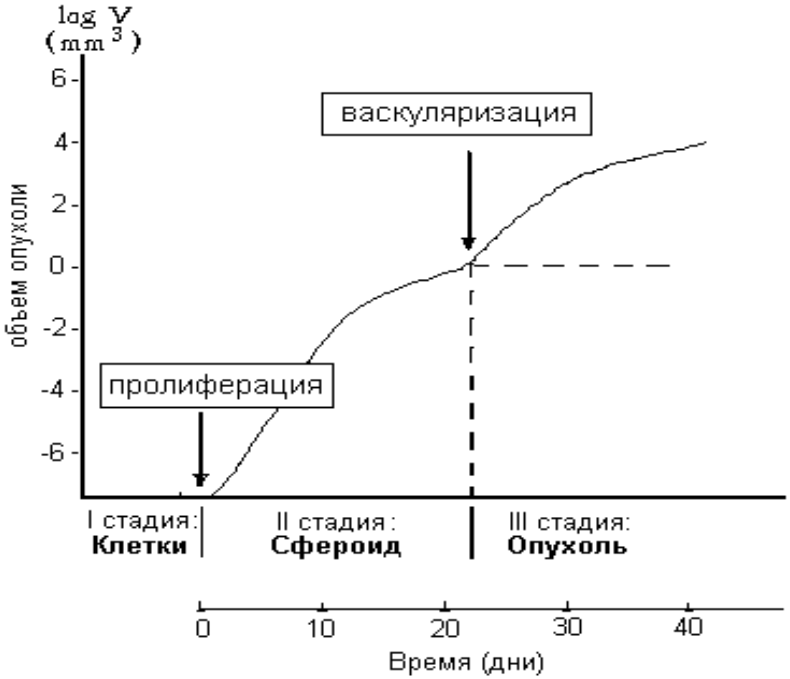
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ОПУХОЛИ

Колобов А.В., Губернов В.В., Полежаев А.А.

Физический Институт им.П.Н.Лебедева РАН

Моделирование роста опухоли



Экспоненциальный рост

$$\ln\frac{N(t)}{N_0} = \frac{\ln 2}{T_c}t$$

Рост с насыщением

$$\frac{dV}{dt} = aV^{\alpha} - bV^{\beta}$$

Гомпертц

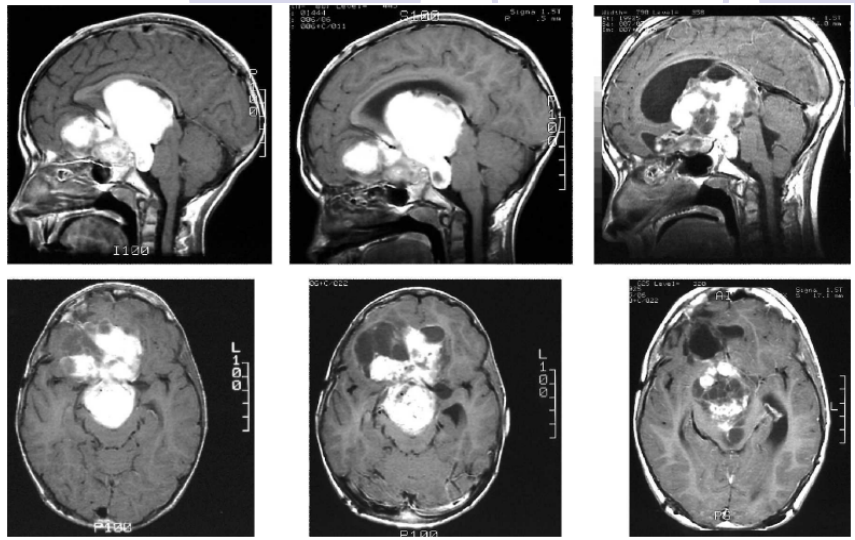
$$V' = aV - bV\ln V$$

Логистическая модель

$$V' = aV - bV^2$$

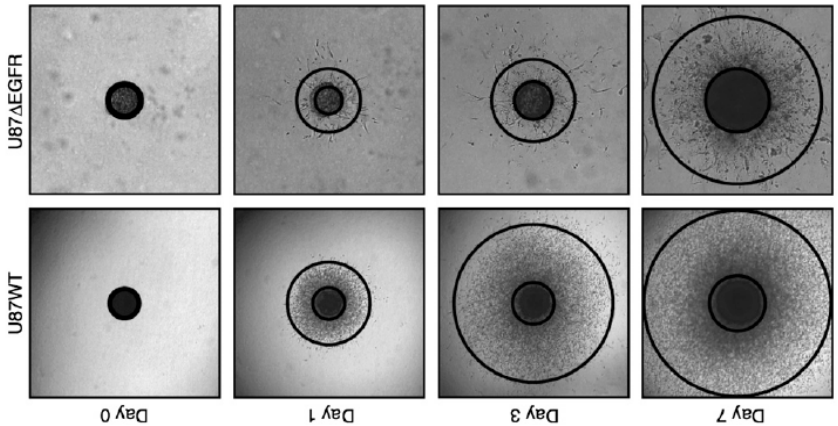
Инвазивная опухоль *in vivo* и *in vitro*

Снимок мозга пациента с астроцитомой



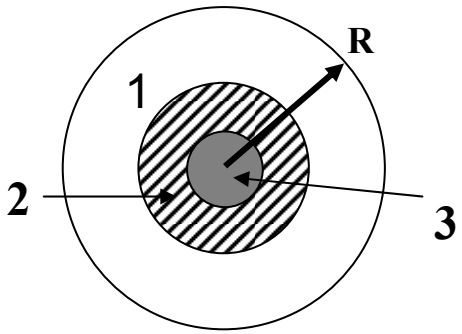
Newman and Lazareff, *Preprint, Elsevier Science, 2002*

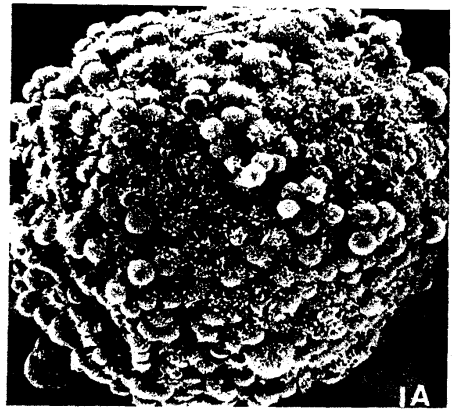
Опухолевый сфероид из клеток глиобластомы в пористом геле

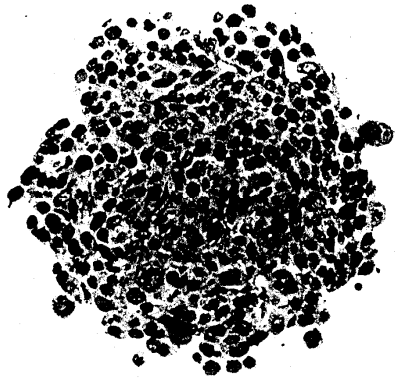


Stein et.al., Biophysical Journal, 2007

Структура сфероида и микроопухоли







Структура многоклеточных опухолевых сфероидов. 1 – Слой делящихся клеток - ***d***; 2 – Слой покоящихся клеток; 3 – Некротическая зона.

$$\frac{dV}{dt} = B * 4\pi R^2 d$$

Функциональные кинетические модели

- Учет пролиферативной и пространственной гетерогенности
- Рассмотрение клеточной подвижности как важного фактора роста и прогрессии опухоли

$$\frac{\partial n}{\partial t} = Bn\,(1 - n) + \nabla .(D \nabla n)$$

$$V = 2\sqrt{BD}$$

Недостаток – отсутствие роста без подвижности и искусственное ограничение роста

Построение модели с учетом плотной упаковки клеток

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n}{\partial t} = Bn - P(S)n - \nabla . J_n, \\ \dfrac{\partial m}{\partial t} = P(S)n - \nabla . J_m, \\ \dfrac{\partial h}{\partial t} = -F_h - \nabla . J_h \end{cases}$$

$$J_n = -D\nabla n + nV,$$

$$J_m = mV,$$

$$J_h = hV,$$

$$n + m + h = 1$$

$$\nabla . V = Bn - F_h + \nabla . (D\nabla n),$$

$$V = U + D\nabla n,$$

$$\nabla . U = Bn - F_h = \Phi,$$

$$U = \frac{1}{r^2} \int_0^r \rho^2 \Phi(n,h) d\rho$$

$$U = \nabla \varphi$$

Феномен клонального доминирования

$$\frac{\partial n_1}{\partial t} = B_1 n_1 - P_1(S) n_1 + \nabla.(D \nabla n_1) - \nabla.J_{n_1},$$

$$\frac{\partial m_1}{\partial t} = P_1(S) n_1 - \nabla.J_{m_1},$$

$$\frac{\partial n_2}{\partial t} = B_2 n_2 - P_2(S) n_2 - \nabla.J_{n_2},$$

$$\frac{\partial m_2}{\partial t} = P_2(S) n_2 - \nabla.J_{m_2},$$

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -Q(n_1, n_2, S) + D_S \Delta S,$$

