

Simulační studie
Vliv chemoterapie na růst rakovinných buněk
11. zadání: Model pomocí celulárního automatu

Martin Soukup (xsouku15) Vojtěch Kučera (xkucer0h)

5. prosince 2022

1 Úvod

V této práci je řešena implementace celulárního automatu [3, str. 88], který modeluje růst tumoru, reakci imunitních buněk těla a efekt chemoterapie na růst tumoru. Na základě modelu a simulačních experimentů bude ukázáno chování tumoru bez nasazení chemoterapie a s nasazením chemoterapie s různými parametry. Smyslem experimentů je ukázat vliv chemoterapie na růst tumoru – primárně jeho rychlost růstu a velikost.

2 Rozbor tématu a použitých metod/technologií

Celulární automat (CA) je pro modelování rakoviny vhodný, protože buňky celulárního automatu lze snadno interpretovat jako biologické buňky a interakce buněk mezi sebou je možné modelovat jako množinu pravidel celulárního automatu. Typ biologické buňky v tomto případě odpovídá stavu buňky celulárního automatu. Použité okolí a množina stavů CA jsou převzaty z [1] a množina pravidel CA je převzata z [1, 2].

Zvolenou tematiku by bylo možné modelovat také pomocí diferenciálních rovnic, nicméně protože samotná administrace chemoterapie je diskrétní záležitostí a jeví se, že pro onkology je diskrétní přístup atraktivnější, byl pro modelování zvolen diskrétní přístup za využití celulárních automatů. [1, Introduction]

Pro vytvoření modelu je použit pouze programovací jazyk C++ a jeho standardní knihovny. Pro vizualizaci simulace je použita knihovna OpenGL a OpenGL Utility Toolkit (GLUT). Pro správné přeložení a spuštění programu je tudíž nutno mít tyto závislosti na stroji nainstalované.

3 Model

Pole buněk CA je dvourozměrné – čtvercové o velikosti 181x181 buněk. Velikost pole není příliš podstatná, je pouze potřeba, aby se do něj vešel tumor a jeho blízké okolí. V rámci modelu je v potaz bráno Moorovo okolí buněk CA, tedy 8-okolí každé buňky [1]. Jednotlivé typy buněk, které se v modelu vyskytují (a zároveň odpovídají množině stavů použitého CA) jsou [1]:

- ES – prázdné místo/normální buňka (V modelu se chovají stejně, proto sdílí jeden stav.),
- PC – buňka tumoru, která je schopná dalšího dělení,
- QC – buňka tumoru, která je naživu, ale není schopná dalšího dělení,
- NeC – nekrotická buňka tumoru – již není naživu, tudíž není schopná dělení,
- US – nestabilní stav; jedná se o stav buňky, která umírá v důsledku chemoterapie, nebo napadení imunitní buňkou (vždy se změní do stavu DC),
- IC – v těle se přirozeně vyskytující imunitní buňka,
- DC – mrtvá buňka, která zemřela v důsledku chemoterapie, nebo napadení imunitní buňkou. Na rozdíl od nekrotické buňky se může změnit zpět do stavu ES.

Každá buňka navíc obsahuje informaci o svém stáří, nicméně tato informace je využívána pouze buňkami typu PC a US.

Počáteční stav simulace je takový, že v centru pole buněk je jedna buňka typu PC, v poli jsou náhodně vytvořeny buňky typu IC – každá buňka typu ES má na začátku simulace šanci 0,001 změnit se na I buňku. V pravém horním rohu se nachází přibližně sto imunitních buněk, které míří přímo k tumoru, což modeluje skutečnost, že imunitním buňkám pomáhají při detekci nádoru mrtvé buňky, které se z nádoru oddělí, což model jinak nezohledňuje.

Pro modelování interakce mezi jednotlivými typy buněk je definovaná množina pravidel. Tato pravidla jsou definována pro jednotlivé typy buněk a jsou na každou buňku aplikována vždy po uplynutí jednoho časového kroku. Tato pravidla pro jednotlivé typy buněk jsou:

