

VBL

Virtual Biophysics Lab

Edoardo Milotti
Trieste, 7 febbraio 2008

Scopo del progetto: *costruzione di un modello numerico del comportamento di cellule tumorali.*

Il calcolo esatto del comportamento delle cellule è attualmente impossibile:

- non è possibile simulare il comportamento di almeno 10^6 cellule per tempi equivalenti di alcuni mesi
- non ci sono dati sufficienti per descrivere in modo completo tutti i processi cellulari

Soluzione adottata:

- inclusione gerarchica dei processi biologici
- approssimazioni fenomenologiche di molti processi
- utilizzazione di modelli “ragionevoli” laddove mancano dati sperimentali
- biomeccanica ridotta al minimo (cellule sferiche)

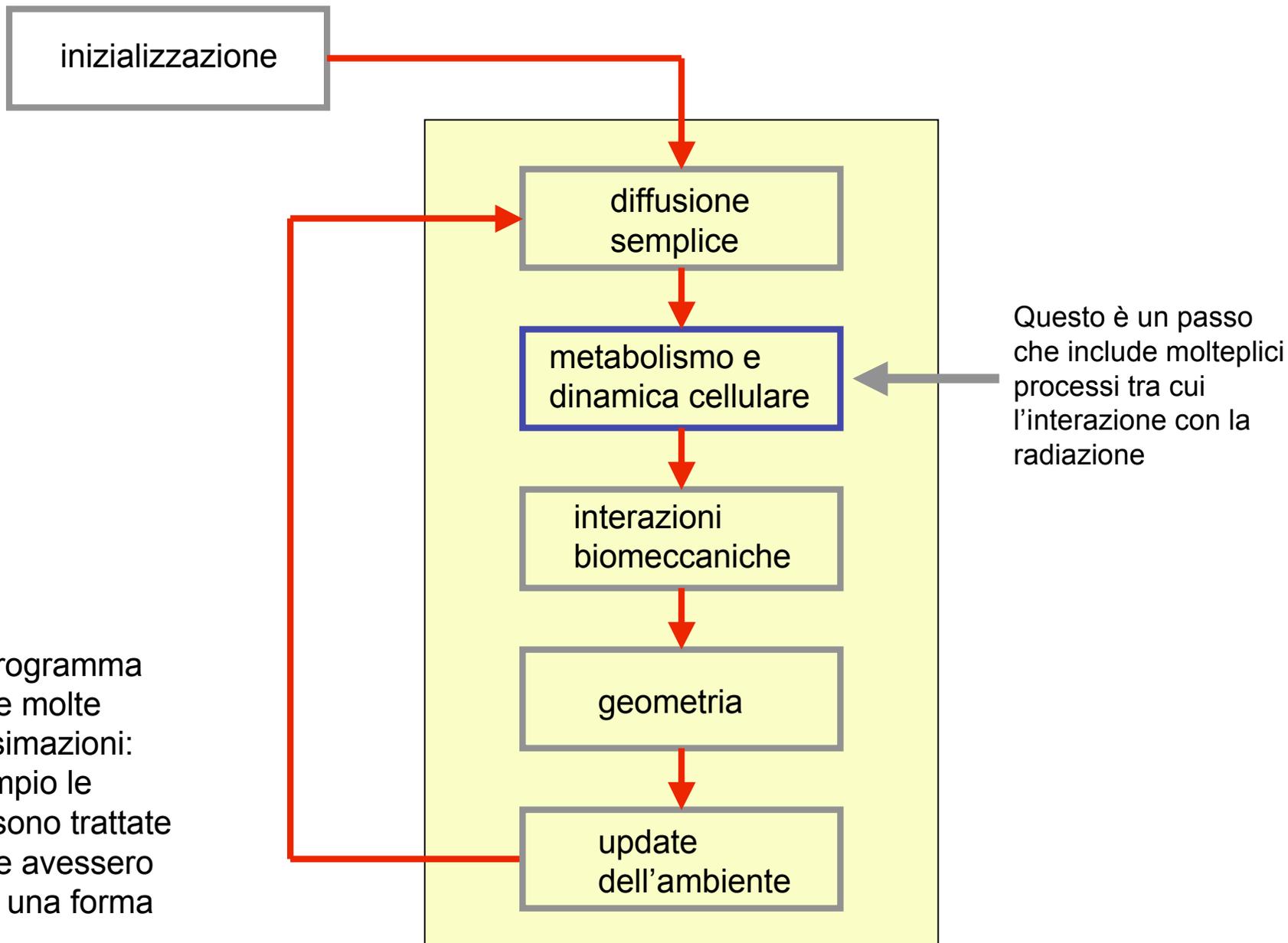
Tipologie attuali di simulazione:

1) cellule disperse (come cellule leucemiche o come le cellule in un pozzetto di coltura);

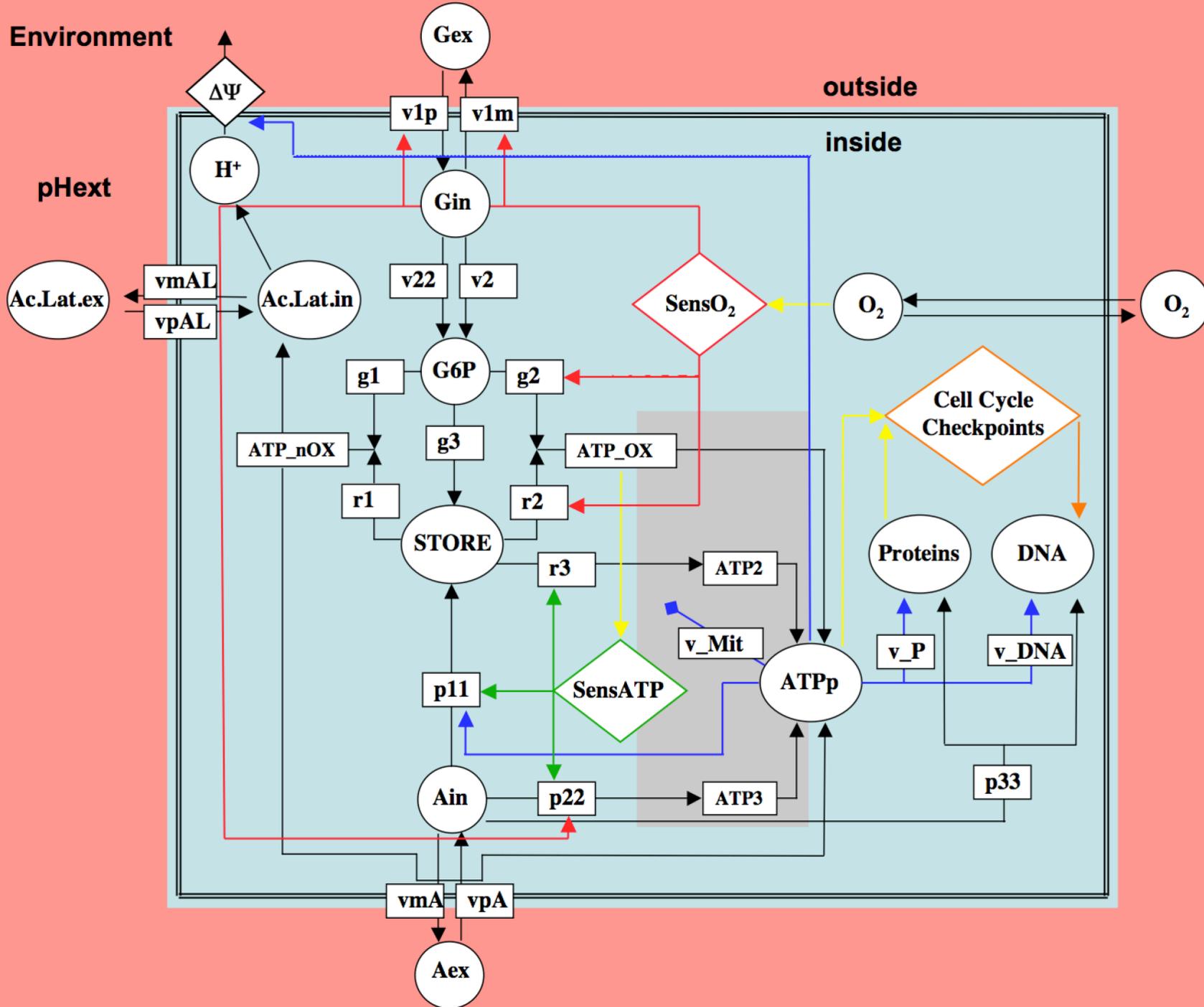
2) cellule in bioreattore (in questo modo è possibile studiare stati di equilibrio dinamico delle popolazioni cellulari);

