

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

FAKULTA INFORMAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

MODELOVÁNÍ A SIMULACE 2022/2023

---

## Projektová dokumentácia

Šírenie a liečba nádoru

11. Model pomocou celulárneho automatu

---

Michal VAŇO

xvanom00

Pavel KRATOCHVÍL

xkrato61

3.12.2022

# Obsah

<b>1 Úvod</b>	<b>2</b>
<b>2 Fakty</b>	<b>2</b>
2.1 Zdroje faktov a validita modelu . . . . .	2
2.2 Zhrnutie relevantných faktov . . . . .	2
<b>3 Konceptuálny model - celulárny automat (CA)</b>	<b>3</b>
3.1 Bunky automatu . . . . .	3
3.2 Pole CA a okolie buniek . . . . .	4
3.3 Parametre simulácie . . . . .	4
3.4 Pravidlá celulárneho automatu a časti simulácie . . . . .	5
3.4.1 Vykonávanie pravidiel nad bunkami . . . . .	5
3.4.2 Znižovanie sily extra celulárneho matrixu rakovinovými bunkami .	6
3.4.3 Zostarovanie rakovinových buniek . . . . .	7
3.4.4 Aplikovanie liečby . . . . .	7
<b>4 Implementácia</b>	<b>7</b>
<b>5 Experimenty</b>	<b>7</b>
5.1 Prvý experiment - overenie implementácie . . . . .	7
5.2 Liečba . . . . .	9
5.2.1 Druhý experiment - rozvoj nádoru bez liečby . . . . .	9
5.2.2 Tretí experiment - rozvoj nádoru so slabou liečbou . . . . .	12
5.2.3 Štvrtý experiment - rozvoj nádoru so stredne silnou liečbou . . . .	16
5.2.4 Piaty experiment - rozvoj nádoru so silnou liečbou . . . . .	20
<b>6 Záver</b>	<b>24</b>
<b>7 Zdroje</b>	<b>25</b>

# 1 Úvod

Cieľom projektu bolo replikovať model (IMS 44) celulárneho automatu (IMS 209) navrhnutý v článku “A Stochastic Model of Cancer Growth with Immune Response”[1], rozšíriť ho o zmeny, ktoré autori navrhujú v článku “A stochastic cellular automata model of growth of avascular tumor with immune response and immunotherapy”[2] a na základe týchto poznatkov simulovať spôsob, akým sa v tkanive rozširuje zhubné nádorové ochorenie. Okrem schopnosti nádoru rozmnožovať sa bola sledovaná aj reakcia imunitného systému. V neposlednom rade boli do projektu pridané časti, ktoré napodobňovali čerpanie živín z tkaniva, starnutie buniek, odpor extracelulárneho matrixu, a liečba imunoterapiou.

Prvé experimenty boli uskutočnené, aby sme overili validitu nášho modelu, teda či jeho výsledky zodpovedajú tým, ktoré sa spomínajú v článkoch. Neskôr bolo pozorované a cieľom experimentovania bolo zistiť, ako intenzita liečby spôsobuje zánik nádoru, respektíve jeho zmenšenie.

## 2 Fakty

### 2.1 Zdroje faktov a validita modelu

Všetky pravidlá a informácie ohľadom problematiky nádorových ochorení pochádzajú z horeuvedených článkov. [1] [2]. Zdroje parametrov, ktoré sa v týchto článkoch uvádzali, a podľa ktorých sa v projekte pracuje, boli uvedené v daných článkoch. Validita modelu bola overená vizuálne – naše výsledky sa zhodovali s tými, ktoré prezentoval článok.

### 2.2 Zhrnutie relevantných faktov

Rakovina je jedna z najvýznamnejších príčin predčasného úmrtia v krajinách prvého sveta. Vzniká, keď sa bunky zdravého tkaniva začnú nekontrolovane rozmnožovať, pretože zlyhali ich kontrolné aparáty, ktoré by pri potenciálne nádorovej bunke spustili naprogramovanú smrť. Zlyhanie nastáva najmä z dôvodov mutácie. Aby nádor spôsoboval človeku ťažkosti, musí úspešne rásť. Ako je spomenuté v článku [2], “Rast nádoru je možné rozdeliť na tri časti. Najprv musí nádor utiecť imunitnému systému, potom musí prekonať extracelulárny matrix, a po čase potrebuje, aby si vytvoril vlastný krvný obeh, ktorý ho bude podporovať.”

Extracelulárny matrix je priestor medzi bunkami, ktorý je tvorený rôznymi proteínami a molekulami. Tento priestor tvorí akúsi zábranu pri rozširovaní nádoru, ktorý túto zábranu musí prekonať.

No extracelulárny matrix nie je jedinou vecou, ktorá stojí v ceste rastu nádoru. Patria sem aj takzvané TICL bunky, teda *tumor-infiltrating cytotoxic lymphocytes*. Tieto bunky dokážu napadnúť nádorové bunky, vytvoriť spojenie imunitnej a nádorovej bunky nazvané komplex, a spustiť v nich naprogramovanú smrť, takzvanú lýzu, čo je udalosť, pri ktorej bunka zomrie spôsobom, pri ktorom svoje vnútornosti a živiny zabalí do molekúl, ktoré

sa potom ľahko spracujú a obnovia zdravým tkanivom. Rakovinové bunky ale dokážu občas z tohto komplexu uniknúť a pokračovať v raste.

Imunoterapia spočíva v pridávaní imunitných buniek priamo do miesta rastu nádoru, a to spolu s cytokínmi, ktoré sú proteíny, ktoré ovplyvňujú rast nádoru.

Rakovinová bunka ale môže umrieť aj z dôvodu nedostatku živín, a to najmä v prvých fázach rastu nádoru, kedy ešte nemá vyvinutú vaskularitu. Takáto smrť nenastáva lýzou, ale ide o nekrózu, kedy smrť bunky nenávratne poškodzuje okolie bunky a bunku samotnú.

### 3 Konceptuálny model - celulárny automat (CA)

Bunky celulárneho automatu predstavujú ideálny spôsob, akým sa dá modelovať správanie reálnych buniek. Tie sa totiž, rovnako ako aj bunky v celulárnom automate, aj v reálnom živote správajú podľa lokálnych podmienok a tvoria komplexné správanie, ktoré je riadené pravidlami na úrovni jednotlivcov. Najdôležitejšou časťou sledovania správania modelu boli počty rakovinových buniek, ktoré sa dokážu rozmnožovať, a ďalej sa ostro sledovali počty imunitných buniek, ktoré sa objavovali, aby zabili riadenou smrťou (lýzou) tieto rakovinové bunky. Taktiež je sledovaný efekt liečby na rýchlosť šírenia buniek a na ich celkové množstvo.

#### 3.1 Bunky automatu

V ľubovoľnom čase simulácie je každá bunka charakterizovaná stavom  $S = (S_T, S_E, S_L)$ , ktorý je daný jeho tromi prvkami. Ide o typ bunky  $S_T$ , o silu jej extracelulárneho matrixu (ECM)  $S_E$ , a treťou položkou je životnosť bunky (TTL - time to live)  $S_L$ .

Typy buniek ( $S_T$ ) sú:

- $N$  (Normal) – Tieto bunky patria medzi normálne, zdravé bunky tkaniva. V ilustráciach budú zobrazené ako čierne.
- $P$  (Proliferating) – Ide o rakovinové bunky, ktoré sú schopné rozmnožovania. Na ilustráciach sú zelené.
- $C$  (Complex) – Rakovinové bunky, ktoré sú napadnuté imunitným systémom, ktorý sa snaží ich zničiť, tvoria s týmito bunkami komplex. Na ilustráciach sú žlté.
- $D$  (Dead) – Ide o rakovinové bunky, ktoré boli zabité imunitným systémom na základe programovanej smrti, a je možné ich obnoviť na normálne tkanivo. Na ilustráciach sú červené.
- $E$  (Necrotic) – Nekrotické sú tie rakovinové bunky, ktoré zomreli na nedostatok živín vo svojom okolí, alebo pre mutáciu, a tvoria masu, ktorá sa už nedokáže obnoviť ako v predošlom type buniek. Na ilustráciach sú šedé.

Sila extracelulárneho matrixu (ECM)  $S_E$  predstavuje akýsi odpor normálneho tkaniva ku šíreniu rakovinových buniek. Aby sa rakovinová bunka mohla rozšíriť ďalej, musí tento odpor prekonať tým, že spolu s okolitými rakovinovými bunkami opotrebovávajú v každom časovom okamihu ECM normálnych buniek okolo seba.

Životnosť bunky  $S_L$  je dôležitá pri rakovinových bunkách, ktoré majú oveľa kratšiu životnosť než normálne bunky. Po uplynutí jej životnosti bunka umiera na nekrózu a stane sa súčasťou nekrotickej masy.

### 3.2 Pole CA a okolie buniek

Simulácia sa odohráva na dvojrozmernom poli s pevnými rozmermi  $130 \times 130$  buniek. Model uplatňuje Von Neumannove okolie (IMS 210). a okrajové podmienky (IMS 213) neuvažujeme, keďže autori odporúčajú vytvoriť dostatočne veľký model tkaniva, aby nádor nikdy nedosiahol jeho okraje. Toto je zabezpečené maximálnym povoleným množstvom rakovinových buniek v tkanive a obmedzeným časom trvania simulácie.

