

Δ. Π. Μ. Σ. «Υπολογιστική Μηχανική»



ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΕΠΙΛΥΣΗ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΌΓΚΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Λαμπρόπουλος Ιωάννης

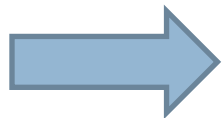
1

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

- Διεθνής Μάστιγα
- Υπεύθυνος για 9.6 εκ. θανάτους το 2018

Πώς δημιουργείται;

- Γενετικές και επιγενετικές διαταραχές σε 6 στάδια



5^ο στάδιο: **Αγγειογένεση!**

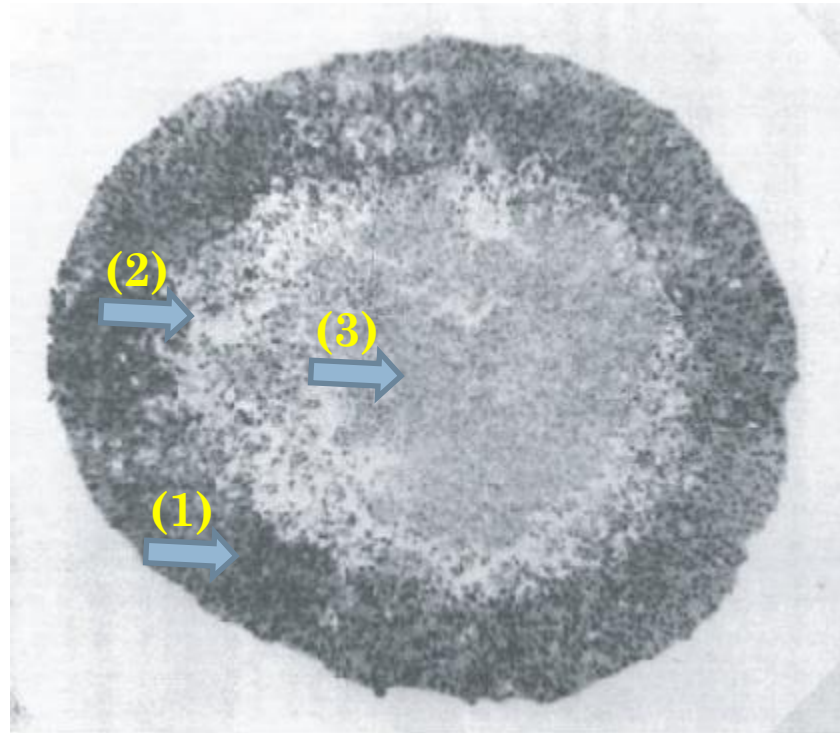
Σχηματισμός νέων αγγείων στην περιοχή του όγκου

Προάγει την μεταστατική του ικανότητα

ΔΙΑΚΡΙΤΕΣ ΖΩΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΣΦΑΙΡΙΔΙΟΥ

- Τρεις ζώνες:

1. Ταχείας ανάπτυξης (proliferating)
2. Αδρανής (quiescent)
3. Νεκρωτική (necrotic)

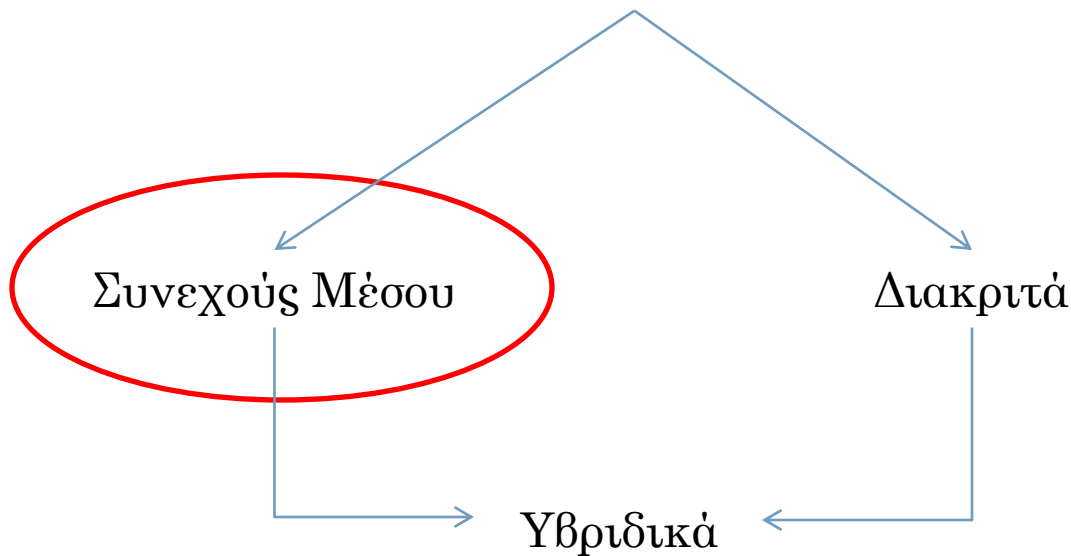


Καρκινικό σφαιρίδιο.

Πηγή: Sutherland et al. (1)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ

Μοντέλα Ανάπτυξης
Καρκινικών Όγκων



Μοντέλα Συνεχούς Μέσου:
Hubbard and Byrne (2)

Διακριτά Μοντέλα:
Alarcon et al. (3)

Υβριδικά Μοντέλα:
Jeon et al. (4)

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

1. Μονοδιάστατο μοντέλο όγκου σφαιρικής συμμετρίας χωρίς αγγειακό σύστημα (Breward et al. (2002)).
2. Μονοδιάστατο μοντέλο όγκου σφαιρικής συμμετρίας με αγγειακό σύστημα (Breward et al. (2003)).
3. Διδιάστατο μοντέλο όγκου ακτινικής συμμετρίας με αγγειακό σύστημα (Hubbard and Byrne (2013)).

ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ

- Σύστημα: Ιξώδες, πολυφασικό ρευστό
- Μη αναμείξιμες φάσεις
- Διαλυτό θρεπτικό συστατικό

Δομικά μέρη των μοντέλων:

1. Ισοζύγια μάζας
2. Ισοζύγια ορμής
3. Καταστατικές εξισώσεις

ΙΣΟΖΥΓΙΑ ΜΑΖΑΣ

- Ισοζύγια μάζας φάσεων ρευστού:

$$\frac{\partial \varphi_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\bar{u}_i \varphi_i) = q_i$$

Όρος Μεταγωγής

Όρος Πηγής

- Ισοζύγια μάζας θρεπτικού συστατικού:

$$\nabla \cdot (D_c \nabla c) + q_c = 0$$

Όρος Διάχυσης

ΙΣΟΖΥΓΙΑ ΟΡΜΗΣ

- Ισοζύγια ορμής φάσεων ρευστού

$$\nabla(\varphi_i \sigma_i) + \vec{f}_i = 0$$

- Κίνηση λόγω των **τάσεων σ**
- Όροι πηγής: **Τριβές** και **πιέσεις** στην διεπιφάνεια των φάσεων του ρευστού

ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΧΩΡΙΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Ρευστό δύο φάσεων:
 1. Κυτταρική φάση
 2. Εξωκυτταρική φάση
- Διαλυτό, θρεπτικό συστατικό, c
- Ελεύθερο σύνορο ταυτιζόμενο με το σύνορο του όγκου
- Παρουσίαση κατανομών στην ακτίνα του σφαιρικού όγκου

ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΧΩΡΙΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

$$\varepsilon \frac{\partial \alpha}{\partial T} - \varepsilon \frac{\xi}{l} \frac{dl}{dT} \frac{\partial \alpha}{\partial \xi} + \frac{\varepsilon}{l} \frac{\partial}{\partial \xi} (u_c a) = \frac{(1 + s_1) \alpha (1 - \alpha) C}{\alpha + s_1 C} - \frac{s_2 + s_3 C}{1 + s_4 C} \alpha,$$

$$l \frac{\partial}{\partial \xi} \left(\alpha \frac{\alpha - \alpha^*}{(1 - \alpha)^2} H(\alpha - \alpha_{\min}) \right) + \frac{kl^2 \alpha \varepsilon}{1 - \alpha} u = \varepsilon \mu \frac{\partial}{\partial \xi} \left(a \frac{\partial u}{\partial \xi} \right),$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial \xi^2} = \frac{Ql^2 a C}{1 + \tilde{Q}_1 C},$$

