

Ανοικτή Εκπαίδευση: το περιοδικό για την Ανοικτή και εξ Αποστάσεως Εκπαίδευση και την Εκπαιδευτική Τεχνολογία

Τόμ. 8, Αρ. 1 (2012)

Ανοικτή Εκπαίδευση



Υπολογιστική προσέγγιση της εξέλιξης
καρκινικών όγκων

Παντελής Αμπατζόγλου

doi: [10.12681/jode.9797](https://doi.org/10.12681/jode.9797)

Βιβλιογραφική αναφορά:

Υπολογιστική προσέγγιση της εξέλιξης καρκινικών όγκων

Computational modeling of cancer tumor growth

Παντελής Αμπατζόγλου

Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

MCs Μηχανικός Ηλεκτρονικών Υπολογιστών & Πληροφορικής

Υποψήφιος Διδάκτωρ

pampatzoglou@eap.gr

Περίληψη

Ο καρκίνος είναι μία ασθένεια η οποία οφείλεται στην ανισορροπία ανάμεσα στους παράγοντες και τους μηχανισμούς που ορίζουν τον κύκλο ζωής των κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα δημιουργούν όγκους και οι παράγοντες που ορίζουν την εξέλιξη του καρκινικού όγκου ανήκουν σε δυο κατηγορίες, τους ενδοκυτταρικούς και τους εξωκυτταρικούς. Οι ενδοκυτταρικοί παράγοντες αναφέρονται στις μεταλλάξεις του γονιδιακού υλικού των κυττάρων και του φαινοτύπου των, ενώ οι εξωκυτταρικοί αναφέρονται στο περιβάλλον του κυττάρου και συμπεριλαμβάνουν παράγοντες όπως η συγκέντρωση οξυγόνου, γλυκόζης, αναστολέων κ.α. Επιπρόσθετοι παράγοντες στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου είναι και η μηχανική συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με το περιβάλλον τους (μηχανική συμπίεση κυττάρων σε θέσεις ελάχιστης εντροπίας, κυτταρική μετακίνηση και κυτταρικές συνάψεις). Στόχος είναι η μαθηματική - υπολογιστική μοντελοποίηση της ανάπτυξης των καρκινικών όγκων ειδικότερα όταν αυτοί ακόμα βρίσκονται στη φάση T0 έως T2, δηλαδή πριν την αγγειογένεση.

Keywords

Καρκινικός όγκος, μαθηματική μοντελοποίηση, cancer, avascular tumorgrowth, mathematical model, simulation of tumor growth

Abstract

Cancer is a disease which is due to the abnormal cell-life cycle of cancer cells. Factors that play a role in the evolution of these cancer cells can be divided in two categories: The first one are those that are affecting the structure of the cell (such as gene and phenotype mutations) and the second are those that characterize the surrounding space of the cell (such as oxygen, glucose, inhibitors concentrations etc). The aim of the present work is the development of a mathematical model for the avascular phase of the tumor growth.

1. Εισαγωγή

Κατά τον φυσιολογικό κύκλο της κυτταρικής ζωής, τα κύτταρα του οργανισμού πολλαπλασιάζονται μέσω του μηχανισμού της μίτωσης και πεθαίνουν βάση του μηχανισμού της απόπτωσης. Όταν όμως ένα κύτταρο μετατραπεί σε καρκινικό, εμφανίζεται ανισορροπία ανάμεσα στους δυο προαναφερθέντες μηχανισμούς με αποτέλεσμα τα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται όσο πιο γρήγορα μπορούν, ανάλογα βέβαια με το οξυγόνο και την τροφή που μπορούν να δεσμεύσουν. Παράλληλα όμως με τη δημιουργία καρκινικών όγκων παρουσιάζεται και ένας νέος ανασταλτικός

μηχανισμός για την επέκταση του πληθυσμού των καρκινικών κυττάρων στον όγκο, όπου τα κυτταρικά απόβλητα και οι αναστολές ανάπτυξης που εμφανίζονται αλλά και η έλλειψη απαραίτητων βιοχημικών παραγόντων περιορίζουν τους ρυθμούς επέκτασης του όγκου. Έτσι η διαδικασία ανάπτυξης των καρκινικών όγκων μπορεί να διαχωριστεί σε συγκεκριμένες φάσεις (Connor M & Ferguson-Smith M, 1997).

