

Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации

А. В. Колобов^{1,a}, А. А. Анашкина², В. В. Губернов¹, А. А. Полежаев¹

¹ Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН,
ГСП-1, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53
² Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгарда,
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

E-mail: ^a kolobov@td.lpi.ru

Получено 16 апреля 2009 г.

Исследована математическая модель роста инвазивной опухоли, которая учитывает тот факт, что клетка не может одновременно активно мигрировать в ткани и пролиферировать. Переход из одного состояния в другое пороговым образом зависит от уровня кислорода в ткани: при высокой концентрации клетки делятся, при низкой — мигрируют. Была исследована зависимость скорости роста опухоли от параметров модели. Показано, что скорость пороговым образом зависит от уровня кислорода в ткани: при высокой концентрации она практически не меняется, а ниже порогового значения рост опухоли существенно замедляется.

Ключевые слова: рост опухолей, инвазия опухолей, пролиферативно-миграционная дихотомия

Mathematical model of tumor growth with migration and proliferation dichotomy

A. V. Kolobov¹, A. A. Anashkina², V. V. Gubernov¹, A. A. Polezhaev¹

¹ Lebedev Physical Institute, Leninskiy av. 53, Moscow, GSP-1, 119991, Russia

² Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Vavilov str. 32, Moscow 119991, Russia

Abstract. — Mathematical model of infiltrative tumour growth taking into account transitions between two possible states of malignant cell is investigated. These transitions are considered to depend on oxygen level in a threshold manner: high oxygen concentration allows cell proliferation, while concentration below some critical value induces cell migration. Dependence of infiltrative tumour spreading rate on model parameters has been studied. It is demonstrated that if the level of tissue oxygenation is high, tumour spreading rate remains almost constant; otherwise the spreading rate decreases dramatically with oxygen depletion.

Key words: tumor growth, proliferation and migration dichotomy

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2009, vol. 1, no. 4, pp. 415–422 (Russian).

Введение

Исследование роста и прогрессии опухоли методами математического моделирования имеет более чем полувековую историю [3]. Так как смертность от злокачественных новообразований занимает одно из первых мест в развитых странах, то эти исследования носят не только теоретическое, но и важное практическое значение [4]. С момента своего появления математические модели в онкологии активно эволюционировали. Первоначально для описания роста опухоли использовались точечные экспоненциальные модели или уравнения с насыщением типа Ферхлюста. В настоящее же время в моделировании используются многомерные уравнения в частных производных, включающие не только кинетические члены рождения/гибели, но и различные члены переноса, а также влияние химической и механической гетерогенности ткани, в которой происходит рост опухоли [1, 5].

Необходимо подчеркнуть, что в зависимости от локализации и типа опухоль обладает различными свойствами, а значит и различной пространственно-временной динамикой роста. Например, солидные опухоли растут в ткани как компактный объект, практически полностью вытесняя или убивая нормальные клетки организма. При этом клетки этого типа опухоли обладают низкой собственной подвижностью, а рост происходит за счет возникновения конвективных потоков при делении в плотной несжимаемой среде (ткани). При математическом моделировании опухолей этого типа обычно для описания плотностей клеток (трансформированных и нормальных) используют уравнения гиперболического и эллиптического типов [9, 10].

В то же время опухоли инвазивного типа, например глиомы, характеризуются большой площадью поражения ткани и малой относительной плотностью злокачественных клеток. Хорошо известно, что клетки глиом обладают высокой собственной подвижностью, так что распространение инвазивных опухолей происходит не за счет конвективных потоков в ткани, а из-за случайного или направленного блуждания ее отдельных клеток. Обычно для описания распределения клеток опухоли инвазивного типа используют уравнения параболического типа, чаще всего хорошо известное уравнение Фишера [2, 11]. Такой подход хорошо описывает постоянную скорость распространения опухоли в ткани, наблюдаемую в эксперименте. Однако, в отличие от химических систем, в которых время реакции пренебрежимо мало по сравнению со временем случайного блуждания, деление клетки — процесс длительный, занимающий часы, а для многих типов опухолей и десятки часов, а для начала пролиферации клетке необходимо еще и прикрепиться к матриксу или другой клетке [8]. Все это свидетельствует о том, что в популяции активных опухолевых клеток существенная их доля неподвижна на протяжении достаточно долгого времени. В этом случае простое использование уравнений типа Колмогорова–Петровского–Пискунова (КПП) или Фишера для описания пространственной динамики инвазивной опухоли может давать неверный результат.

