

Simulazione della crescita neoplastica e della metastasi mediante modello fisico

M. MAGNANO, G. BONGIOANNINI,
W. LERDA, P.P. DELSANTO*
e M. SCALERANDI*

*Divisione di Otorinolaringoiatria
Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino
* Istituto Nazionale di Fisica della Materia - INFN
Dipartimento di Fisica, Politecnico di Torino*

SOMMARIO

E' possibile creare dei modelli semplici ed adattabili in grado di riprodurre i caratteri principali dei processi fisici che sono alla base della evoluzione dei sistemi biologici, quali ad esempio lo sviluppo delle neoplasie. Nel presente studio, è stato impiegato un modello (Local Interaction Simulation Approach) che consente di simulare la crescita, la diffusione e la metastatizzazione delle neoplasie. Il supporto vascolare è simulato mediante un vaso sanguigno posto lungo un lato di una griglia, mentre una densità di nutriente simula il flusso sanguigno intratumorale. E' possibile ottenere dei fotogrammi che identificano le principali caratteristiche e l'evoluzione della neoplasia e del tessuto necrotico, così come è possibile verificare il distacco di cellule migranti. Questo modello aperto è in grado di fornire dati qualitativamente confrontabili con gli aspetti clinici.

INTRODUZIONE

Un notevole sforzo interdisciplinare è stato intrapreso negli ultimi decenni nel tentativo di creare un'interfaccia tra le scienze biologiche e quelle fisiche al fine di studiare in modo rigoroso e quantitativo sistemi biologici¹. In conseguenza dell'avvento di tecnologie di calcolo ad elevate prestazioni (supercomputers) ed in particolare le architetture di calcolo parallele, si è resa possibile la formulazione di schemi numerici per la simulazione di sistemi di interesse in campo medico.



Il modello matematico trova la sua collocazione tra l'osservazione fenomenologica e la realtà fisica. Sebbene non sempre riesca a simulare con precisione la realtà, sicuramente riesce ad avvicinarsi con buona approssimazione e quindi consente di osservarla in modo più approfondito e di migliorarne la comprensione. Con l'ausilio di un modello matematico è possibile scomporre la realtà in sottosistemi relativamente semplici e valutarne separatamente gli effetti. Naturalmente l'impiego di modelli di tipo matematico non è scevro da limiti e da difetti: è infatti indispensabile che i presupposti teorici oltre che essere semplificati siano essenzialmente corretti. Pertanto è di vitale importanza un continuo confronto delle deduzioni teoriche con i dati sperimentali e clinici. Inoltre le conclusioni che si possono trarre sono di tipo deterministico e causale e vanno quindi opportunamente riportate a considerazioni di tipo statistico e a conclusioni di tipo probabilistico, normalmente utilizzate in campo medico. Data la complessità del problema, è indispensabile lo sviluppo di un modello iniziale di crescita cellulare semplificato ed universale, che tenga in considerazione soltanto alcuni degli aspetti che regolano lo sviluppo cellulare. Solo in seguito sarà possibile introdurre gradi sempre maggiori di complessità e un numero sempre maggiore di parametri e valutare la risposta del modello a questi successivi miglioramenti nel tentativo di renderlo quanto più possibile realistico.

I modelli di simulazione che tengono conto della evoluzione in senso spazio-temporale del sistema in studio, permettono di seguire lo sviluppo della neoplasia dall'inizio (inteso come un gruppo seminale di poche cellule) sino a una loro crescita non controllata o alla produzione di metastasi o, eventualmente, sino al raggiungimento di una fase quiescente.

Un metodo che si rivela particolarmente efficiente a tale proposito, è il "Local Interaction Simulation Approach" (LISA), la cui utilità è già stata ampiamente dimostrata nello studio dell'evoluzione spazio-temporale di altri fenomeni^{2,3,4,5,6}.