2. Φάσεις καρκινικού όγκου

Φάση 1η: Αρχική εκθετική ανάπτυξη

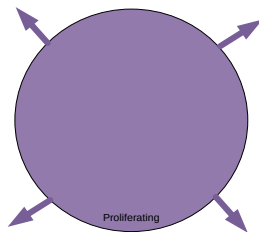
Στην αρχική φάση της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου, όσο ακόμα δηλαδή ο όγκος αποτελείται από μερικές δεκάδες κύτταρα, η ανάπτυξη του χαρακτηρίζεται ως εκθετική. Αυτή η τόσο γρήγορη ανάπτυξη είναι δυνατή λόγω της πληθώρας τροφής που υπάρχει στα κύτταρα (γλυκόζη, οξυγόνο κ.α.) ενώ ταυτόχρονα δεν υπάρχουν λοιποί αναστολές. Τα κύτταρα που ανήκουν σ' αυτή την κατάσταση χαρακτηρίζονται ως πολλαπλασιαστικά, (*proliferating*) (Εικόνα 1.α).

Φάση 2η: Ανάπτυξη

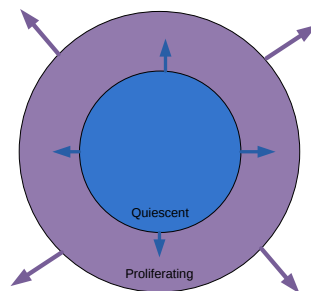
Στη δεύτερη φάση της ανάπτυξης, τα κύτταρα που απαρτίζουν τον καρκινικό όγκο ανήκουν σε δύο περιοχές. Στην εξωτερική, όπου υπάρχει πλεόνασμα τροφής για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην εσωτερική όπου αν και υπάρχει αρκετή τροφή και οξυγόνο για τη συνέχιση της ζωής των κυττάρων αυτών, ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετά συστατικά ώστε τα κύτταρα αυτά να μπορούν να πολλαπλασιαστούν. Τα κύτταρα που ανήκουν στην τελευταία κατηγορία, χαρακτηρίζονται ως αδρανή, (*quiescent*). Σ' αυτή τη φάση ο καρκινικός όγκος αναπτύσσεται ακόμα, ωστόσο με την πάροδο του χρόνου, καθώς το οξυγόνο και η τροφή δεν αρκούν για τη συνέχιση της αναπαραγωγής όλων των κυττάρων, ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου μικραίνει (Εικόνα 1.β).

Φάση 3η: Ισορροπία

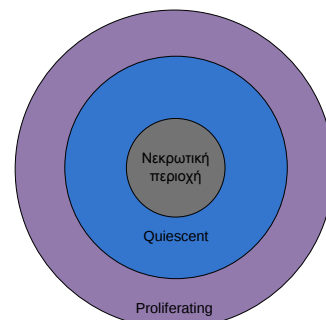
Στην τρίτη φάση της ανάπτυξης του όγκου, εμφανίζεται και μία νέα περιοχή στο κέντρο του όγκου, πυρήνας, η οποία καταλαμβάνεται από τα νεκρωτικά κύτταρα (*necrotic*). Η τροφή και το οξυγόνο δεν αρκούν για να διατηρήσουν στη ζωή όλα τα κύτταρα που βρίσκονται σε κατάσταση *quiescent*, με αποτέλεσμα όσα βρίσκονται στον πυρήνα του όγκου, όπου η τροφή και το οξυγόνο είναι λιγότερα, να γίνονται νεκρωτικά και να ξεκινά η διαδικασία της απόπτωσης τους. Ακόμα, σε αυτή τη φάση της χρονικής εξέλιξης του καρκινικού όγκου ενεργοποιούνται και άλλοι δύο μηχανισμοί, αυτός της αγγειογένεσης, όπου τα κύτταρα που βρίσκονται σε κατάσταση *quiescent* αλλά αντιμετωπίζουν προβλήματα έλλειψης τροφής, παράγουν σήματα αγγειογένεσης, ενώ ταυτόχρονα τα νεκρά κύτταρα του πυρήνα καθώς αποσυντίθενται, παράγουν αναστολές οι οποίοι περιορίζουν την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Σ' αυτή τη φάση ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου περιορίζεται ακόμα περισσότερο έως ότου φτάσει σε κατάσταση ισορροπίας, οπότε και μένει σταθερός (Εικόνα 1.γ).