где n_i – плотности делящихся клеток i-ой популяции, m_i – плотность покоящихся клеток,

$$\nabla . J_{n_1} = -D_1 \nabla n_1 + n_1 V,$$

$$\sum_{i=1,2} (n_i + m_i) + h = 1,$$

$$\nabla . V = (\sum_{i=1,2} B_i n_i + F_h) + \nabla . (D_1 \nabla n_1),$$

$$\nabla . U = (\sum_{i=1,2} B_i n_i + F_h) = \Phi,$$

$$U = \nabla \varphi$$

$$\frac{\partial n_1}{\partial t} = B_1 n_1 - n_1 \Phi - P_1(S) n_1 + \nabla.(D_1(1-n_1)\nabla n_1) - (\nabla n_1, \nabla \varphi),$$

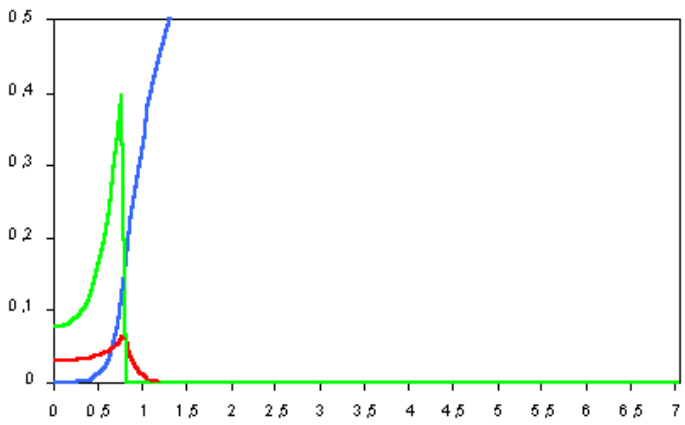
$$\frac{\partial m_1}{\partial t} = P_1(S) n_1 - m_1 \Phi - \nabla.(D_1 m_1 \nabla n_1) - (\nabla m_1, \nabla \varphi),$$

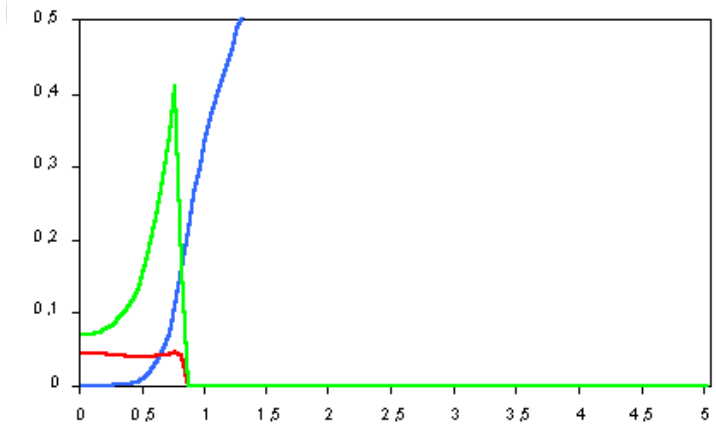
$$\frac{\partial n_2}{\partial t} = B_2 n_2 - n_2 \Phi - P_2(S) n_2 - \nabla.(D_1 n_2 \nabla n_1) - (\nabla n_2, \nabla \varphi),$$

$$\frac{\partial m_2}{\partial t} = P_2(S) n_2 - m_2 \Phi - \nabla.(D_1 m_2 \nabla n_1) - (\nabla m_2, \nabla \varphi),$$

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -Q(n_1, n_2, S) + D_S \Delta S,$$

$$\Delta \varphi = \Phi,$$





Результаты численного счета пространственного распределения клеток и кислорода в растущей опухоли при высокой подвижности $D_1=10^{-9}$ cm^2/s (слева) и низкой подвижности $D_1=10^{-10}$ cm^2/s (справа), остальные параметры модели одинаковы. На графике показаны нормированные плотности популяций n_1 (красная) and n_2 (зеленая) и концентрация кислорода (голубая). Начальный состав $n_1 = n_2 = 0.5$

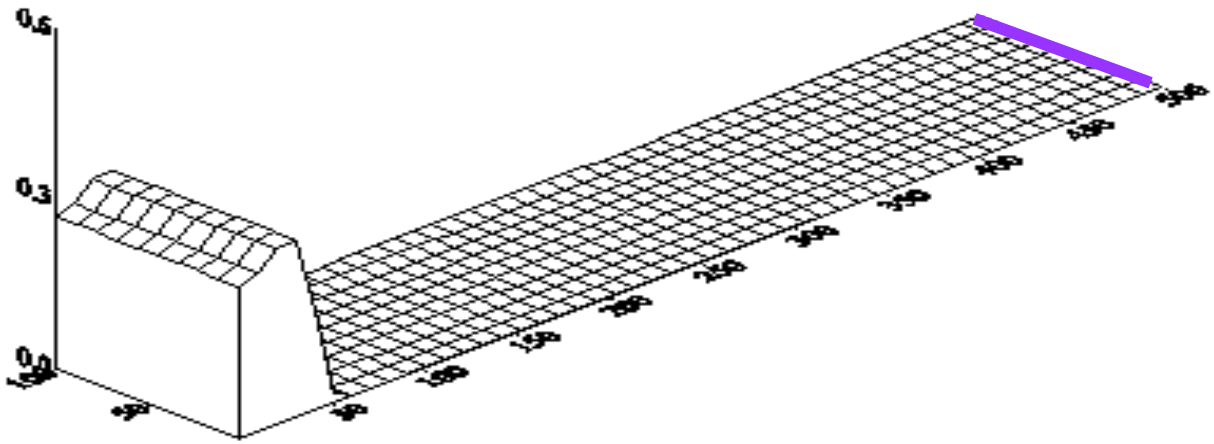
Устойчивость фронта растущей опухоли

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n}{\partial t} = Bn - P(S)n - \nabla . J_n, \\ \dfrac{\partial m}{\partial t} = P(S)n - \nabla . J_m, \\ \dfrac{\partial S}{\partial t} = -Q(n,S) + D_S \Delta S, \\ \dfrac{\partial h}{\partial t} = -F_h - \nabla . J_h \end{cases}$$