Al fine di un migliore inquadramento del problema sono utili alcune precisazioni elementari di tipo biologico. Una delle caratteristiche delle neoplasie maligne è quella del prevalere della proliferazione sul differenziamento. In pratica la neoplasia si sviluppa come un organismo unicellulare e risulta limitata soltanto dalla disponibilità di nutrienti presenti nell'ambiente circostante e non invece da normali fattori di regolazione del suo sviluppo (citochine, ormoni, etc.). Nell'organismo i nutrienti essenziali non sono prontamente disponibili alle cellule, ma sono distribuiti agli organi dal sistema vascolare. La proliferazione neoplastica risulta essere particolarmente veloce, mentre la rete vascolare non è in grado di proliferare con lo stesso ritmo e pertanto si verifica un difetto di apporto ematico. Le neoplasie sono in grado di aumentare il flusso ematico o di indurre la proliferazione vascolare, ma in genere tale risposta non è sufficiente; pertanto un'insufficiente irrorazione risulta essere una costrizione allo sviluppo della neoplasia⁷. Altri fattori limitanti l'espansione delle neoplasie possono essere la posizione anatomica tra tessuti che agiscono come una sorta di barriera (osso, muscolo, tendini, cute) e la competizione con altre popolazioni cellulari che infiltrano la neoplasia (come macrofagi e linfociti) per anettere determinati nutrienti^{8,9,10}.

MATERIALI E METODI

Allo scopo di semplificare l'analisi, mantenendo però i meccanismi essenziali per riprodurre le caratteristiche principali dell'evoluzione di strutture tumorali, si è sviluppato un modello^{11,12} nel quale la regione di tessuto interessata dalla struttura neoplastica, assunta per semplicità come bi-dimensionale e rettangolare, viene

considerato costante nel tempo ed omogeneo. Tale condizione può in ogni caso venire facilmente modificata, allo scopo di includere effetti temporali dovuti, ad esempio, a vaso-dilatazione o vaso-costrizione. Il tessuto descritto è inizialmente considerato omogeneo. In ogni nodo del reticolo elaborato vengono posizionate diverse popolazioni cellulari, la cui densità evolve nel tempo secondo specifiche "regole del gioco". Un numero minimo di popolazioni cellulari è stato considerato: cellule cancerogene, cellule sane, tessuto necrotizzato e macrofagi. In addizione alle popolazioni cellulari, viene introdotta in ogni nodo la densità del nutriente, che mima l'irrorazione sanguigna del tessuto e che determina le condizioni di crescita della neoplasia.

Sono state introdotte una serie di interazioni che regolano l'evoluzione del sistema: la nutrizione cellulare, il consumo del nutriente nell'ambiente circostante, la mitosi e la morte cellulare il riassorbimento ad opera della popolazione dei macrofagi e la diffusione sanguigna intesa come trasporto del nutriente e di elementi cellulari (macrofagi).

La formulazione ottenuta si presta in maniera ottimale alla utilizzazione di architetture parallele. Una tale architettura è costituita da un numero elevato di processori (fino a qualche migliaio nel caso di architetture massivamente parallele) che possono lavorare contemporaneamente eseguendo differenti partizioni del medesimo processo e conducendo così ad una drastica riduzione del tempo di calcolo richiesto. Nel nostro caso particolare, ogni processore può essere utilizzato per simulare l'evoluzione di una porzione del tessuto in esame.

RISULTATI E CONCLUSIONI

Con il modello descritto è possibile studiare mediante simulazioni le modalità di crescita delle neoplasie a seconda del valore dei parametri o di altri elementi del modello considerato. I risultati ottenuti si riferiscono ad un tessuto omogeneo, ossia non sono state considerate limitazioni alla crescita della neoplasia legate alle caratteristiche di tipo anatomico. Tali risultati possono dunque essere confrontabili con quelli relativi a neoplasie sviluppatesi nell'ambito di tessuti molli o del parenchima cerebrale. Sono forme neoplastiche che prescaltano un accrescimento di tipo sferoidale con un centro necrotico e raramente comportano la comparsa di metastasi.

Considerando l'evoluzione spazio-temporale di una neoplasia è possibile fotografare istante per istante il suo sviluppo ed identificare i momenti cruciali della sua crescita e le variazioni di tipo volumetrico in una sezione trasversale. E' possibile verificare costantemente il rapporto fra cellule necrotiche e cellule vitali (Fig. 1).

