

Estudio de los efectos de la quimioterapia en el crecimiento de tumores avasculares modelado por autómatas celulares

J.M. GÓMEZ RUEDA, J.M. GALINDO ÁLVAREZ,
V. RAMOS GONZÁLEZ, J.A. RODRIGUEZ GALLEG

Student presentation of a model work based on:

**A cellular automata model of chemotherapy effects
on tumour growth: targeting cancer and immune cells**

Authored by Fateme Pourhasanzade & S. H. Sabzpoushan (2019)

Diciembre 2021

Propósito del estudio

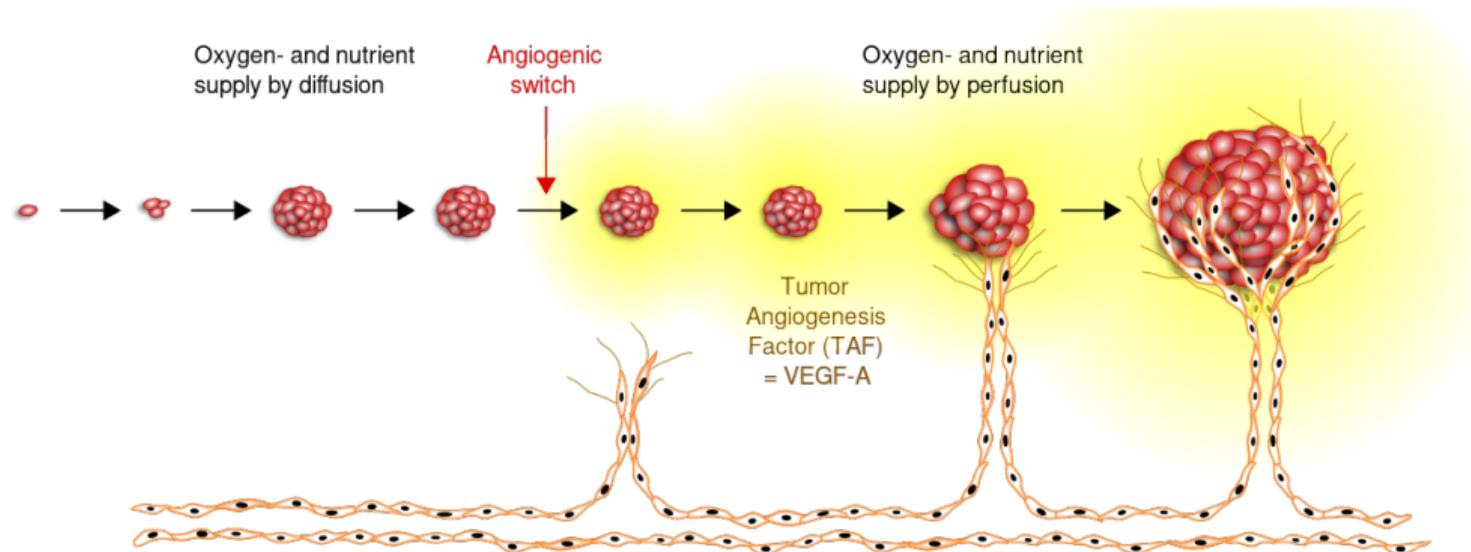
Estudio de la evolución tumoral y la reacción ante los efectos de la quimioterapia.

Especificamente, basándose en (*Pourhasanzade & Sabzpushan et al., 2017*) se estudiará la evolución de la masa cancerosa ante distintas estrategias quimioterapéuticas, buscando terapias óptimas, como máxima respuesta tumoral y mínima destrucción celular no cancerosa.

Se consideran 3 procesos:

- Desarrollo tumoral (Aparición y proliferación).
- Acciones inmunitarias (Innata y adquirida).
- Acción farmacológica (muerte celular, disminución proliferativa, estrategias...).