Εικόνα 1.α: Φάση 1η



Εικόνα 1.β: Φάση 2η



Εικόνα 1.γ: Φάση 3η

3. Ενδοκυτταρικοί παράγοντες

Οι γονιδιακές μεταλλάξεις οι οποίες είναι και η αιτία της δημιουργίας των καρκινικών κυττάρων χαρακτηρίζονται ως μεταβολές στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να είναι είτε σημειακές (μετάπτωση – Transition ή αντικατάσταση -Transversion), είτε μεταλλάξεις αναγνωστικού πλαισίου με έλλειψη ή προσθήκη (Frameshift mutations). Οι γονιδιακές αυτές μεταλλάξεις εμφανίζονται με μια πιθανότητα ανάλογα με τις συνθήκες που επικρατούν στο κύτταρο και μπορούν να οδηγήσουν εν γένει είτε σε κάποια ασθένεια όπως ο καρκίνος είτε απλά να είναι αβλαβείς οπότε και ονομάζονται πολυμορφισμός. Αναφορικά, οι κύριοι παράγοντες που προκαλούν αυτές τις μεταλλάξεις είναι το περιβάλλον, η κληρονομικότητα και τέλος η τύχη. Για την περίπτωση της μοντελοποίησης της ανάπτυξης του καρκίνου, θα πρέπει να μοντελοποιήσουμε τη στατιστική πιθανότητα σε κάθε μίτωση, τα κύτταρα που παράγονται να παρουσιάσουν περαιτέρω μεταλλάξεις οι οποίες και θα επηρεάσουν με τη σειρά τους περαιτέρω το φαινότυπο των κυττάρων αυτών. Σκοπός είναι να συμπεριληφθεί στο μοντέλο η πιθανότητα μετάλλαξης του καρκίνου σε πιο επιθετική μορφή.

4. Εξωκυτταρικοί παράγοντες

Οι εξωκυτταρικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη συμπεριφορά του καρκινικού όγκου μπορούν να διαχωριστούν σε δυο κατηγορίες, τους βιοχημικούς (Yi Jiang, 2005) και τους μηχανικούς. Στη πρώτη κατηγορία ανήκουν όλες οι χημικές ενώσεις οι οποίες παίζουν κάποιο ρόλο είτε θετικό (συγκέντρωση οξυγόνου, συγκέντρωση γλυκόζης, κ.α.) είτε ανασταλτικό (κυτταρικά απόβλητα, Growth Inhibitors, κ.α.) στην διαδικασία μίτωσης των κυττάρων και κατ' επέκταση στη ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης κάθε ενός από αυτούς τους βιοχημικούς παράγοντες είναι τετριμμένος αφού υπακούει στους κανόνες της διάχυσης:

Παράγοντας	Διάχυση
Oxygen	$\frac{\partial u_{O_2}}{\partial t} = D_{O_2} \nabla^2 u_{O_2} + a(x, y, z),$
Nutrition	$\frac{\partial u_n}{\partial t} = D_n \nabla^2 u_n + b(x, y, z),$
Waste	$\frac{\partial u_w}{\partial t} = D_w \nabla^2 u_w + c(x, y, z),$
Growth Factor	$\frac{\partial u_{gf}}{\partial t} = D_{gf} \nabla^2 u_{gf} + d(x, y, z),$
Growth Inhibitory Factor	$\frac{\partial u_{if}}{\partial t} = D_{if} \nabla^2 u_{if} + e(x, y, z).$