### 3.3 Parametre simulácie

Ďalej sa v simulácii vyskutuje niekoľko parametrov, ktoré ju ovplyvňujú. Medzi ne patrí  $r_{\text{prolif}}$ ,  $r_{\text{binding}}$ ,  $r_{\text{escape}}$ ,  $r_{\text{lysis}}$ ,  $r_{\text{decay}}$ , *Carrying Capacity*, *ECM Threshold*, a *ECM Degrade Rate*.

- $r_{\text{prolif}}$  – Tento parameter predstavuje šancu, že sa rakovinová bunka rozšíri do svojho okolia presne jedným potomkom.
- $r_{\text{binding}}$  – Šanca, že rakovinová bunka bude zachytená imunitným systémom a vytvorí komplex.
- $r_{\text{escape}}$  – Šanca, že sa chytená rakovinová bunka oddelí od komplexu a prežije ďalej.
- $r_{\text{lysis}}$  – Šanca, že chytená bunka v komplexe bude zničená imunitným systémom.
- $r_{\text{decay}}$  – Šanca, že sa bunka zabíja imunitným systémom rozloží a jej miesto obsadí normálne tkanivo.
- *Carrying Capacity*  $K$  – Maximálne množstvo aktívnych rakovinových buniek vo vzorke tkaniva. (Predstavuje praktické obmedzenie pre nedostatok živín pre väčšie nádory a zabraňuje rozšíreniu nádoru na okraj tkaniva).
- *ECM Threshold*  $e_t$  – Minimálna hodnota ECM normálnej bunky, ktorú musí dosiahnuť, aby mohla rakovinová bunka do nej vložiť svoju dcérsku bunku.
- *ECM Degrade Rate*  $e_c$  – Rýchlosť, akou rakovinové bunky opotrebovávajú a ničia ECM svojho okolia.

Je dôležité poznamenať, že niektoré parametre predstavujú navzájom nezlúčiteľné javy, a je teda potrebné, aby ich súčet nepresiahol 1. Prvou nezlúčiteľnou dvojicou je  $r_{\text{prolif}}$  a  $r_{\text{binding}}$ , druhou dvojicou je  $r_{\text{escape}}$  a  $r_{\text{lysis}}$ .

### 3.4 Pravidlá celulárneho automatu a časti simulácie

V priebehu každej iterácie tohto celulárneho automatu sa na každú bunku, ktorou sa automat zaoberá, aplikujú pravidlá. Jedna časová iterácia predstavuje približne 1 deň.

Jedna časová iterácia sa delí na tri časti, pričom druhá, tretia a štvrtá sú rozšírením, ktoré sa dá vypnúť a zapnúť podľa potreby simulácií. Tieto časti sú:

- Vykonanie pravidiel nad bunkami
- Znižovanie sily extra celulárneho matrixu rakovinovými bunkami
- Zostarnutie rakovinových buniek
- Aplikovanie liečby

Na začiatku iterácie sa vyberú všetky bunky, na ktorých môže prebehnúť nejaké pravidlo (*Proliferating*, *Complex*, *Dead*). Tieto bunky v náhodnom poradí začnú postupne vykonávať svoje pravidlá, pričom všetky zmeny, ktoré počas tohto vykonávania nastanú, sa okamžite premietnu do poľa tohto automatu ešte v tom istom časovom kroku. Deje sa to preto, lebo aj v reálnom živote v priebehu dňa sa dokáže rakovinová bunka rozmnožiť a priamo ukradnúť miesto nejakej inej bunke. Tým pádom sa iteratívne prejde cez všetky bunky, ktoré vedú nejaké pravidlá vykonať, nevykonajú sa naraz.

Časti sú nasledujúce:

#### 3.4.1 Vykonávanie pravidiel nad bunkami

Na začiatku časového kroku sa vykoná výpočet parametru  $r_{\text{prolif}}$  na základe hodnoty tohto parametru na začiatku simulácie ( $r_{\text{prolifOrig}}$ ), aktuálneho množstva ( $N_P$ ) buniek typu  $P$  a maximálneho povoleného množstva  $P$  buniek v tkanive *Carrying Capacity* označovanej písmenom  $K$ . Vypočítaný  $r_{\text{prolif}}$  ostáva po dobu trvania jedného časového kroku rovnaký, aj keď vzniknú nové nádorové bunky. Tento výpočet neprebíha v dobre trvania liečby, kedy je tento parameter vypočítavaný inak. Ak však liečba neprebíha, výpočet je:

$$r_{\text{prolif}} = r_{\text{prolifOrig}} \cdot \left(1 - \frac{N_P}{K}\right)$$

Ďalej sa bunky chovajú podľa nasledujúcich pravidiel, pričom bunky typu *Normal* menia svoj stav len na základe okolitých zmien a bunky typu *Necrotic* sa už nikdy nemenia:

##### 1. *Proliferating* bunka

- (a) Bunka sa môže rozšíriť do vedľajšej bunky typu *Normal* s pravdepodobnosťou  $r_{\text{prolif}}$ . Ak je voľných buniek v okolí viac, bunka náhodne vyberie jednu z nich s rovnomerným rozložením pravdepodobnosti, a rozšíri sa do nej. Rozširovanie ale môže nastať jedine v prípade, že hodnota ECM tejto normálnej bunky je nižšia než je hodnota daná v parametri simulácie *ECM Threshold*  $e_t$  (ak

je vyššia, nestane sa nič). Tým pádom okamžite nastáva na zvolenej bunke zmena  $N \rightarrow P$ . Táto nová rakovinová bunka ale nevykoná svoj krok ešte v tomto časovom okamihu, ale až v nasledujúcom. Pôvodná rakovinová bunka bude žiť naďalej. Novovzniknutá rakovinová bunka zároveň získa svoj stav  $S_L$ , ktorý sa vypočíta ako  $20 + a + b$ , kde  $a$  je náhodná diskretná hodnota od 1 po 8, ktorá je vybratá na základne rovnomerného rozloženia pravdepodobnosti. Veličina  $a$  predstavuje počet voľných miest vedľa bunky (čím menej, tým dlhšie vie bunka žiť). Tento údaj predpokladá, že každá bunka má približne rovnako rozdelené množstvo susedov.  $b$  je taktiež náhodná diskretná hodnota od 0 po 1, ktorá predstavuje mutáciu.

- (b) Bunka môže byť chytená imunitným systémom do komplexu s pravdepodobnosťou  $r_{\text{binding}}$ . Nastáva zmena  $P \rightarrow C$ .
- (c) Bunka nevykoná žiadnu zmenu s pravdepodobnosťou  $1 - (r_{\text{prolif}} + r_{\text{binding}})$ .

## 2. *Complex* bunka

- (a) Rakovinová bunka môže uniknúť z komplexu s pravdepodobnosťou  $r_{\text{escape}}$ . Nastáva zmena  $C \rightarrow P$ . Táto nová rakovinová bunka ale svoje zmeny podstúpi až počas ďalšieho časového kroku.
- (b) Rakovinová bunka v komplexe môže byť zničená imunitným systémom s pravdepodobnosťou  $r_{\text{lysis}}$ . Nastáva zmena  $C \rightarrow D$ .
- (c) Bunka nevykoná žiadnu zmenu s pravdepodobnosťou  $1 - (r_{\text{escape}} + r_{\text{lysis}})$ .

## 3. *Dead* bunka

- (a) Bunka zabitá imunitou sa môže rozložiť a uvoľniť miesto pre normálnu bunku s pravdepodobnosťou  $r_{\text{decay}}$ . Nastáva zmena  $D \rightarrow N$ .
- (b) Bunka nevykoná žiadnu zmenu s pravdepodobnosťou  $1 - r_{\text{decay}}$ .

### 3.4.2 Znižovanie sily extra celulárneho matrixu rakovinovými bunkami

Po aktualizovaní všetkých buniek sa normálnym bunkám znižuje ich ECM na základe vzťahu:

$$\frac{\partial m(p, t)}{\partial t} = -e_c I(p, t) m(p, t)$$

Kde  $m(p, t)$  predstavuje aktuálnu hodnotu ECM na pozícii  $p$  v čase  $t$ ,  $I(p, t)$  predstavuje počet rakovinových buniek v okolí bunky na pozícii  $p$  v čase  $t$ , a konštanta  $e_c$  predstavuje *ECM Degrade Rate*, teda rýchlosť, akou dokážu rakovinové bunky znižovať ECM svojho okolia.

### 3.4.3 Zostarovanie rakovinových buniek

Tie rakovinové bunky, ktorých stav  $S_L$  je rovný nule, menia svoj stav,  $P \rightarrow E$ , teda stávajú sa nekrotickými. Všetkým ďalším bunkám typu  $P$  sa zníži životnosť o jedna.

### 3.4.4 Aplikovanie liečby

Imunoterapia sa v projekte napodobňuje tým, že sa v priebehu simulácie náhle zmenia jej parametre,  $(r_{\text{prolif}}, r_{\text{binding}}, r_{\text{lysis}}, r_{\text{escape}})$  ktoré ovplyvňujú silu imunitného systému. Veľkosť zmeny predstavuje intenzitu liečby. Pri malej zmene nádor liečbu nepocíti, pri strednej zmene nádor zmenší počet svojích buniek (no ustáli sa) a pri veľkej zmene sa podarilo nádor zabiť.