Desarrollo general de la evolución tumoral



(J Folkman 1971. G Bergers & LE Benjamin, 2003)

Del problema al modelo (I). Características y modelo general

- 💡 Interacción multiespaciotemporal, molecular y celular: Generación, invasión tisular, reacciones inmunotumorales. ([Hanahan & Weinberg, 2000. Materi & Wishart, 2007](#))
- 💡 Progresión no determinista estocástica en eventos discretos tanto en presencia como en ausencia de tratamiento quimioterapéutico. ([Hanin, 2011](#))

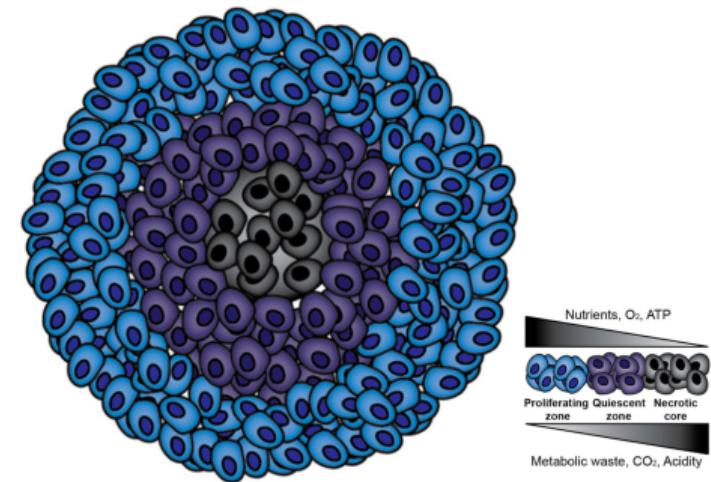
💻 Autómatas Celulares Estocásticos. ([Dobrushin & Kuriukov, 1978](#))

- **Topología del espacio:** dimensiones, fronteras.
- **Configuraciones:** conjunto de estados y configuración inicial.
- **Interacciones:** vecindades y función de transición local probabilísitica.

Del problema al modelo (II). Aparición y proliferación (I)

💡 Origen monoclonal e invasión del entorno en un proceso de inmortalización hasta un cierto tamaño máximo (Hanahan & Weinberg, 2011. Markou & Goudakos *et. al.*, 2011), en forma MTS estratificada, con células proliferativas, quiescentes y necróticas. (Kansal & Torquato *et al.*, 2000. Shankaran & Ikeda *et al.*, 2001).

Multicellular Tumor Spheroid



(Kamatar & Gunay *et al.*, 2020)

Del problema al modelo (II). Aparición y proliferación (II)

Estructura y configuraciones del modelo (I)

■ **Estructura:** Malla 2D de frontera periódica, con cada celda representando un bloque de células.

■ **Estados:** 4 tipos de células (por el momento):

0	Célula sana o Espacio vacío	HC
1	Célula tumoral proliferativa	PC
2	Célula tumoral quiescente	QC
3	Célula tumoral necrótica	NC

■ **Configuración inicial:** Una única célula PC en el centro de la malla y el resto en estado HC.

■ Estratificación en núcleo necrótico, anillo quiescente, anillo prolífero.
(Modelado en las FTLPs)

Del problema al modelo (II). Aparición y proliferación (II)

Estructura y configuraciones del modelo (II)

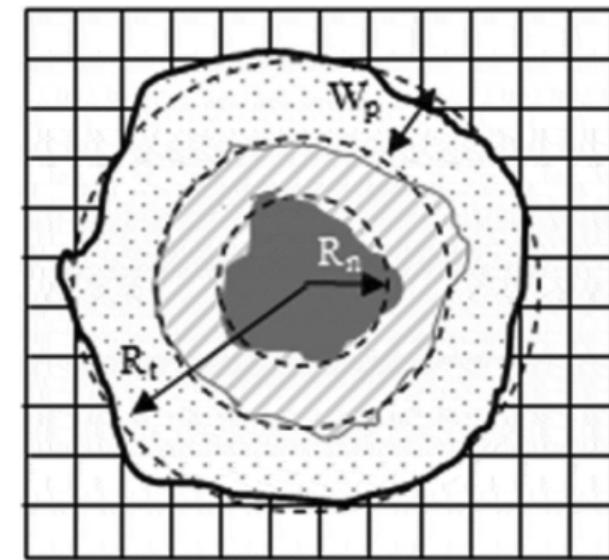
- ▶ R_t : Radio actual de la zona tumoral.
Limitado por $R_{max} \approx 38mm$.
- ▶ W_p : Ancho de corona prolífera.