Όπου το εκάστοτε D συμβολίζει το συντελεστή διάχυσης του αντίστοιχου βιοχημικού παράγοντα, ενώ οι μεταβλητές a,b,c,d και e είναι οι ρυθμοί κατανάλωσης ή παραγωγής των αντίστοιχων βιοχημικών παραγόντων.

$$a = a_0 \frac{u_{O_2} - u_{O_2}^T}{u_{O_2}^O - u_{O_2}^T},$$

$$b = b_0 \frac{u_n - u_n^T}{u_n^O - u_n^T},$$

$$c = C_0 \frac{a/a_0 + b/b_0}{2},$$

Οι μεταβλητές a_0, b_0 και c_0 αντιστοιχούν στις αρχικές τιμές, η μεταβλητή u^O αναπαριστά την βέλτιστη κατανάλωση και η μεταβλητή u^T αναπαριστά την οριακή

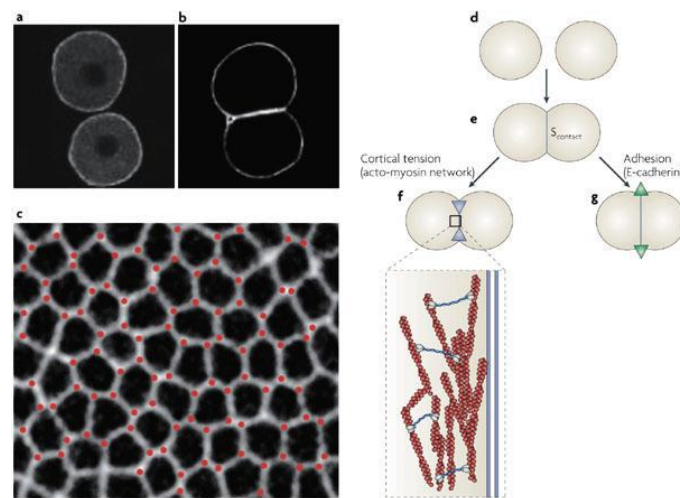
κατανάλωση του αντίστοιχου βιοχημικού παράγοντα που υποδηλώνει ο δείκτης. Οι συνοριακές συνθήκες του καρκινικού όγκου είναι οι εξής:

$$u_{O_2} = u_{O_2}^0, u_n = u_n^0, u_w = 0, u_{gf} = 1, u_{if} = 0.$$

Ενώ οι βιοχημικές απαιτήσεις και η συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων σύμφωνα με τα βιολογικά δεδομένα είναι οι εξής (Yi Jiang, 2005):

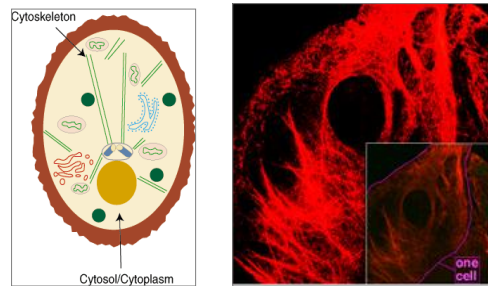
	Οξυγόνο	Τροφή	Απόβλητα	Growth factors	Inhibitory factors
Proliferating cell	108	162	240	1	0
Quiescent cell	50	80	110	0.5	1
Necrotic	0	0	0	0	2
	mM/h/cm ³	mM/h/cm ³	mM/h/cm ³	%/h/cm ³	%/h/cm ³
Diffusion constant	5.94 × 10 ⁻²	1.52 × 10 ⁻³	2.124 × 10 ⁻³	10 ⁻⁶	10 ⁻⁶
	cm ² /h	cm ² /h	cm ² /h	cm ² /h	cm ² /h

Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν όλοι εκείνοι οι παράγοντες οι οποίοι καθορίζουν το πώς αλληλοεπιδρά φυσικά – μηχανικά το κάθε κύτταρο του όγκου με το περιβάλλον του αλλά και το πώς το περιβάλλον του ορίζει τον τρόπο με τον οποίον θα αναπτυχθεί. Τέτοιοι παράγοντες είναι για παράδειγμα η πίεση που ασκείται σε κάθε κύτταρο, η συμπίεση του όγκου, ώστε να καταλαμβάνει τον ελάχιστο δυνατό χώρο, οι συνάψεις που αναπτύσσονται ανάμεσα σε γειτονικά κύτταρα και παρεμποδίζουν τη μετακίνησή τους (Εικόνα 2), αλλά και η ικανότητα που διαθέτουν τα κύτταρα να μετακινούνται, χωρίς ωστόσο να παραβιάζεται η ακεραιότητα του σχήματος κάθε κυττάρου όπως αυτή ορίζεται από τον κυτταρικό σκελετό – Cytoskeleton (Εικόνα 3).



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

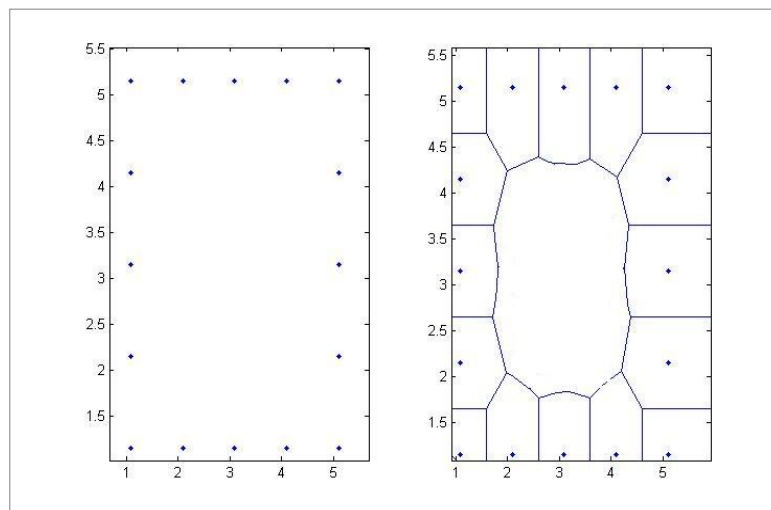
Εικόνα 2: κυτταρικές συνάψεις



Εικόνα 3: κυτταρικός σκελετός – Cytoskeleton

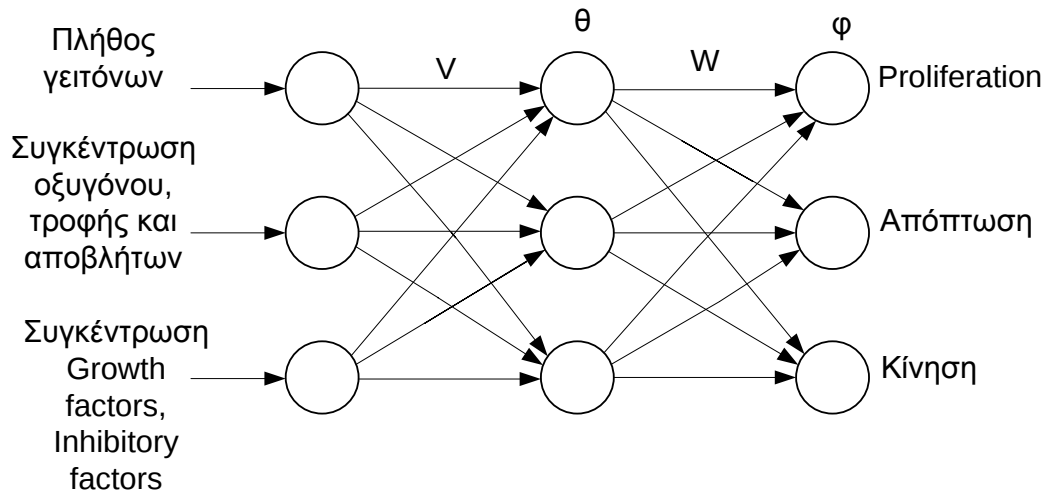
5. Εξομοίωση

Προκειμένου να δημιουργηθεί ένα εργαλείο το οποίο θα μπορεί να προβλέψει την πορεία του καρκίνου, έχει αναπτυχθεί ένας εξομοιωτής ο οποίος προβλέπει τη συμπεριφορά του κάθε κύτταρου στον όγκο, σύμφωνα με τις βιοχημικές συνθήκες του περιβάλλοντός του. Το βιοχημικό περιβάλλον υπολογίζεται με αναλυτικές μεθόδους σύμφωνα με τα δεδομένα που προκύπτουν από τους τύπους της ενότητας 4. Το κάθε κύτταρο προσομοιώνεται από τον πυρήνα του και το χώρο που καταλαμβάνει. Ο χώρος αυτός προσεγγίζεται από περιοχές Voronoi, (P. K. Agarwal, H. Edelsbrunner, O. Schwarzkopf, and