В последние годы появились работы, в которых исследуется инвазия опухоли в ткань с учетом пролиферативно-миграционной дихотомии ее клеток [7]. В англоязычной литературе это же явление иногда называют «go or grow conception» [6]. В предлагаемой работе исследована зависимость скорости распространения инвазивной опухоли от параметров математической модели, учитывающей дихотомию подвижности и пролиферации злокачественной клетки.

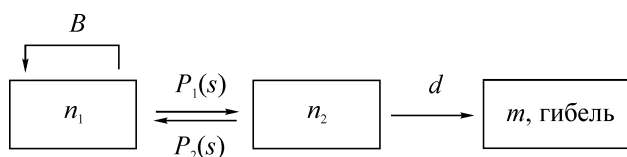


Рис. 1. Блок-схема возможных состояний опухолевой клетки

Модель

При разработке модели мы предполагали, что в случае избытка питательных веществ злокачественная клетка неограниченно делится.

Когда концентрация критического метаболита (кислород либо глюкоза) падает ниже критического значения S_1 , опухолевая клетка начинает двигаться в ткани в поисках областей с достаточно высоким уровнем питательных веществ S_2 , необходимых для пролиферации, если же ей не удастся это сделать за определенное время, то она гибнет. Питательные вещества потребляются как мигрирующими, так и пролиферирующими клетками, однако очевидно, что последним необходимо значительно больше материала для деления. Приток метаболитов определяется их диффузией от удаленных источников (сосудов) в предположении, что кровеносная сеть вокруг опухоли уже частично или полностью разрушена. Обобщив все вышперечисленное, можно написать следующую систему уравнений в частных производных для плотностей активных опухолевых клеток n_1, n_2 и критического метаболита S :

$$\begin{cases} \frac{\partial n_1}{\partial t} = Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2, \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} = P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - dn_2 + D_n \Delta n_2, \\ \frac{\partial m}{\partial t} = dn_2, \\ \frac{\partial S}{\partial t} = -q \frac{S}{S+S^*} (Kn_1 + n_2) + D_S \Delta S, \end{cases} \quad (1)$$

где B, d — скорости деления и гибели клеток опухоли соответственно, а D_n — их подвижность. Так как в работе рассматривается высоко инвазивная опухоль, то нет необходимости следить за плотностью мертвых клеток, так как предполагается, что суммарная доля злокачественных клеток в ткани невелика. Параметр K определяет различие в интенсивности потребления питательного вещества мигрирующими и делящимися клетками. Важнейшее значение для данной модели имеет вид функций, определяющих переход из делящегося состояния в мигрирующее — $P_1(S)$ и обратно — $P_2(S)$. В данной работе для них были использованы ступенчатые функции с равной амплитудой $k_1 = k_2 = k$, причем критические концентрации, при которых происходят переходы, были взяты одинаковыми $S_1 = S_2 = S_{cr}$:

$$P_1(S) = k \cdot B \frac{(1 - \text{th}(\varepsilon(S - S_{cr})))}{2},$$

$$P_2(S) = k \cdot B \frac{(1 - \text{th}(\varepsilon(S_{cr} - S)))}{2}.$$

Система (1) решалась в одномерной ограниченной области, причем левая граница в силу симметрии рассматривалась непроницаемой, а на правой границе задавались нулевые значения плотностей опухолевых клеток, и постоянное значение концентрации кислорода:

$$\left. \frac{\partial n_1}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial n_2}{\partial r} \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial S}{\partial r} \right|_{r=0} = n_1|_{r=R} = n_2|_{r=R} = 0, S|_{r=R} = S_{ext} = 1.$$