3) cellule aggregate in uno sferoide (modello di tumore solido senza vascolarizzazione).

Struttura del programma di simulazione

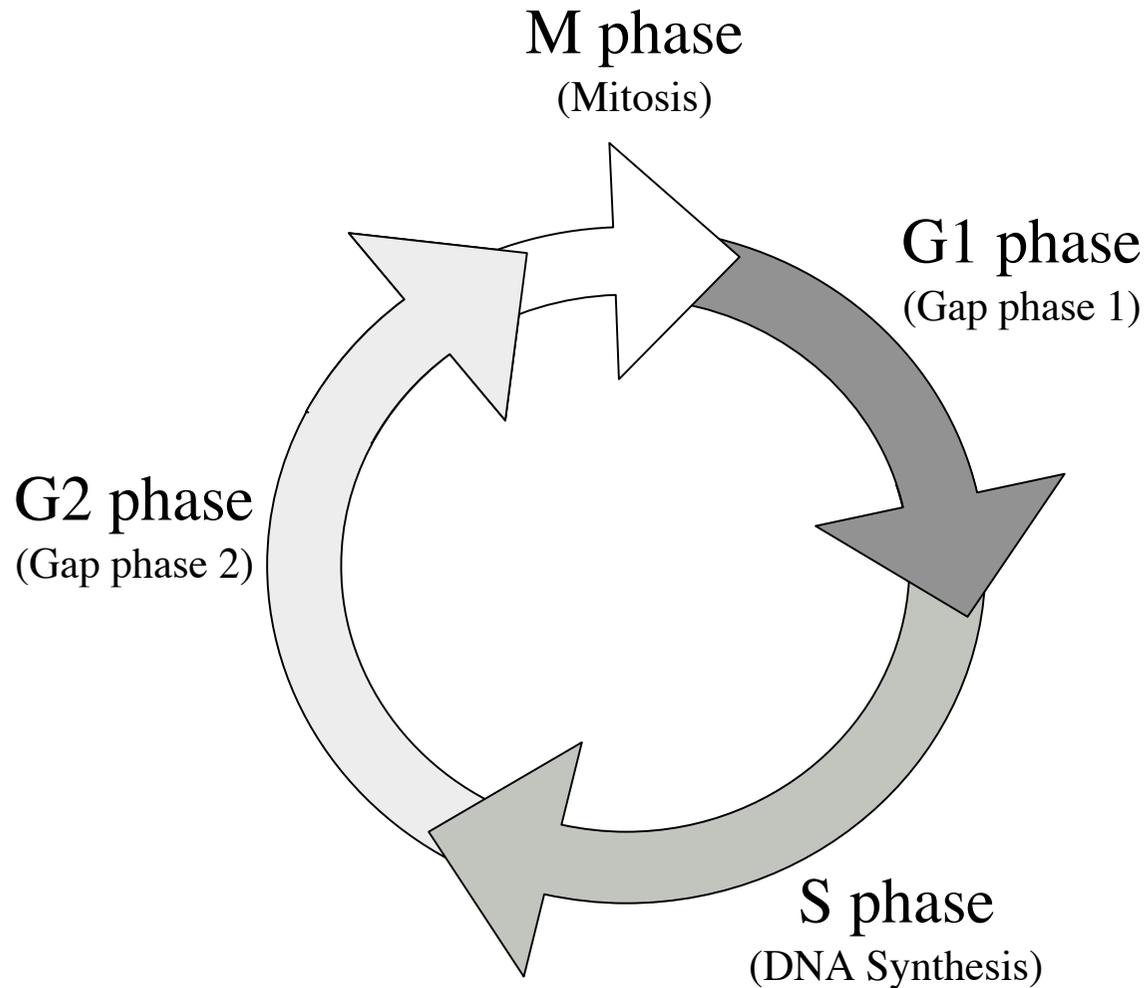


NB: il programma contiene molte approssimazioni: ad esempio le cellule sono trattate come se avessero sempre una forma sferica



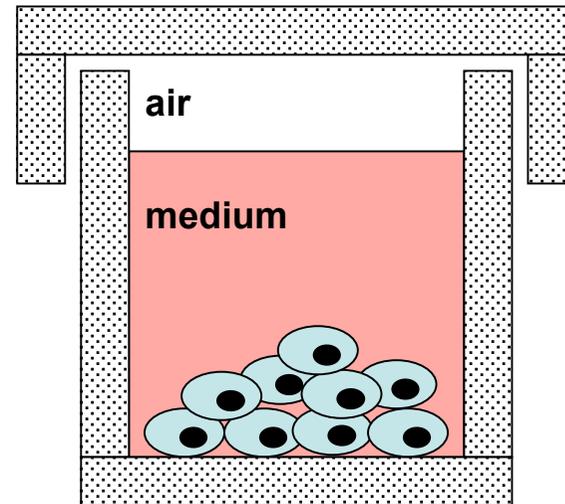
Il modello numerico descrive anche l'avanzamento di ciascuna cellula nel suo ciclo cellulare

(per ulteriori dettagli → Chignola, Del Fabbro, Dalla Pellegrina and Milotti, Phys. Biol. **4** (2007) 114)