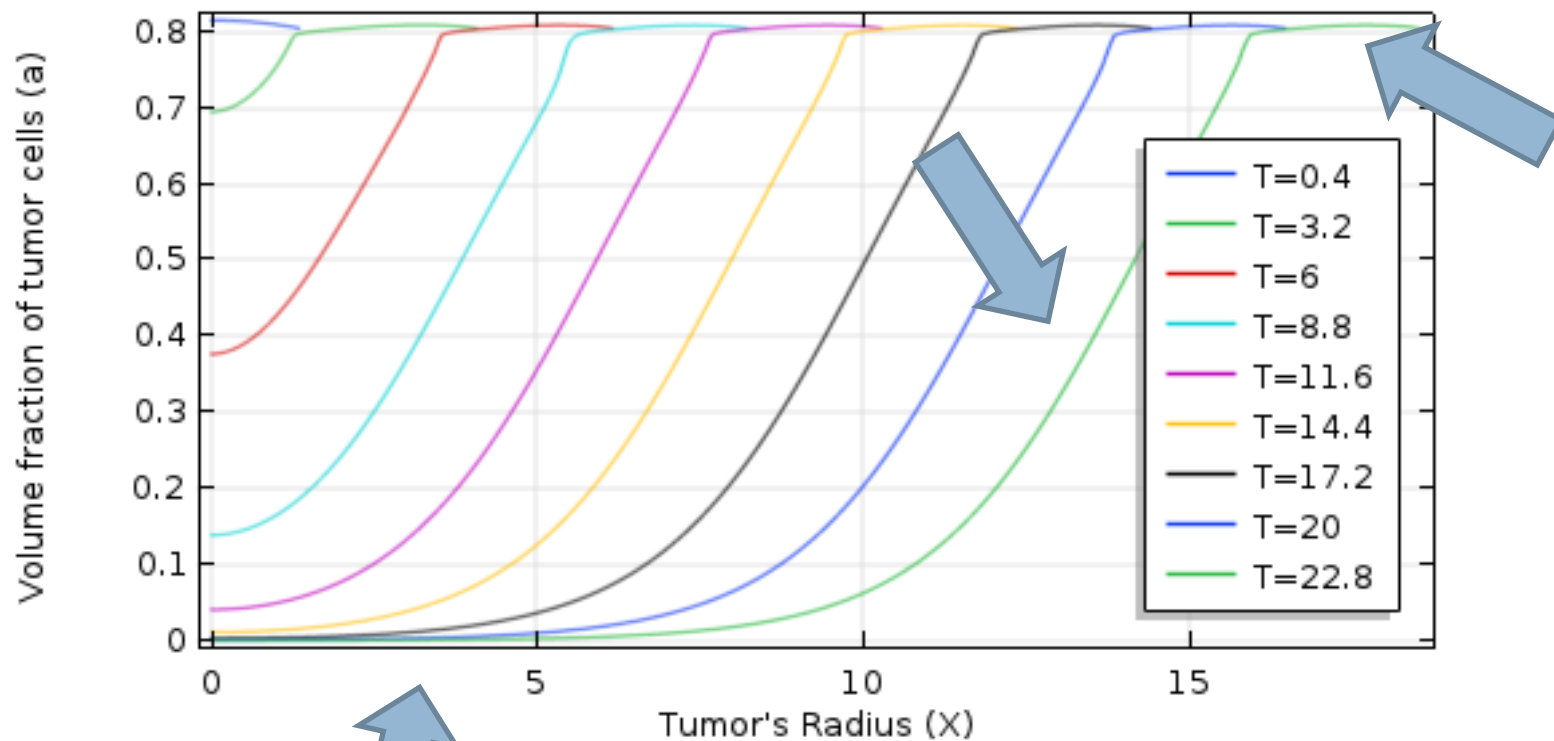
$$\frac{dl}{dT} = u(1, T),$$

$$\varepsilon \frac{dA}{dT} + \frac{A}{\mu} \left(\frac{A - \alpha^*}{(1 - A)^2} H(A - \alpha_{\min}) \right) = A(1 - s_5 - A).$$

όπου, A η τιμή του α στο σημείο $\xi = 1$.

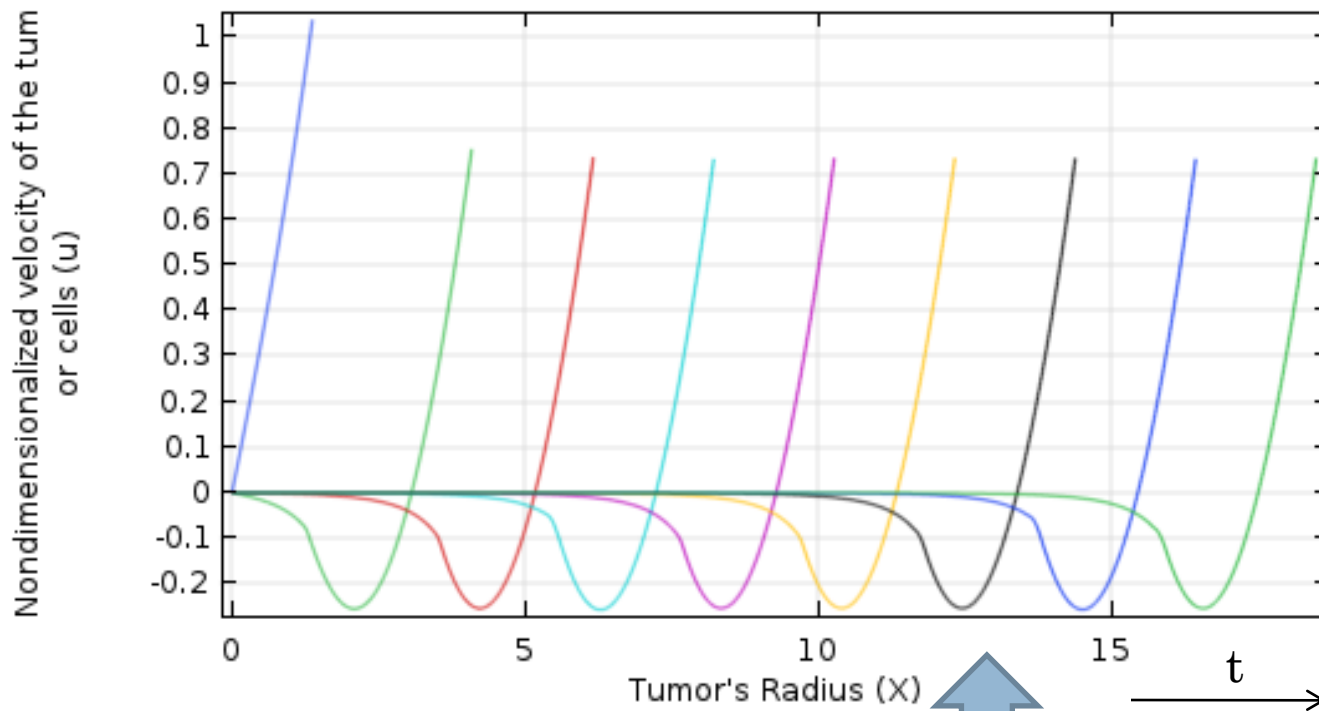
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΧΩΡΙΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ανάπτυξη του όγκου σε διάφορα χρονικά βήματα



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΧΩΡΙΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αύξηση της ακτίνας όγκου με την πάροδο του χρόνου



ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (VASCULATURE)

- Ρευστό τριών φάσεων:
 1. Κυτταρική φάση
 2. Εξωκυτταρική φάση
 3. Αγγειακή φάση
- Μεταφορά του θρεπτικού συστατικού μέσω της αγγειακής φάσης
- Ελεύθερο σύνορο ταυτιζόμενο με το σύνορο του όγκου
- Παρουσίαση κατανομών στην ακτίνα του σφαιρικού όγκου

ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (VASCULATURE)

$$\begin{aligned} \frac{\partial \alpha}{\partial t} + \frac{1}{l} \left(u_{mix} - \frac{dl}{dt} \xi \right) \frac{\partial \alpha}{\partial \xi} \\ = \frac{D}{l^2} \frac{\partial}{\partial \xi} \left(\frac{\alpha(1-\alpha-\gamma)}{1-\gamma} \frac{\partial}{\partial \xi} \left(\frac{(\alpha-\alpha^*)H(\alpha-\alpha^*)}{(1-\alpha)^2} \right) \right) + q_\alpha^* - \alpha q^*, \end{aligned}$$

$$\frac{\partial \gamma}{\partial t} + \frac{1}{l} \left(u_{mix} - \frac{dl}{dt} \xi \right) \frac{\partial \gamma}{\partial \xi} = q_\gamma^* - \gamma q^*,$$

$$\frac{\partial u_{mix}}{\partial \xi} = l q^*,$$

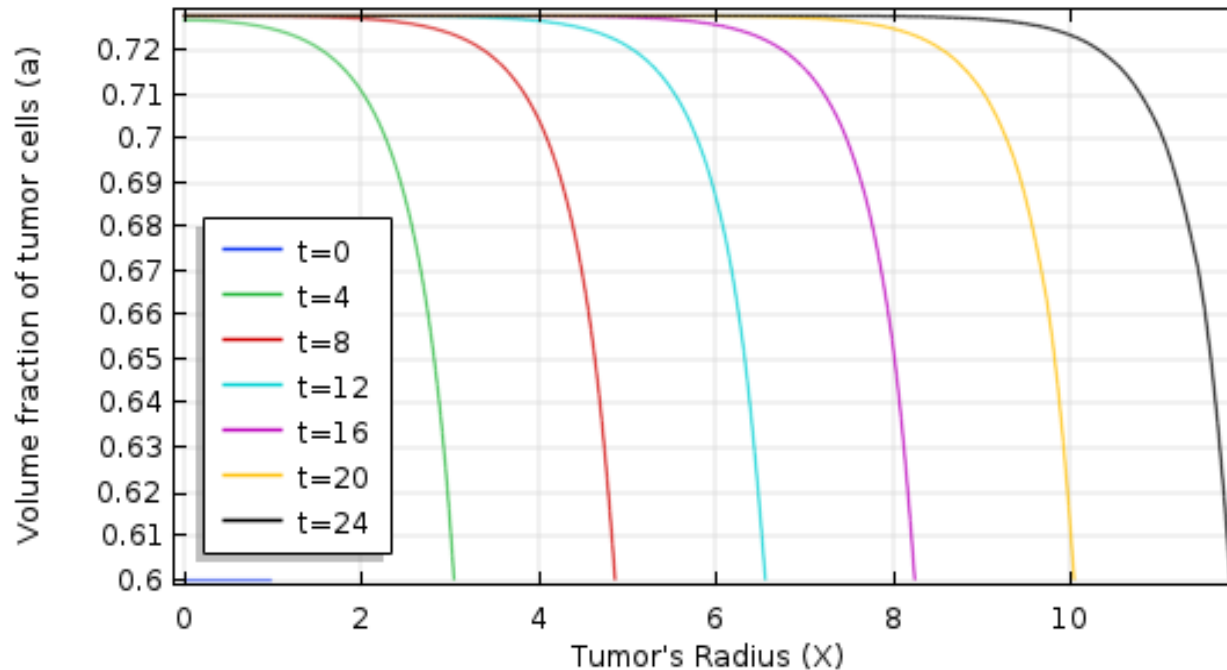
$$\frac{dl}{dt} = \left| u_{mix} - \frac{D(1-\alpha^*-\gamma^*)}{l(1-\gamma^*)} \frac{\partial}{\partial \xi} \left(\frac{(\alpha-\alpha^*)}{(1-\alpha)^2} \right) \right|_{\xi=1},$$

$$\frac{\partial p_\beta}{\partial \xi} = - \frac{\alpha}{1-\gamma} \frac{\partial}{\partial \xi} \left(\frac{(\alpha-\alpha^*)H(\alpha-\alpha^*)}{(1-\alpha)^2} \right),$$

$$p_\alpha = p_\beta + \frac{(\alpha-\alpha^*)H(\alpha-\alpha^*)}{(1-\alpha)^2}.$$