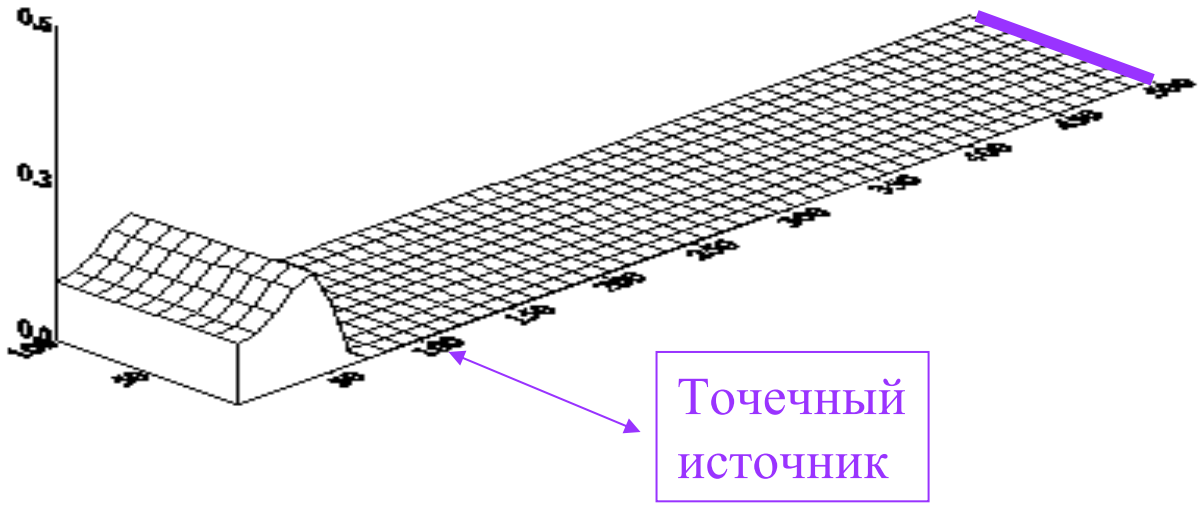
$$\begin{cases} \dfrac{\partial n}{\partial t} = Bn - n\Phi - P(S)n + \nabla.(D_n(1-n)\nabla n) - (\nabla n, \nabla \varphi), \\ \dfrac{\partial m}{\partial t} = P(S)n - m\Phi - \nabla.(D_n m \nabla n) - (\nabla m, \nabla \varphi), \\ \dfrac{\partial S}{\partial t} = -Q(n,S) + D_S \Delta S, \\ \Delta \varphi = \Phi, \end{cases}$$

$$F_h = Lnh \ ,$$

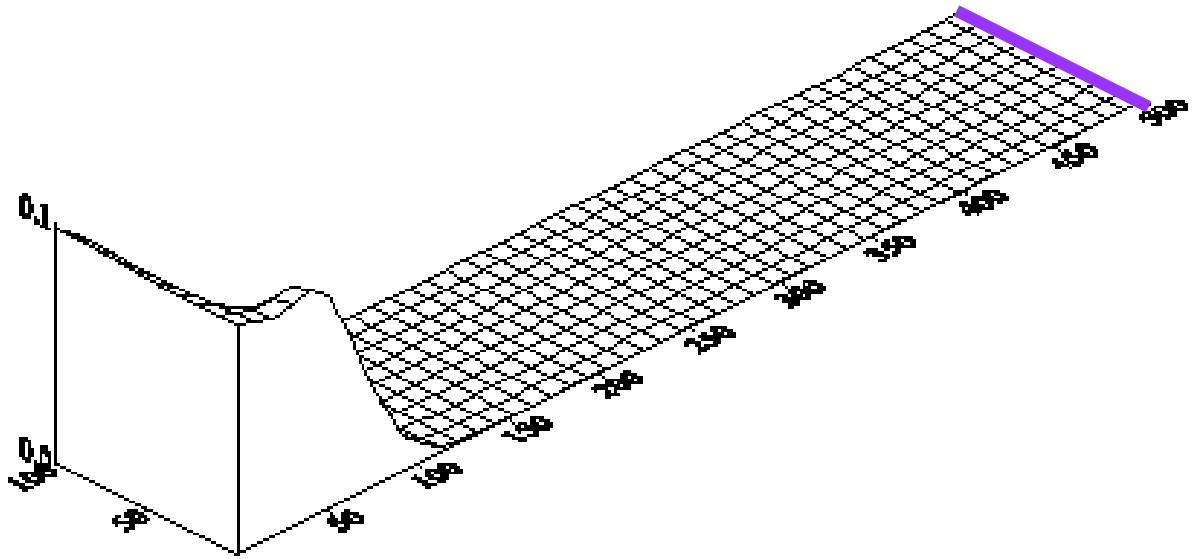
$$\Phi = Bn - F_h$$



Численное моделирование роста опухоли в двумерной прямоугольной области (500x100) в случае низкого коэффициента подвижности. По оси Z показана нормированная плотность делящихся клеток. На третий день роста фронт слабо возмущают. Полное время роста – 21 день.

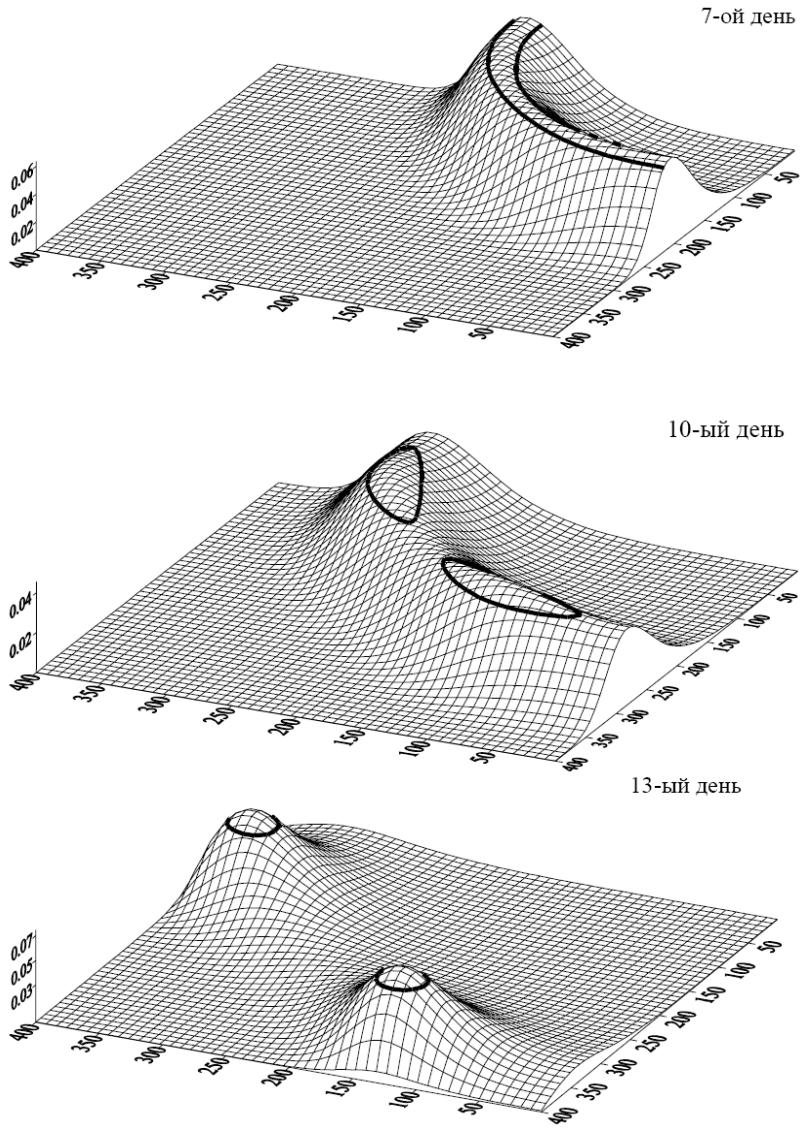


Численное моделирование роста опухоли в двумерной прямоугольной области (500x100) в случае неоднородного распределения кислорода и низкого коэффициента подвижности. По оси Z показана нормированная плотность делящихся клеток. Полное время роста – 18 дней.