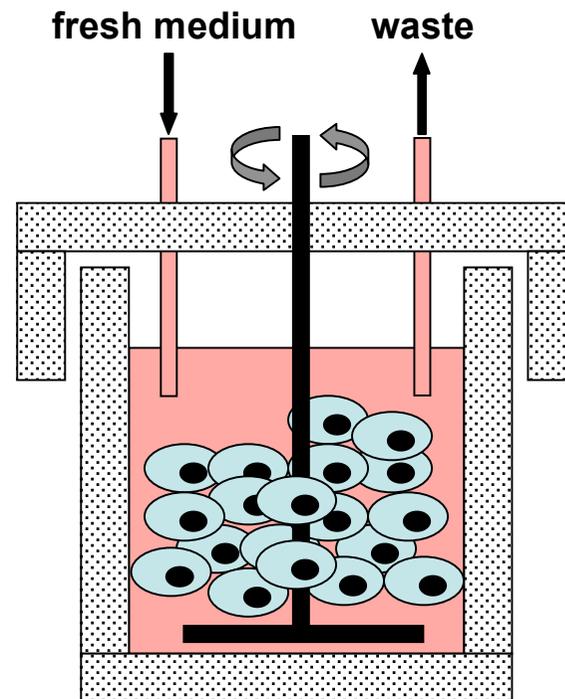


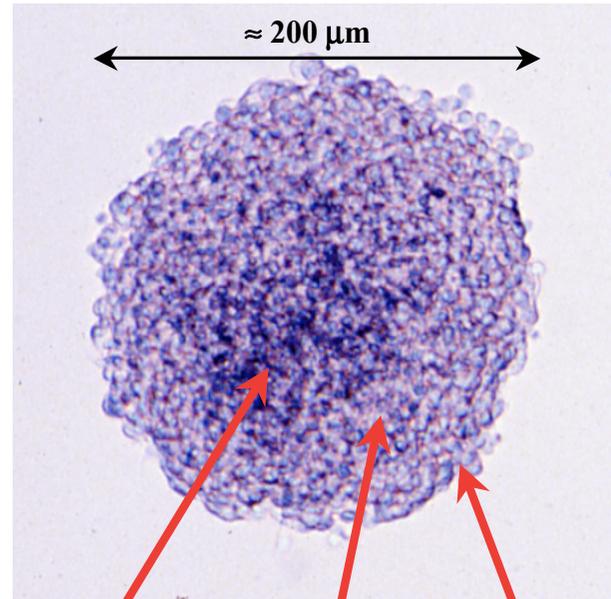
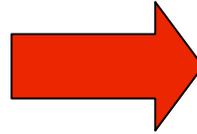
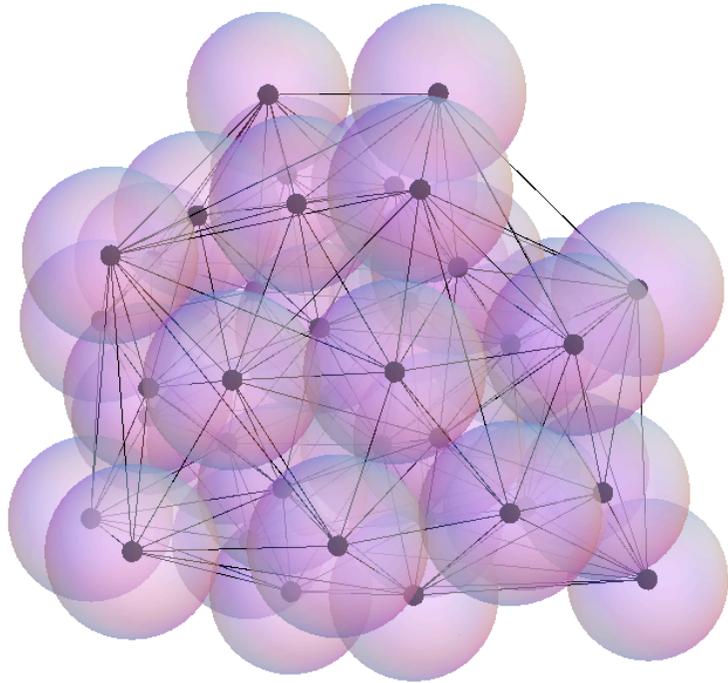
Tipologie di ambienti

ambiente chiuso



bioreattore



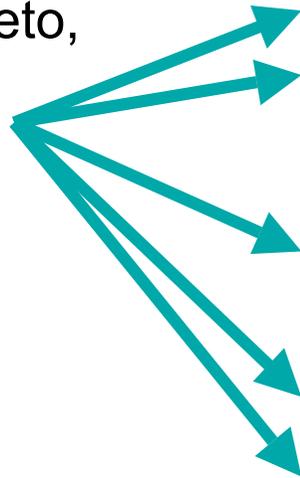


Necrotic core

Quiescent cells

Proliferating cells

quando sarà completo,
il simulatore potrà
aiutare a chiarire
queste dinamiche

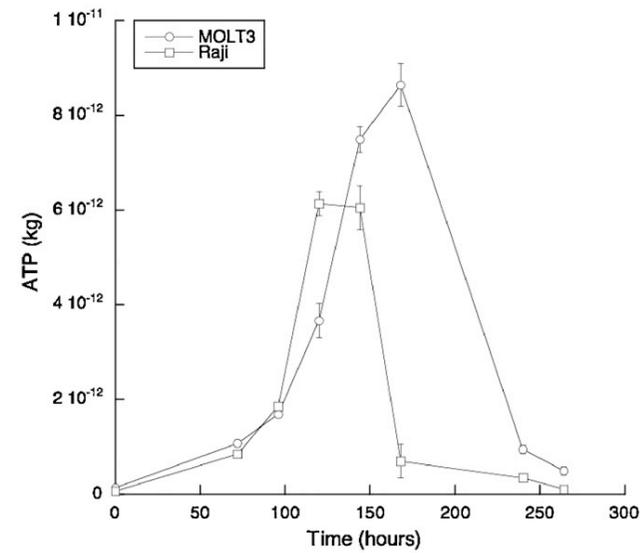
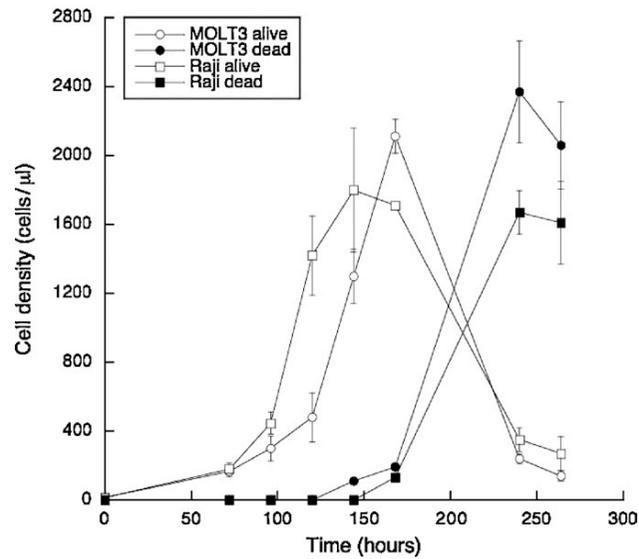
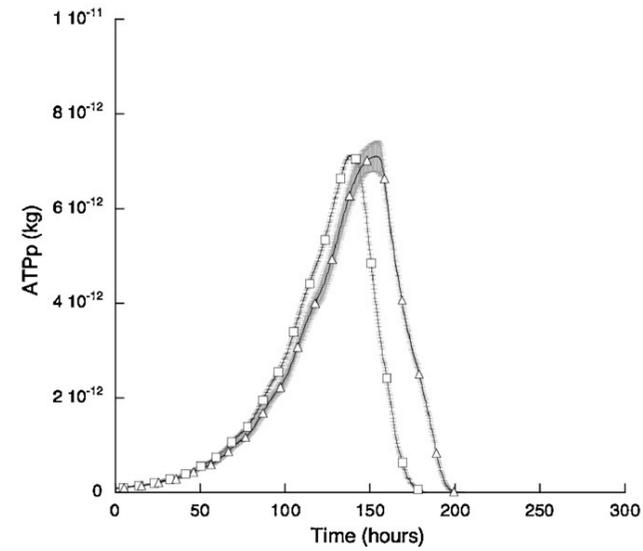
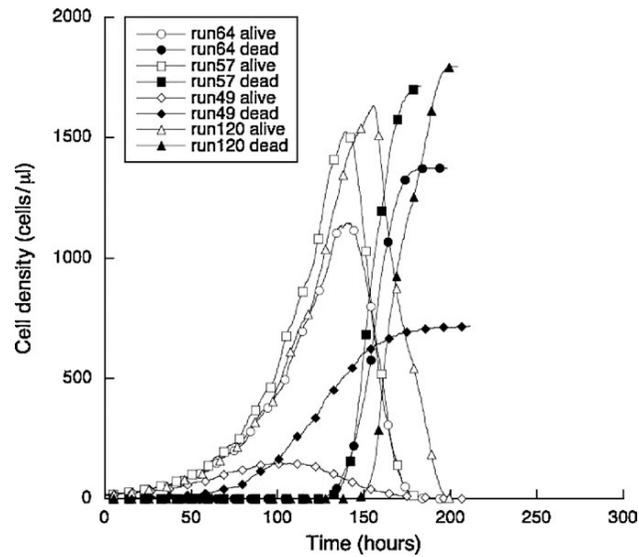