E. Welzl, 1991) οι οποίες ωστόσο δεν μπορούν να είναι μικρότερες ενός ορίου, εκτός και αν το κύτταρο είναι σε διαδικασία απόπτωσης. Περιμετρικά της περιοχής που εξομοιώνεται τοποθετούνται κύτταρα, τα οποία αναπαριστούν τον περιβάλλοντα ιστό και αποτελούν και φυσικό όριο στην ανάπτυξη του καρκινικού όγκου.

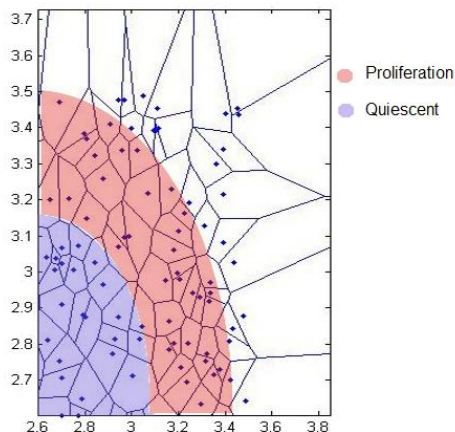


Εικόνα 4: Τοποθέτηση κέντρων κυττάρων περιμετρικά (αριστερά) και προσέγγιση αντιστοιχών κυττάρων (δεξιά)

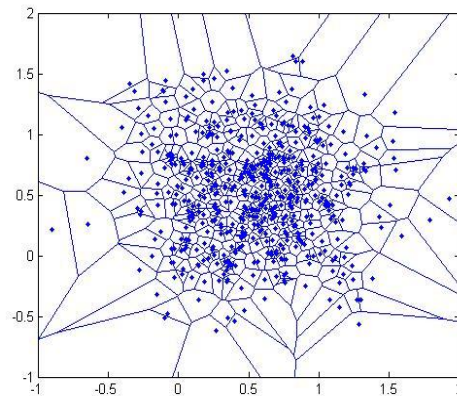
Για το κάθε κύτταρο που δεν ανήκει στον περιβάλλοντα ιστό, υπολογίζεται για κάθε διακριτή χρονική στιγμή η νέα του κατάσταση σύμφωνα με τον έξης αυτοματισμό (Thomas S. Deisboeck):



Στα αποτελέσματα των εξομοιώσεων εμφανίζονται περιοχές οι οποίες παρουσιάζουν συμπεριφορά που συμβαδίζει με τον γενικό βιολογικό κανόνα ανάπτυξης καρκινικού όγκου (Εικόνα 5.α). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση κατά την οποία οι εξομοιώσεις εμφανίζουν και περιοχές όπου καταλαμβάνονται από κύτταρα που βρίσκονται είτε στη διαδικασία της απόπτωσης είτε νεκρωτικά, όπως προβλέπεται από τα ιατρικά δεδομένα (Εικόνα 5.β).



Εικόνα 5.α: Περιοχές καρκινικού όγκου.



Εικόνα 5.β: Ανάπτυξη καρκινικού όγκου και εμφάνιση νεκρωτικών περιοχών.

Οι παράμετροι των εξομοιώσεων όπως το μέγεθος, ο ρυθμός μίτωσης των καρκινικών κυττάρων, η κινητικότητα των κυττάρων κλπ, δεν προέρχονται από κάποια συγκεκριμένη μορφή κυττάρων ή καρκίνου, ώστε τα αποτελέσματα να είναι επαληθεύσιμα μέσω σύγκρισης με ιατρικά παραδείγματα.