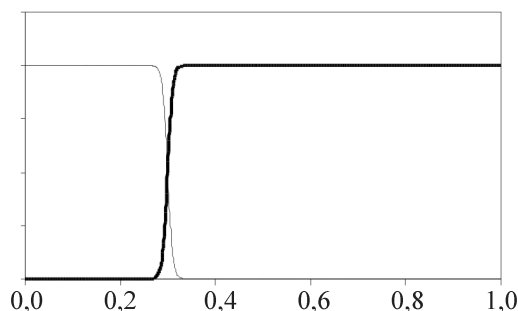


Рис. 2. Зависимость интенсивностей перехода клеток опухоли из пролиферирующего в мигрирующее состояние P_1 (тонкая линия) и обратно P_2 (толстая линия) при $S_{cr} = 0,3 S_{ext}$

Предполагалось, что в начальный момент времени пространственно однородная смесь, состоящая из активных клеток обеих популяций, занимала малый объем радиусом $R_0 \ll R$ на левой границе области моделирования. В дальнейшем происходил рост опухоли в направлении источника питательных веществ, находящегося на правой границе (модельное представление кровеносного сосуда).

Результаты

Система (1) была обезразмерена, а затем решалась численно, при этом был использован метод расщепления по физическим процессам. Все кинетические уравнения решались методом Рунге–Кутты четвертого порядка, а для уравнений переноса была использована схема Кранка–Никольсона. Параметры модели не были привязаны к определенному типу опухоли, однако выбирались близкими к физиологически обоснованным значениям, взятым из литературных данных. На рис. 3 представлена пространственная структура опухоли, полученная при численном решении системы (1) для стандартного набора параметров модели. Хорошо видно, что за исключением узкой области, где первоначально помещались злокачественные клетки ($x = 200$), опухоль занимает только несколько процентов объема ткани. Максимальная плотность клеток всех типов, опухолевых и нормальных, в ткани бралась равной единице. При этом делящиеся и мигрирующие клетки располагаются на границе опухоли, и их пространственные распределения практически совпадают.

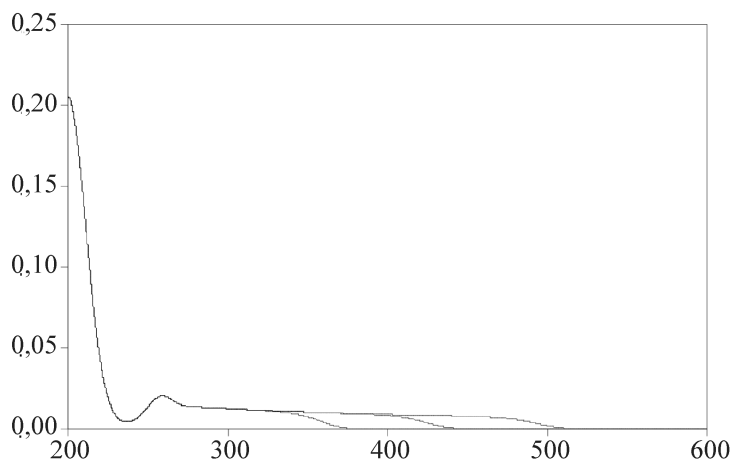


Рис. 3. Пространственное распределение суммарной плотности опухолевых клеток ' $n_1 + n_2 + m$ ' при стандартном наборе параметров в различные моменты времени: $t = 10, 15, 20$ дней

Такое распределение, скорее всего, обусловлено тем, что критические концентрации кислорода, определяющие переход из состояния деления в миграцию и обратно, были взяты равными. Более подробно этот вопрос будет исследован в дальнейшем.