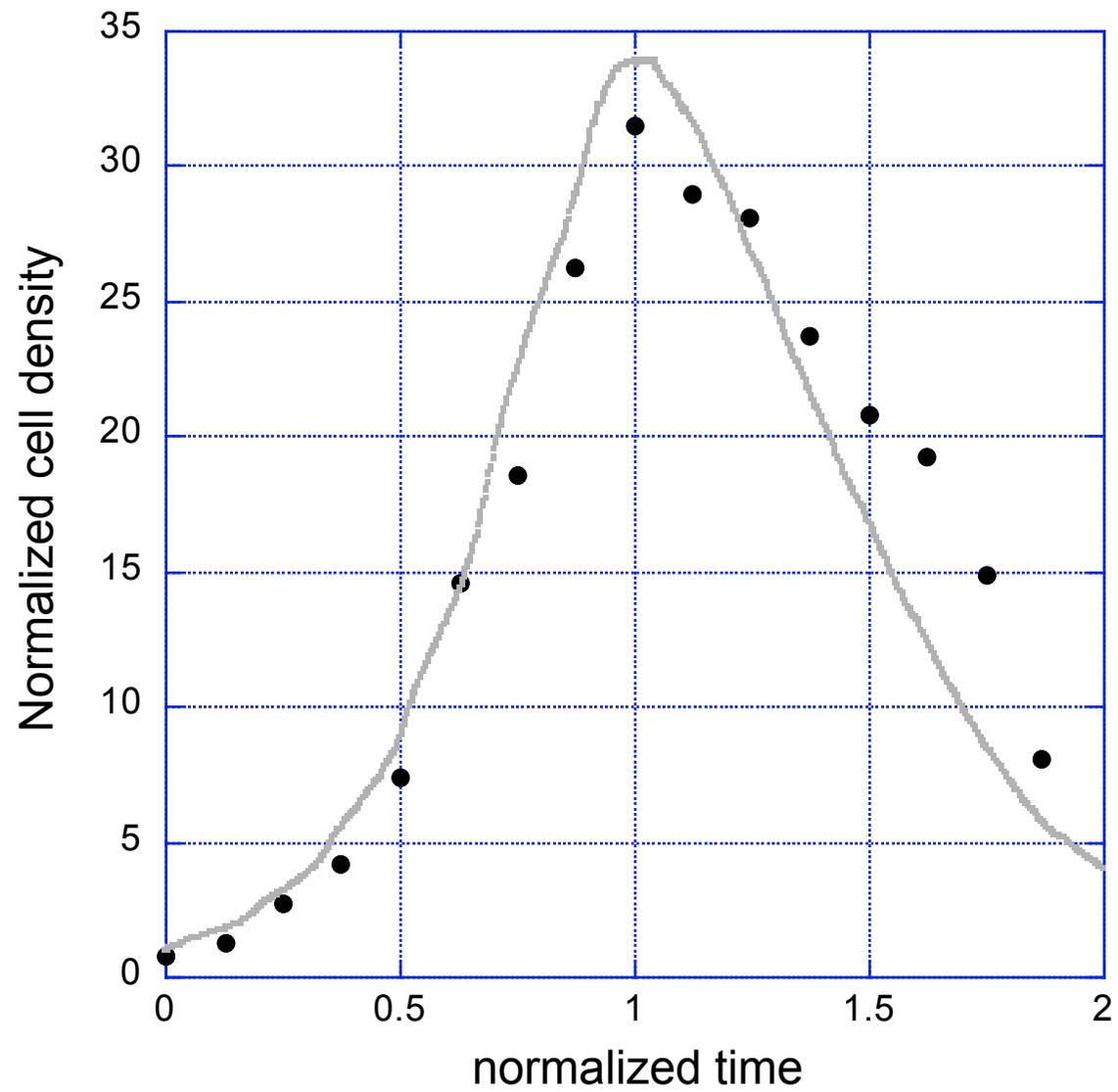
Spheroids display:

- **proliferation gradient**
- **gradient of nutrients, oxygen, pH**
- production of intercellular matrix
- expression of adhesion molecules
- **expression of specific genes**
- development of resistance to drugs
- **hypoxia and radiation resistance**
- **Gompertzian growth kinetics**

$$V(t) = V_0 \exp(-Ae^{-bt}) = V_0 \exp(-e^{a-bt})$$

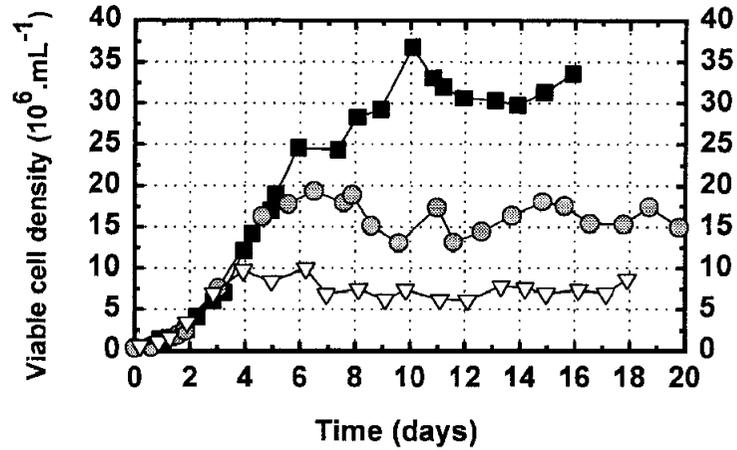
Crescita di cellule in ambiente chiuso (pozzetto di coltura)