$$W_p = a_p \cdot R_t^{2/3}$$

- ▶ R_n : Radio de la zona necrótica.

$$R_n = R_t - (a_p + a_q) \cdot R_t^{2/3}$$

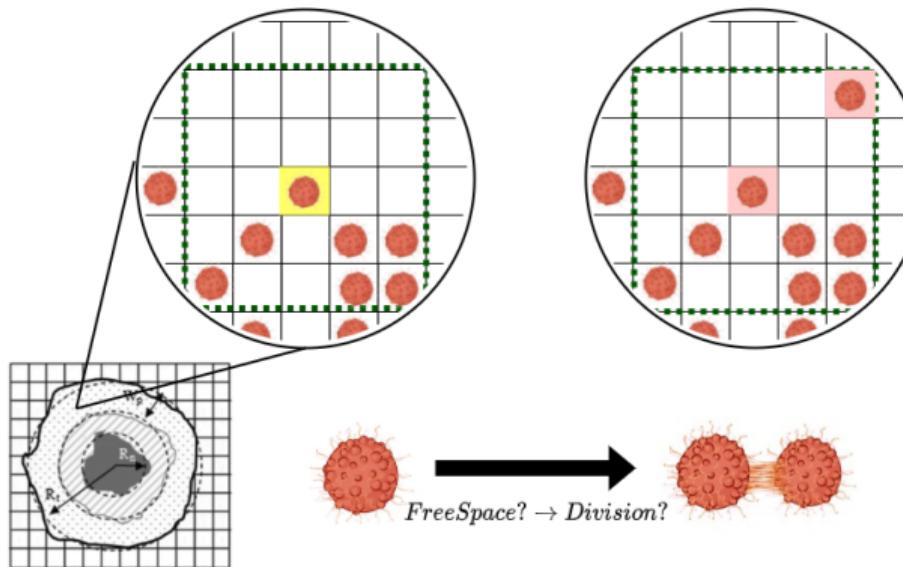
$$0 < a_p + a_q \leq 1$$



(Pourhasanzade & Sabzpushan, 2019)

Del problema al modelo (II). Aparición y proliferación (III)

Proliferación tumoral



- Vec: Moore a dist $\leq W_p$
- $P_{div}(r) = \rho_0 \left(1 - \frac{r}{R_{max}}\right)$
 ρ_0 : Prob. base de división.
 R_{max} : Radio máximo tumoral.
- Renovación e invasión:
 $age(c_1) \leftarrow 0$
 $age(c_2) \leftarrow 0$

Del problema al modelo (II). Aparición y proliferación (IV)

Consecuencias - Falta de nutrientes (I) : Pérdida funcional

- La invasión conlleva una disminución de nutrientes causando que las células cercanas al núcleo puedan perder su capacidad de proliferar y entran en la etapa inactiva, aunque todavía estén vivas y puedan recuperarse de acceder a suficientes nutrientes.
(Kansal & Torquato et al., 2000. Shankaran & Ikeda et al., 2001. Torquato 2011)
- Si una célula en estado PC se encuentra próxima al núcleo, fuera de la corona prolífera ($r < R_t - W_p$) o no se ha dividido en un número de pasos anteriores ($age > limit$), entonces pasará al estado QC . Si en algún momento vuelve a encontrarse dentro de la zona prolífera volverá a PC .