- ES
 - Sama stav nemění, ale může být ovlivněna jinými buňkami.
- PC
 - Pokud je nastaven přepínač $-E < t_n >$, může buňka po t_n krocích zemřít, a změnit svůj stav na US, s pravděpodobností $death_{PC}$. Pokud se tak stane, další pravidla se pro buňku již nevykonávají.
 - Pokud je v okolí alespoň jedna buňka typu ES, dojde s pravděpodobností br k dělení buňky. To znamená, že se náhodně vybraná okolní ES buňka změní na P buňku a dojde k vynulování věku buňky.
 - Pokud nedošlo k rozdělení buňky a byla přesažena věková hranice at buňky a vzdálenost buňky od středu tumoru r je menší než $R_t - W_p$, dojde ke změně stavu buňky na QC.
- QC
 - Pokud je nastaven přepínač $-E < t_n >$, může buňka po t_n krocích zemřít, a změnit svůj stav na US, s pravděpodobností $death_{QC}$. Pokud se tak stane, další pravidla se pro buňku již nevykonávají.
 - Pokud je vzdálenost buňky od středu r menší než R_n , dojde ke změně stavu buňky na NeC. Tím je simulována nekróza buňky v důsledku dlouhodobého nedostatku živin.
 - Pokud je vzdálenost buňky od středu r větší než $R_t - W_p$, dojde ke změně stavu buňky na PC. Tím je simulován přísun živin buňce z okolí tumoru.
- NeC
 - Nikdy svůj stav nemění. Nekrotické buňky mohou být odstraněny pouze chirurgicky a chirurgický zásah není v této studii modelován.
- US
 - Po n_{dead} časových krocích změní svůj stav na DC.
- IC
 - Pokud je nastaven přepínač $-E < t_n >$, může buňka po t_n krocích zemřít, a změnit svůj stav na US, s pravděpodobností $death_{IC}$. Pokud se tak stane, další pravidla se pro buňku již nevykonávají.
 - Pokud se v okolí buňky nachází buňka typu PC, dojde k jedné z následujících věcí:
 - * S pravděpodobností p_{dI} imunitní buňka zahubí P buňku. P buňka změní svůj stav na US a I buňka změní svůj stav na ES.
 - * Pokud nedojde k usmrcení P buňky, tak I buňka s pravděpodobností p_{dI} zahyne a změní svůj stav na ES.
 - * Pokud nedojde ani k jednomu z výše zmíněných fenoménů, I buňka ani P buňka svůj stav nezmění.
 - Pokud se v okolí I buňky buňka typu PC nenachází, přesune se I buňka na jedno z náhodně vybraných okolních míst typu ES a poté přivolá na jedno z okolních ES míst další buňku typu IC s pravděpodobností $\frac{sr \cdot R_t}{nIC \cdot r}$.
 - Pokud se v okolí buňky nenachází ani buňka typu ES, nedojde ke změně stavu.
- DC
 - Pokud je v okolí více než pět buněk ve stavu ES, změní svůj stav na ES. Tím je modelována přirozená regenerační schopnost těla.

Zkratka	Popis	Hodnota
nT	počet buněk tumoru	nT v aktuálním časovém kroku
nPC	počet buněk typu P	nPC v aktuálním časovém kroku
nIC	počet buněk typu I	nIC v aktuálním časovém kroku
ts	časový krok	aktuální časový krok
bp_0	bázová pravděpodobnost dělení P buněk	0,7
a_p	bázová tloušťka vrstvy P buněk	0,42
b_n	bázová tloušťka vrstvy Ne buněk	0,53
R_{max}	maximální rozsah tumoru	37,5
p_{dT}	konstanta úmrtnosti buněk tumoru	0,5
p_{dI}	konstanta úmrtnosti imunitních buněk	0,2
R_t	průměrný poloměr tumoru	R_t v aktuálním časovém kroce
W_p	tloušťka vrstvy P buněk	W_p v aktuálním časovém kroce
R_n	tloušťka vrstvy Ne buněk	R_n v aktuálním časovém kroce
sr	míra přírůstku I buněk	sr v aktuálním časovém kroce
r	vzdálenost buňky od středu	$r(cell)$
br	pravděpodobnost dělení P buňky	$br(cell)$
Parametry simulace		
at	věková hranice P buněk	$> 0, default = 10$
n_{dead}	věková hranice US	$> 0, default = 5$
K_c	c vliv na kapacitu přenosu P buněk	$c \in [0; \frac{R_{max}}{2}], default = 0$
γ_{PC}	odolnost P buněk proti terapii	$[0; 0,95], default = 0.55$
γ_{QC}	odolnost Q buněk proti terapii	$[0; 0,4], default = 0.2$
γ_{IC}	odolnost I buněk proti terapii	$[0; 0,7], default = 0.35$
p_0	koeficient pravděpodobnosti dělení P buňky	bp_0 bez -p, jinak viz tabulka rovnic