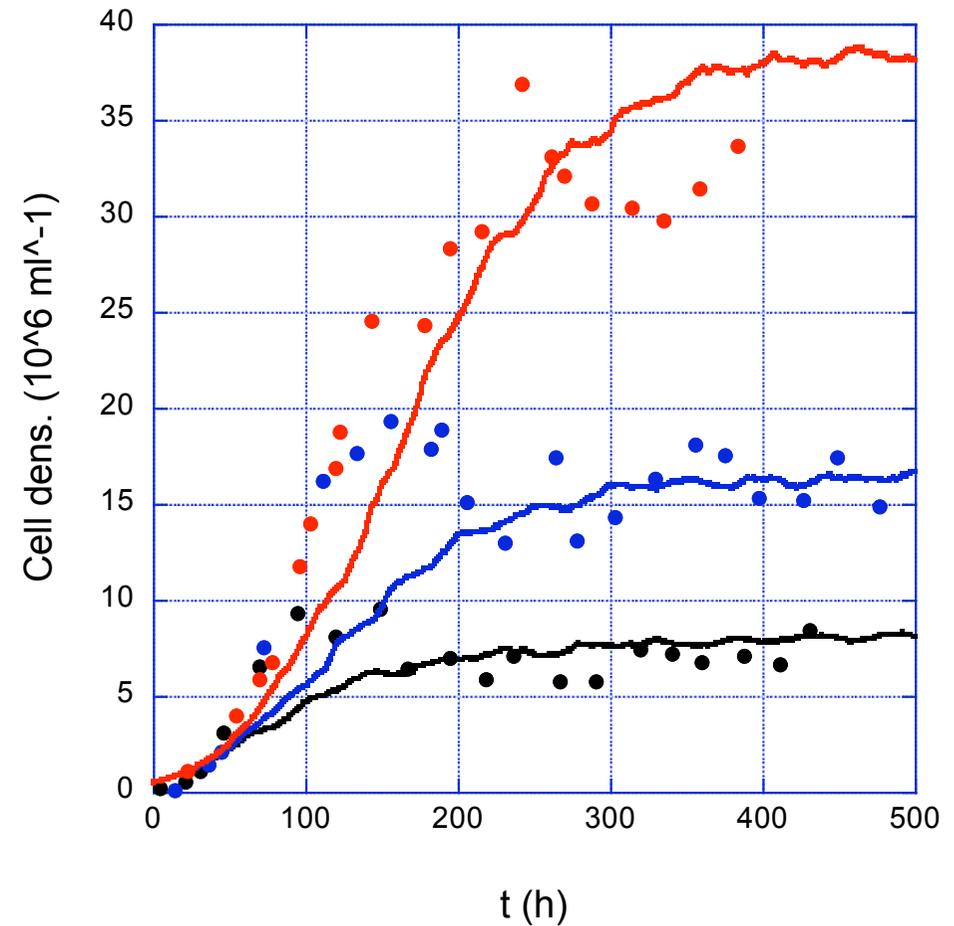
confronto con dati tratti da Tracqui et al., Cell Prolif. 38 (2005) 119

Crescita di cellule in bioreattore



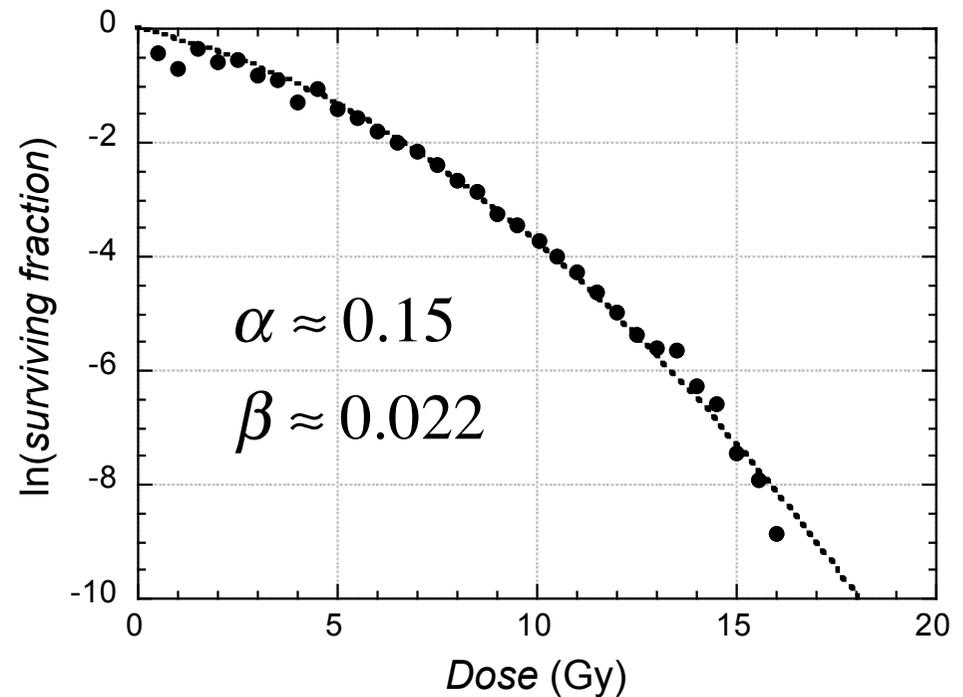
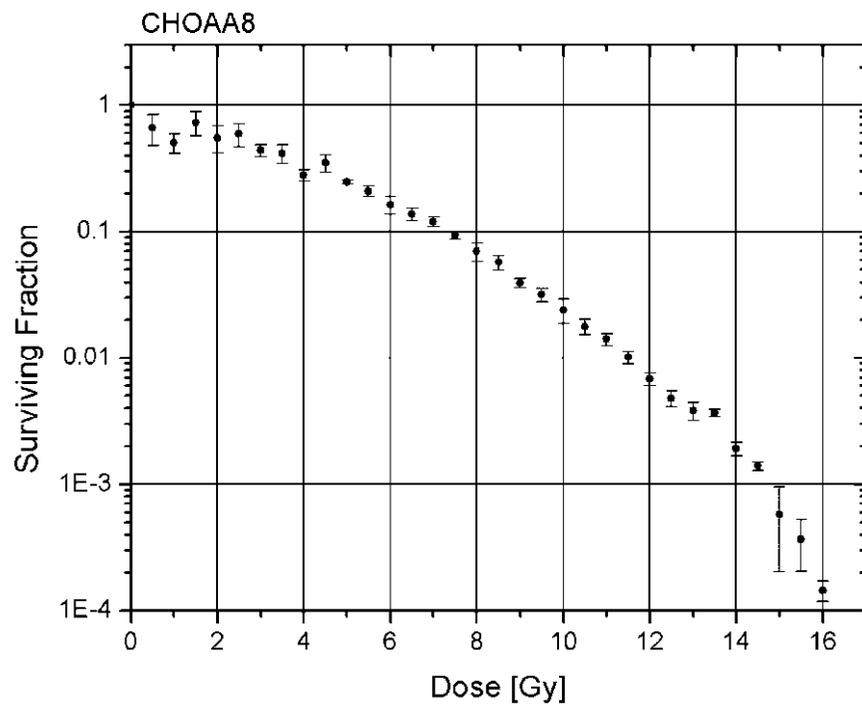
da Mercille et al. Biotech. Bioeng. **67** (2000) 436

la modellizzazione del comportamento in bioreattore richiede l'introduzione del danno endogeno