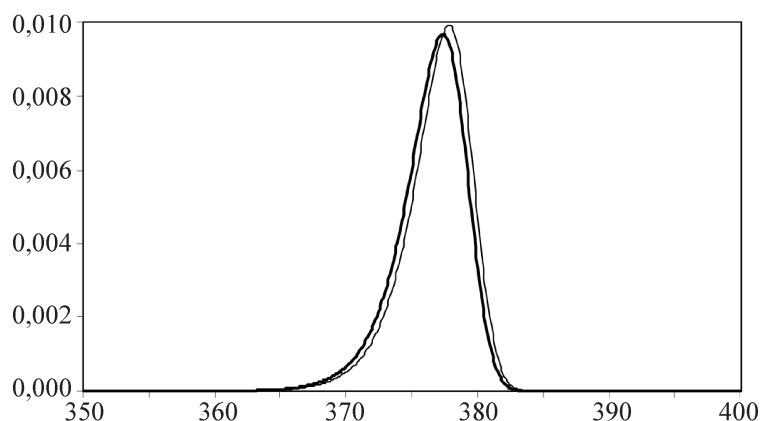


Рис. 4. Пространственное распределение плотности делящихся (толстая линия) и мигрирующих (тонкая линия) клеток опухоли на 10 день роста

Основной целью данного исследования, как было заявлено во введении, является изучение зависимости скорости роста/распространения инвазивной опухоли в зависимости от параметров модели. В первую очередь была рассмотрена зависимость скорости от клеточных параметров, таких как скорость деления — B , скорость гибели при дезоксигенации — d . Результаты этих исследований представлены на рис. 5. Как видно из представленного рисунка, скорость распространения инвазивной опухоли падает с увеличением скорости гибели ее клеток в областях с нехваткой кислорода. Согласно расчетам, скорость роста опухоли увеличивается пропорционально скорости деления ее клеток, приблизительно в степени три четвертых ($c \sim B^{3/4}$). Эта оценка существенно отличается от аналогичной зависимости для уравнений КПП или Фишера, для которых, как хорошо известно, зависимость скорости распространения волны клеток от скорости их деления носит корневой характер ($c \sim B^{1/2}$).

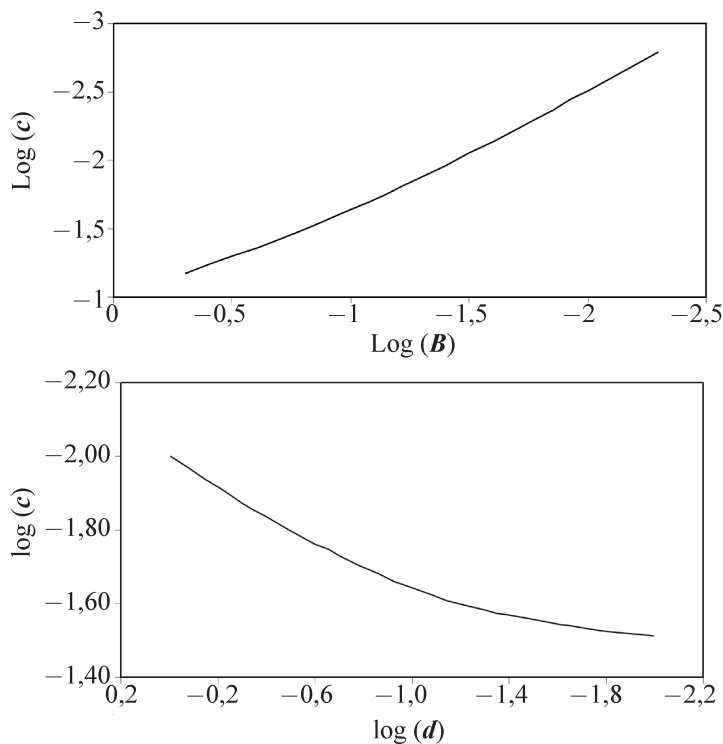


Рис. 5. Зависимость скорости роста инвазивной опухоли c от скорости деления B и гибели ее клеток d , представленные в логарифмическом масштабе