Tabulka rovnic	
Zkratka	Hodnota ve formě rovnice
R_t	$\overline{r(P_{border})}$
W_p	$a_p \cdot R_t^{\frac{2}{3}}$
R_n	$R_t - (b_n \cdot R_t^{\frac{2}{3}} + W_p)$
sr	$\frac{(victoryIC - defeatIC) \cdot nPC}{nT}$
$r(cell)$	$\sqrt{(cell.x - 90)^2 + (cell.y - 90)^2}$
$br(cell)$	$p_0 \cdot \frac{1 - r(cell)}{R_{max} - K_c}$
K_c	$c - \frac{R_{max}}{2}$
$p_0(doses)$	$\frac{bp_0 \cdot \gamma_{PC}}{n_{dead} \sqrt{doses}}$
$death_{PC}(ts)$	$\frac{4}{200 \cdot (ts - t_n) \cdot rand \cdot \gamma_{PC}}, rand \in [0; 1]$ (náhodně)
$death_{QC}(ts)$	$\frac{8}{200 \cdot (ts - t_n) \cdot rand \cdot \gamma_{QC}}, rand \in [0; 1]$ (náhodně)
$death_{IC}(ts)$	$\frac{6}{200 \cdot (ts - t_n) \cdot rand \cdot \gamma_{IC}}, rand \in [0; 1]$ (náhodně)

4 Implementace

Model simulace je implementován v modulu *ca*, který obsahuje definici buňky CA a samotného CA. Celulární automat obsahuje různé konstanty a parametry modelu a metody pro nastavení těchto parametrů. Jednotlivá pravidla CA jsou implementována jako soukromé metody třídy CA. Kromě metod pro výpočty různých hodnot jsou nejdůležitější dvě metody a to metoda *init* a *step*, které uvedou model do stavu v časovém kroku 0, respektive provedou jeden krok simulace. Tento modul také vypisuje informace o určitých hodnotách proměnných v každém kroku na standardní výstup, případně do souboru, který byl specifikován přepínačem -f.

Vizualizaci simulace poté zajišťuje modul *animation*. Této animaci stačí nastavit model ve formě CA. Animace nabízí ve svém průběhu možnost úpravy obnovovací frekvence, případně možnost pozastavení simulace.

4.1 Náповěda pro spouštění programu

`./cancersim [-h] [-E <time>] [-f <logfile>] [-F <refresh_frequency>] [-a <age_threshold>] [-D <age_threshold>] [-K <carrying_cap>] [-P <resistance>] [-Q <resistance>] [-I <resistance>] [-p <chemo_doses>]`

- -h: Vytiskne náповědu a ukončí program.
- -E <time>: Zapne usmrcování buňek chemoterapií po uplynutí času time. Jedná se pouze o triviální řešení, které pravděpodobně neodpovídá realitě.
- -f <logfile>: Výpisy aplikace jsou zapisovány do souboru logfile. Pokud soubor se stejným názvem již existuje, je jeho obsah přepsán. Pokud není přepínač zapnut, aplikace vypisuje na standardní výstup.

