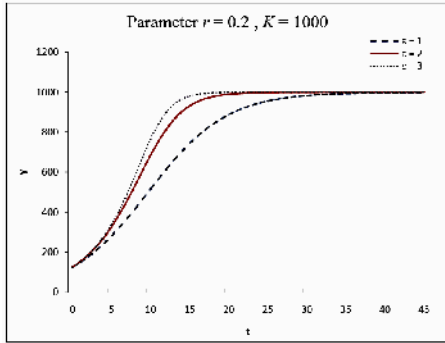
Tabel 1. Parameter dan satuan di persamaan (3) – (5) yang digunakan pada model ini.

$r$	Laju pertumbuhan sel tumor yang tidak terinfeksi (per hari)
$K$	Jumlah maksimum sel tumor (dalam sel $10^6$ )
$\kappa$	Konstanta laju infeksi virus ( per hari per $10^6$ sel)
$\rho$	Konstanta laju penggabungan sel tumor dan virus (per hari per $10^6$ sel)
$\delta$	Konstanta laju kematian efektif sel tumor yang terinfeksi (per hari)
$\omega$	Konstanta laju virus yang mati (per hari)
$\alpha$	Konstanta laju produksi virus dari sel yang terinfeksi (per hari per sel)

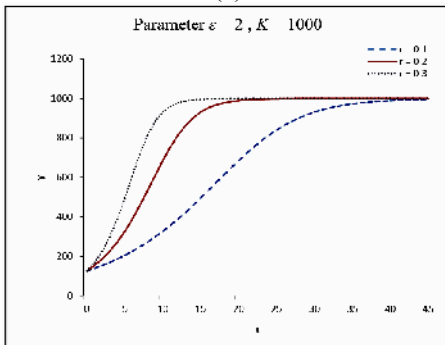
### HASIL DAN PEMBAHASAN Pertumbuhan Populasi Tumor dengan Model Bertalanffy-Richards Parameter $r$ dan $\epsilon$ .

Solusi numerik model pertumbuhan tumor Bertalanffy-Richards (persamaan (1)) dengan menggunakan *software Matlab R2008b* untuk nilai parameter  $r$  dan  $\epsilon$  yang bervariasi diperlihatkan di Gambar 2. Gambar 2 menyatakan hubungan antara jumlah populasi sel tumor  $y$  terhadap waktu  $t$ .

Dari perhitungan solusi numerik, model Bertalanffy-Richards diketahui bahwa ketika parameter  $r$  pada 0.1, 0.2, 0.3 dengan parameter  $\epsilon = 2$  dan  $K = 1000$ , grafik yang dihasilkan bahwa nilai  $r$  yang semakin besar maka pertumbuhan populasi tumor akan semakin cepat. Pada parameter  $\epsilon = 1, 2, 3$  dengan parameter  $r = 0.2$  dan  $K = 1000$  menunjukkan hasil yang sama dengan parameter  $r$  pada 0.1, 0.2, 0.3. Hal ini menunjukkan bahwa parameter  $r$  dan  $\epsilon$  pada pertumbuhan populasi tumor mempunyai nilai yang konstan.



(a)

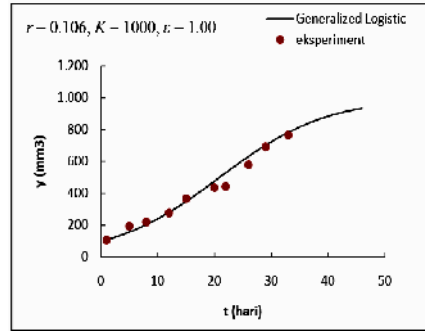


(b)

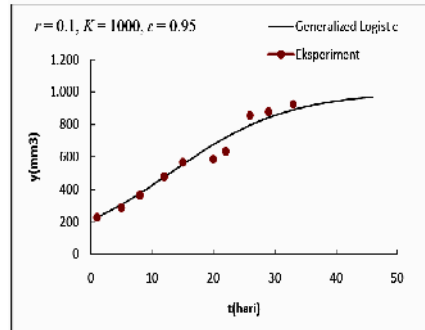
Gambar 2. Pertumbuhan tumor model Bertalanffy-Richards (a) parameter  $r = 0.1, 0.2, 0.3, \epsilon = 2$ , dan  $K = 1000$ ; (b) parameter  $\epsilon = 1, 2, 3, r = 0.2$ , dan  $K = 1000$ .

Berdasarkan hasil plot parameter  $\epsilon$  dan  $r$  pada Gambar 4 di atas, maka parameter  $\epsilon$  dan  $r$  dapat dijadikan sebagai tolak ukur penentuan untuk model *virotherapy* tumor paru-paru dengan data eksperimen. Hasil plot data eksperimen dan persamaan model Bertalanffy Richards ditunjukkan Gambar 3.