В то же время расчеты показали, что в модели, учитывающей миграционно-пролиферативную дихотомию клеток, скорость роста опухоли пропорциональна квадратному корню скорости миграции $c \sim D_n^{1/2}$. Этот результат полностью аналогичен зависимости скорости распространения волны клеток от их подвижности в моделях, основанных на уравнениях Фишера. Таким образом, было показано, что зависимость скорости роста инвазивной опухоли в модели с дихотомией подвижности и пролиферации от внутриклеточных параметров имеет более сложный характер, чем в уравнении Фишера.

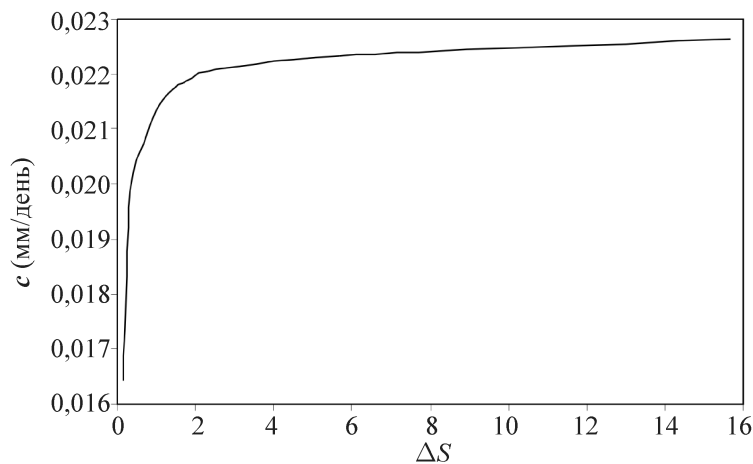


Рис. 6. Зависимость скорости распространения опухоли от уровня кислорода в ткани

На следующем этапе исследования была изучена зависимость скорости распространения опухоли от концентрации кислорода на границе исследуемой области S_{ext} . Так как важным является не само значение концентрации на границе S_{ext} , а ее соотношение с критическим уровнем, необходимым для переходов S_{cr} , то для удобства был введен следующий безразмерный параметр:

$$\Delta S = \frac{S_{ext} - S_{cr}}{S_{cr}}.$$

С технической точки зрения при моделировании не важно, какую из двух вышеупомянутых концентраций кислорода нужно варьировать, чтобы изменять параметр ΔS . Однако, если забыть о математическом формализме и вернуться к реальной медико-биологической задаче, очевидно, что изменять уровень критического метаболита в среде (ткани) намного проще, чем изменять, если это вообще возможно, параметр S_{cr} , который определяется внутриклеточными процессами.

Как видно из рис. 6, зависимость скорости распространения инвазивной опухоли от концентрации кислорода в ткани носит пороговый характер. При высокой концентрации скорость меняется слабо, когда же уровень кислорода в среде начинает превышать критическое значение, определяющее переход из пролиферирующего состояния в подвижное, приблизительно в 2–3 раза, скорость роста опухоли начинает быстро убывать.

Заключение

В представленной работе была исследована математическая модель роста инвазивной опухоли с учетом пролиферативно-миграционной дихотомии ее клеток. Несмотря на использование уравнений параболического типа, рассмотренная модель существенно отличается от стандартных моделей на базе уравнений КПП или Фишера. Представленная модель не только рассматривает

основные клеточные процессы, но и учитывает их временную и/или пространственную согласованность. В частности, в модели предполагается, что переходы из пролиферативного в подвижное состояние и обратно зависят от концентрации критического метаболита, в качестве которого был выбран кислород. Такое предположение может быть объяснено из энергетических соображений. Для деления необходимо выполнить целый ряд последовательных действий, на каждое из которых необходимо затратить определенную энергию, а, как известно, аэробное разложение глюкозы дает во много раз больше АТФ по сравнению с гликолизом. В то же время переходы из делющегося состояния в мигрирующее и обратно могут определяться и другими факторами. В частности, в работе Федотова и Ионина [7] считается, что клетки начинают делиться или мигрировать случайным образом.