Interazione con la radiazione: la legge lineare-quadratica

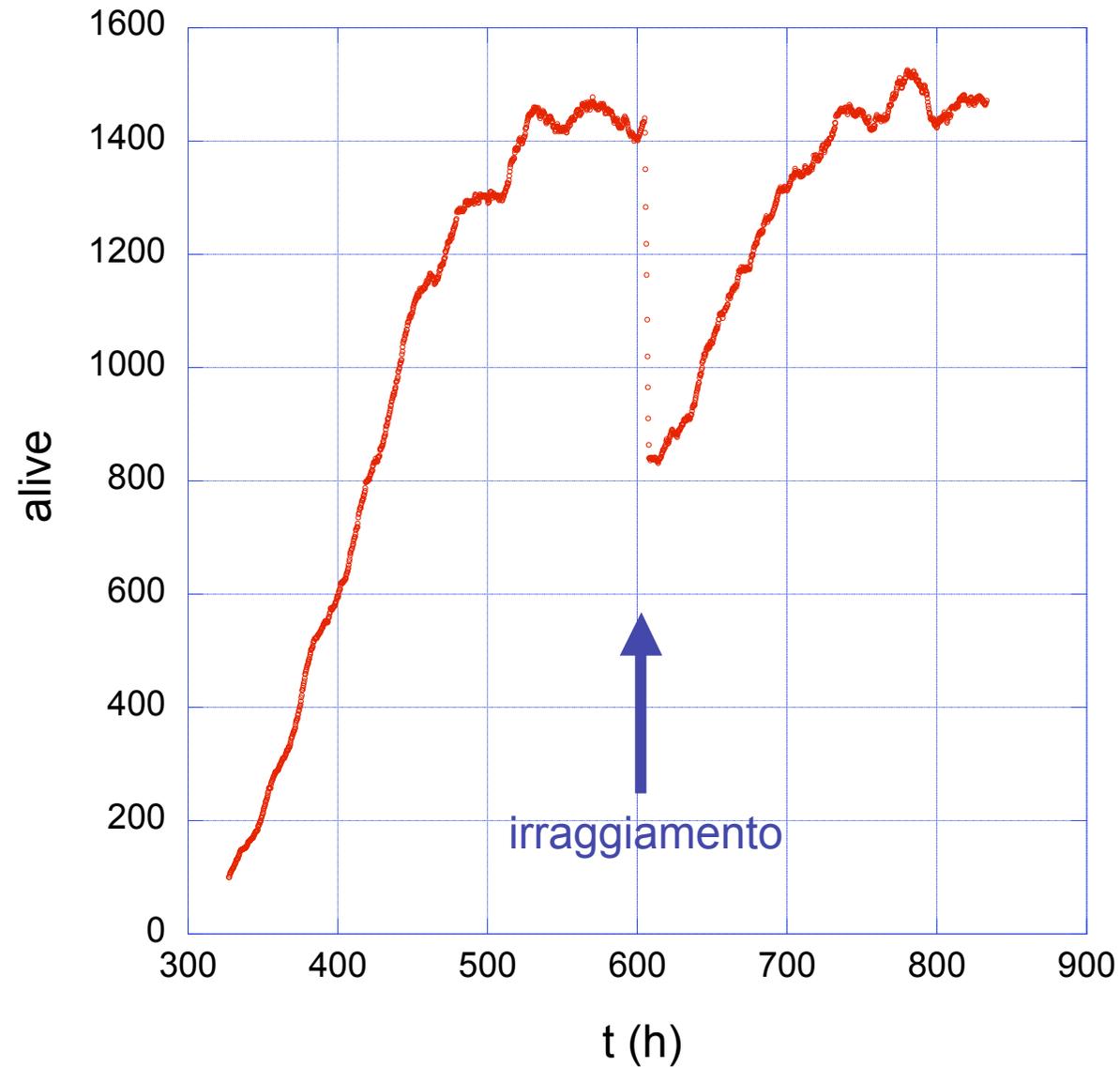
$$p(D) \approx \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$



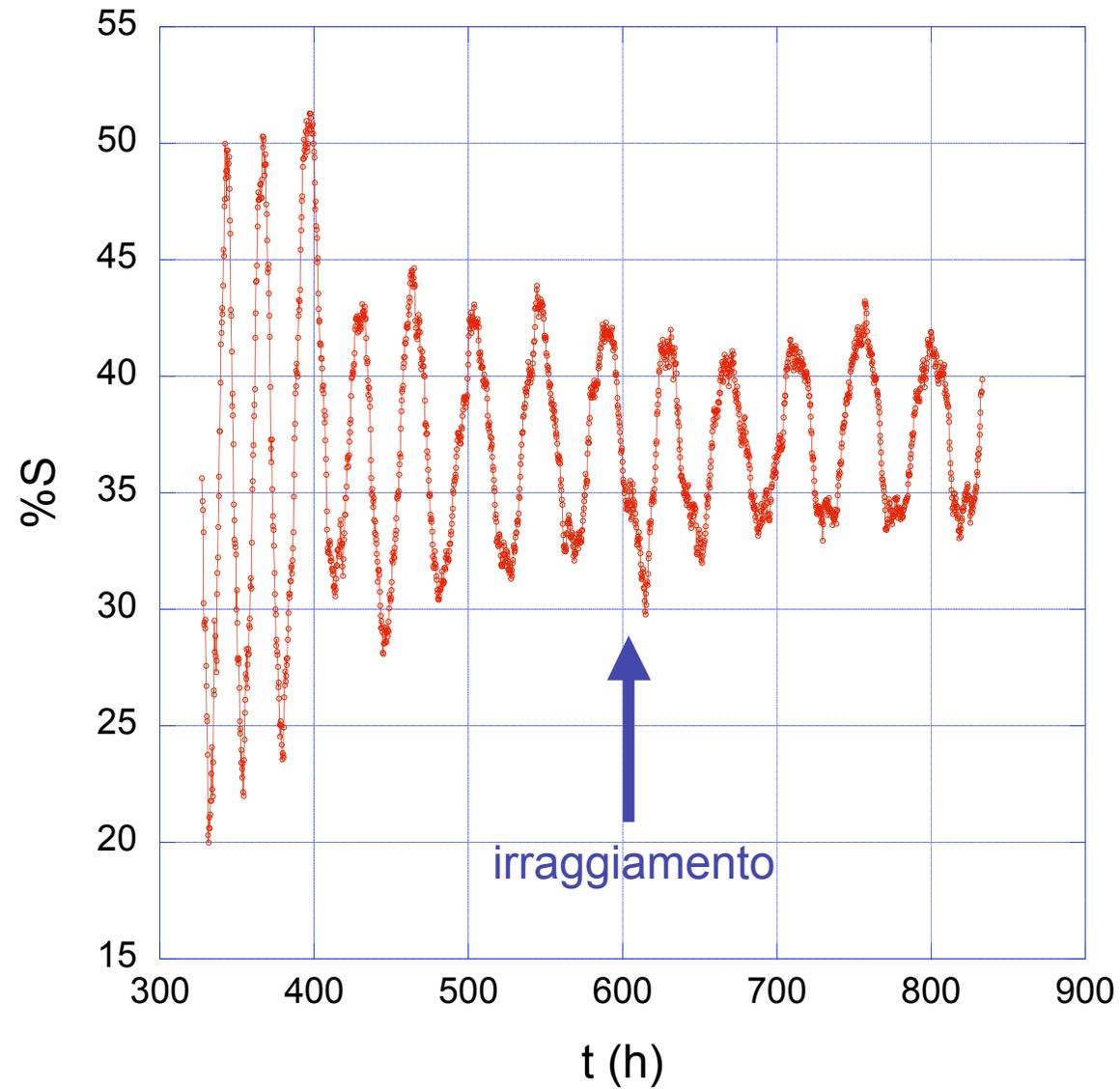
da Garcia et al., *Fitting the linear-quadratic model to detailed data sets for different dose ranges*, Phys. Med. Biol. **51** (2006) 2813