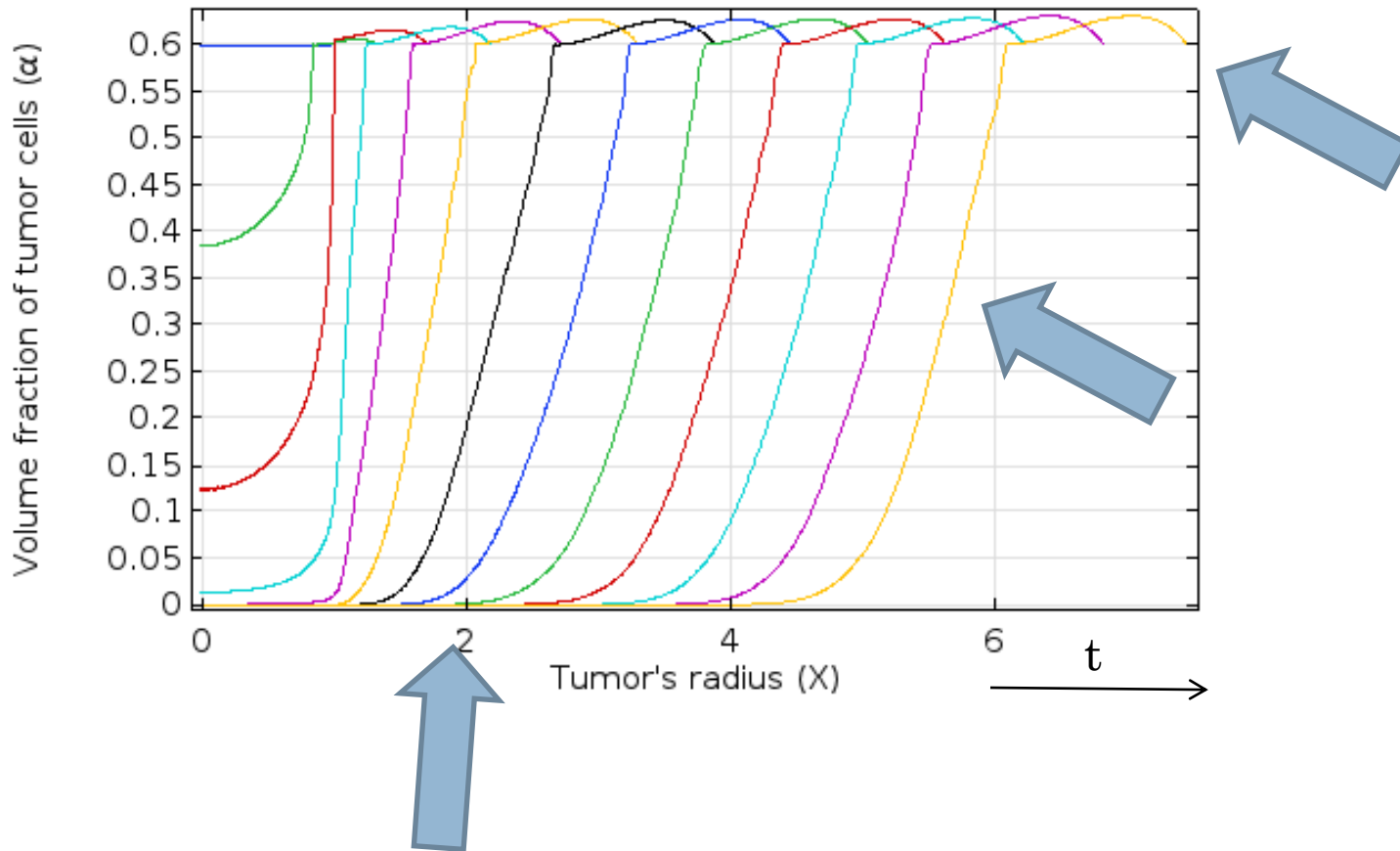
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ανάπτυξη του όγκου σε διάφορα χρονικά βήματα με σταθερή συγκέντρωση τριχοειδών αγγείων



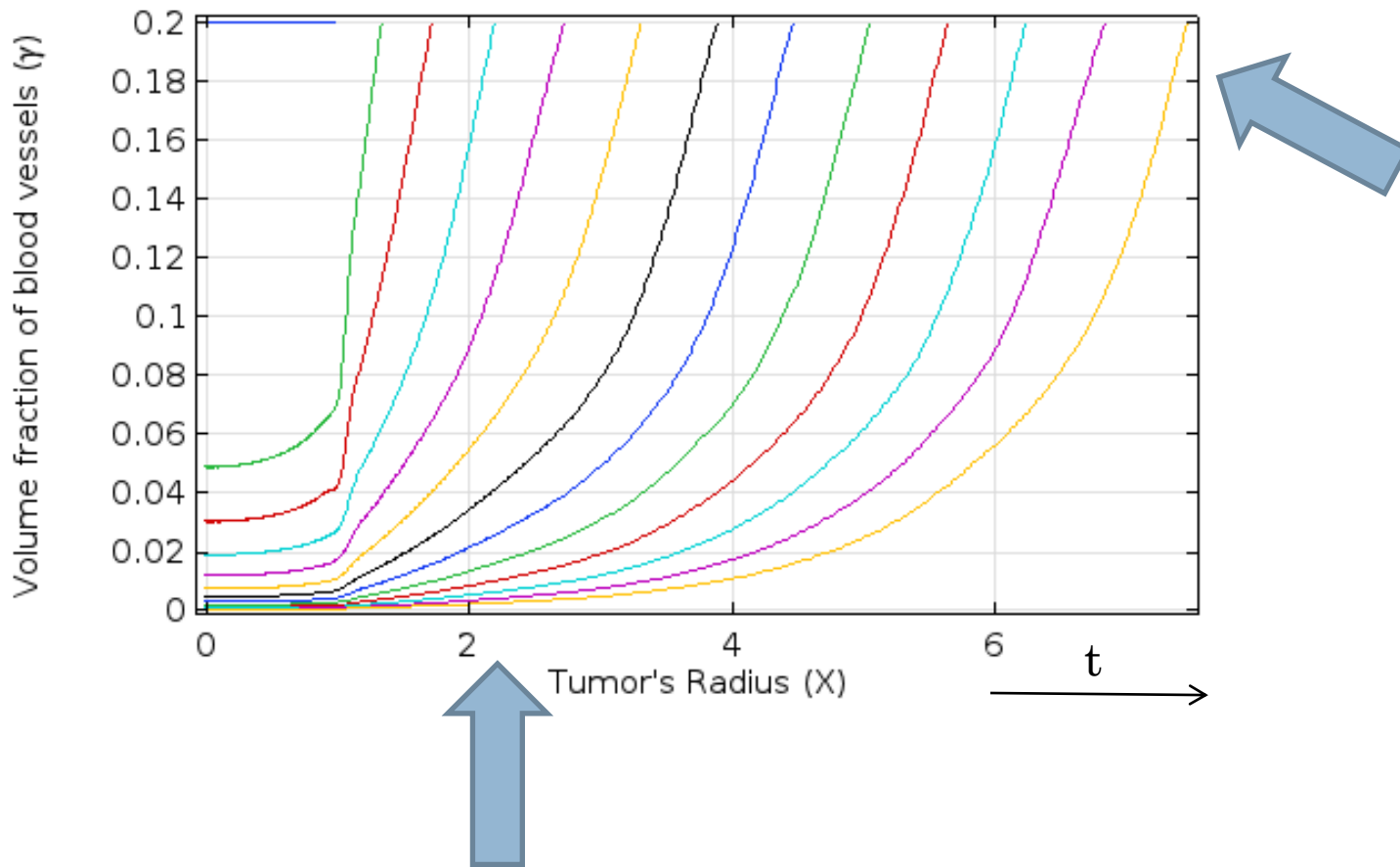
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ανάπτυξη του όγκου σε διάφορα χρονικά βήματα με καταστροφή των αγγείων υπό την παρουσία πιέσεων