6. Αναφορές

- Thomas S. Deisboeck, Georgios S. Stamatakis (2010). Multiscale Cancer Modeling. CR-C Press.
Gernot Schaller and Michael Meyer-Hermann (2006). Continuum versus discrete model: a comparison for multicellular tumour spheroids.
Connor M & Ferguson-Smith M, (1997). Essential Medical Genetics
H. M. Byrne (1999), The Role of Mathematics in Solid Tumor Growth, Math. Today, 35, pp. 59-89
M. A. Chaplain, (1996). Avascular Growth, Angiogenesis and Vascular Growth in Solid Tumors: The Mathematical Modeling of the Stages of Tumor Development. Math. Comput. Modeling., 23, pp. 47-87

- T. Roose, S. J. Chapman, P. Maini, (2007). Mathematical Models of Avascular Tumor Growth, Siam, Review, Vol. 49, No 2, pp. 179-209.
- Yi Jiang, (2005). A Multiscale Model for Avascular Tumor Growth. Biophys. J. 89(6), pp.3884-3894
- Xie, Feng-Chang; Wei, Bo-Cheng; Lin, Jin-Guan, (2009). Homogeneity diagnostics for skew-normal nonlinear regression models, Stat. Probab. Lett. 79, No. 6.
- Ma, Xiang; Zabaraz, Nicholas, (2009). An adaptive hierarchical sparse grid collocation algorithm for the solution of stochastic differential equations, J. Comput. Phys. 228, No. 8, pp 3084-3113
- Hsu, Ying-Lin; Lee, Ssu-Lang, Ke, Jau-Chuan, (2009). A repairable system with imperfect coverage and reboot Bayesian and asymptotic estimation, Math. Comput. Simul. 79, No. 7, pp 2227-2239
- Alam, Md.Moudud, Carling, Kenneth, (2008). Computationally feasible estimation of the covariance structure in generalized linear mixed models, J. Stat. Comput. Simulation 78, No. 11-12, 1229-1239
- Tiina Roose, S. Jonathan Chapman, Philip K. Maini, "Mathematical Models of Avascular Tumor Growth", SIAM REVIEW Vol. 49, No. 2, pp. 179-208
- H. M. and Chaplain, M. A. J.(1998). Necrosis and apoptosis: distinct cell loss mechanisms in a mathematical model of avascular tumour growth. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 1: 3, pp 223 —235
- Vittorio Cristini • Xiangrong Li, John S. Lowengrub • Steven M. Wise, (2009). Nonlinear simulations of solid tumor growth using a mixture model: invasion and branching, J. Math. Biol. 58:723–763
- R. P. ARAUJO AND D. L. S. MCELWAIN, (2004). A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling, Bulletin of Mathematical Biology 66
- R. KANSAL, S. TORQUATO, G. R. HARSH IVA, E. A. CHIOCCAEB AND T. S. DEISBOECK, (2000). Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using a Three-Dimensional Cellular Automaton. Journal Theory Biol. 203, pp 367-382
- P. K. Agarwal, H. Edelsbrunner, O. Schwarzkopf, and E. Welzl, (1991). Euclidean minimum spanning trees and bichromatic closest pairs. Discrete Comput. Geom., 6(5):407–422.
- Εικόνα 2: Nature Reviews, Molecular cell biology
- Εικόνα 3:
<http://www.sparknotes.com/biology/cellstructure/intracellularcomponents/section1.rhtml>
<http://en.wikipedia.org/wiki/File:KeratinF9.png> (GNU Free Documentation License, Version 1.2)

Σημείωση

Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος της διδακτορικής διατριβής του συγγραφέως, η οποία εκπονείται υπό την επίβλεψη της Δρ. Χατζηνικολάου Μαρίας, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου, Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας (hadjinicolaou@eap.gr) και υποστηρίζεται οικονομικά από το πρόγραμμα Ηράκλειτος II, ΕΣΠΑ