Hasil perhitungan standar error menunjukkan nilai yang berbeda, Gambar 4(a) dengan standar error 12.51 dan Gambar 4(b) dengan standar error 15.61. Penelitian ini menggunakan persamaan pertumbuhan tumor dengan standar error 12.51, seperti terlihat pada Gambar 4.

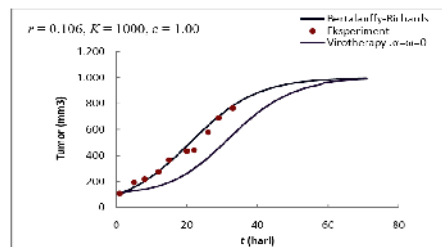


(a)



(b)

Gambar 3. Pertumbuhan tumor paru-paru berdasarkan model Bertalanffy Richards dan data eksperimen (a) data eksperimen 1 (b) data eksperimen 2.



Gambar 4. Pertumbuhan tumor tanpa perlakuan dan perlakuan *virotherapy* menggunakan model Bertalanffy Richard pada  $\alpha = \omega = 0$  dengan  $r = 0.106, K = 1000, \epsilon = 1.00$ .

Nilai-nilai untuk parameter  $r, K, \epsilon$  yang diperoleh dari model Bertalanffy Richard sesuai dengan data pertumbuhan tumor tanpa perlakuan, kemudian nilai parameter ini digunakan dalam fitting data *virotherapy* (Gambar. 4). Ukuran tumor  $y_0$  yang pada awal *virotherapy* (1 hari setelah inokulasi tumor) telah diperoleh kurva terbaik

yang sesuai model Bertalanffy Richard dan dosis virus awal  $v_0$  tidak diketahui dari eksperimen. Meminimalkan parameter dilakukan sehubungan dengan parameter  $k, \rho,$  dan  $\delta$  pada batas yang sesuai, dan untuk parameter  $\alpha$  dan  $\omega$  ditetapkan nol, dan hasil sesuai pertumbuhan tumor tanpa perlakuan.

**Solusi Numerik**

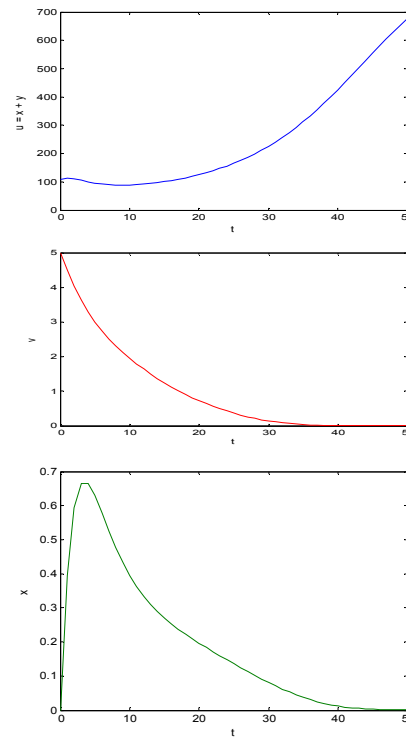
Ketika efek terapi yang signifikan harus dicapai dalam jangka waktu terbatas (1000 hari), maka solusi numerik model (3)-(5) perlu dihitung untuk prediksi *virotherapy* yang optimal. Nilai-nilai data laju konstanta (per hari) model *virotherapy* yang akan dipakai dalam solusi numerik diberikan pada Tabel 2.

**Prediksi *Virotherapy* Dosis Rendah ( $v(0) = 5$ )**

Solusi numerik dengan menggunakan *software Matlab R2008b* dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 2 ke dalam persamaan (3)-(5), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel tumor tidak terinfeksi  $y$ , populasi sel tumor yang terinfeksi  $x$  dan populasi virus  $v$  terhadap waktu  $t$ .

Tabel 2. Nilai-nilai laju konstanta (per hari) model untuk prediksi *virotherapy*.

Prediksi	$k$	$\delta$	$\alpha$	$\omega$	$\rho$
Dosis rendah $v(0) = 5$	0,000959	0,511	0	0	0,215
Dosis sedang $v(0) = 22$	0,000959	0,511	0	0	0,215
Dosis tinggi $v(0) = 85$	0,000959	0,511	0	0	0,215
Terapi Sukses $v(0) = 22$	0,000959	0,02	0,3	0,9	0,141

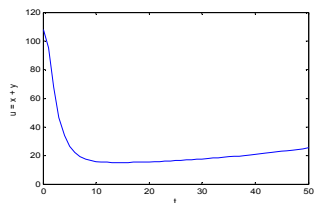


Gambar 5. Prediksi dari model persamaan (3)-(5) dengan dosis virus  $v(0) = 5$ . Nilai parameter  $r, K,$  dan  $\varepsilon$  sama dengan parameter Gambar 4 dan  $(y(0), x(0)) = (107.900, 0)$