По сравнению с уравнением Фишера, представленная модель содержит существенно большее количество параметров. Однако большинство из них может быть установлено из экспериментов с клеточными культурами. В то же время модель с учетом пролиферативно-миграционной дихотомии обладает большим предсказательным потенциалом, например, для исследования эффективности антиангиогенной противоопухолевой терапии. Как известно, основной целью антиангиогенной терапии является снижение уровня кислорода в ткани, что по идее должно привести к остановке или, по крайней мере, замедлению деления злокачественных клеток. Однако результаты, полученные в данной работе, показывают, что если уровень кислорода в ткани не станет меньше некоторого критического значения, то замедление роста инвазивной опухоли не произойдет (пороговый эффект). Исследование модели роста опухоли, учитывающей дихотомию подвижности и пролиферации ее клеток, только начато. Большой интерес представляет случай, когда пороговые концентрации кислорода, определяющие переходы из состояния деления в мигрирующее состояние и обратно, различны.

Работа была выполнена при поддержке грантов РФФИ 08-01-00131, 08-02-00806, 08-02-00682 и гранта Фонда поддержки отечественной науки «Молодые доктора и кандидаты наук».

Список литературы

1. Астанин С. А., Колобов А. В., Лобанов А. И., Пименова Т. П., Полежаев А. А., Соляник Г. И. Влияние пространственной гетерогенности среды на рост и инвазию опухоли. Анализ методами математического моделирования // Медицина в зеркале информатики. М.: Наука, 2008. С. 188–223.
2. Колобов А. В., Губернов В. В., Полежаев А. А. Волны фишерского типа в модели роста инвазивной опухоли // Математическое моделирование. 2007. Т. 19, № 6. С. 31–42.
3. Araujo R. P., McElwain D. L. S. A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling // Bulletin of Mathematical Biology. 2004. Vol. 66. P. 1039–1091.
4. Byrne H. M., King J. R., McElwain D. L. S., Preziosi L. A two-phase model of solid tumor growth // Appl. Math. Lett. 2003. Vol. 16. P. 567–573.
5. Chaplain M. A. J., Graziano L., Preziosi L. Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development // IMA J. Math. Appl. Med. Biol. 2003. Vol. 23. P. 197–229.
6. Corcoran A., Del Maestro R. F. Testing the «Go or Grow» hypothesis in human medulloblastoma cell lines in two and three dimensions // Neurosurgery. 2003. July. Vol. 53, № 1. P. 174–185.
7. Fedotov S., Iomin A. Migration and proliferation Dichotomy in Tumour-Cell Invasion // Physical Review Letters. 2007. Vol. 98. P. 118101.

8. *Giese A., Loo M. A., Tran N., Haskett D., Coons S. W., Berens M. E.* Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation // *International Journal of Cancer*. 1996. Vol. 67. P. 275–282.
9. *Kolobov A. V., Polezhaev A. A., Solyanyk G. I.* Stability of tumour shape in pre-angiogenic stage of growth depends on the migration capacity of cancer cells // *Mathematical Modelling & Computing in Biology and Medicine* / Ed. V. Capasso. Bologna: Progetto Leonardo, 2003. P. 603–609.
10. *Tao Y., Chen M.* An elliptic-hyperbolic free boundary problem modelling cancer therapy // *Non-linearity*. 2006. Vol. 19. P. 419–440.
11. *Swanson K. R., Bridge C., Murray J. D., Alvord E. C. Jr.* Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth // *Journal of the Neurological Sciences*. 2003. Vol. 216. P. 1–10.