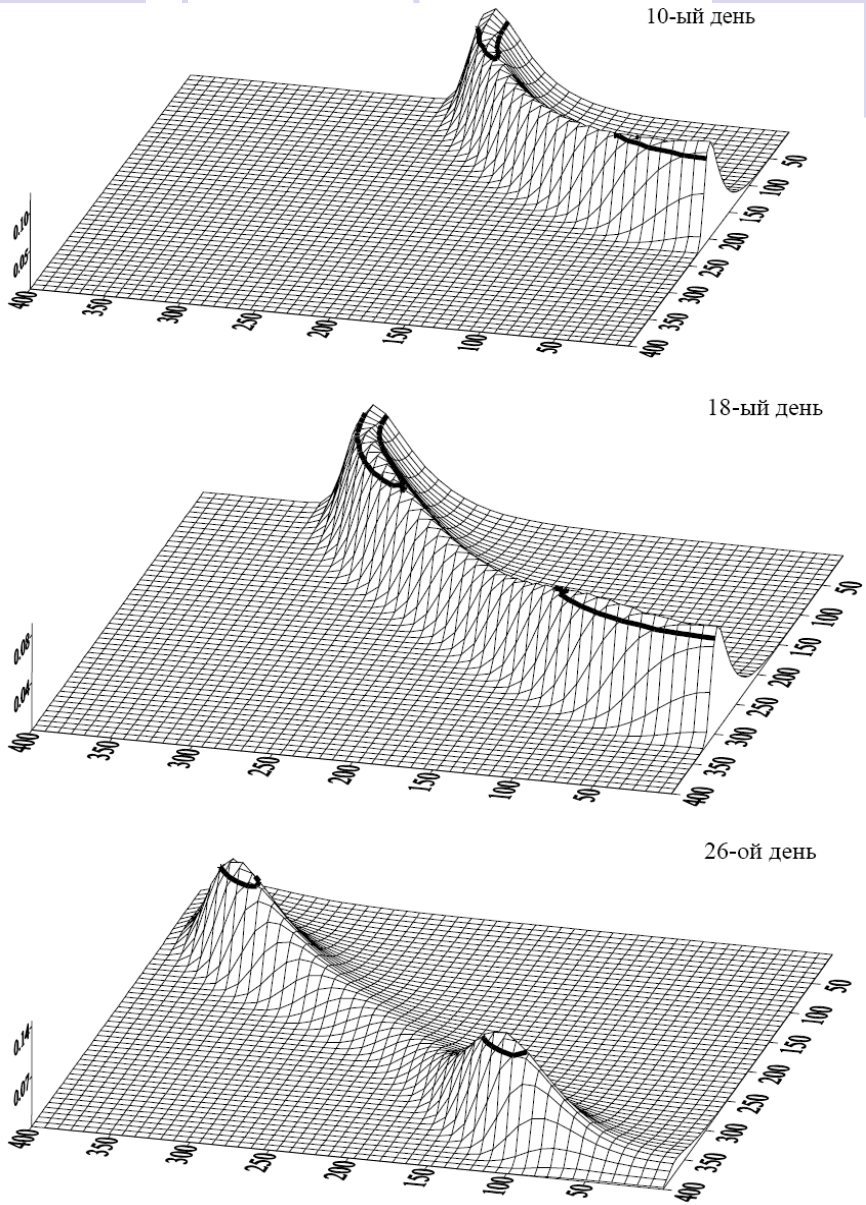


Численное моделирование роста опухоли в двумерной прямоугольной области (500x100) в случае высокого коэффициента подвижности. По оси Z показана нормированная плотность делящихся клеток. На третий день роста фронт сильно возмущают. Полное время роста – 16 дней.

НАПРАВЛЕННЫЙ РОСТ И ИНВАЗИЯ ОПУХОЛИ В ОТСУТСТВИИ ХЕМОТАКТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ ЕЕ КЛЕТОК



Пространственной распределение делящихся клеток опухоли в случае высокой случайной подвижности *Dn=2*.



Пространственной распределение делящихся клеток опухоли в случае низкой случайной подвижности *Dn=0,05*.

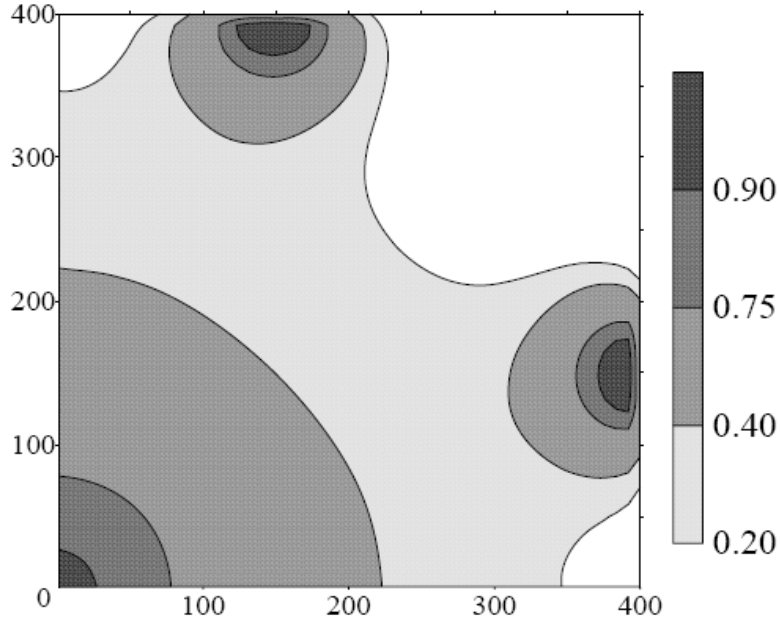


Рис. 3. Пространственное распределение клеток опухоли всех типов $(n + m)$ в случае высокой подвижности $D_n = 2$, после 15 дней роста. Максимальная плотность клеток в ткани нормирована на единицу

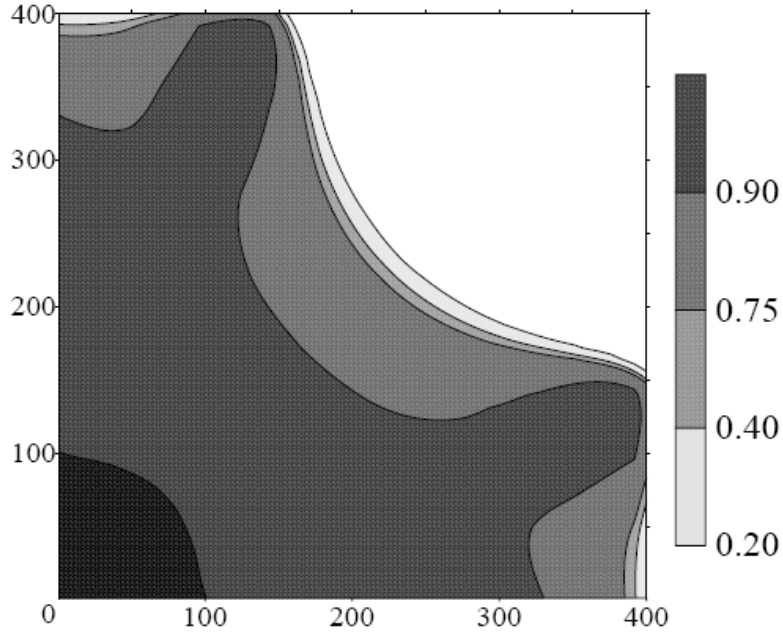
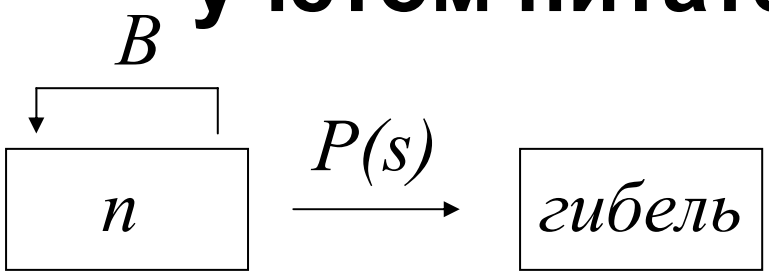


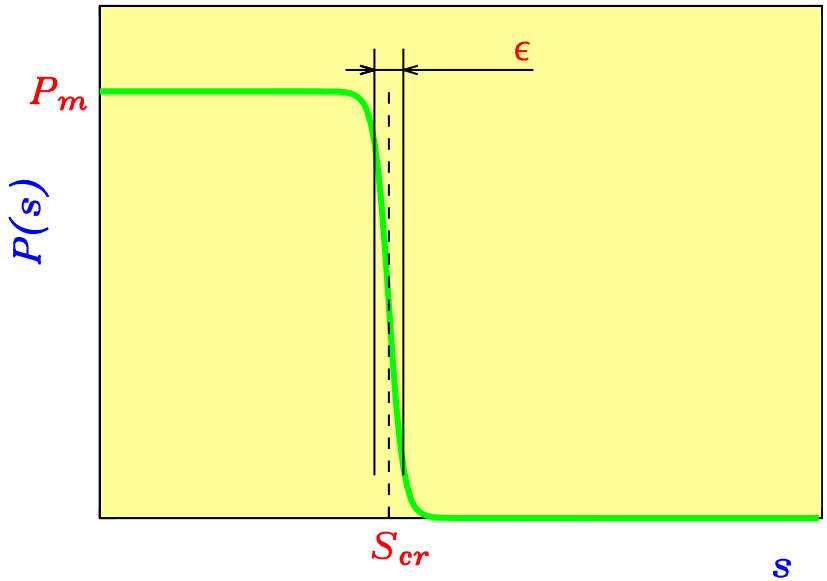
Рис. 4. Пространственное распределение клеток опухоли всех типов $(n + m)$ в случае низкой подвижности $D_n = 0{,}05$, после 32 дней роста

