

avaskuläres Tumorwachstum

Daniel Auverkamp und Lisa Blümel

Praktikum: Nichtlineare Modellierung in den Naturwissenschaften

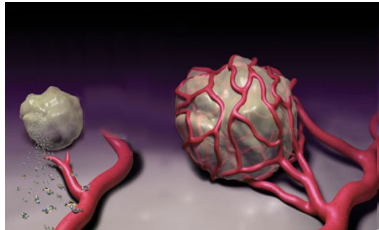
WS 2012/2013

Zwischenpräsentation

13. Dezember 2012

- 1 Biologische Einführung
- 2 Modellierung
- 3 Implementierung
- 4 Fazit

Ziel: Simulation des Wachstums eines avaskulären Tumors unter Berücksichtigung von Immunzellen und Nährstoffen



- Start mit einer einzelnen mutierten Zelle.
- Tumorzellen zerstören Hostzellen.

Immunzellen

- Zwei Typen von Immunzellen:
 - **Natural-Killer Zellen (NK):**
 - Teil der angeborenen Immunabwehr
 - abnormale Zellen werden erkannt und vernichtet (Lyse), ohne vorherigen Kontakt
 - **Cytotoxische T-Lymphozyten (CTL):**
 - Teil der zellulären Immunabwehr
 - Erzeugung und Prägung im Thymus
 - hoch effektiv in Lyse mehrerer Tumorzellen
- Die Konzentration der IZ ist annähernd konstant.

Nährstoffe

- Der avaskuläre Tumor ist auf die aus den Blutgefäßen diffundierenden Nährstoffe angewiesen.
- Zwei verschiedene Nährstoffe:
 - **Mitose-Nährstoff (N):**
 - Notwendig für Zellteilung
 - **Überlebens-Nährstoff (M):**
 - Notwendig fürs Überleben und Migration

Zellulärer Automat

- dynamisches System
- In jedem Zeitschritt wird die Anzahl der Zellen in Abhängigkeit der anderen Zellen neu berechnet.
- Markov-Eigenschaft
- Gewebeausschnitt wird durch $L \times L$ -Matrizen modelliert.
- Anzahl von Tumor-, NK-, CTL- und Hostzellen werden separat gespeichert.

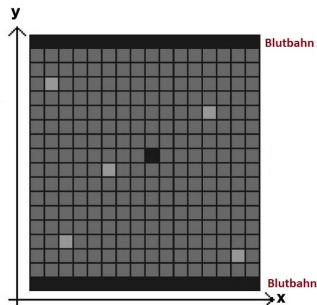


Abbildung: schematischer Aufbau

Tumorverhalten

Jede Tumorzelle kann eine der folgenden Aktionen durchführen:

- Tod durch zu wenig Nährstoffe
- Tumorzellteilung
- Tumorzellbewegung

⇒ Aktionen geschehen mit bestimmter Wahrscheinlichkeit

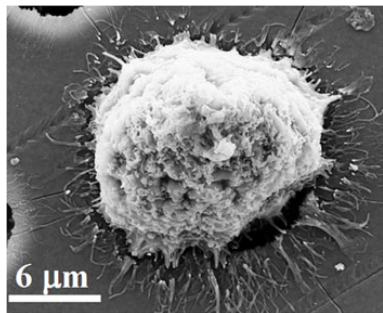


Abbildung: Tumorzelle

Beispiel: Tumorteilung

- Die Wahrscheinlichkeit zur Zellteilung beträgt:

$$P_{div} = 1 - \exp\left[-\left(\frac{N}{T\Theta_{div}}\right)^2\right]$$

N: Nährstoff N, T: Tumorzellen, Θ_{div} : Parameter.

- Betrachte die Nachbarschaft der Tumorzelle. Die Tochterzelle (TZ) wird dabei nicht in ein Feld mit einer Immunzelle (IZ) platziert.
 - 1 freie Zelle in der Nachbarschaft \Rightarrow TZ wird dorthin platziert
 - 2 nur Tumorzellen in der Nachbarschaft \Rightarrow TZ wird in die Nachbarzelle mit den wenigsten Tumorzellen platziert
 - 3 nur IZ in der Nachbarschaft \Rightarrow TZ bleibt in der selben Zelle wie ihre Mutterzelle

Immunzellverhalten

- Die NK-Zellen können folgende Aktionen durchführen:
 - 1 NK-Zelle trifft auf Tumorzelle
 - ⇒ Lyse der Tumorzelle
 - ⇒ Absterben der NK-Zelle
 - ⇒ Induktion einer CTL-Zelle
 - 2 zufällige Bewegung

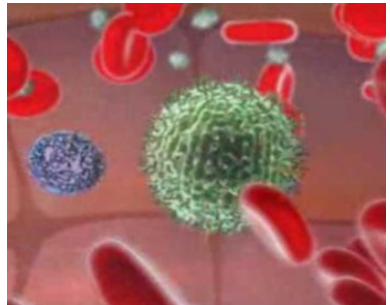


Abbildung: NK-Zelle

Immunzellverhalten

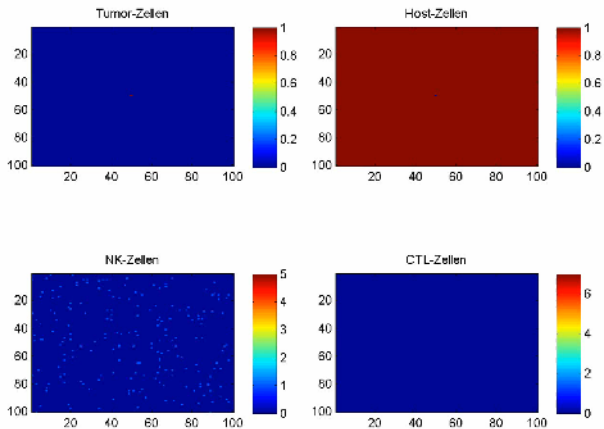
- CTL-Zellen werden durch Markierungen der NK- und anderer CTL-Zellen angelockt.
- Jede CTL-Zelle kann bis zu κ -mal eine Lyse induzieren.
- Jede CTL-Zelle kann eine der folgenden Aktionen durchführen:
 - 1 Lyse einer Tumorzelle
 - 2 zufällige Bewegung
 - 3 Absterben

Vorgehen

- 0 Initialisierung (Parameter, Startverteilung der NK- und Tumorzellen und der Nährstoffe festlegen)
- 1 zufälliges Zuordnen einer Aktion für jede Tumorzelle
→ Berechnung der Wahrscheinlichkeit, ob diese realisiert wird
- 2 Jede NK-Zelle betrachtet ihre Nachbarn → Töten+Markierung oder zufällige Bewegung
- 3 zufälliges Zuordnen einer Aktion für jede CTL-Zelle
→ Töten+Markierung der Nachbarschaft, zufällige Bewegung oder Absterben
- 4 Reproduktion der Immunzellen
- 5 Berechnung der neuen Nährstoffverteilung

Abbruch: Tumor erreicht Blutgefäß

Video



Ausblick

- Probleme beim zellulären Automaten:
 - NK-Zellen häufen sich → Permutation implementieren?
 - CTL-Zellen sterben (zu) schnell ab → Nachbarschaft vergrößern?
 - momentan kann sich nur eine CTL-Zelle in einem Feld befinden

Quellen

- D.G. Mallet, L.G. De Pillis: A cellular automata model of tumor-immune system interactions, Journal of Theoretical Biology 239 (2006) 334-350
- Ferreira Jr., S.C., Martins, M.L., Vilela, M.J., 2002. Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor. Phys. Rev. E 65, 021907