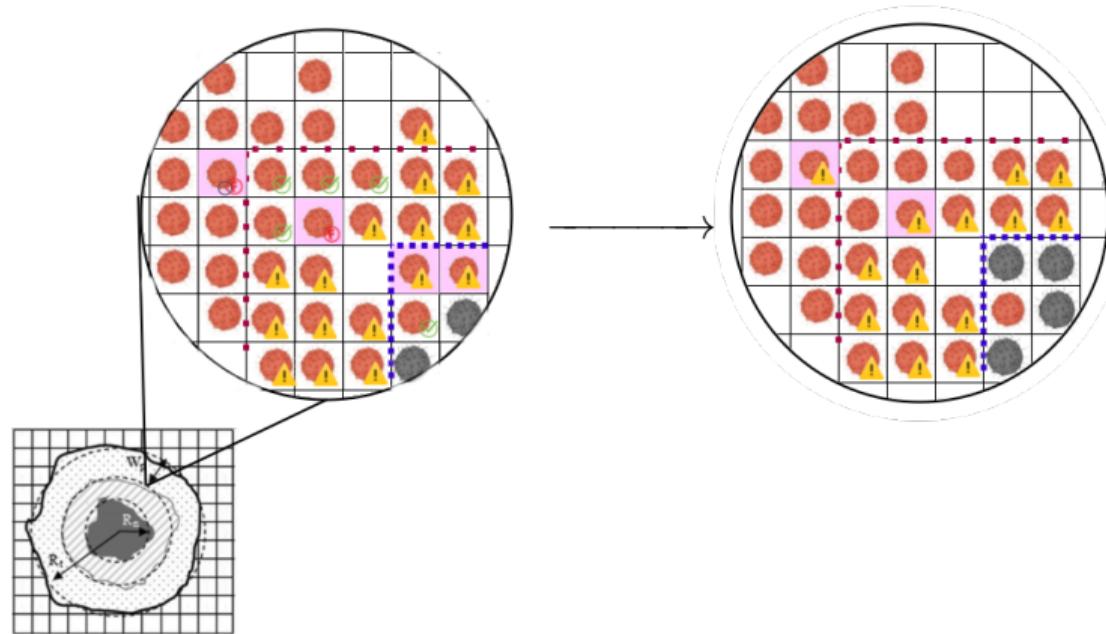
Del problema al modelo (II). Aparición y proliferación (IV)

Consecuencias - Falta de nutrientes (II) : Necrosis celular

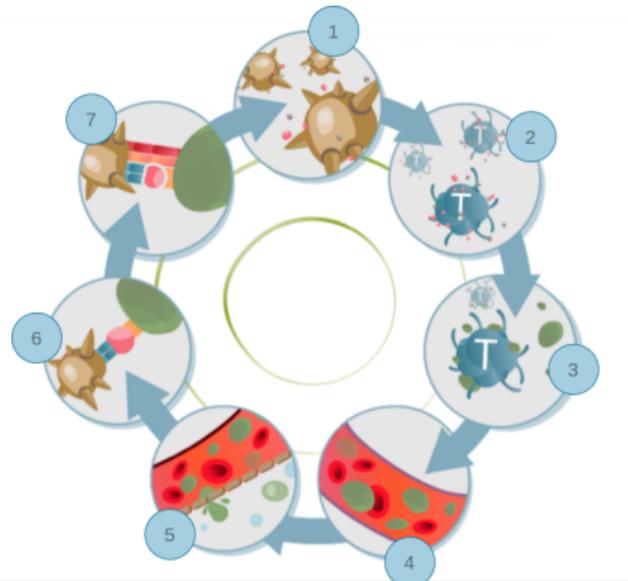
- El núcleo interno se forma como una masa de células muertas, el llamado núcleo necrótico, debido a la insuficiencia de nutrientes. El núcleo tumoral no es susceptible de revertir su estado, ni siquera ante procesos de reparación tisular. ([Kansal & Torquato et al., 2000.](#) [Shankaran & Ikeda et al., 2001.](#) [Torquato 2011](#))
- Toda célula QC que se encuentra en el núcleo, fuera de la corona quiescente ($r < R_n$) pasa al estado NC .
- Toda célula en estado NC permanece en dicho estado durante el resto de la evolución del modelo.

