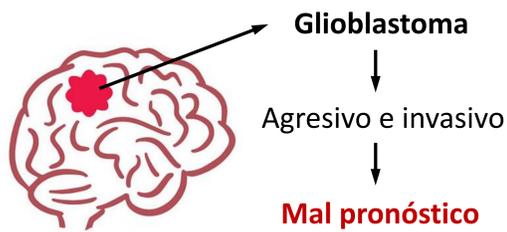


Modelos basados en agentes para la simulación de la evolución del glioblastoma en un modelo in vitro

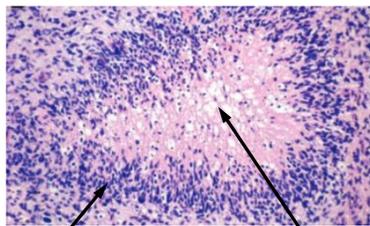
Raquel B. Arroyo-Vázquez¹, Manuel Doblaré¹, Marina Pérez-Aliacar¹, Jacobo Ayensa-Jiménez¹

¹Tissue Microenvironment Lab (TMElab) Mechanics, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza

Introducción



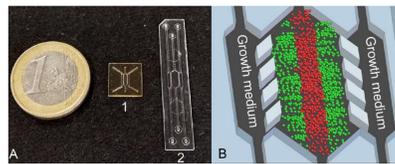
Durante sus primeros estadios de evolución presenta dos rasgos histológicos principales (regulados en gran medida por el O₂):



Pseudoempalizada Núcleo necrótico

Para mejorar la comprensión y los tratamientos de este cáncer se han desarrollado varios métodos de investigación:

- **Modelos in vitro:** Dispositivos microfluídicos



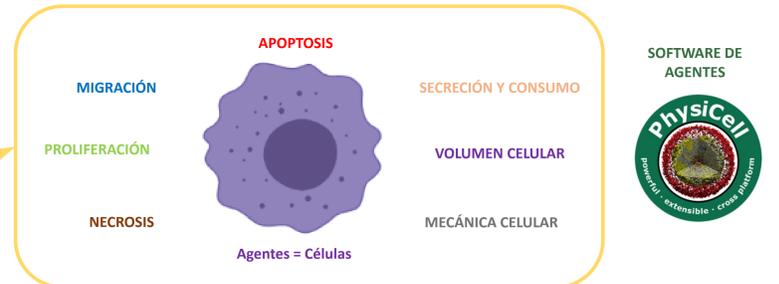
- **Modelos in silico:**

➤ **Modelos basados en agentes**

➤ Modelos continuos

Metodología

- **Objetivo:** modelar con agentes la evolución del glioblastoma.

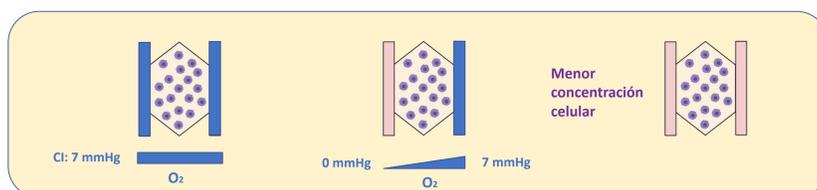


- Para el modelado de agentes se ha utilizado **PhysiCell**. Para la distribución de la concentración de los sustratos en el ambiente celular (en este caso concreto, el O₂) se ha utilizado **BioFVM**. La ecuación de difusión del O₂ es la siguiente:

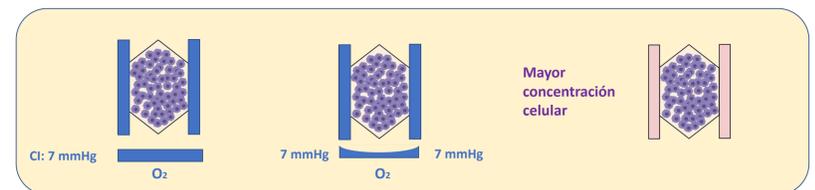
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \underbrace{D \circ \nabla^2 \rho}_{\text{DIFUSIÓN}} - \underbrace{\lambda \circ \rho}_{\text{DECAIMIENTO}} + \sum_i \delta(x - x_i) \left[\underbrace{V_i S_i \circ (\rho_i^* - \rho)}_{\text{SECRECIÓN Y CONSUMO CELULAR}} - \underbrace{V_i U_i \circ \rho}_{\text{SECRECIÓN Y CONSUMO CELULAR}} + E_i \right]$$