Cellule irraggiate in bioreattore

($V = 0.2 \mu\text{l}$, flusso = $0.00008 \mu\text{l}/\text{min}$, dose = 4 Gy, durata irraggiamento 1000 s)



Frazione di cellule in fase S:
qui la radiosensibilità **non dipende** dalla fase cellulare



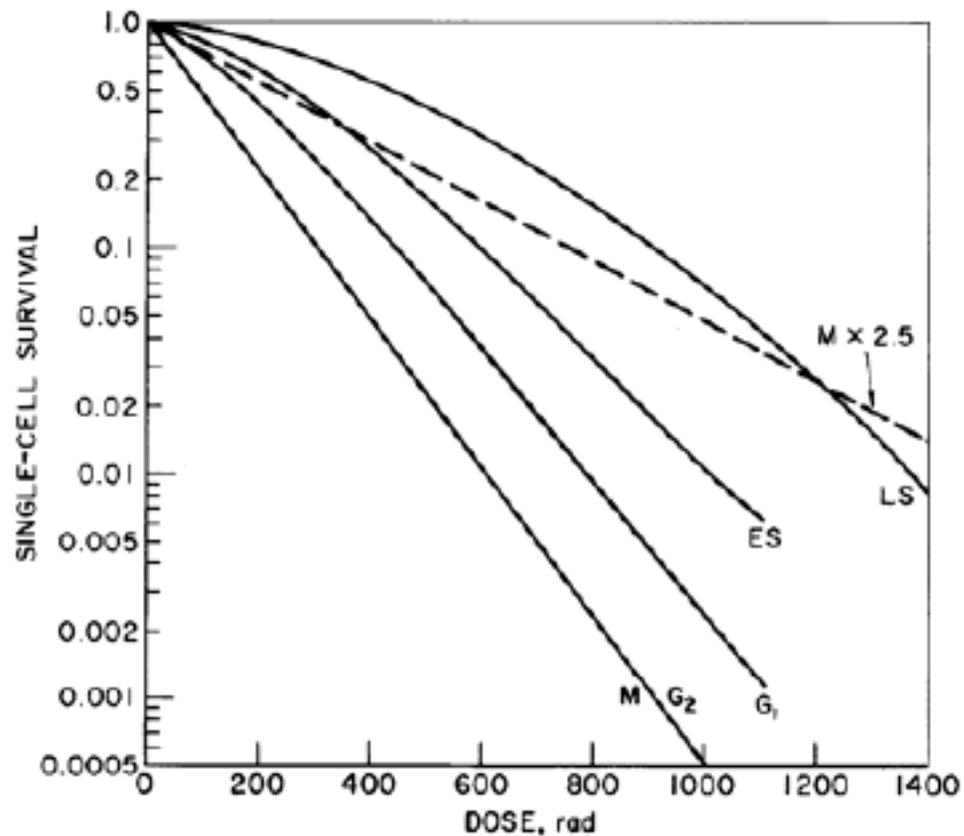
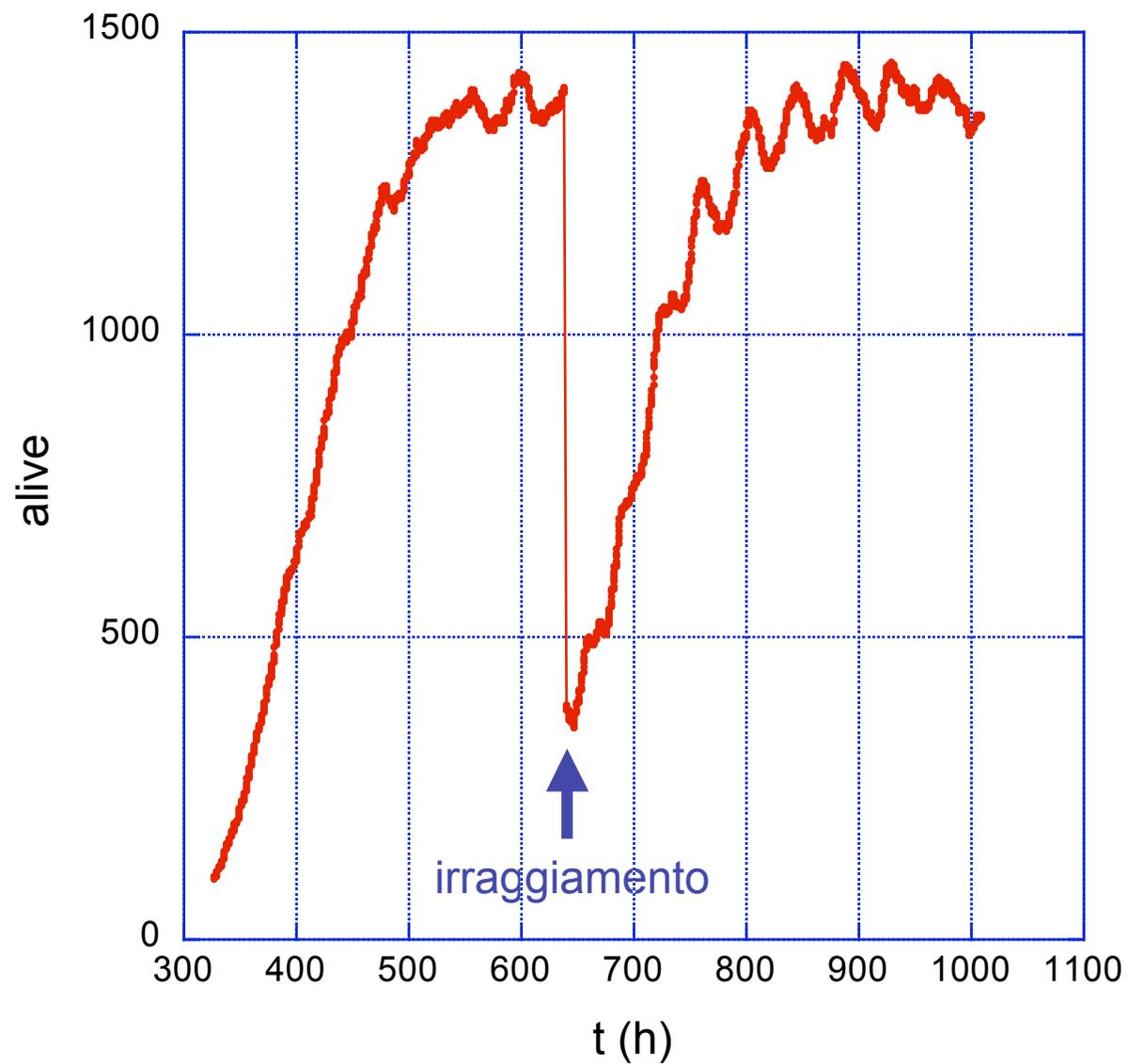