Распределенная модель с учетом питательных веществ

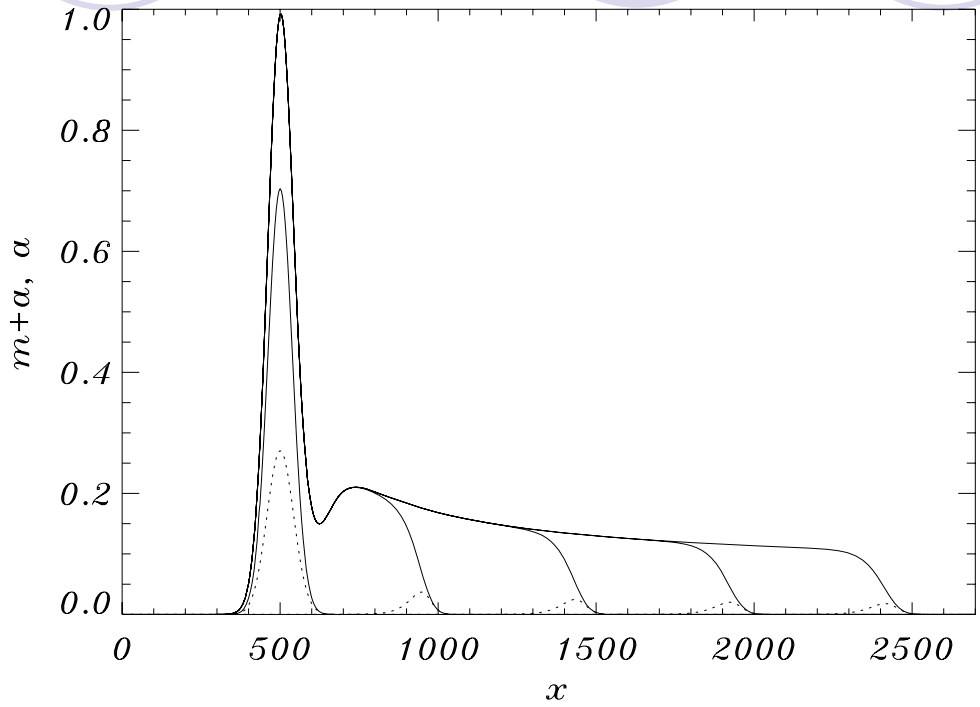


$$P(S) = P_m \frac{(1 - th(\varepsilon(S - S_{cr})))}{2}$$

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n}{\partial t} = Bn - P(S)n + D_n \Delta n, \\ \dfrac{\partial S}{\partial t} = -q \dfrac{S}{S + S^*} n + D_s \Delta S. \end{cases}$$



Численное решение



Пространственное распределение суммарной плотности опухолевых клеток ‘*a* + *m*’ (сплошная линия) и только активных клеток опухоли ‘*a*’ (пунктирная линия) для стандартного набора параметров в различные моменты времени: *t* = 50, 250, 500, 725,1000 часов.

Автоволновое решение $\xi = x - ct$

$$\begin{cases} D_n \dfrac{\partial^2 n}{\partial \xi^2} + c\dfrac{\partial n}{\partial \xi} - P(S)n + Bn = 0, \\ D_S \dfrac{\partial^2 S}{\partial \xi^2} + c\dfrac{\partial S}{\partial \xi} - q\dfrac{S}{S+S^*}n = 0. \end{cases}$$