## 4 Implementácia

Program je napísaný v jazyku C++ s použitím externej knižnice na vykresľovanie bitových máp. Autor a licencia je uvedená v danom hlavičkovom súbore. Program pracuje s dvojrozmerným poľom štruktúr, kde jedna položka predstavuje jednu bunku, ktorá v sebe prechováva horeuvedené tri prvky jej stavu. Na generovanie psuedonáhodných čísel bola použitá knižnica jazyka C++ `random` a jej funkcie na generovanie náhodných čísel z rovnomerných rozdelení pravdepodobností, či už spojité alebo diskkrétne.

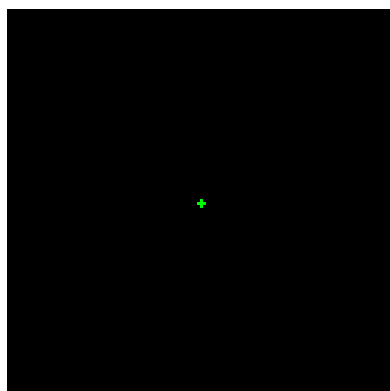
## 5 Experimenty

Každý experiment začínal s položením 5 rakovinových buniek do stredu plochy. Umiestnené boli v tvare kríža, t.j. jedna v strede, a na každej strane jedna ďalšia. Pri všetkých experimentoch bolo urobených niekoľko behov, keďže v nich prebiehali náhodné javy, a výsledky v grafoch boli spriemerované.

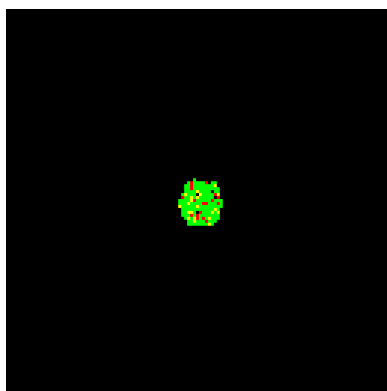
### 5.1 Prvý experiment - overenie implementácie

Na začiatku sme zisťovali, či sa nami vytvorený program správa rovnako, ako sa uvádza v prvom článku [1], t.j. bez existencie extracelulárneho matrixu, nekrózy, a liečby. Výsledky sú vidieť na obrázkoch číslo 1, 2 a 3. Tento experiment ale nepodáva žiadne podstatné výsledky, jeho jediným cieľom bolo overiť správnosť implementovaných pravidiel. Farby a ich vysvetlenia sú uvedené v sekcii 3.1. Bunky automatu.

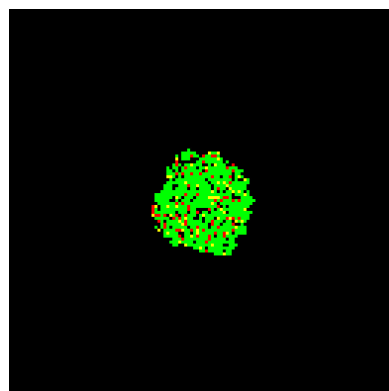




Obr. 1: Stav v kroku 0



Obr. 2: Stav v kroku 50



Obr. 3: Stav v kroku 150

## 5.2 Liečba

### 5.2.1 Druhý experiment - rozvoj nádoru bez liečby

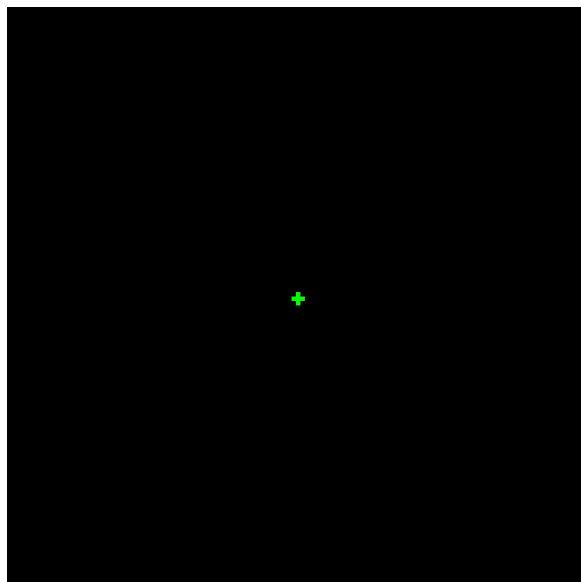
V tomto experimente sme skúsili do programu implementovať extra celulárny matrix a nekrózu buniek. Cieľom bolo sledovanie spomaľovania rastu nádoru po dosiahnutí maximálnej možnej kapacity a pozorovanie, že extracelulárny matrix spomalil rast nádoru oproti experimentu bez jeho prítomnosti.

Na grafe je jasne vidieť, že bunkám sa rast spomalil a ustálil sa.

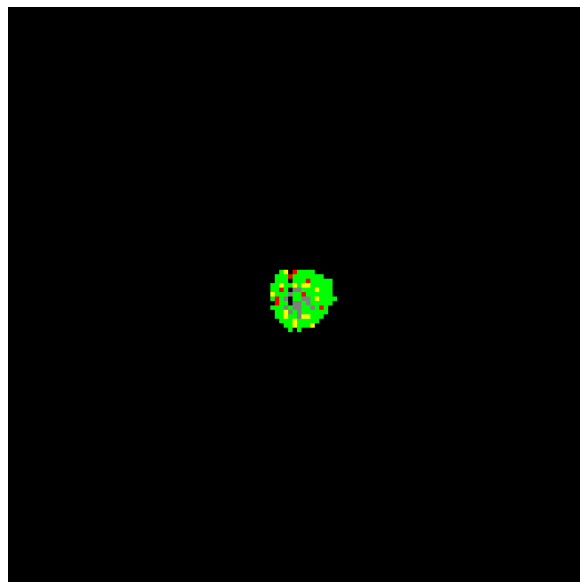
Nastavenia simulácie sú:

- $r_{\text{prolif}} = 0.85$
- $r_{\text{binding}} = 0.1$
- $r_{\text{escape}} = 0.5$
- $r_{\text{lysis}} = 0.35$
- $r_{\text{decay}} = 0.35$
- *Carrying Capacity*  $K = 550$
- *ECM Threshold*  $e_t = 0.5$
- *ECM Degrade Rate*  $e_c = 0.1$

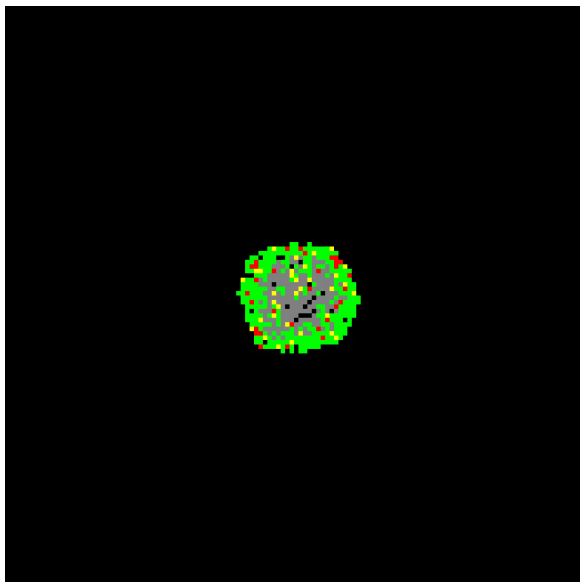
Výsledky:



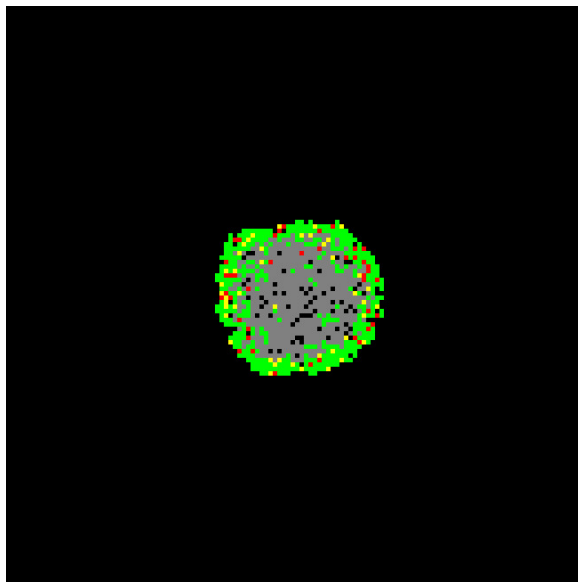
Obr. 4: Stav v kroku 0



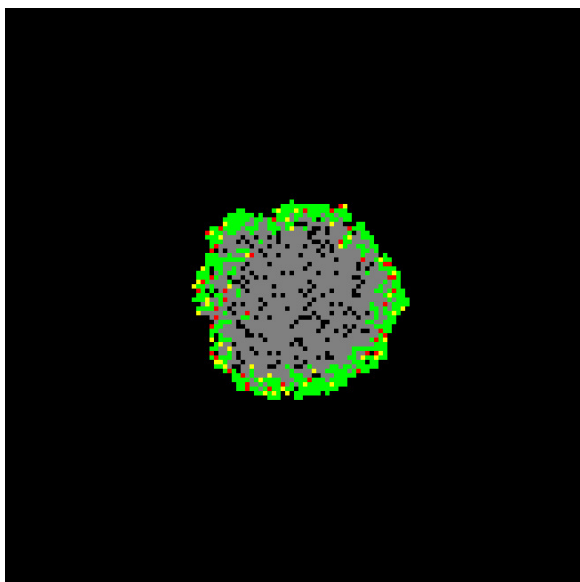
Obr. 5: Stav v kroku 50



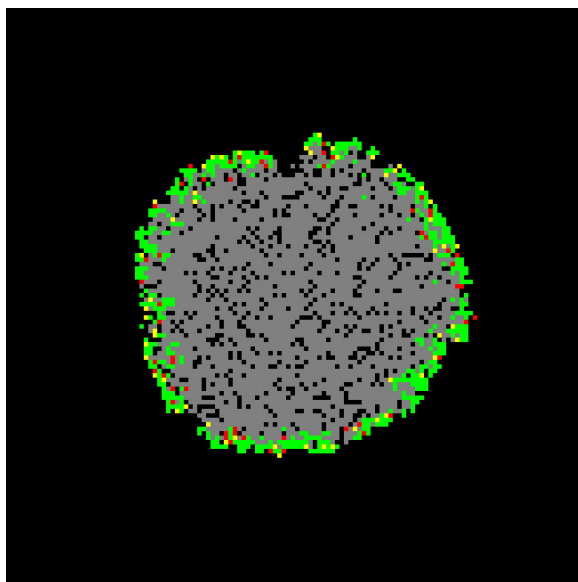
Obr. 6: Stav v kroku 100



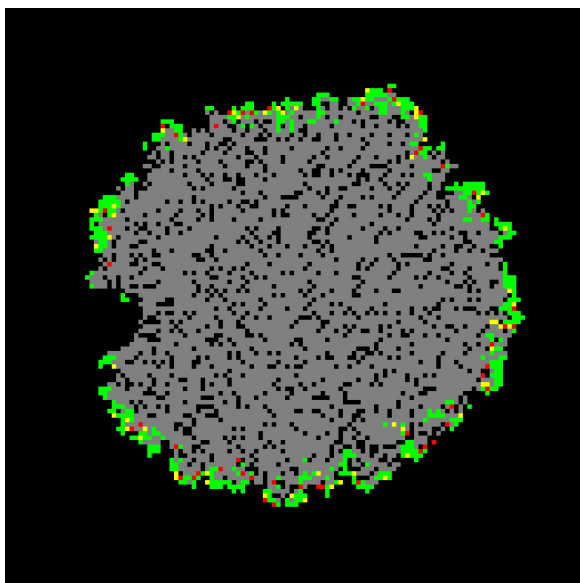
Obr. 7: Stav v kroku 150



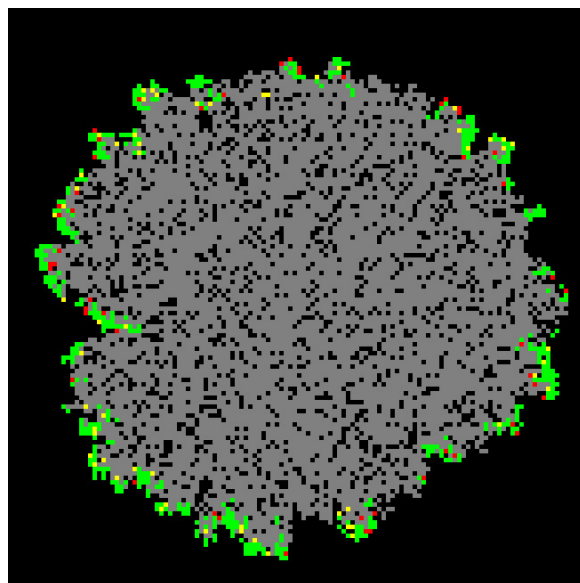
Obr. 8: Stav v kroku 200



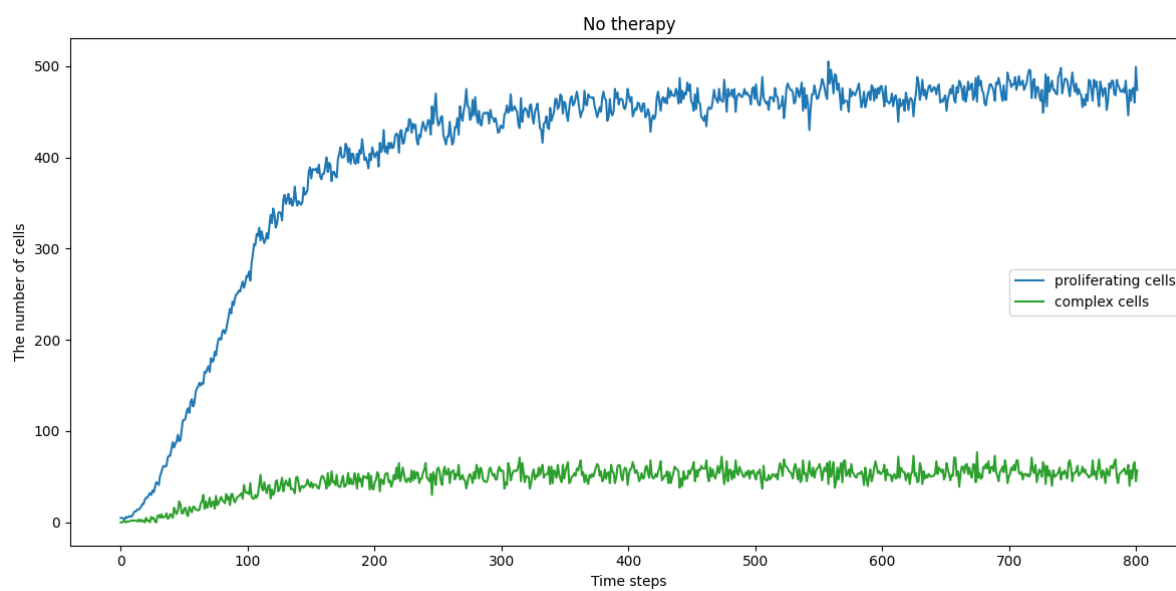
Obr. 9: Stav v kroku 400



Obr. 10: Stav v kroku 600



Obr. 11: Stav v kroku 800



Obr. 12

### 5.2.2 Tretí experiment - rozvoj nádoru so slabou liečbou

V tomto experimente sa do programu pridala slabá liečba. Liečba je simulovaná zmenou niektorých parametrov, ktoré ovplyvňujú rast rakovinových buniek. Liečba prebieha 200 časových úsekov, od dvestého po štyristý.

Je zaujímavé si všimnúť, že ak je liečba moc slabá, tak nádor dokonca prospieva, domnievame sa, že to je preto, lebo reaguje na liečbu silnejšie, aby si zachránil život, a liečba je moc slabá na to, aby mu zabránila v raste. Po čase ale nádor prestane rásť tak veľmi, pretože to nie je potrebné.

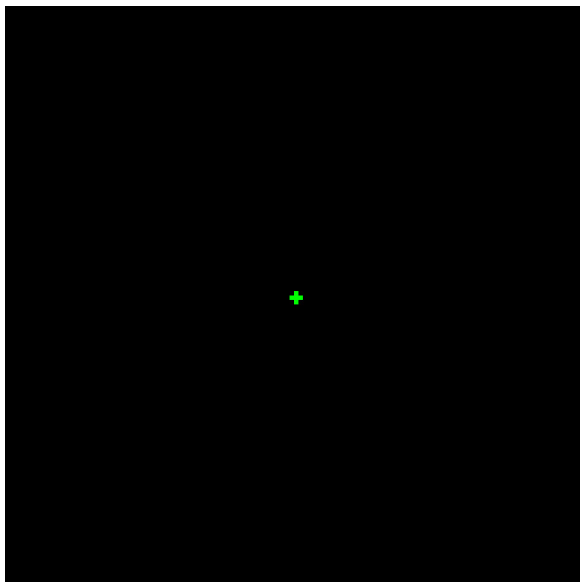
Nastavenia simulácie sú:

- $r_{\text{prolif}} = 0.85$
- $r_{\text{binding}} = 0.1$
- $r_{\text{escape}} = 0.5$
- $r_{\text{lysis}} = 0.35$
- $r_{\text{decay}} = 0.35$
- *Carrying Capacity*  $K = 550$
- *ECM Threshold*  $e_t = 0.5$
- *ECM Degrade Rate*  $e_c = 0.1$

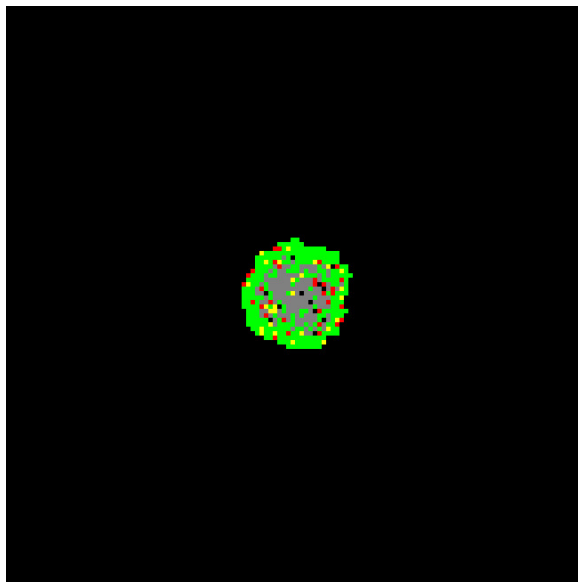
Nastavenia liečebných parametrov sú:

- $r_{\text{prolif}} = 0.2$
- $r_{\text{binding}} = 0.2$
- $r_{\text{escape}} = 0.5$
- $r_{\text{lysis}} = 0.35$

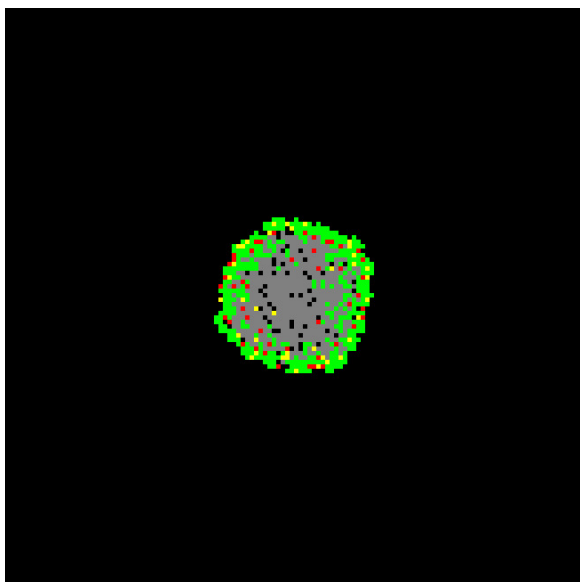
Výsledky:



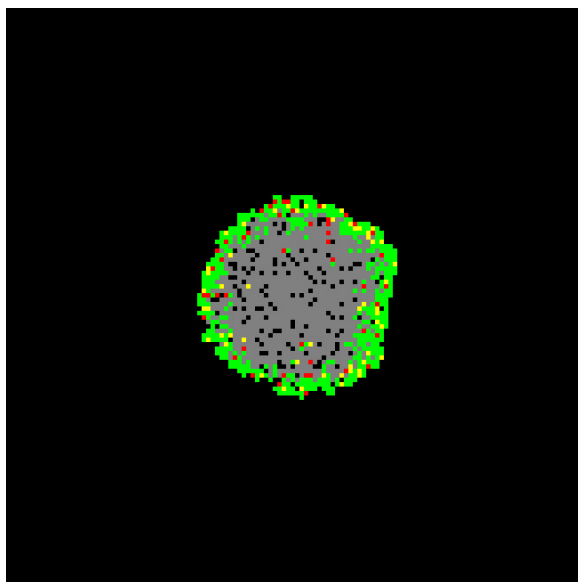
Obr. 13: Stav v kroku 0



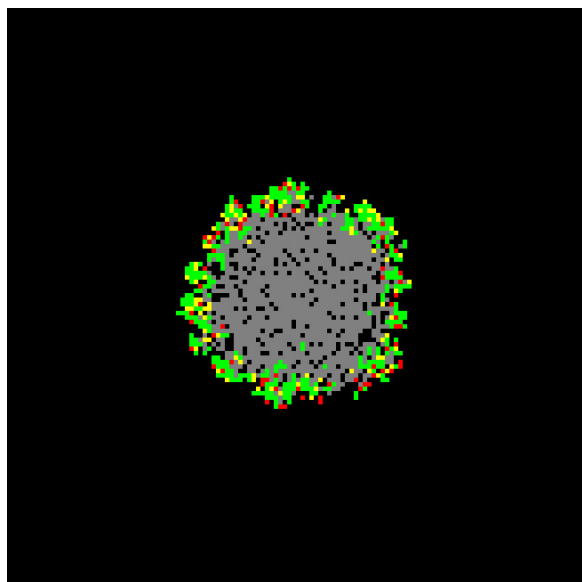
Obr. 14: Stav v kroku 100



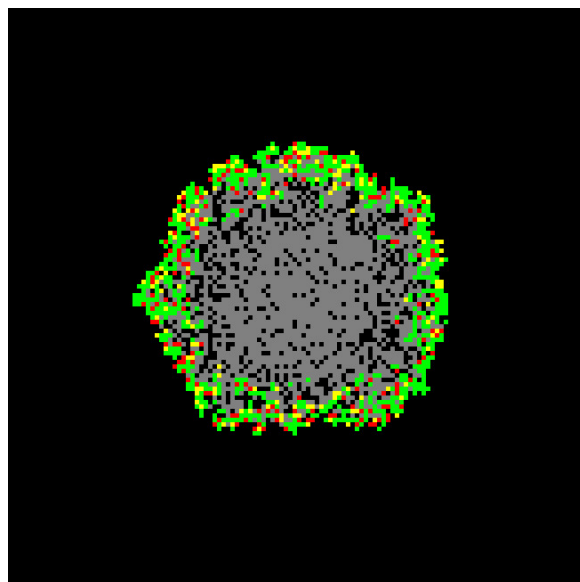
Obr. 15: Stav v kroku 150



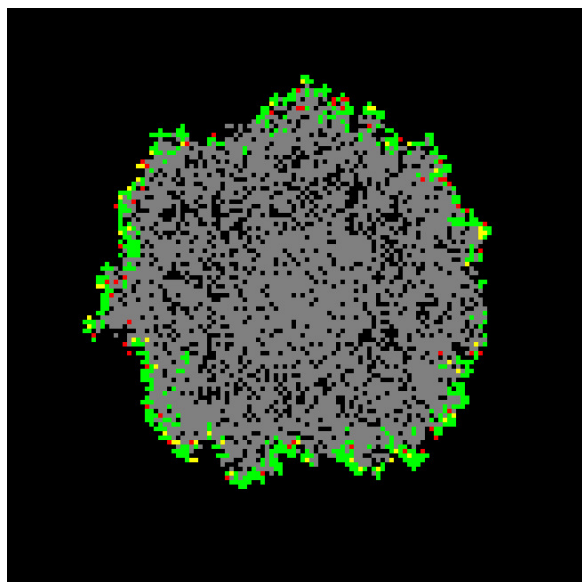
Obr. 16: Stav v kroku 200



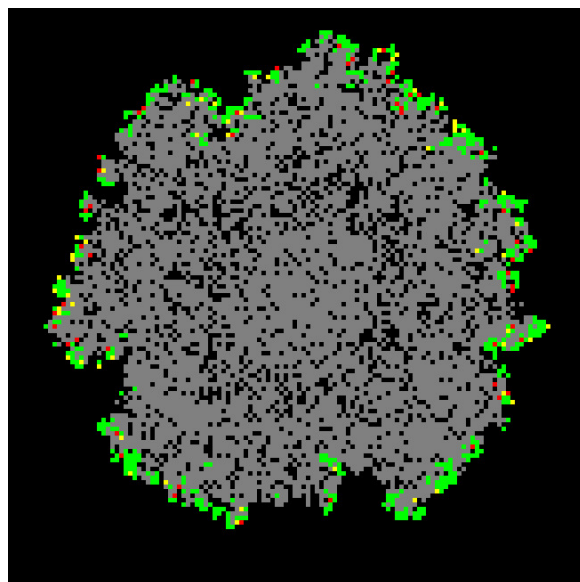
Obr. 17: Stav v kroku 250



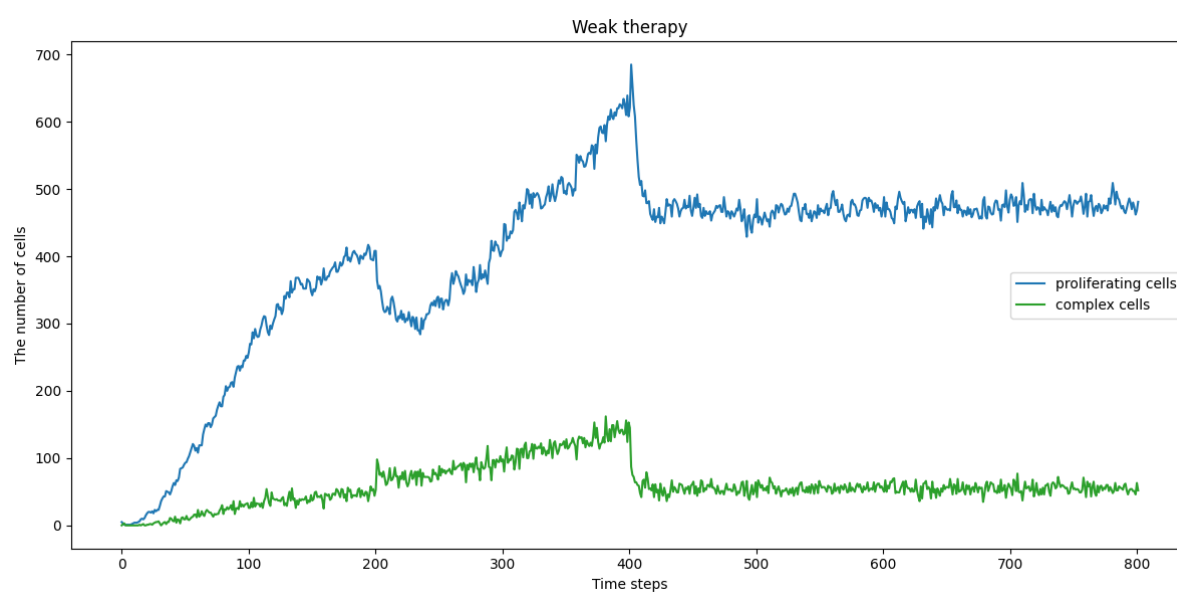
Obr. 18: Stav v kroku 400



Obr. 19: Stav v kroku 600



Obr. 20: Stav v kroku 800



Obr. 21: Na grafe je jasne vidieť, že bunkám sa rast spomalil a ustálil sa.