Resultados

Pseudoempalizada

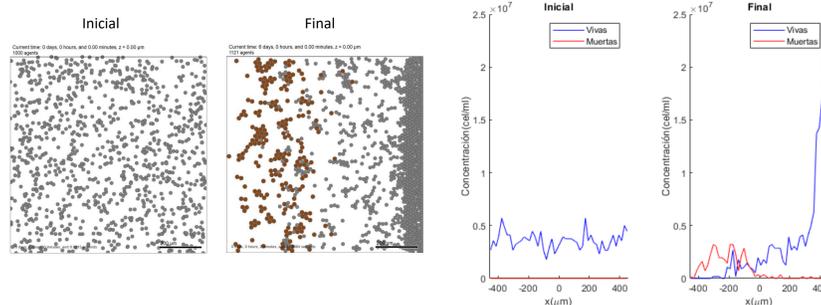


Núcleo necrótico



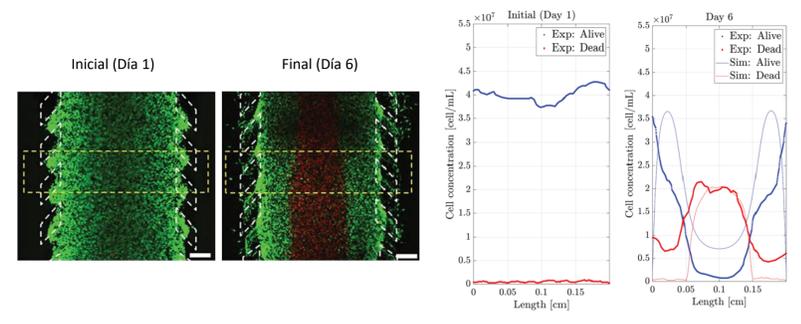
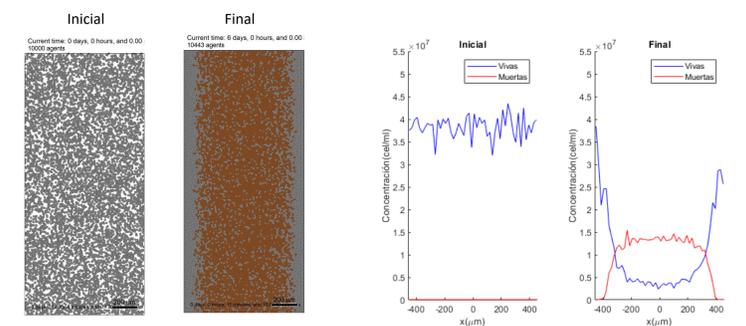
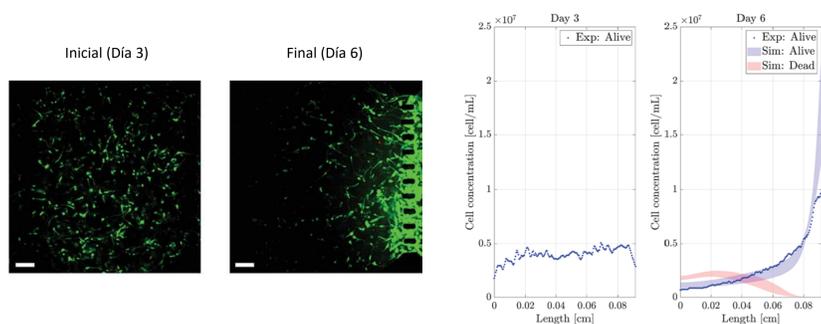
Modelo en agentes

- Célula tumoral viva
- Célula tumoral necrótica
- Célula tumoral apoptótica



Experimentales y modelo continuo

- Célula tumoral viva
- Célula tumoral muerta



Conclusiones

- ❖ Los **modelos** computacionales **basados en agentes** son una herramienta muy útil y valiosa para captar fenómenos de manera **cualitativa**.
- ❖ Permiten plantear nuevas **hipótesis** y modelos que describan los comportamientos observados en el **cáncer**.
- ❖ Tienen **costes muy bajos** en comparación a los ensayos **in vitro** o **in vivo**.
- ❖ 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

- ❖ BRAT, D.J., Castellano-Sanchez, A.A., Hunter, S.B., Pecot, M., Cohen, C., Hammond, E.H., Devi, S.N., Kaur, B., Van Meir, E.G., 2004. Pseudopalisades in Glioblastoma Are Hypoxic, Express Extracellular Matrix Proteases, and Are Formed by an Actively Migrating Cell Population. *Cancer Research* 64, 920–927. doi:10.1158/0008-5472.can-03-2073
- ❖ 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.
- ❖ GHAFARIZADEH A, et al. PhysiCell: An open source physics-based cell simulator for 3-D multicellular systems. *PLoS Computational Biology*, 2018, vol 14.
- ❖ 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.
- ❖ 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.