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 1Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ανάπτυξη του όγκου σε διάφορα χρονικά βήματα με καταστροφή των αγγείων υπό την παρουσία πιέσεων



ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Ρευστό τεσσάρων φάσεων:
 1. Φάση υγιών κυττάρων
 2. Φάση καρκινικών κυττάρων
 3. Εξωκυτταρική φάση
 4. Αγγειακή φάση

- Μεταφορά θρεπτικού συστατικού, c:
 - α) με διάχυση
 - β) μέσω της αγγειακής φάσης

- Σταθερό σύνορο του χωρίου

ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ισοζύγια διατήρησης της μάζας:

$$\frac{\partial \theta_1}{\partial t'} + \nabla' \cdot (\theta_1 \overline{u_1'}) = \theta_1 \theta_4 \frac{c'}{c_p^* + c'} - k_{2,1}^* \theta_1 \frac{c_{c_1}^* + c'}{c_{c_2}^* + c'}$$

$$\frac{\partial \theta_2}{\partial t'} + \nabla' \cdot (\theta_2 \overline{u_2'}) = k_{1,2}^* \theta_2 \theta_4 \frac{c'}{c_p^* + c'} - k_{2,2}^* \theta_2 \frac{c_{c_1}^* + c'}{c_{c_2}^* + c'}$$

$$\frac{\partial \theta_3}{\partial t'} + \nabla' \cdot (\theta_3 \overline{u_3'}) = -k_3^* \theta_3 G(\theta_1 p_1' + \theta_2 p_2' - p_{crit}^*, \varepsilon_3^*) + k_4^* (\theta_1 + \theta_2) \theta_3 \frac{\theta_4}{\varepsilon + \theta_4} \frac{c'}{(c_a^* + c')^2}$$

ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ισοζύγια διατήρησης της ορμής:

$$\sum_{j=1, j \neq i}^4 d_{ij}^* \theta_i \theta_j (\overline{u_j'} - \overline{u_i'}) - \theta_i \nabla' \cdot (\Lambda^* p_i' D) + \nabla' \cdot \left\{ \theta_i \left[\mu_i^* (\nabla' \overline{u_i'} + (\nabla' \overline{u_i'})^T) - \frac{2}{3} \mu_i^* (\nabla' \cdot \overline{u_i'}) \mathbf{I} \right] \right\} = 0.$$

Εξίσωση της συνέχειας:

$$\sum_{i=1}^4 \nabla' \cdot (\theta_i \overline{u_i'}) = 0.$$

ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Καταστατικές εξισώσεις:

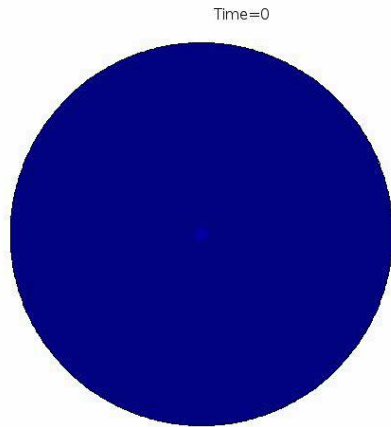
$$p_1' = p_2',$$

$$p_1' = p_4' + \Sigma'(\theta)$$

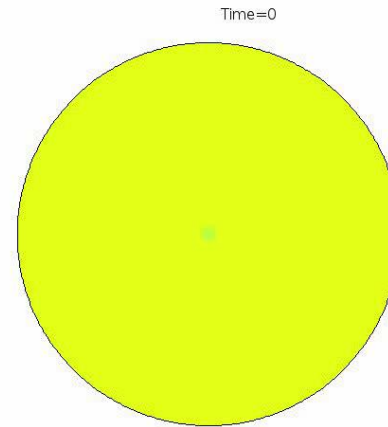
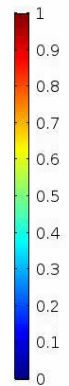
Όπου:

$$\Sigma'(\theta) = \frac{(\theta - \theta^*)}{(1 - \theta)^2} H(\theta - \theta^*)$$

