

Modelos basados en agentes para la simulación de la evolución del glioblastoma en un modelo in vitro.

Raquel B. Arroyo-Vázquez¹, Manuel Doblaré¹, Marina Pérez-Aliacar¹, Jacobo Ayensa-Jiménez¹

¹ Tissue Microenvironment Lab (TME Lab)
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.
Tel. +34-976762707, e-mail: 814549@unizar.es

Resumen

En este trabajo se presenta el uso y las ventajas de los modelos basados en agentes (ABMs) como herramienta para validar hipótesis biológicas y entender procesos celulares fundamentales que permitan posteriormente simular sistemas más complejos. Mediante este tipo de modelos se estudiarán algunos procesos involucrados en la evolución del glioblastoma (GBM) tales como la formación de pseudoempalizadas y del núcleo necrótico. Los resultados obtenidos se han contrastado con datos experimentales y datos previos obtenidos con modelos continuos en este grupo.

Introducción

El GBM es el cancer cerebral más agresivo y maligno. Es muy invasivo, lo que se traduce en una media de supervivencia de 12-15 meses tras el diagnóstico [1].

Este tumor presenta dos principales características durante sus primeros estadios de evolución: la formación de pseudoempalizadas y de núcleos necróticos, las cuales están reguladas en gran medida por los cambios de oxígeno en su entorno [1].

Su mal pronóstico ha hecho que se inviertan múltiples recursos en su investigación, tanto en la búsqueda de una mejor comprensión de los factores que lo desencadenan, como en mejoras de su tratamiento. Pero la complejidad y heterogeneidad de este cáncer ha sido un obstáculo para el desarrollo de modelos que capturen totalmente su comportamiento.

En este sentido, los ABMs son de gran ayuda para el entendimiento y la validación de hipótesis biológicas, ya que, gracias a sus características, son capaces de capturar fenómenos emergentes y proveer una descripción biológica del sistema.

En este trabajo se han utilizado como herramientas base PhysiCell y BioFVM. PhysiCell es una librería de ABM sin malla, de código abierto y gratuito, programada en C++ [2].

BioFVM es también de código abierto, y resuelve sustratos de microambientes en tres dimensiones con métodos de volúmenes finitos. Tiene en cuenta la secreción y absorción celular y la difusión y decaimiento de sustancias bioquímicas en el interior del sustrato [4].

PhysiCell incluye en su librería modelos de cambios de volumen celular, flujo celular, ciclo y proliferación celular, apoptosis, necrosis, interacciones mecánicas y migración. Además, estos modelos se combinan con BioFVM para simular comportamientos en escalas moleculares, celulares y tisulares, de forma que cambios en el microambiente pueden modificar el fenotipo y el comportamiento celular [2].

Metodología

Para obtener un modelo sólido en agentes capaz de reproducir las tendencias observadas en el glioblastoma, primero se trató de recrear por separado los fenómenos biológicos que lo componen: migración, proliferación, mecánica, apoptosis y necrosis celular.

En este caso, el único estímulo utilizado ha sido el oxígeno. La distribución espacio-temporal de su concentración se modela con la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \cdot \nabla^2 \rho - \lambda \cdot \rho + \sum_i \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_i) [V_i S_i \cdot (\rho_i^* - \rho) - V_i U_i \cdot \rho - E_i]$$

Donde ρ es la concentración de oxígeno y ρ_i^* es la concentración de saturación máxima.

D y λ representan el coeficiente de difusión y el coeficiente de decaimiento, respectivamente; \mathbf{x} es el vector de posición y \mathbf{x}_i el vector de posición de cada célula i . V_i, S_i, U_i , son el volumen, secreción y coeficiente de consumo celular respectivamente; y , finalmente, E_i es un coeficiente de exportación neta de las células.

Una vez validado que lo simulado era acorde a los fenómenos que presentaba el GBM, se simuló la pseudoempalizada y el núcleo necrótico.