$\xi \to -\infty$	$\xi \to +\infty$
$n = 0$	$n = 0$
$S = \sigma$	$S = 1$

$$\mu_{1,2}^- = (-c \pm \sqrt{c^2 + 4(P(\sigma) - B)D_n})/2D_n,$$

$$\mu_3^- = -c/D_S,$$

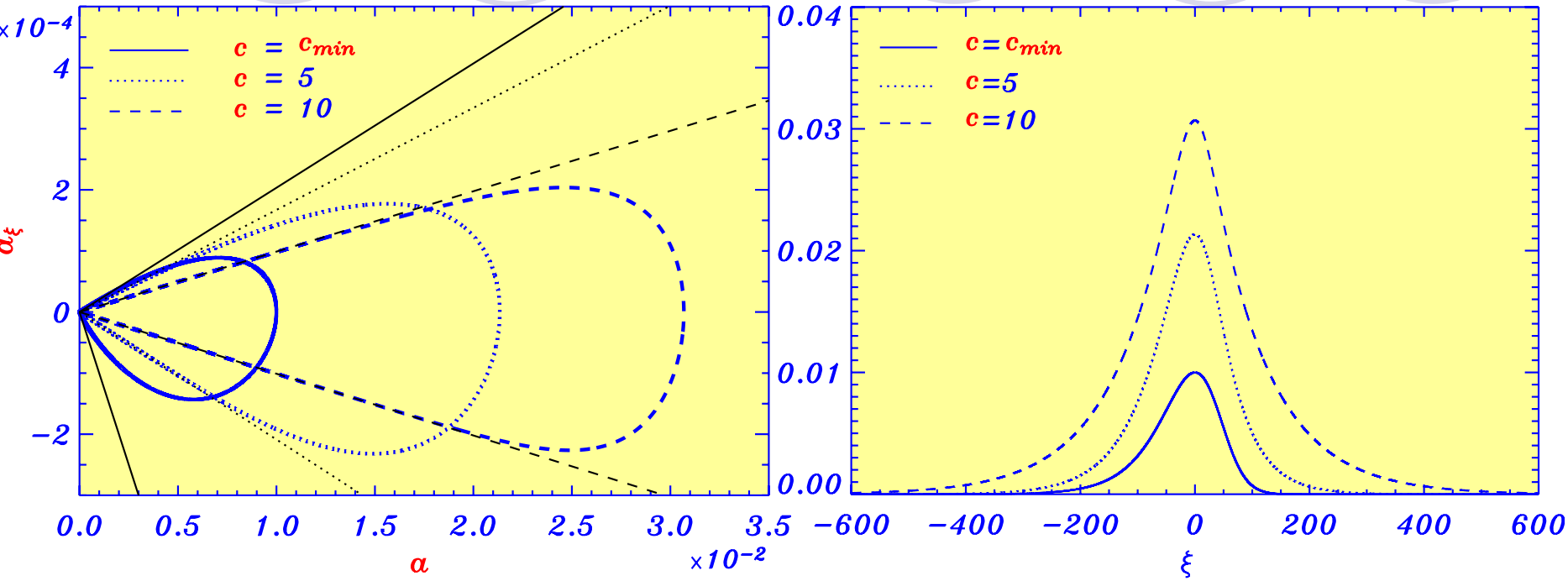
$$\mu_4^- = 0$$

$$\mu_{1,2}^+ = (-c \pm \sqrt{c^2 - 4BD_n})/2D_n,$$

$$\mu_3^+ = -c/D_S,$$

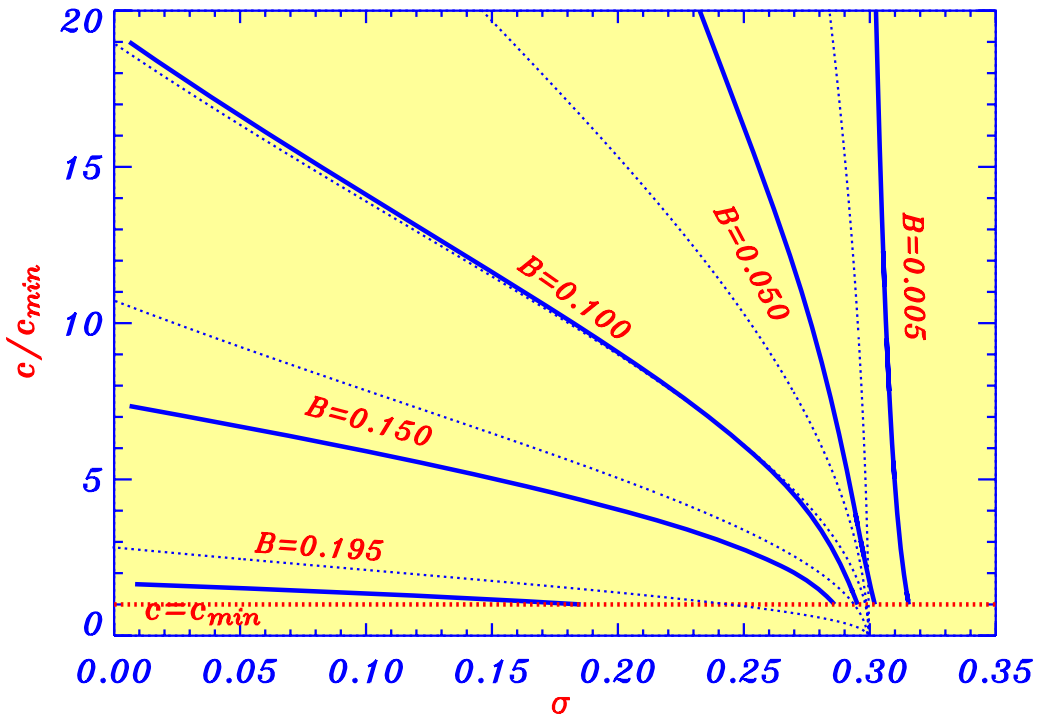
$$\mu_4^+ = 0$$

Численный анализ автовонового профиля



Пространственное распределение плотности активных клеток ‘*a*’ опухоли в подвижной системе координат ξ (правый график) и его проекция на фазовую плоскости (a, a_ξ) (левый график) для стандартного набора параметров и различный скоростях автовонового решения $c \geq cmin$.

Зависимость скорости автоволнового решения ‘c’ от концентрации питательного вещества в некротической зоне ‘σ’, при ε→0



$$\sigma = \frac{2cS_{cr} + 2S_{cr}D_s\mu_1^- - c - 1}{2D_s\mu_1^- + c - 1},$$

$$\mu_1^- = (-c + \sqrt{c^2 + 2(P_m - B)D_n})/2D_n,$$

Плюсы и минусы модели

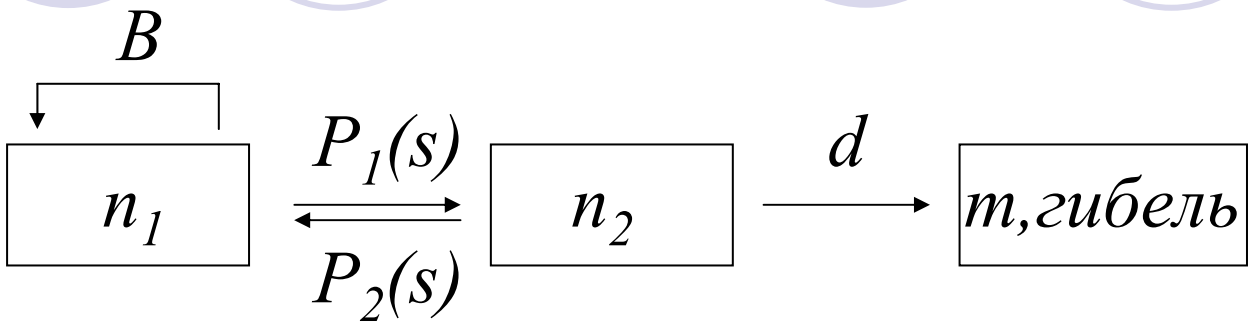
‘+’

- Малое число параметров
- Постоянная скорость роста опухоли
- Воспроизводит структуру опухоли

‘-’

- Нет ограничения на максимальную плотность клеток опухоли
- Скорость роста практически не зависит от уровня питательного вещества в ткани
- Активные клетки одновременно и делятся и двигаются. «Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation. Geise et.al. *Int. J. Cancer:* 67, (1996)»

Модель с дихотомией подвижности и деления



$$
\begin{cases}
\dfrac{\partial n_1}{\partial t} = Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2, \\
\dfrac{\partial n_2}{\partial t} = P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - dn_2 + D_n \Delta n_2, \\
\dfrac{\partial S}{\partial t} = -q\dfrac{S}{S+S^*}(Kn_1 + n_2) + D_S \Delta S.
\end{cases}
$$

Вид функций перехода

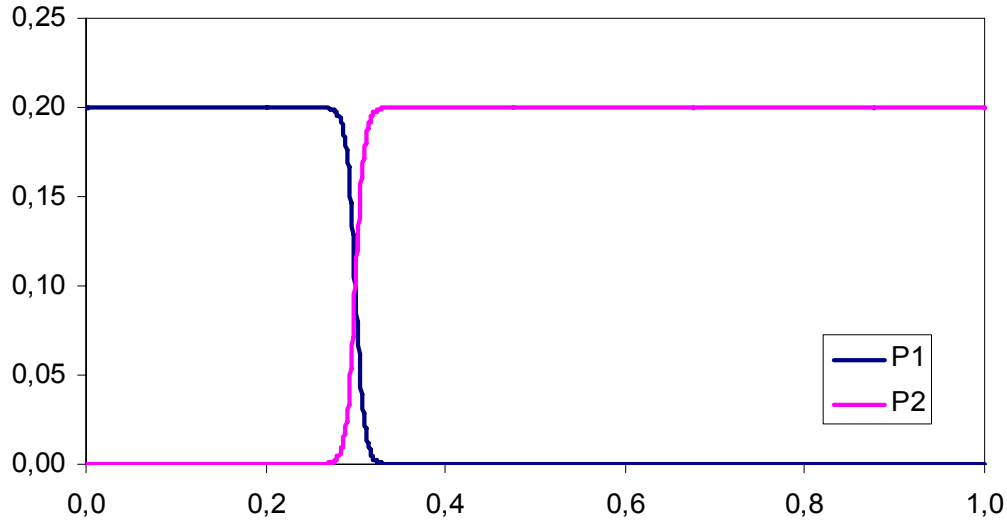
$$P_1(S) = Bk_1 \frac{(1 - th(\varepsilon(S - S_1^{cr})))}{2}$$