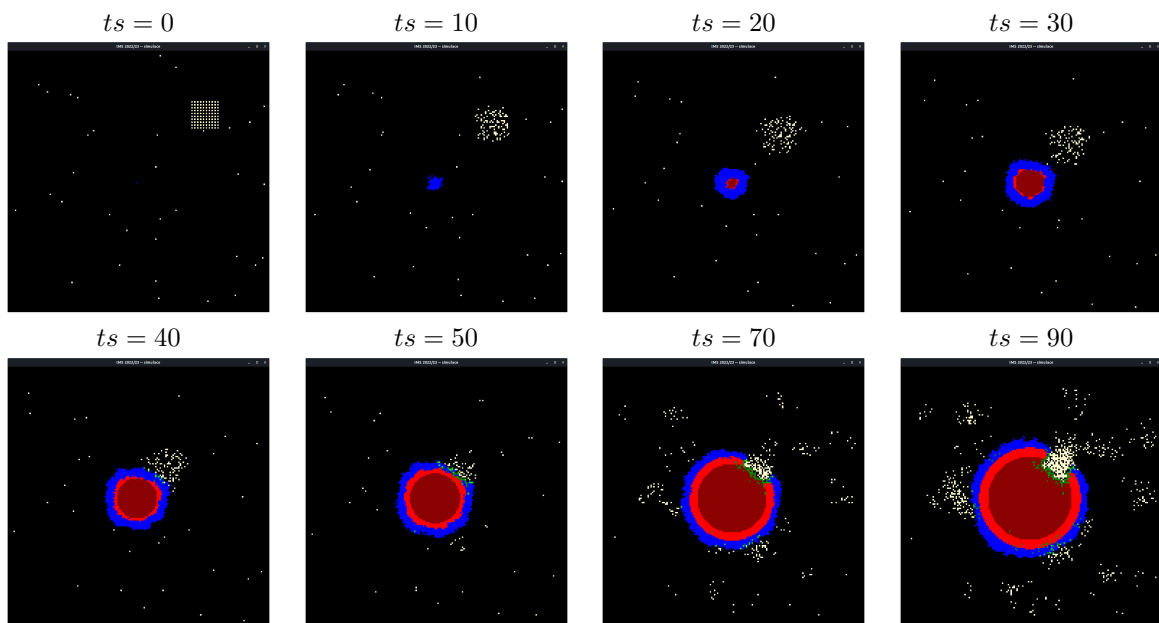
- -F <refresh_frequency>: Nastaví obnovovací frekvenci animace v Hz. Bez použití přepínače je frekvence 5 Hz.
- -a <age_threshold>: Nastaví věkovou hranici pro P buňky. Po dosažení daného věku (a dalších podmínek) se změní na Q buňky. default=10
- -D <age_threshold>: Nastaví věkovou hranici pro buňky v nedefinovaném stavu. Po dosažení daného věku se změní na mrtvé buňky. default=5
- -K <carrying_cap>: Upraví parametr pro kapacitu přenosu P buněk. Simuluje účinnost chemoterapie na velikost nádoru. Pokud není nastaven, nebo je nastaven na 0, nádor dosahuje velikosti jako bez chemoterapie.
- -P <resistance>: Nastaví rezistenci P buněk proti chemoterapii. Bez přepínače -E nebo -p nemá žádný efekt.
- -Q <resistance>: Nastaví rezistenci Q buněk proti chemoterapii. Bez přepínače -E nemá žádný efekt.
- -I <resistance>: Nastaví rezistenci I buněk proti chemoterapii. Bez přepínače -E nemá žádný efekt.
- -p <chemo_doses>: Upraví parametr pro pravděpodobnost dělení P buněk. Simuluje účinnost chemoterapie na rychlost růstu nádoru. Pokud není nastaven, nádor roste stejně rychle, jako bez chemoterapie. Parametr chemo_doses odpovídá počtu dávek chemoterapie.

5 Podstata simulačních experimentů a jejich průběh

V této sekci jsou představeny experimenty s modelem. V jednotlivých experimentech jsou použity různé parametry, které mají vliv na průběh simulace. Detailnější popis těchto parametrů a samotných experimentů následuje.