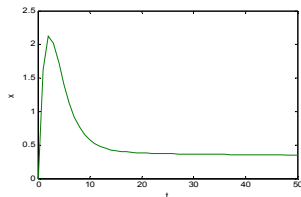
Gambar 5 menunjukkan perubahan waktu untuk ukuran total tumor  $u$ , serta populasi virus  $v$  dan sel yang terinfeksi  $x$ . Jika dosis virus awal terlalu rendah dengan  $\alpha$  dan  $\omega$  adalah 0, maka terapi mengalami kegagalan, karena jumlah sel tumor terus bertambah. Pada dosis virus awal  $v(0) = 5$  terdapat kenaikan yang tajam jumlah sel tumor yang terinfeksi  $x$  sekitar  $0.68 \text{ mm}^3$  yang diikuti oleh penurunan ukuran total tumor  $u = y + x$  sekitar  $88 \text{ mm}^3$ . Namun, karena pengaruh penurunan jumlah virus, maka jumlah sel tumor yang terinfeksi menurun, sehingga jumlah populasi sel tumor meningkat pada saat  $t$  (50 hari) sekitar  $677.758 \text{ mm}^3$  dan mencapai ukuran maksimal ( $K$ ) pada saat  $t = 100$  hari.

**Prediksi Virotherapy Dosis Sedang ( $v(0) = 22$ )**

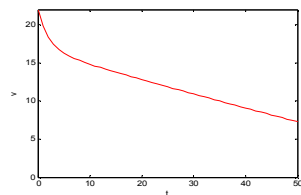
Solusi numerik dengan menggunakan *software Matlab R2008b* dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 2 ke dalam persamaan (3)-(5), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel tumor tidak terinfeksi  $y$ , populasi sel tumor yang terinfeksi  $x$  dan populasi virus  $v$  terhadap waktu  $t$ .



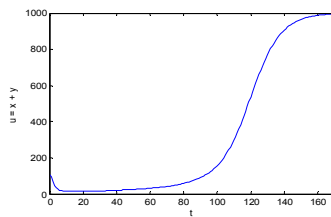
(a)



(b)



(c)



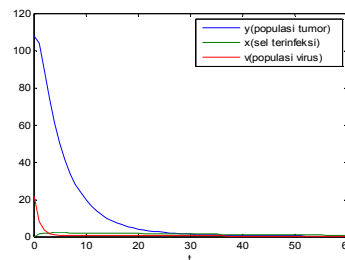
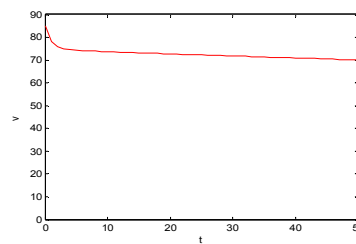
(d)

Gambar 6. Prediksi dari model persamaan (3)-(5) dengan dosis virus  $v(0) = 22$ . (a, b, c) pada saat  $t$  (50 hari), (d) pada saat  $t$  (165 hari). Nilai parameter  $r$ ,  $K$ , dan  $\varepsilon$  sama dengan parameter Gambar 4 dan  $(y(0), x(0)) = (107.900, 0)$ .

Gambar 6 menunjukkan perubahan waktu untuk ukuran total tumor  $u$ , serta populasi virus  $v$  dan sel tumor yang terinfeksi  $x$ . Apabila dosis virus awal  $v(0) = 22$  dengan  $\alpha$  dan  $\omega$  adalah 0, terdapat kenaikan yang tajam jumlah sel tumor yang terinfeksi  $x$  (2 hari) sekitar  $2.125 \text{ mm}^3$  yang diikuti oleh penurunan ukuran total tumor  $u = y + x$  mencapai  $15 \text{ mm}^3$ . Namun, karena pengaruh penurunan jumlah virus yang sangat tajam, maka jumlah sel tumor yang terinfeksi bertambah kembali dan jumlah populasi sel tumor meningkat pada saat  $t = 50$  hari mencapai ukuran  $25.392 \text{ mm}^3$  dan mencapai ukuran maksimal ( $K$ ) pada saat  $t = 165$  hari.

**Prediksi Virotherapy Dosis Tinggi ( $v(0) = 85$ )**

Solusi numerik dengan menggunakan *software Matlab R2008b* dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 2 ke dalam persamaan (3)-(5), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel tumor tidak terinfeksi  $y$ , populasi sel tumor yang terinfeksi  $x$  dan populasi virus  $v$  terhadap waktu  $t$ .