Del problema al modelo (II). Aparición y proliferación (III)

Consecuencias - Falta de nutrientes (III) : Pérdida funcional y necrosis celular



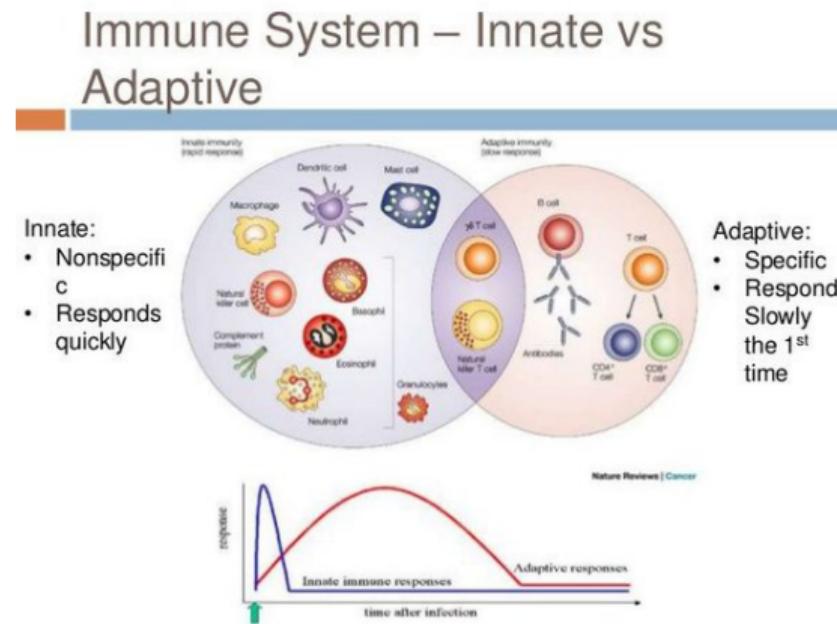
Del problema al modelo (III). Respuesta inmunológica (I)



(Vesely & Schreiber *et al.*, 2013)

1. Liberación de antígeno.
2. Reconocimiento y acción inmune gral (NK).
3. Activación de células T y generación de CTL.
4. Viaje de CTL al tumor
5. Infiltración en el tumor
6. Reconocimiento de células cancerígenas
7. Acción inmune específica.

Del problema al modelo (III). Respuesta inmunológica (II)



(Robert Devor - (ASCP) Microbiology & Toxicology, Louisiana Tech University, 2020)

Del problema al modelo (III). Respuesta inmunológica (III)