5.1 Experiment 1

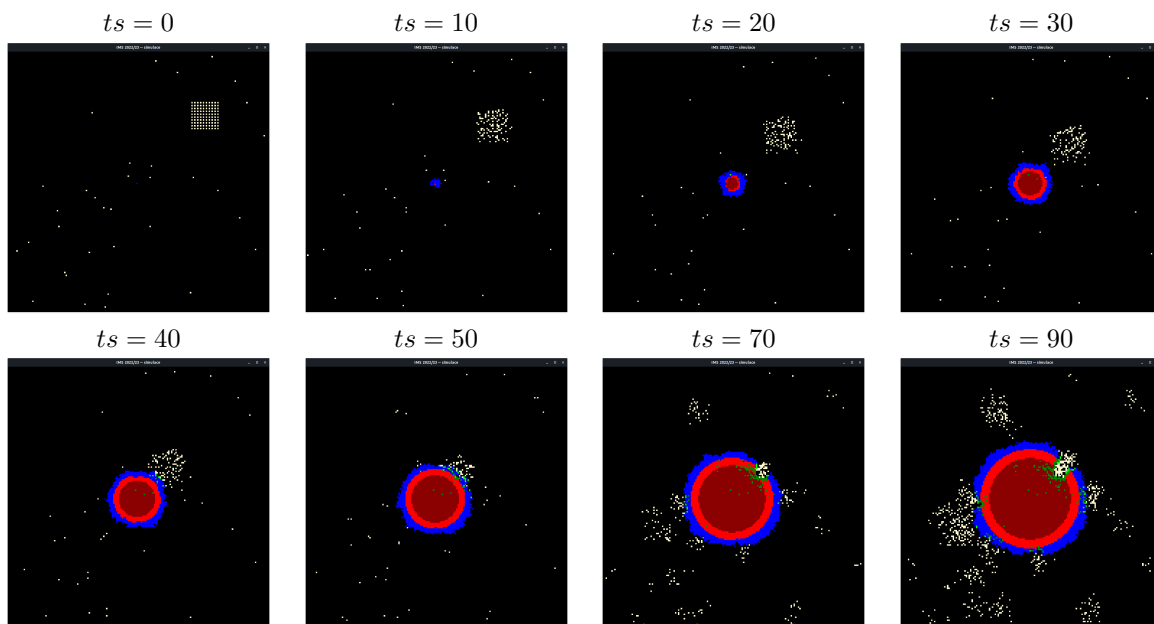
`./cancersim -f no_chemo.log`



Experiment bez uvažování terapie

5.2 Experiment 2

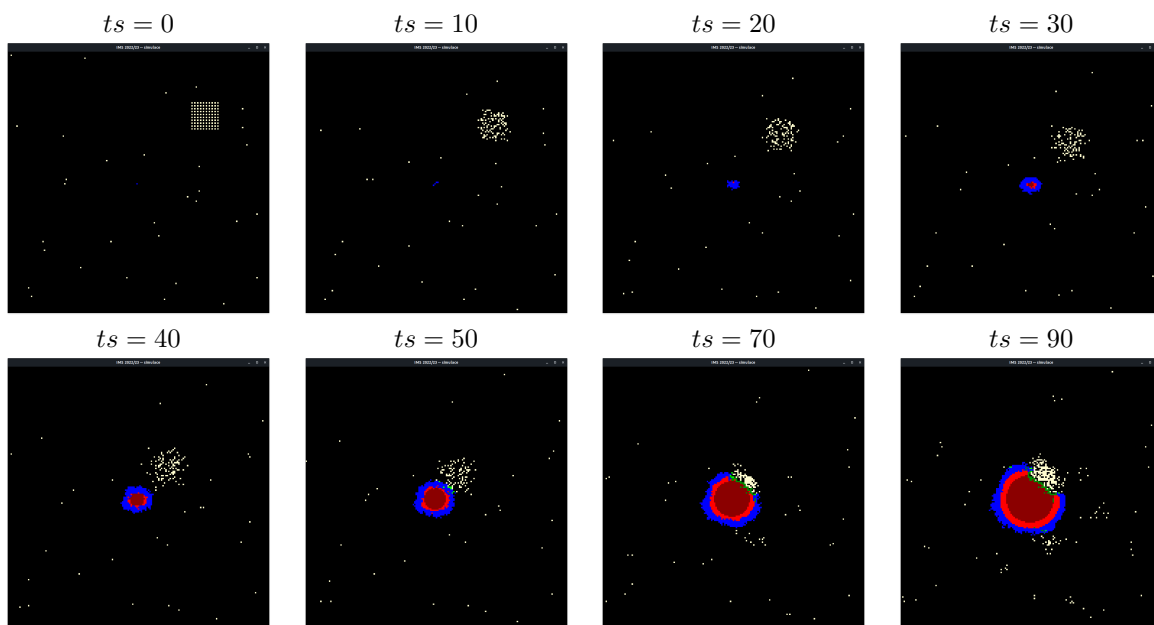
`./cancersim -f no_chemo_at.log -a 5`



Experiment bez uvažování terapie se sníženou hodnotou at

5.3 Experiment 3

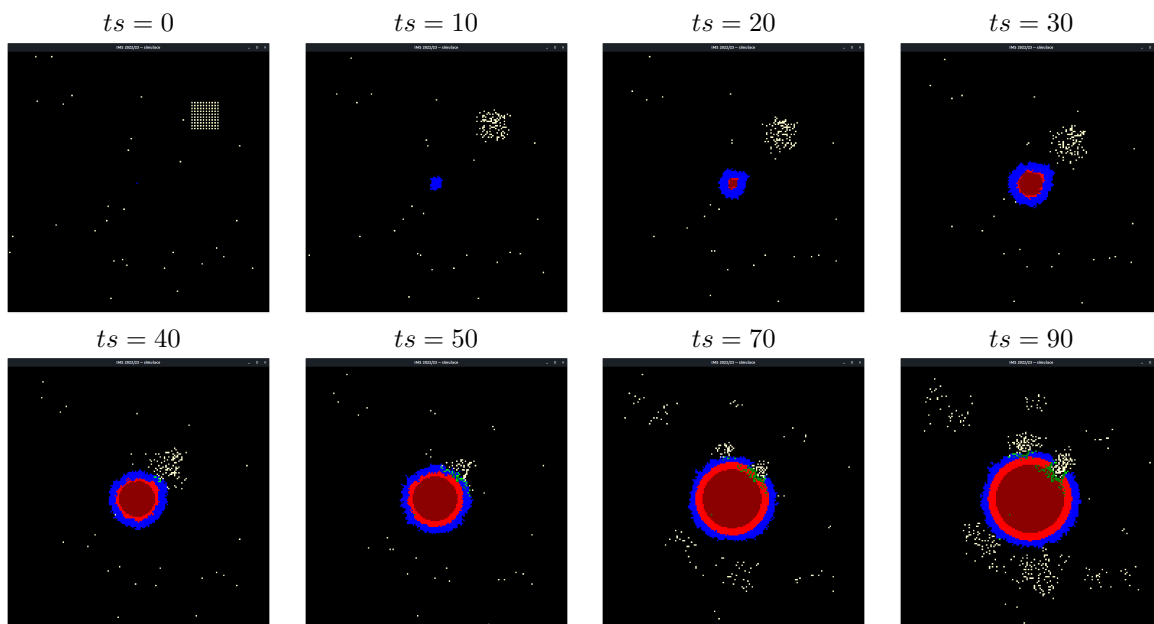