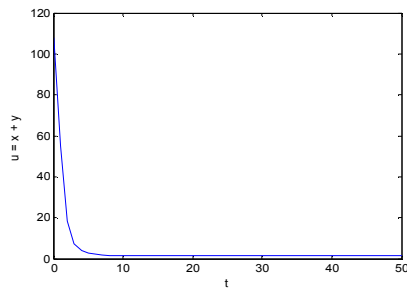


Gambar 7. Prediksi dari model persamaan (3) - (5) pada dosis virus  $v(85)$ ,  $\alpha = \omega = 0$  dengan parameter  $r$ ,  $K$ ,  $\varepsilon$  sama pada Gambar 4.

Dengan dosis virus awal  $v(0) = 85$ , populasi sel tumor yang terinfeksi meningkat cepat pada  $t = 1$  hari mencapai  $5.117 \text{ mm}^3$  dan menurun pada  $t = 2$  hari yang diikuti penurunan populasi sel tumor dan jumlah populasi virus mencapai  $70 \text{ mm}^3$  pada saat  $t = 50$  hari.

### Prediksi Model untuk Terapi Sukses

Solusi numerik dengan menggunakan *software Matlab R2008b* dilakukan dengan cara mensubstitusikan nilai-nilai parameter yang terdapat pada Tabel 2 ke dalam persamaan (3)-(5), sehingga diperoleh grafik hubungan antara populasi sel tumor tidak terinfeksi  $y$ , populasi sel tumor yang terinfeksi  $x$  dan populasi virus  $v$  terhadap waktu  $t$ .



Gambar 8. Hubungan populasi sel tumor, populasi sel tumor terinfeksi dan populasi virus pada dosis virus  $v(22)$ ,  $\alpha = 0.3$ ,  $\omega = 0.9$  dengan parameter  $r$ ,  $K$ ,  $\varepsilon$  sama dengan Gambar 6.

Gambar 8 menunjukkan penurunan yang drastis ukuran total tumor  $u$ , serta populasi virus  $v$ . Jika dosis virus awal  $v(0) = 22$  dengan parameter  $\alpha = 0.3$ ,  $\omega = 0.9$ ,  $\delta = 0.02$  dan  $\rho = 0.141$ , maka terjadi kenaikan sel tumor yang terinfeksi pada ukuran maksimal  $x(5 \text{ hari}) = 0.907 \text{ mm}^3$ . Pada saat  $x(60 \text{ hari})$  adalah  $0.769 \text{ mm}^3$ . Populasi tumor total  $u = 1 \text{ mm}^3$  pada saat  $t = 33$  hari dan pada saat  $t$  (60 hari) mencapai ukuran  $0.37 \text{ mm}^3$ . Pada kondisi ukuran total tumor  $u < 1 \text{ mm}^3$  ini, peranan terapi yang lain mulai dilakukan, karena pada kondisi yang

demikian populasi sel tumor tidak terdeteksi.

### KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan model *virotherapy* yang telah disajikan di atas, maka dapat diambil suatu kesimpulan bahwa:

1. Untuk dapat melakukan *virotherapy* maka perlu mengetahui kondisi awal tumor.
2. Jumlah populasi sel tumor yang terinfeksi dapat diketahui dari hasil *virotherapy* berdasarkan dosis yang diberikan.
3. *Virotherapy* tidak dapat membunuh seluruh sel tumor, tetapi hanya dapat memperlambat pertumbuhan tumor.
4. Dosis virus optimal didefinisikan sebagai dosis terkecil virus yang efektif menghambat pertumbuhan tumor secara signifikan, kemudian *virotherapy* dikombinasikan dengan strategi terapi yang lain untuk penyembuhan secara keseluruhan.

### UCAPAN TERIMA KASIH / SANWACANA BILA ADA

Ucapan terima kasih diberikan kepada Pemerintah Daerah Kabupaten Bulungan Propinsi Kalimantan Timur yang telah memberikan beasiswa kepada salah satu penulis.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Dingli, D., Cascino, M.D., Josic, K., Russell, S.J., Bajzer, Z., 2006a, *Mathematical modeling of cancer radiovirotherapy*, Math. Biosci. 199 (1), 55–78.
- [2]. Dingli, D., Peng, K.W., Harvey, M.E., Greipp, P.R., O'Connor, M.K., Cattaneo, R., Morris, J.C., Russell, S.J., 2004, *Image-guided radiovirotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter*, Blood 103 (5), 1641–1646.

- [3]. Syahrudin E, 2006, *Lung cancer 101*, Division of Thoracic Oncology.
- [4]. Zeljko, B., 2007, *Optimization of tumor virotherapy with recombinant measles viruses*, Biomathematics Resource, USA.
- [5]. Zeljko, B., 2008, Modeling of cancer virotherapy with recombinant measles viruses, *Theoretical biology* 252:109-122