Por último, se validaron los resultados tanto con los datos experimentales que se tenían en este respecto, como con datos del modelo continuo desarrollado en este mismo grupo [1,3].

Resultados

En la Figura 1 se presentan algunos de los resultados obtenidos para el núcleo necrótico, comparándolos con las imágenes (Figura 2) que se observaron experimentalmente en los dispositivos microfluídicos.

Como se puede apreciar, se observan tendencias similares cualitativas entre la simulación del discreto y los resultados experimentales. Igualmente se obtuvo para la formación de la pseudoempalizada.

Conclusiones

Los modelos computacionales basados en agentes son una herramienta muy útil y valiosa.

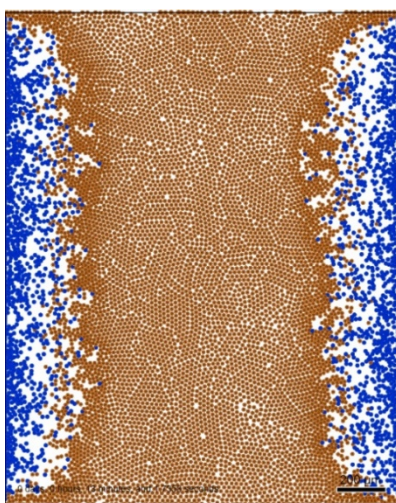


Figura 1. Simulación de núcleo necrótico de GBM con PhysiCell con 10000 agentes, para 3 días de experimento. Células vivas representadas en azul, las muertas en marrón

Permiten plantear nuevas hipótesis y modelos que describan los fenómenos observados en el cáncer, con costes muy bajos en comparación a los ensayos *in vitro* o *in vivo*.

Además, los ABMs poseen ventajas respecto a los modelos continuos, como parámetros con interpretación física más directa y una mayor capacidad para generar con elementos muy sencillos fenómenos complejos.

REFERENCIAS

- [1]. AYUSO, Jose M., et al. Glioblastoma on a microfluidic chip: Generating pseudopalisades and enhancing aggressiveness through blood vessel obstruction events. *Neuro-oncology*, 2017, vol. 19, no 4, p. 503-513.
- [2]. GHAFARIZADEH A, et al. PhysiCell: An open source physics-based cell simulator for 3-D multicellular systems. *PLoS Computational Biology*, 2018, vol 14.
- [3]. AYENSA-JIMÉNEZ, Jacobo, et al. Mathematical formulation and parametric analysis of in vitro cell models in microfluidic devices: application to different stages of glioblastoma evolution. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no 1, p. 1-21.
- [4]. GHAFARIZADEH A, Samuel H. Friedman, Paul Macklin, et al. BioFVM: an efficient, parallelized diffusive transport solver for 3-D biological simulations, *Bioinformatics*, Volume 32, Issue 8, 15 April 2016, Pages 1256–1258.

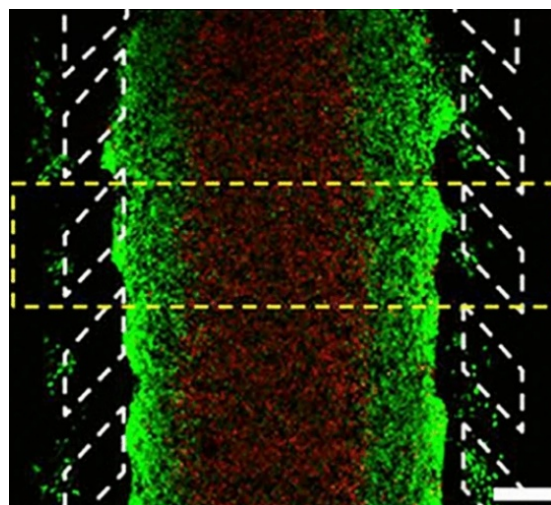


Figura 2. Resultados de núcleo necrótico de GBM *in vitro* para 3 días de experimento [1]. Las células vivas están representadas en verde y las muertas en rojo.