$$P_2(S) = Bk_2 \frac{(1 - th(\varepsilon(S_1^{cr} - S)))}{2}$$

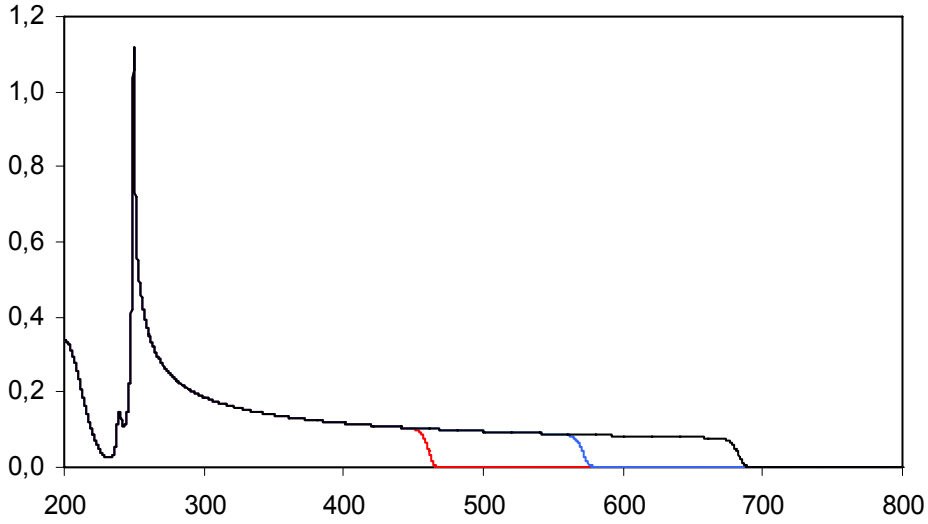
$$\varepsilon = 0{,}01$$

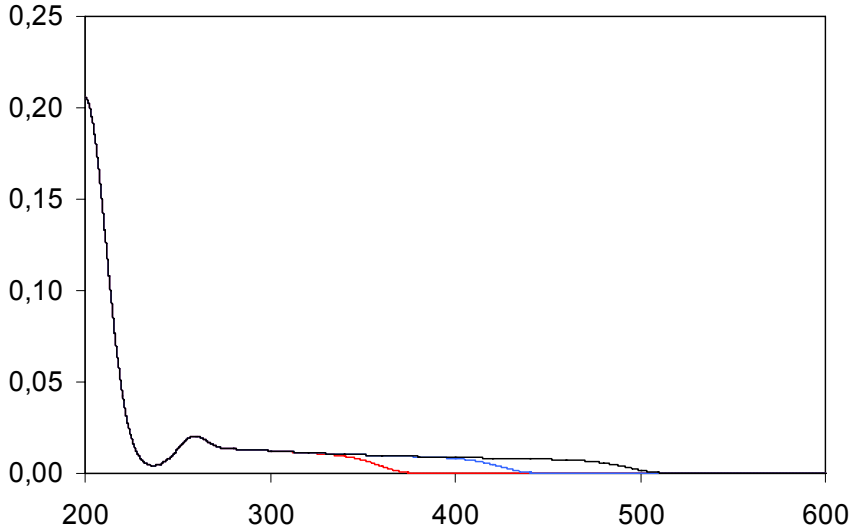
$$S_1^{cr} = S_2^{cr} = 0{,}3$$

$$k_1 = k_1 = 2$$



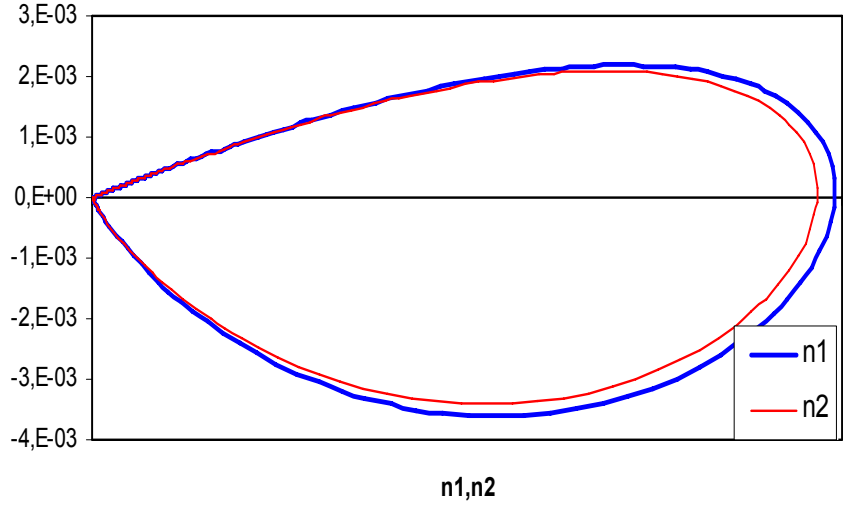
Численное решение

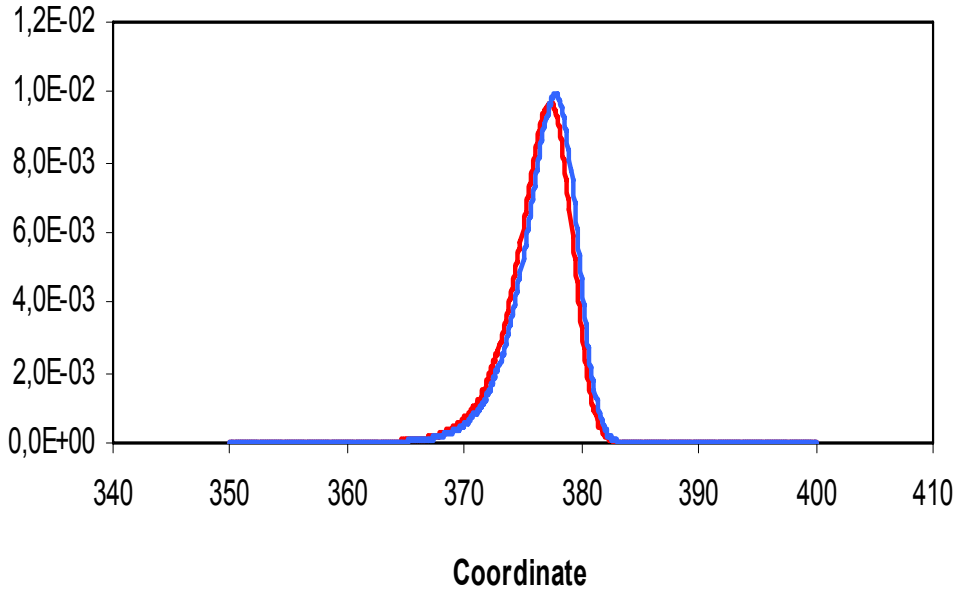




Пространственное распределение суммарной плотности опухолевых клеток ‘n1 + *n2* + *m* ’ при нормальной (справа) и низком (слева) уровне питательных веществ в различные моменты времени: *t* = 10, 15, 20 дней.

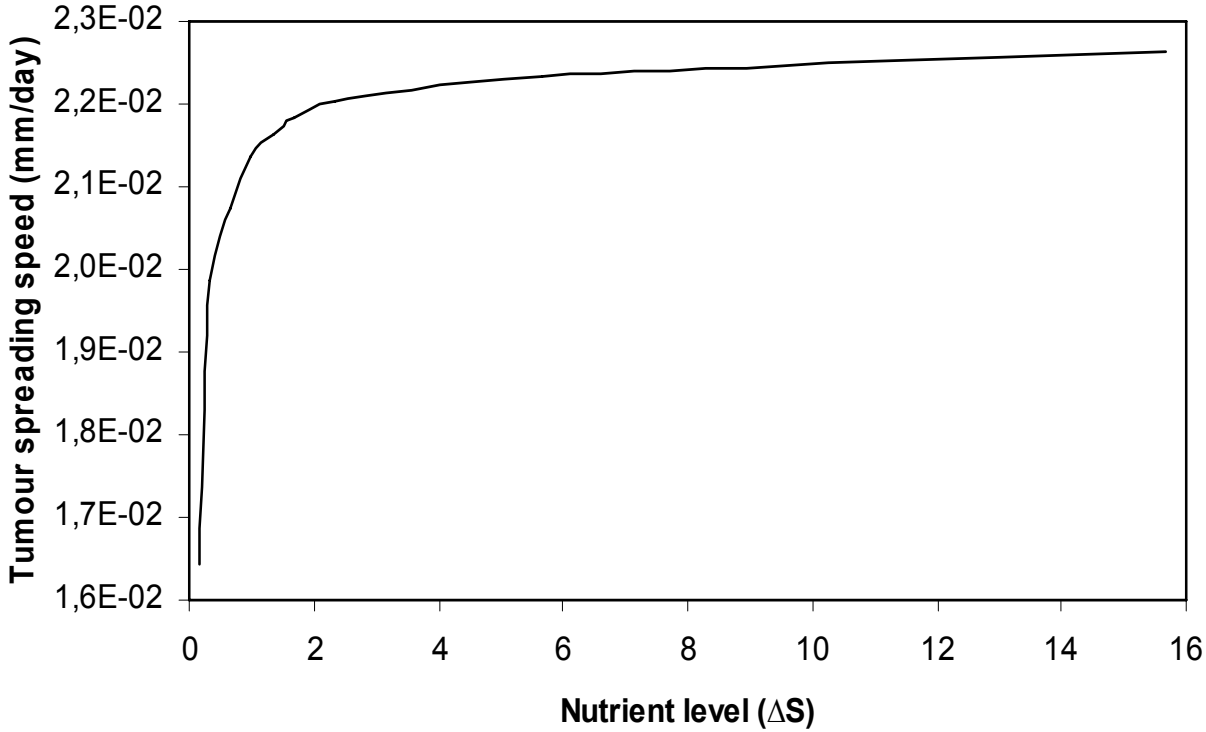
Численный анализ автовонового профиля





Фазовый портрет (слева) и пространственное распределение (справа) плотности делящихся (синий) и подвижных (красный) клеток опухоли в случае автоволнового решения при стандартном уровне питательных веществ в ткани.