Con il presente modello si dimostra come le caratteristiche essenziali dello sviluppo di neoplasie rimangano invariate, in buon accordo con i dati clinici: 1) il nucleo necrotico, quando esiste, è sempre circondato da una corona, più o meno ampia, di cellule neoplastiche in forte attività; 2) osservando l'evoluzione della densità di cellule attive, si nota una rapida crescita dopo una fase piuttosto lenta (eccetto nel caso di latenza); 3) in tutti i casi si giunge ad un rapido svuotamento del nutriente nella zona interessata dalla neoplasia^{13,14,15}.

Lo scopo del nostro studio è lo sviluppo di un modello matematico basato sui meccanismi fondamentali della dinamica cellulare. Si è cercato di mantenere il modello proposto al livello minimo di complessità, compatibilmente con l'esigenza di poter riprodurre i risultati clinici più rilevanti. Ci si è pertanto limitati a considerare un numero minimo di popolazioni, in competizione per un solo

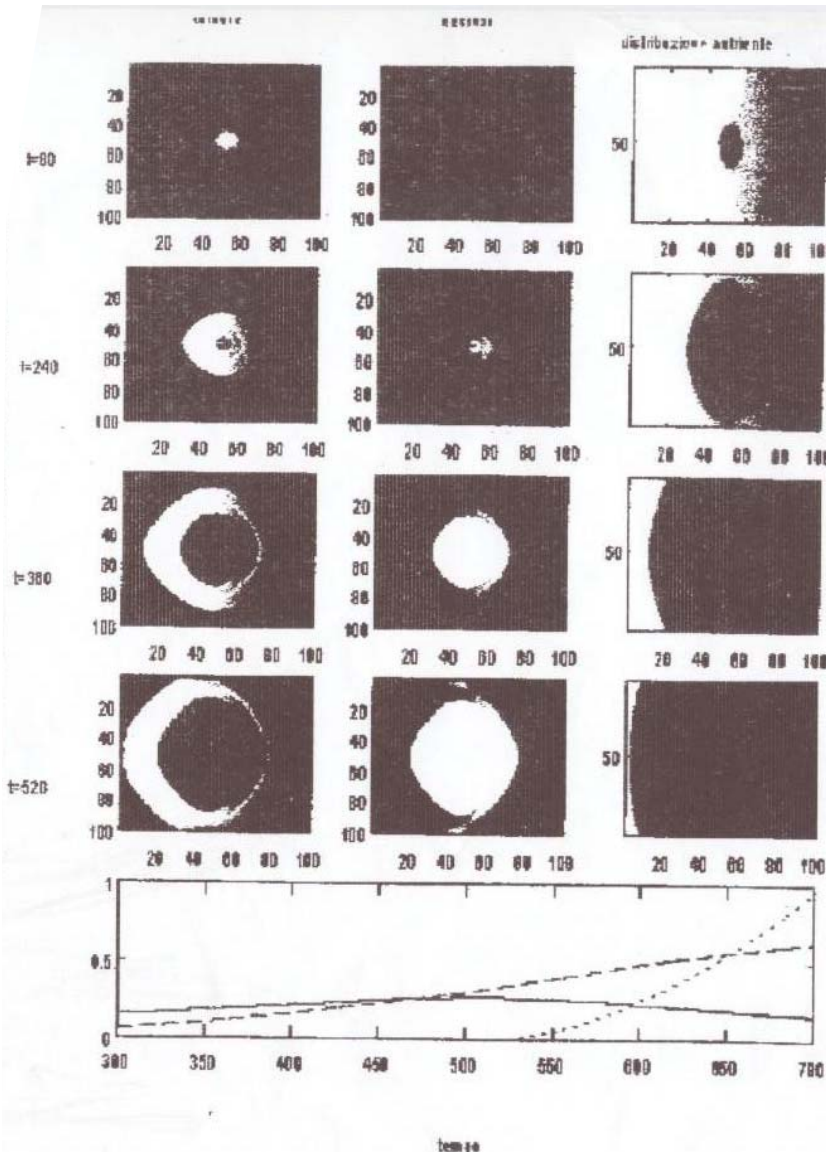


Figura 1: Istantanee della crescita del tumore a diversi tempi nel caso di elevata disponibilità locale e consumo di nutriente. Nella prima colonna sono rappresentate mappe della concentrazione di cellule cancerose, nella seconda di cellule necrotiche e nella terza la distribuzione di nutriente. Tonalità chiare rappresentano regioni di maggiore concentrazione. Il grafico lineare fornisce l'andamento nel tempo della concentrazione di cellule neoplastiche (linea continua), necrotizzate (linea tratteggiata) e metastatizzate (linea puntinata).

Lo scopo del nostro lavoro è l'utilizzazione del modello in specifici casi clinici. Esso, sufficientemente ampliato per renderlo realistico, potrebbe permettere di favorire la identificazione di processi fondamentali che determinano il decorso delle diverse neoplasie. Aggiungendo inoltre un meccanismo locale per l'azione di agenti chimici e/o radiologici diversi, è poi possibile utilizzarlo per effettuare "esperimenti al calcolatore", che permettano eventualmente una ottimizzazione della terapia¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAM JA, BELLOMO N. A survey of models for tumor-immune system dynamics. Boston, Birkhauser, 1997.