`./cancersim -f chemo_p.log -p 2`



Experiment uvažující vliv terapie na rychlost dělení P buněk

5.4 Experiment 4

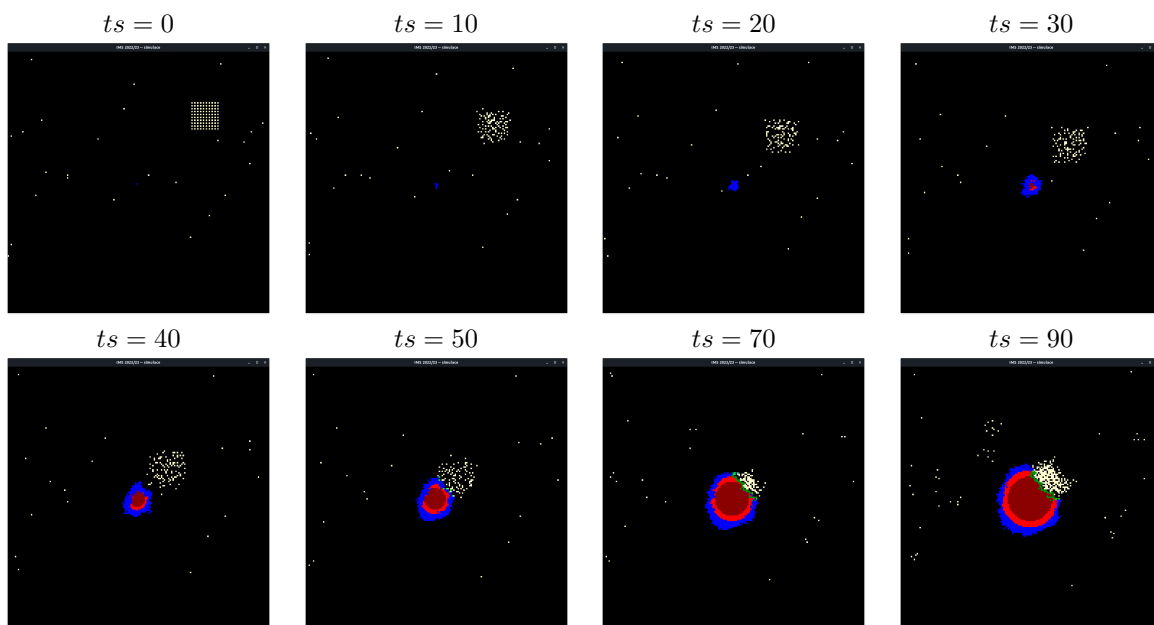
`./cancersim -f chemo.k.log -K 17`



Experiment uvažující vliv terapie na velikost tumoru

5.5 Experiment 5

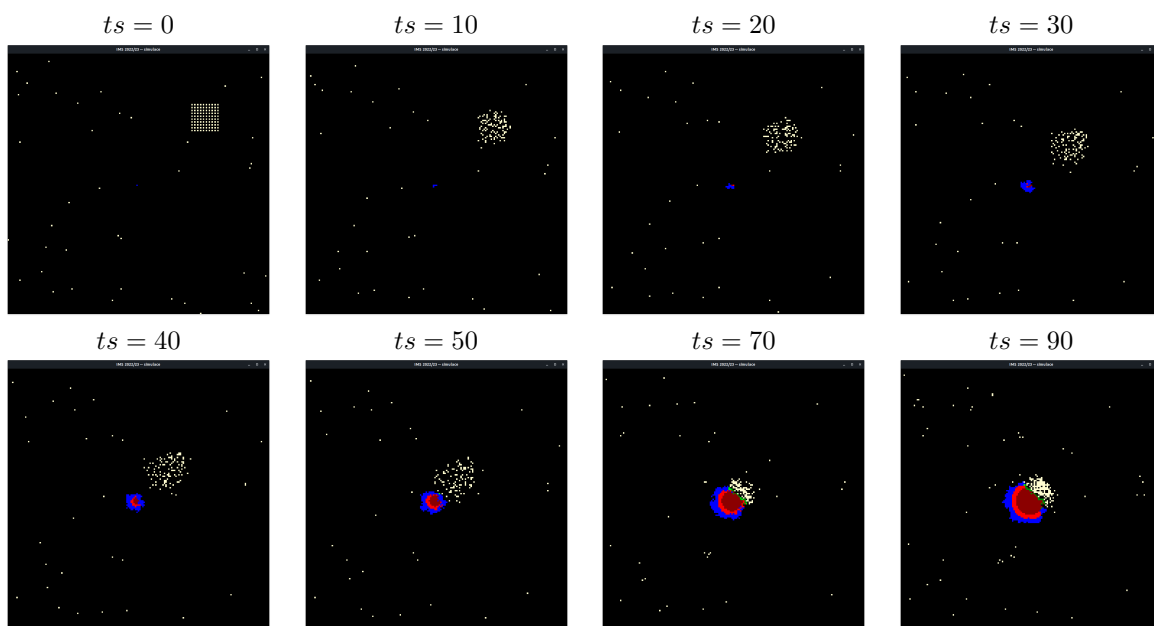
`./cancersim -f chemo.pk.log -p 2 -K 17`