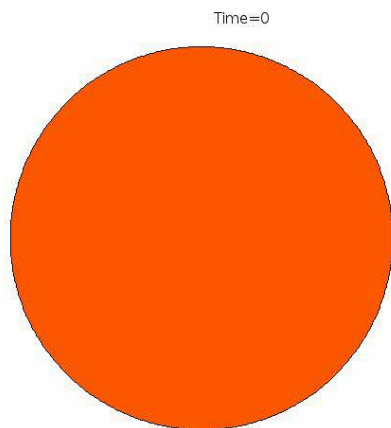
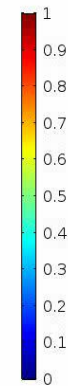
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



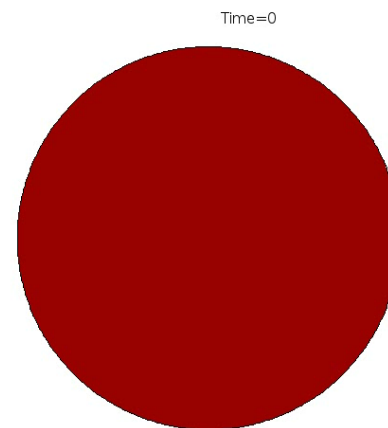
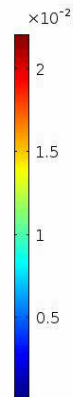
Καρκινικά Κύτταρα



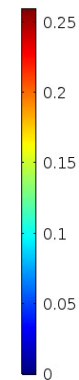
Υγιή Κύτταρα



Τριχοειδή αγγεία



Θρεπτικό συστατικό, c



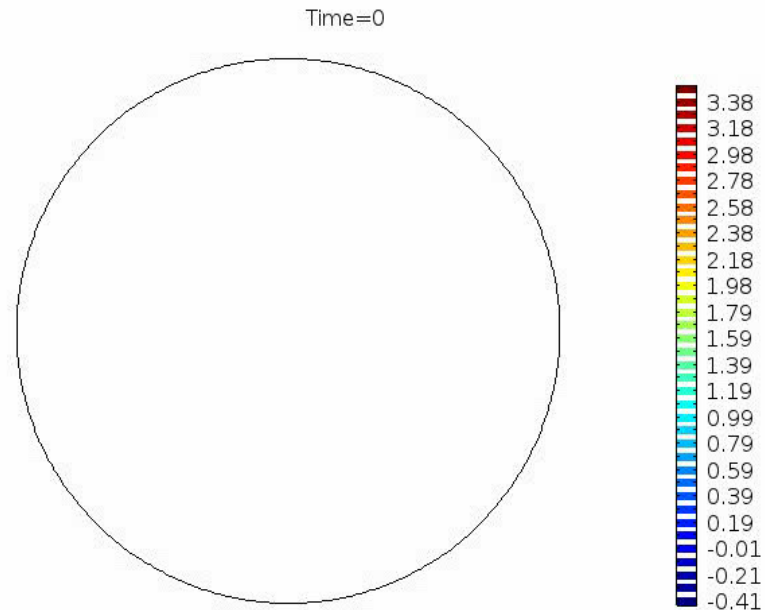
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Μέτωπο πίεσης από την ανεξέλεγκτη αύξηση της κυτταρικής συγκέντρωσης

- Τα καρκινικά κύτταρα «σπρώχνουν» το περιβάλλον τους



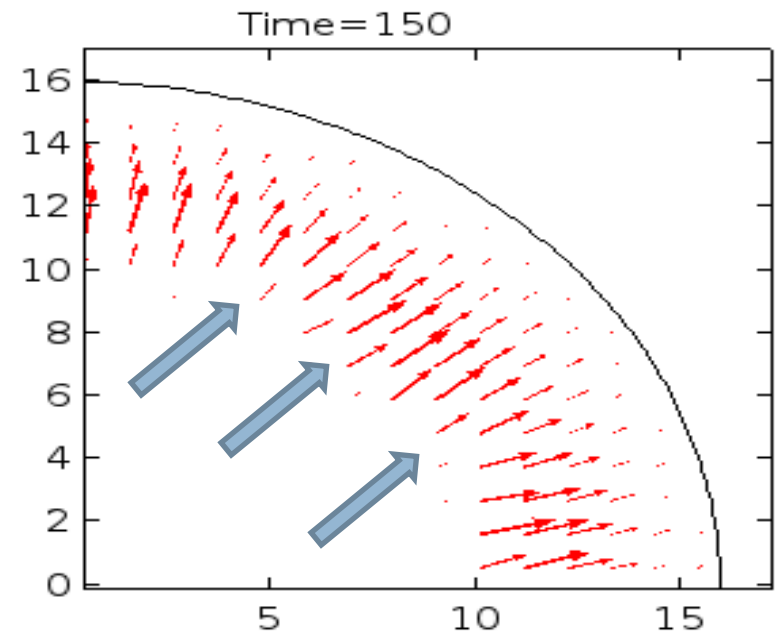
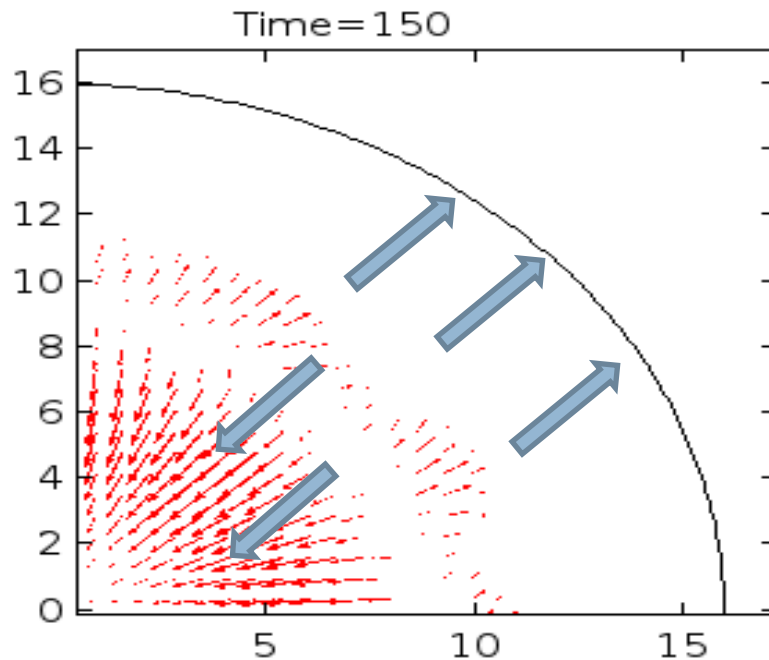
Εξάπλωση
του όγκου