2. CHAPLAIN MAJ. From mutation to metastasis: the mathematical modelling of the stages of tumour development. In: A survey of models for tumor-immune system dynamics", Adam JA and Bellomo N eds, Boston, Birkhauser, 1997.
3. DELSANTO PP, SCALERANDI M. A spring model for the simulation of wave propagation across imperfect interfaces. Journ Ac Soc Am 1998, in press.
4. DELSANTO PP, SCHECHTER RS, MIGNONA RB. CM simulation of the ultrasonic wave propagation in materials III: the 3-D case. Wave Motion, 26: 329-339, 1997.
5. FOLKMAN J. Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res, 19: 331-358, 1974.
6. GOLDACRE RJ, SYLVEN B. On the access of blood-borne dyes to various tumor regions. Br J Cancer, 16: 306-322, 1962.
7. MCELWAIN DLS, MORRIS LE. Apoptosis as a volume loss mechanism in mathematical models of solid tumor growth. Math Biosci, 39: 147-157, 1978.
8. MORGAN EH. Comparative iron metabolism, iron in biochemistry and medicine. Jacobs A, Worwood M eds., vol. II. London, New York, Academy Press, 1980.
9. PESCARMONA GP, SCALERANDI M, CONDAT CA, DELSANTO PP. A model for diffusion and competition in cancer growth and metastasis. Proceedings of the 1997 Fall Meeting of the MRS, Boston, 1997.
10. PESCARMONA GP, SCALERANDI M, DELSANTO PP, CONDAT CA. Non-linear model for cancer growth and metastasis: nutrients availability as a major determinant of tumor shape and diffusion. Medical Hypotheses, in press.
11. SCALERANDI M, DELSANTO PP, BIANCIOTTO S. Time evolution of growth phenomena in the KPZ model. Comp Phys Comm, 97: 195-98, 1996.
12. SCALERANDI M, ROMANO A, CONDAT CA. Korteweg-de Vries solitons under additive stochastic perturbations. Phys Rev E, 58: 4166-4173, 1998.
13. SCALERANDI M, ROMANO A, PESCARMONA GP, DELSANTO PP, CONDAT CA. Nutrient competition as a determinant for cancer growth. Phys Rev E, in press.
14. SCHECHTER RS, CHASKELIS HH, MIGNONA RB, DELSANTO PP. Real-time parallel computation and visualization of ultrasonic pulses in solids using the connection machine. Science, 265: 1188, 1994.
15. SUSSMAN HH. Iron and tumor cell growth, iron in immunity, cancer and inflammation. De Sousa M, Brock JH eds. John Wiley & Sons Ltd. 1989.
16. SUTHERLAND RM, DURAND RE. Radiation response of multicellular spheroids: an in-vitro tumor model. Curr Top Rad Res, 11: 87-139, 1976.