Experiment uvažující vliv terapie na velikost tumoru i rychlost dělení P buněk

5.6 Experiment 6

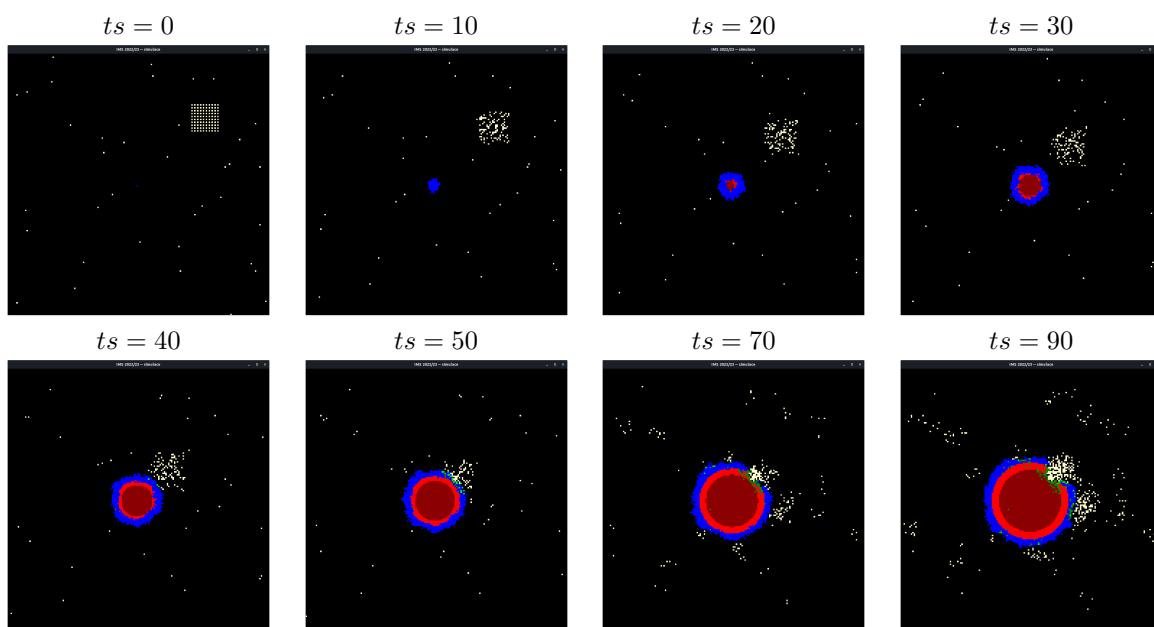
```
./cancersim -f chemo_pk_pres_low.log -p 2 -K 17 -P 0.3
```



Experiment uvažující vliv terapie na velikost i rychlost růstu tumoru, snížená odolnost P buněk proti terapii