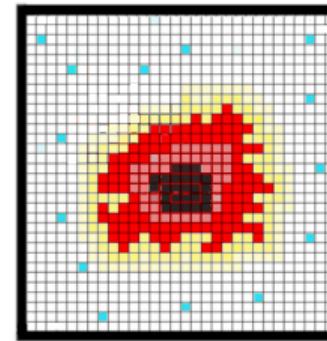
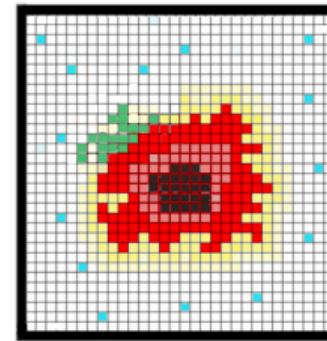
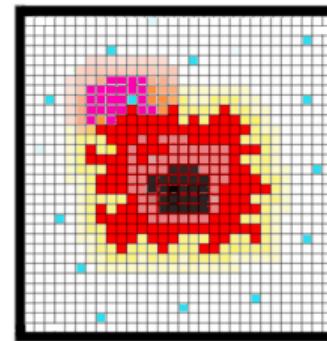
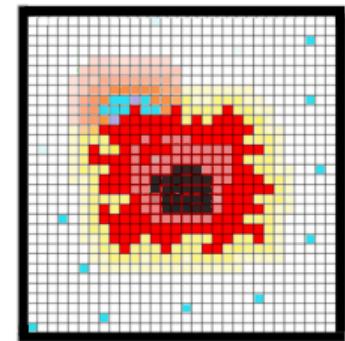
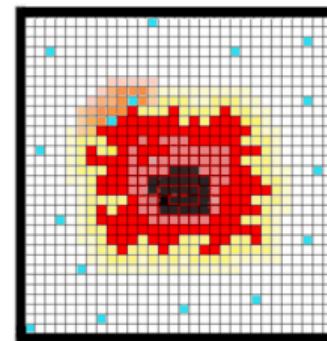
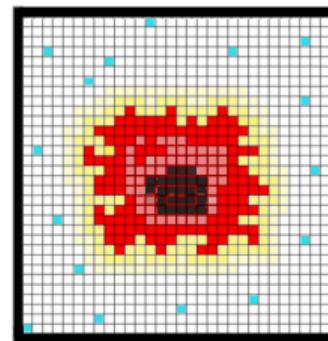
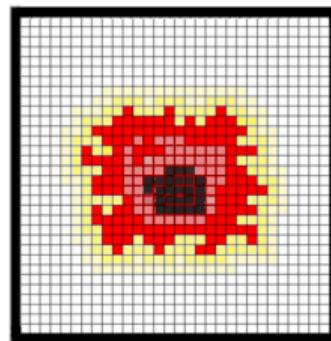
- Se contemplan 4 nuevos estados para las células:

4	Célula Natural Killer	NK	6	Célula inestable	US
5	Linfocito T Citotóxico	CTL	7	Célula en muerte programada	DC

- Cada vez que se prolifera se añade cierta cantidad de señal en difusión en la zona de proliferación.

- Inicialmente no se cuenta con células immunes (ni *NK* ni *CTL*).
- En cierto momento se añade una pequeña cantidad de *NK* que se distribuyen aleatoriamente en la malla.
- Inspeccionan su entorno en busca de TC, dando las siguientes interacciones:
 - Conflicto *NK – TC*.
 - Sustitución *CTL–NK*.
 - Conflicto *CTL – TC*.

Del problema al modelo (III). Respuesta inmunológica (IV)



Del problema al modelo (III). Respuesta inmunológica (V)

Conflict NK-TC

-
- 1 Alimentación de señal.
 - 2 Generación de CTL.
 - 3 Prob. baja TC muere.
($TC \rightarrow US \rightarrow DC^*$)
 - 4 Muerte y reclutación de NK.

Sustitución NK-CTL

-
- 1 Al desaparecer NK se genera en esa misma posición (o una cercana) una CTL que se activará un tiempo después. (En el proceso de activación se sustituirán células NK si es necesario).

Conflict CTL-TC

-
- 1 Alimentación de señal.
 - 2 Prob. alta TC muere.
($TC \rightarrow US \rightarrow DC^*$)
 - 3 Prob. baja TC sobrevive y se refuerza.
 - 4 La CTL se debilita y desaparece tras varios conflictos.

* Reparación tisular: Las DC cambian a estado HC si poseen 5 o más HC adyacentes.

Del problema al modelo (IV). Acción farmacológica(I)

- 💡 La quimioterapia es el principal tratamiento de las enfermedades tumorales, afectando al crecimiento del tumor y destruyendo células tumorales.
- 💡 En la eficacia de la quimioterapia intervienen distintos factores: estadio de inicio del tratamiento (t_{ap}), nº ciclos (n_d), periodo entre dosis t_{per} , tiempo de acción de las dosis (τ) y, además, suele verse atenuada por **farmacorresistencia tumoral** (intrínseca/inducida) dando lugar a células *stem/non-stem*, **repoplación tumoral** (división simétrica/asimétrica). ([Birkhead & Rankin et al., 1987](#). [Marcu & Bezak, 2004](#). [Marcu & Harriss-Phillips, 2012](#))
- 💡 Existen tratamientos quimioterapéuticos dirigidos que afectan considerablemente más a células tumorales que a células sanas y palian la inmunosupresión. ([Adam, 2016](#))