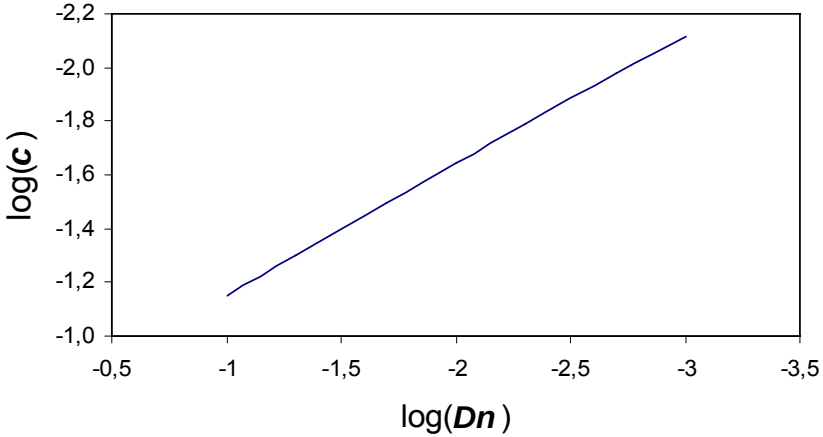
Зависимость скорости распространения опухоли от уровня питательного вещества

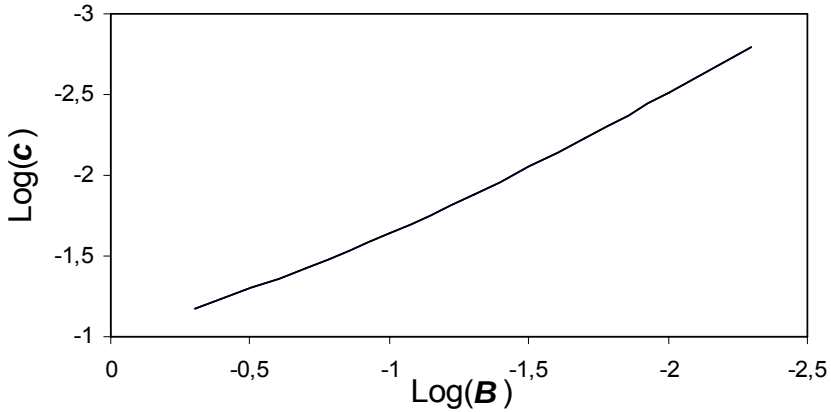


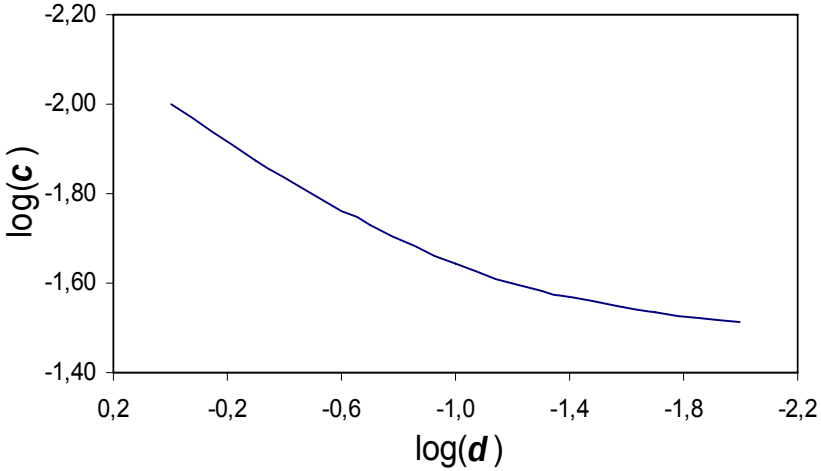
Где ΔS концентрация питательного вещества по сравнению с критическим значениям для функций перехода

$$\Delta S = \frac{S_{ext} - S_{crit}}{S_{crit}}$$

Зависимость скорости распространения опухоли от параметров модели







$$c \propto D_n^{0,5}$$

$$c \propto B^{0,8}$$

Преимущества и недостатки модели с дихотомией подвижности и пролиферации

Недостатки

- Довольно большое число модельных параметров
- Модель плохо описывает начальный этап роста опухоли

Преимущества

- Разумный биологический базис
- Постоянная скорость роста опухоли
- Воспроизводит структуру опухоли
- Скорость распространения опухоли существенно зависит от микроокружения
- Лучшие возможности для моделирования химиотерапии (различная чувствительность у делящихся и подвижных клеток)

Перспективы

- Будет исследовано существование автомодельного решения в модели опухоли в случае высокой скорости деления и низкой собственной подвижности ее клеток.
- Будет учтено антагонистическое взаимодействие опухолевых и нормальных клеток, обусловленное действием протеолитических ферментов, вырабатываемых злокачественными клетками.
- Будет рассмотрено влияние капиллярной сети на рост опухоли, при этом будут учитываться захват опухолью кровеносных сосудов, их последующая деградация, а так же ангиогенез - рост капилляров, вызванный химическими веществами, вырабатываемыми опухолевыми клетками (tumor angiogenic factors - TAF).
- С учетом вышеуказанных дополнений, будет проведен анализ устойчивости формы опухоли в процессе ее роста как в одномерном, линейном и сферически-симметричном случае, так и в многомерном пространстве.
- Кроме того, будет исследована возможность остановки роста опухоли и определены ключевые факторы, определяющие такое поведение.

Публикации

- А.В.Гусев, А.А.Полежаев. Эволюция клеточной популяции при наличии максимальной допустимой суммарной плотности клеток, Краткие сообщения по физике ФИАН, N 11-12, 1997, с.85-90.
- Колобов А.В., Полежаев А.А., Соляник Г.И. Роль клеточной подвижности в явлении доминирования метастатически активных клеток в опухоли. Биофизический вестник (Харьков) 1999, N 466, с. 72-75.
- A.V. Kolobov, A.A. Polezhaev., G.I. Solyanik. The role of cell motility in metastatic cell dominance phenomenon: analysis by a mathematical model. J. Theor. Med., 2001, v.3, p.63-77.
- Kolobov A.V., Polezhaev A.A. and Solynik G.I. Stability of tumour shape in pre-angiogenic stage of growth depends on the migration capacity of cancer cells.. In: Mathematical Modelling & Computing in Biology and Medicine (Ed.: V.Capasso), Bologna: Progetto Leonardo, 2003, pp. 603-609.
- А.В. Колобов, А.А. Полежаев. Направленный рост и инвазия опухоли в отсутствии хемотактической подвижности ее клеток. В кн.: Математика, компьютер, образование. Выпуск 12, том 3 (ред. Г.Ю. Ризниченко), Москва-Ижевск, 2005, с. 979-989.
- А.В. Колобов, В.В. Губернов, А.А. Полежаев. Волны фишеровского типа в модели роста инвазивной опухоли, Математическое Моделирование, 2007, 19(6), 31-42.
- Астанин С.А., Колобов А.В., Лобанов А.И., Пименова Т.П., Полежаев А. А., Соляник Г.И. Влияние пространственной гетерогенности среды на рост и инвазию опухоли. Анализ методами математического моделирования. В кн.: "Медицина в зеркале информатики", Наука, Москва, 2008, стр.188-223.
- Колобов А.В., Губернов В.В., Полежаев А.А. Автоволны в модели роста инвазивной опухоли, Биофизика, 2009, 54(2), 334-342
- А.В. Колобов, А.А. Полежаев. Влияние случайной подвижности злокачественных клеток на устойчивость фронта опухоли, Компьютерное исследование и моделирование, 2009, 1(2), 223-230.
- А. В. Колобов, В. В. Губернов, А. А. Полежаев и Г. И. Соляник. Роль процессов переноса при моделировании роста опухоли. В кн.: Динамические модели в клетках и субклеточных наноструктурах / Под ред. Г.Ю. Ризниченко, А.Б. Рубина. - М.-Ижевск: НИЦ "Регулярная и хаотическая динамика", Институт компьютерных исследований, 2009, с. 356-375

Спасибо за внимание