5.7 Experiment 7

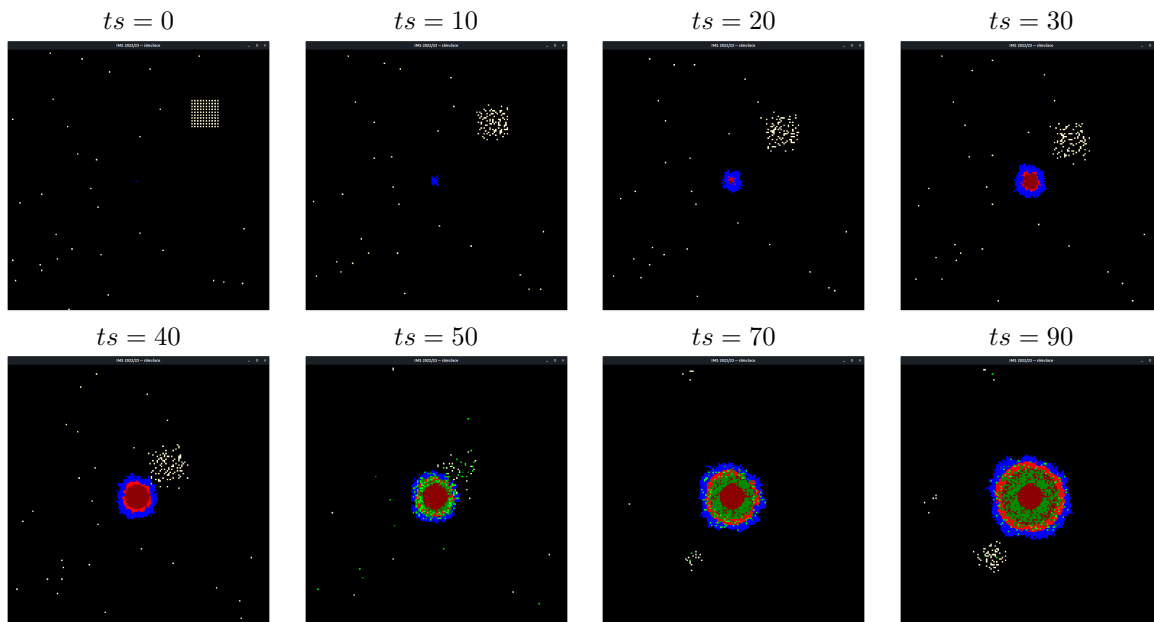
```
./cancersim -f chemo_pk_pres_high.log -p 2 -K 17 -P 0.95
```



Experiment uvažující vliv terapie na velikost i rychlost růstu tumoru, zvýšená odolnost P buněk proti terapii

5.8 Experiment 8

`./cancersim -f chemo_pkE.log -p 1 -K 1 -E 40`



Experiment uvažující všechny tři vlivy terapie na tělo, včetně usmrcování buněk

- černá – ES
- tmavě červená – NeC
- světle červená – QC
- modrá – PC
- smetanová – IC
- světle zelená – US
- tmavě zelená – DC

6 Shrnutí simulačních experimentů a závěr

Experimenty potvrdily, že při využití chemoterapie roste nádor pomaleji a dorůstá menších velikostí, nicméně jak je vidět z experimentů 6 a 7, je účinnost chemoterapie silně ovlivněna odolností buněk vůči ní. Z experimentu 8 také vyplívá, že chemoterapie napadá tumor, ale zároveň potlačuje přirozenou imunitu těla – hubí imunitní buňky. Efektivita chemoterapie jako prostředku boje proti rakovinným onemocněním byla potvrzena, nicméně pro optimalizaci léčby je třeba model značně rozšířit, například o různé typy terapie s různou účinností, další typy buněk (např. DRC a DSC [1]) atd.

7 Použitá literatura

- [1] Fateme Pourhasanzade & S. H. Sabzpoushan (2019) A cellular automata model of chemotherapy effects on tumour growth: targeting cancer and immune cells, Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems, 25:1, 63-89, DOI: [10.1080/13873954.2019.1571515](https://doi.org/10.1080/13873954.2019.1571515)
- [2] Pourhasanzade F, Sabzpoushan SH, Alizadeh AM, Esmati E. An agent-based model of avascular tumor growth: Immune response tendency to prevent cancer development. SIMULATION. 2017;93(8):641-657. DOI: [10.1177/0037549717699072](https://doi.org/10.1177/0037549717699072)
- [3] Studijní opora předmětu IMS, FIT VUT v Brně, Dostupné z: https://moodle.vut.cz/pluginfile.php/493606/mod_resource/content/2/opora-ims.pdf