Del problema al modelo (IV). Acción farmacológica (II)

- Se consideran dos tipos de células tumorales (DRC y DSC), proliferación simétrica/asimétrica, así como distintas tasas de muerte por grupos ante la quimioterapia.
- La quimioterapia afecta a la evolución del tumor mediante los siguientes mecanismos:

① Inducción de muerte celular ($i = PC, QC, NK, CTL, HC$) (exc. DRCs)

- Probabilidad de muerte inducida:

$$p_D^i(t) = \gamma'_i \cdot k_i \cdot e^{-c_i(t-t_n)}; \quad t_a + (n-1)t_{per} = t_n \leq t \leq t_{n+1} = t_n + \tau$$

- Factor de resistencia adquirida: $\gamma'_i = \gamma_i \cdot \theta$; ($\theta = \mathcal{U}(0.90, 1)$)

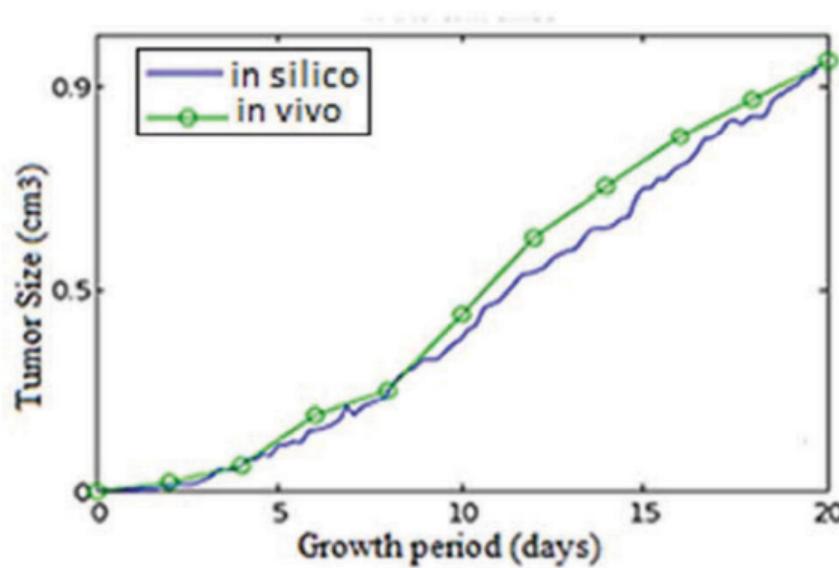
② Disminución de la probabilidad de proliferación:

$$\rho'_0 = \rho_0 \cdot e^{c_{PC}(t-(t_n+\tau))}$$

Validación y simulaciones

- ① Nivel macroscópico: evolución tumoral en ausencia terapéutica.
- ② Efecto de parámetros:
 - ① Regulación de la probabilidad base de proliferación ρ'_0
 - ② Regulación de la resistencia inducida a la quimioterapia θ
 - ③ Efecto de la resistencia de las PC a la terapia γ_{PC}
- ③ Estrategias terapéuticas:
 - ① Efecto del momento de inicio de la terapia t_{ap}
 - ② Efecto del periodo entre dosis t_{per}
 - ③ Efecto del número de dosis n_d

Validación y simulaciones (I). Nivel macroscópico sin terapia



- ① Análisis centrado en el volumen del tumor sin terapia.
- ② Comparación de ajuste y tendencia con casos reales ([Li & Han et al., 2014](#)).

(Pourhasanzade & Sabzpushan, 2019)

Validación y simulaciones (II). Efecto de los parámetros

Ante varios fármacos (Li & Han *et al.*, 2014), (Balko & Cook *et al.*, 2012) y (Farokhzad & Cheng *et al.*, 2006).