### 5.2.3 Štvrtý experiment - rozvoj nádoru so stredne silnou liečbou

V tomto experimente sa do programu pridala stredne silná liečba. Liečba je simulovaná zmenou niektorých parametrov, ktoré ovplyvňujú rast rakovinových buniek. Liečba prebieha 200 časových úsekov, od dvestého po štyristý, no tentokrát sú parametre ešte radikálnejšie zmenené. Parametre liečby boli zistené experimentálne, t.j. kým bol nádor takmer vyhubený, no nie úplne.

Na grafe je možné si všimnúť, že liečba úspešne znižuje počet rakovinových buniek na niekoľko desiatok kusov, no napriek tomu sa nádoru po skončení liečby podarí opäť obnoviť svoju činnosť a rozkvetieť na rohu.

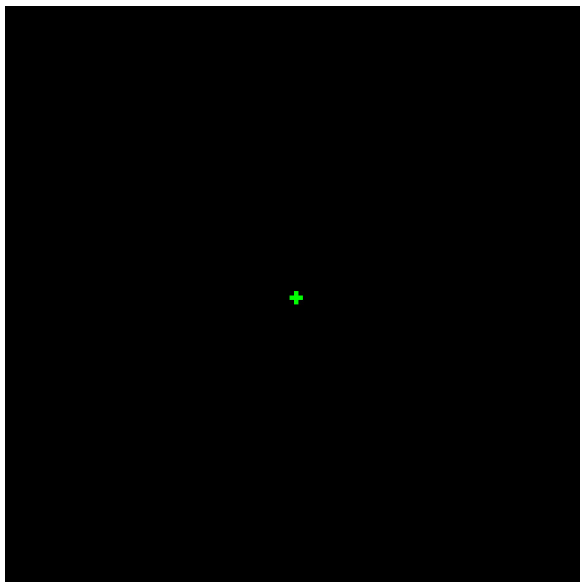
Nastavenia simulácie sú:

- $r_{\text{prolif}} = 0.85$
- $r_{\text{binding}} = 0.1$
- $r_{\text{escape}} = 0.5$
- $r_{\text{lysis}} = 0.35$
- $r_{\text{decay}} = 0.35$
- *Carrying Capacity*  $K = 550$
- *ECM Threshold*  $e_t = 0.5$
- *ECM Degrade Rate*  $e_c = 0.1$

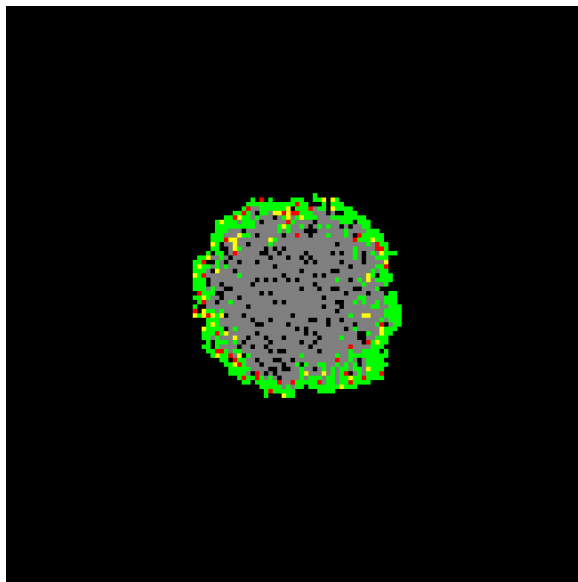
Nastavenia liečebných parametrov sú:

- $r_{\text{prolif}} = 0.58$
- $r_{\text{binding}} = 0.38$
- $r_{\text{escape}} = 0.1$
- $r_{\text{lysis}} = 0.85$

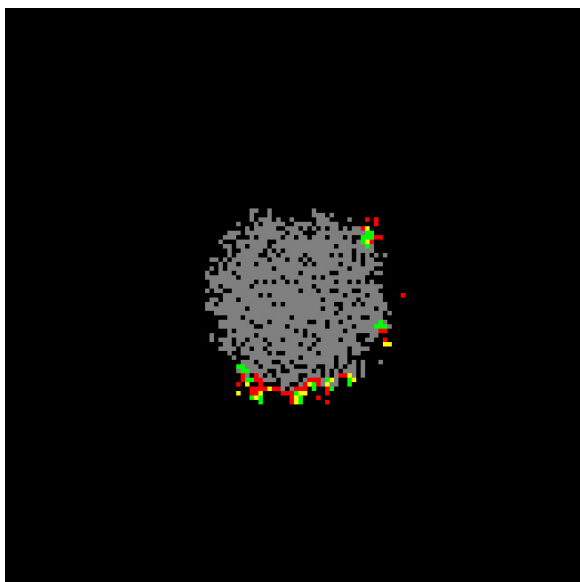
Výsledky:



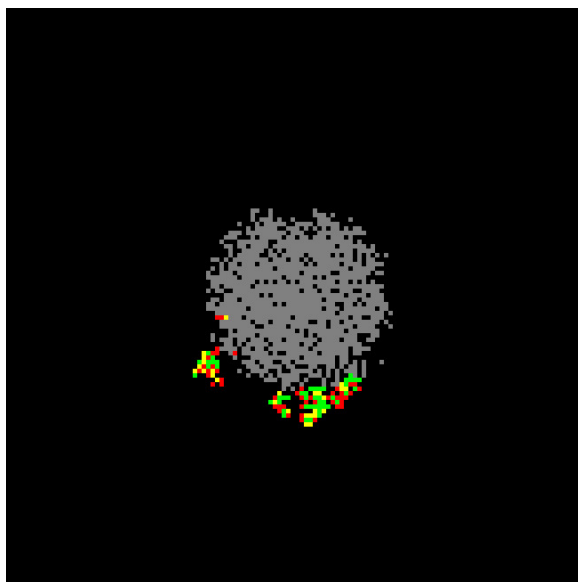
Obr. 22: Stav v kroku 0



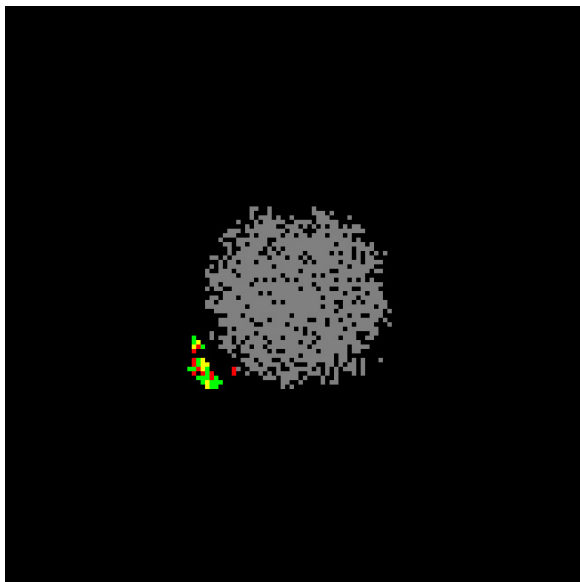
Obr. 23: Stav v kroku 200



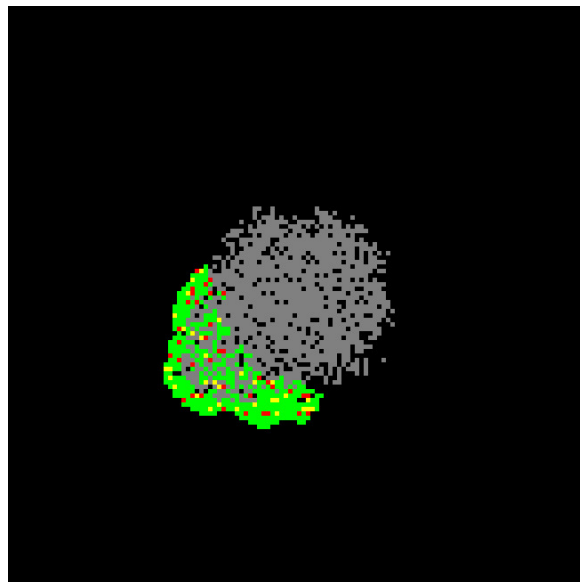
Obr. 24: Stav v kroku 250



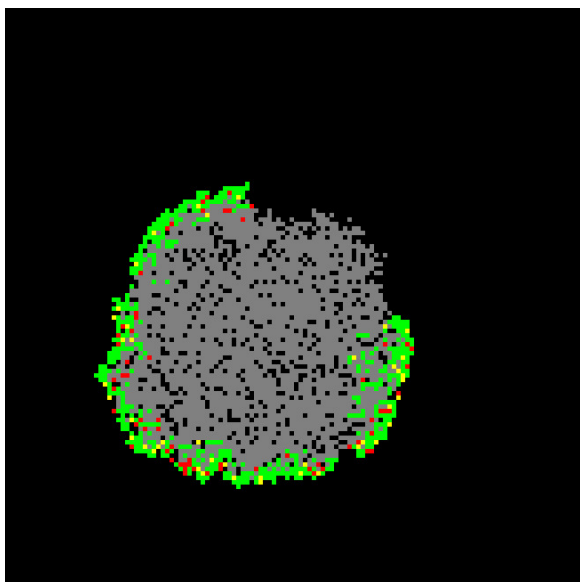
Obr. 25: Stav v kroku 350



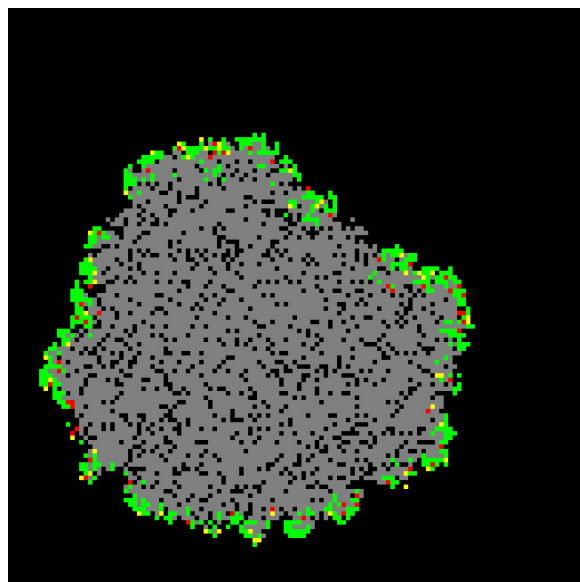
Obr. 26: Stav v kroku 400



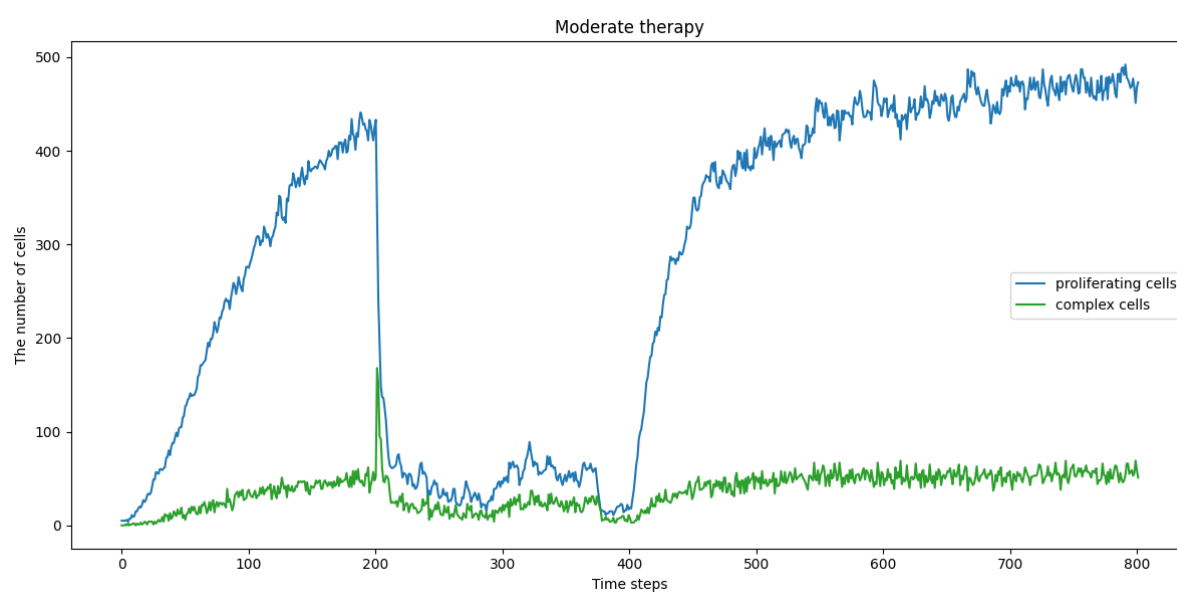
Obr. 27: Stav v kroku 450



Obr. 28: Stav v kroku 600



Obr. 29: Stav v kroku 800



Obr. 30: Na grafe je jasne vidieť, že bunkám sa rast spomalil a ustálil sa.

### 5.2.4 Piaty experiment - rozvoj nádoru so silnou liečbou

V tomto experimente sa do programu pridala silná liečba. Liečba je simulovaná zmenou niektorých parametrov, ktoré ovplyvňujú rast rakovinových buniek. Liečba prebieha 200 časových úsekov, od dvestého po štyristý, no tentokrát sú parametre ešte radikálnejšie zmenené. Parametre liečby boli zistené experimentálne, t.j. kým bol nádor úplne vyhubený.

Na grafe je zrejmé, že po nástupe silnej liečby prudko stúpa počet imunitných buniek a zároveň prudko klesá počet rakovinových buniek, až kým úplne nezmiznú.

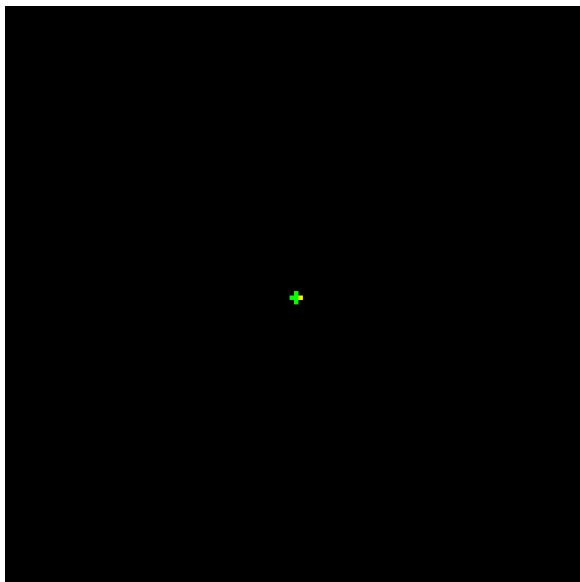
Nastavenia simulácie sú:

- $r_{\text{prolif}} = 0.85$
- $r_{\text{binding}} = 0.1$
- $r_{\text{escape}} = 0.5$
- $r_{\text{lysis}} = 0.35$
- $r_{\text{decay}} = 0.35$
- *Carrying Capacity*  $K = 550$
- *ECM Threshold*  $e_t = 0.5$
- *ECM Degrade Rate*  $e_c = 0.1$

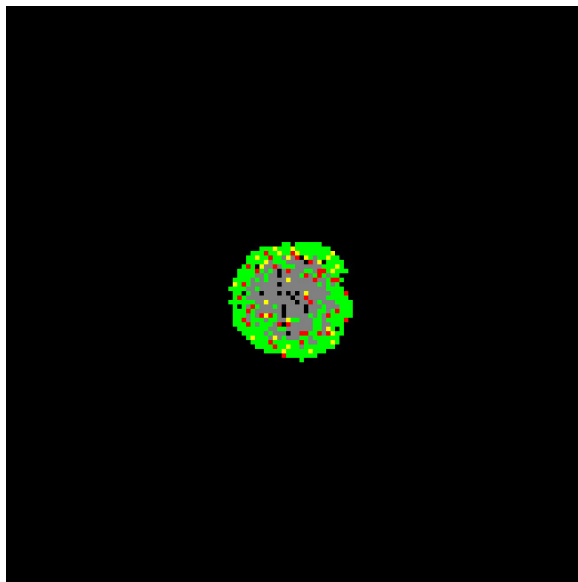
Nastavenia liečebných parametrov sú:

- $r_{\text{prolif}} = 0.45$
- $r_{\text{binding}} = 0.50$
- $r_{\text{escape}} = 0.1$
- $r_{\text{lysis}} = 0.85$

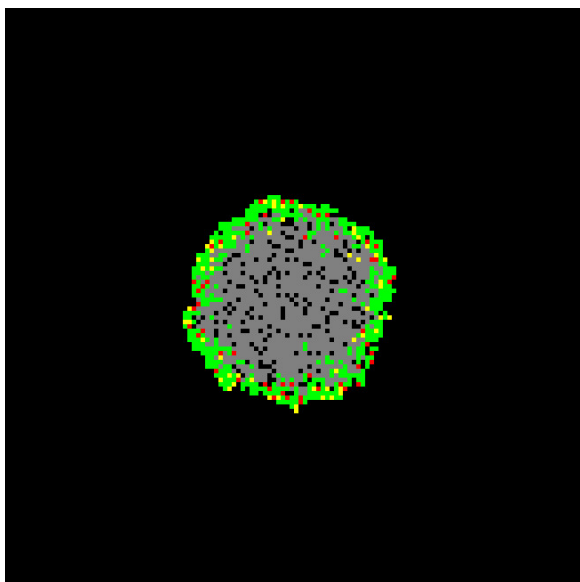
Výsledky:



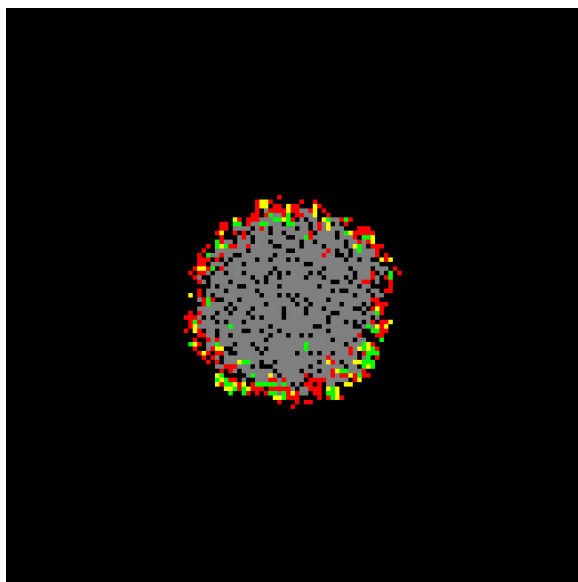
Obr. 31: Stav v kroku 0



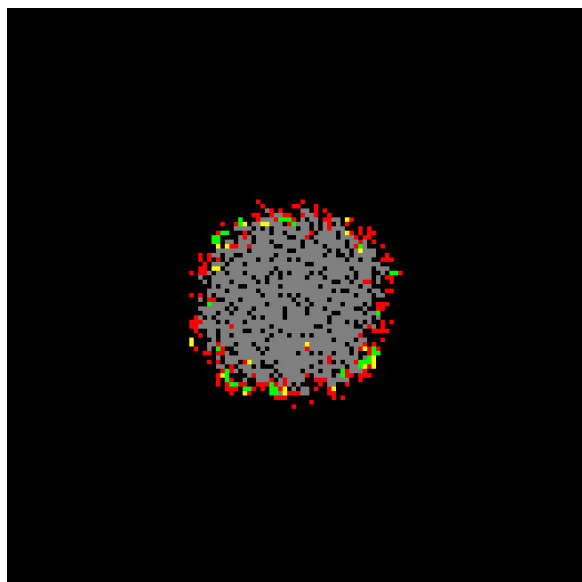
Obr. 32: Stav v kroku 100



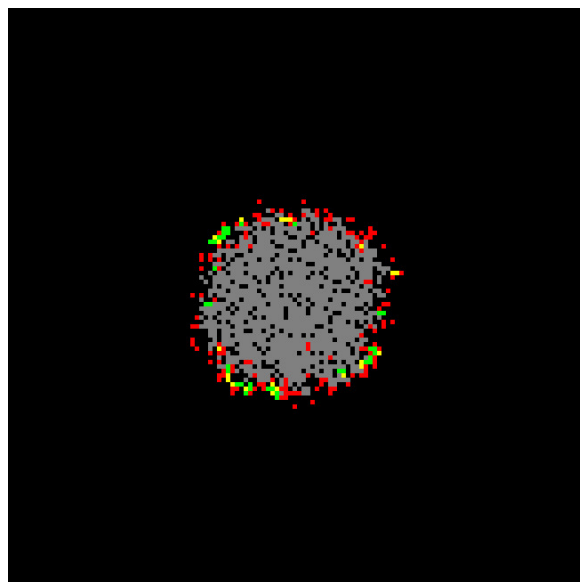
Obr. 33: Stav v kroku 200



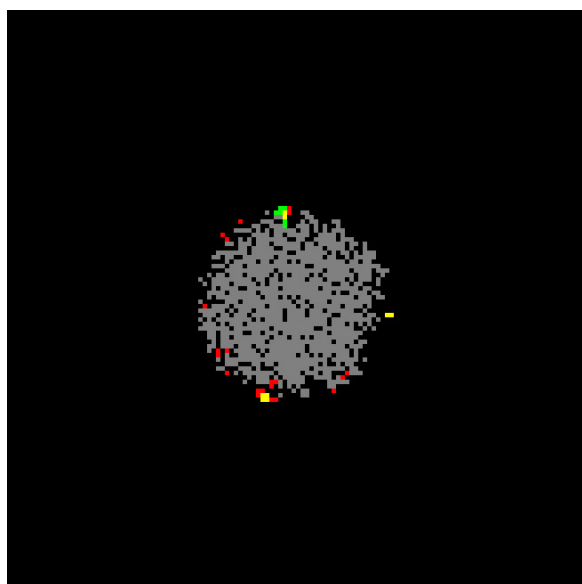
Obr. 34: Stav v kroku 205



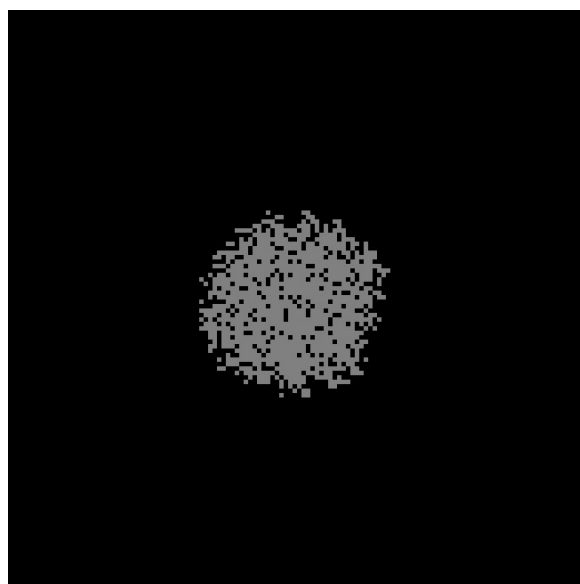
Obr. 35: Stav v kroku 207



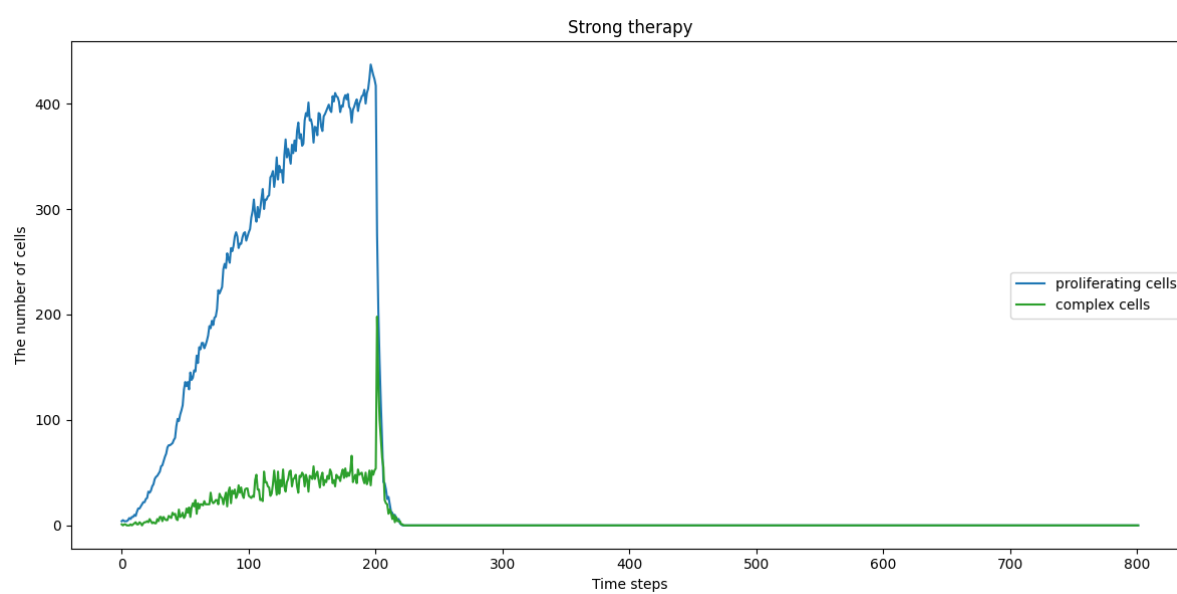
Obr. 36: Stav v kroku 208



Obr. 37: Stav v kroku 216



Obr. 38: Stav v kroku 315



Obr. 39



## 6 Záver

Podľa očakávaní bolo zistené, že liečba nádoru závisí hlavne od jeho intenzity, nie od dĺžky trvania. Bolo ukázané, že nádor sa vie prispôbiť a akonáhle dosiahne rovnovážny stav, dokáže ho držať až do konca liečby. Navrhujeme preto orientovať sa viac na intenzitu liečby, než na jej trvanie.

Ukázalo sa, že celulárne automaty sú pomerne spoľahlivým nástrojom na získavanie informácií o správaní nádorov, sú veľmi rýchle, a odpovedajú výsledkami zložitejším modelom, ktoré pracujú spojito na základe sústav diferenciálnych rovníc. O tomto sa hovorí v článku [1].

## 7 Zdroje

### Zdroje

- [1] Triampo, W.; Tang, I.-M.; Picha, P.: A Stochastic Model of Cancer Growth with Immune Response. *Journal of the Korean Physical Society*, 10, ISSN 0374-4884.
- [2] Shahmoradi, S.; Rahatabad, F. N.; Maghooli, K.: A stochastic cellular automata model of growth of avascular tumor with immune response and immunotherapy. *Informatics in Medicine Unlocked*, ročník 12, 2018: s. 81–87, ISSN 2352-9148, doi:<https://doi.org/10.1016/j.imu.2018.06.008>.  
URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352914817302435>