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Κίνηση κατευθυνόμενη από τα
καρκινικά κύτταρα

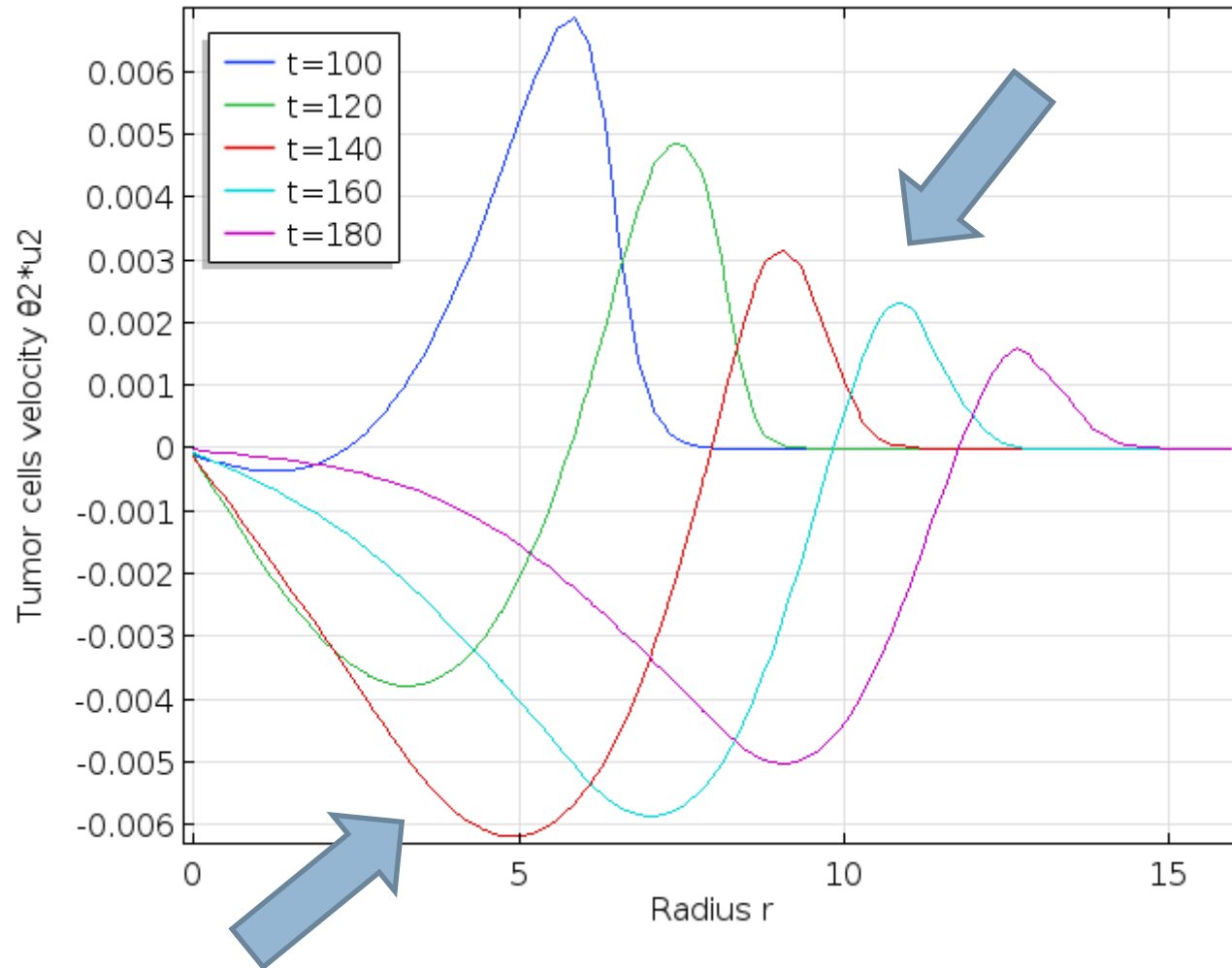
Εκτόπιση από τα κύτταρα του
όγκου



Κίνηση εκτόνωσης της
αυξημένης συγκέντρωσης

Κύτταρα στο εσωτερικό
κινούνται προς τον νεκρωτικό
πυρήνα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ



ΜΟΝΤΕΛΟ 2Δ ΜΕ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ – Όγκοι Πολλαπλών Εστιών

- Πολλαπλές εστίες
- Κοινός νεκρωτικός πυρήνας