- Regulación de la probabilidad base de proliferación ρ_0
 - ① Recordemos que $P_{div(r)} \propto \rho_0$, luego $\rho_0 \downarrow \implies P_{div} \downarrow \implies R_t \downarrow$.
 - ② $\tau \ll$ puede dificultar la observación.
 - ③ Efecto sobre la creación de nuevas células inmunes, contando con un posible cambio de fase.
- Regulación de la resistencia inducida a la quimioterapia θ
 - ① $p_d \propto \gamma'_{PC} \propto \theta$.
 - ② El sistema inmune es eficaz cuando $\theta < 1$.
- Efecto de la resistencia de las PC a la terapia γ_{PC}
 - ① Es esperable $\gamma_{PC} \uparrow \implies R_t \uparrow$.
 - ② Se espera crecimiento del ratio DRC/DSC.
 - ③ Comportamiento del volumen dependiente del rango de γ_{PC} .

Validación y simulaciones (III). Estrategias terapéuticas

- Efecto del momento de inicio de la terapia t_{ap}
 - ① R_t puede controlarse con una diagnosis temprana **pero controlada.**
 - ② $nNeC \propto t_{ap}$.
 - ③ $nNK, nCTL \propto t_{ap}^{-1}$.
- Efecto del periodo entre dosis t_{per}
 - ① $nNK, nCTL \propto t_{per}$.
 - ② Caso con una sola dosis.
 - ③ Maximización de la participación del sistema inmune.
 - ④ Cada t_{per} pasos caída brusca, seguida de crecimiento exponencial.
- Efecto del número de dosis n_d
 - ① Sin la participación activa del sistema inmune $n_d > 3$ para garantizar $R_t \downarrow$.
 - ② Resultados semejantes con terapia, pero con $nHC \propto n_d^{-1}$

Estudio de los efectos de la quimioterapia en el crecimiento de tumores avasculares modelado por autómatas celulares

J.M. GÓMEZ RUEDA, J.M. GALINDO ÁLVAREZ,
V. RAMOS GONZÁLEZ, J.A. RODRIGUEZ GALLEG

Student presentation of a model work based on:

**A cellular automata model of chemotherapy effects
on tumour growth: targeting cancer and immune cells**

Authored by Fateme Pourhasanzade & S. H. Sabzpoushan (2019)

Diciembre 2021

Anexo (I). Modelo. Estados

Cada célula está en un estado :

0	Celula sana o Espacio vacío	HC
1	Célula tumoral proliferativa	PC
2	Célula quiescente	QC
3	Célula necrótica	NC
4	Célula Natural Killer	NK
5	Linfocito T citotóxico	CTL
6	Célula inestable	UC
7	Célula muerta	DC

Anexo (II). Modelo. Atributos

Cada célula posee los siguientes atributos :

r	Distancia al centro	Float
state	Estado de la célula	Int
drug-res?	DRC o DSC	Bool
immune-res	Resistencia adquirida a sistema inmune	Float
tumor-cell?	Tumorosa/No tumorosa	Bool
prev-state	Estado anterior	Int
age	Edad de la célula	Int
limit	Steps hasta resolver un cambio de estado	Int

Anexo (III). Modelo. Dimensiones

- Resolución temporal: Cada step de las simulaciones equivale a 5 horas. Con esta equivalencia se pretende hacer simulaciones del orden de 120 días. ([Fateme Pourhasanzade & S. H. Sabzpoushan \(2019\)](#))
- Resolución espacial:
 - Diámetro medio de un tumor: $1 \text{ cm} - 5 \text{ cm} \implies$ malla de 12 cm de lado
 - Diámetro medio de célula humana: $12.4 \mu\text{m}$
 - Si lado malla es $l = 200$ celdas $\implies \sim 2500$ células por celda y una el lado de una celda equivale a 0.06 cm