Figure 6-7. Cell survival curves for Chinese hamster cells at various stages of the cell cycle. The survival curve for cells in mitosis is steep and has no shoulder. The curve for cells late in S phase is shallower and has a large initial shoulder. G₁ and early S phases are intermediate in sensitivity. The broken line is a calculated curve expected to apply to mitotic cells under hypoxia. (From Sinclair WK: *Radiat Res* 33:620-643, 1968)

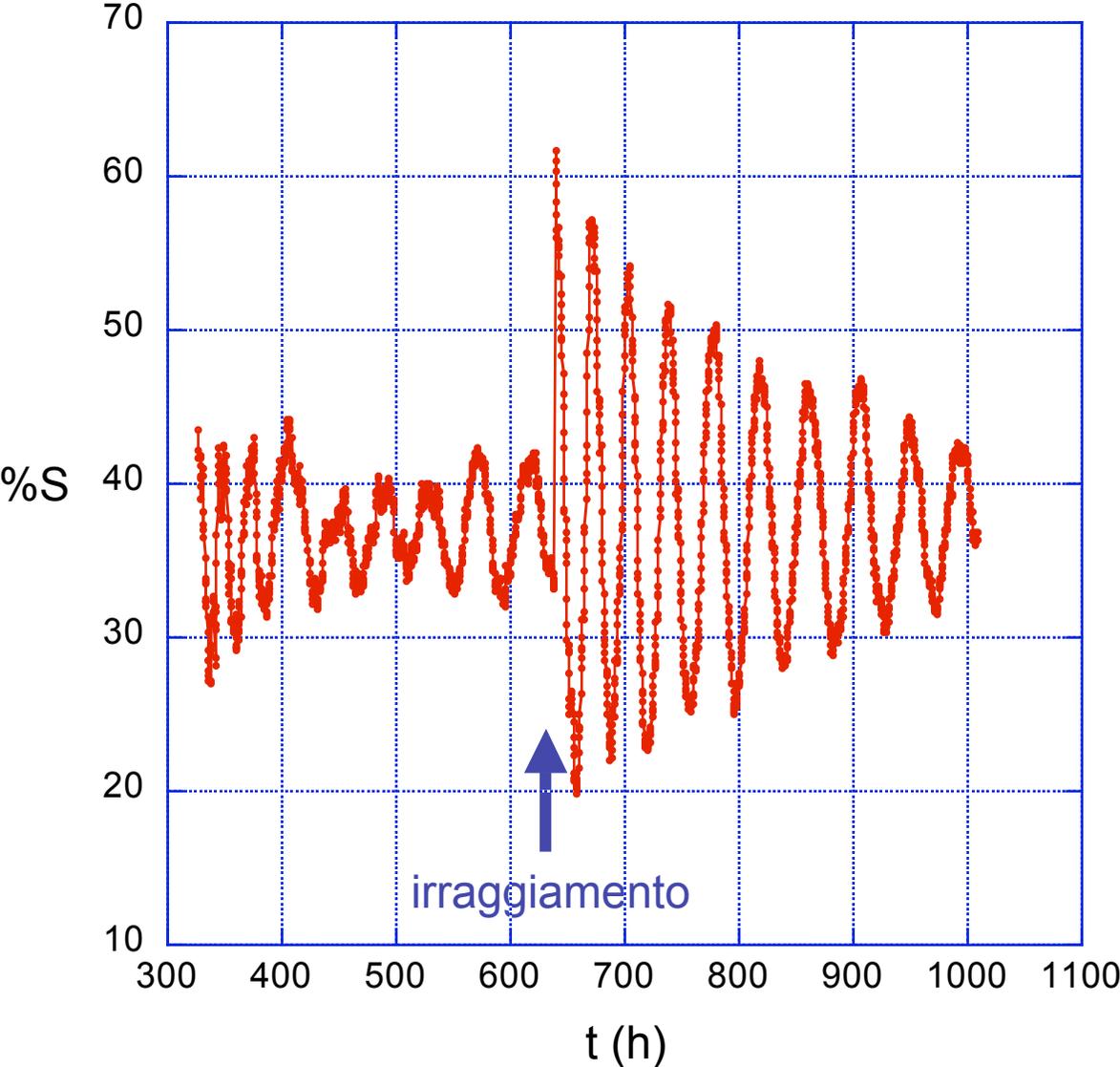
	G1	S	G2	M
α	0.43	0.17	0.77	0.77
β	0.017	0.02	0	0

Cellule irraggiate in bioreattore

($V = 0.2 \mu\text{l}$, flusso = $0.00008 \mu\text{l}/\text{min}$, dose = 4 Gy, durata irraggiamento 1000 s)



Frazione di cellule in fase S:
qui la radiosensibilità **dipende** dalla fase cellulare



Prossimi sviluppi del progetto, con particolare attenzione agli aspetti radiobiologici

1. modellizzazione 3D con interazioni meccaniche

Questo richiede:

- a. ridisegno del programma con una vera struttura C++ (completo)
- b. introduzione della triangolazione geometrica della struttura con utilizzo della libreria CGAL (parziale)
- c. introduzione della meccanica di interazione tra cellule (parziale)
- d. introduzione della dinamica della mitosi (parziale)
- e. calcolo della diffusione (solo studio concettuale)

2. inclusione dell'effetto bystander per mezzo dell'introduzione del TNF e dei relativi recettori

Questo studio è in fase avanzata e permetterà una migliore modellizzazione degli effetti della radiazione.

3. inclusione di un modello repair-misrepair del DNA nucleare

Anche questo studio è in fase avanzata. L'introduzione di questa parte sarà importante non solo per gli aspetti legati alla radiazione ma anche per il semplice metabolismo e crescita cellulare.

Partecipanti al progetto:

- *Roberto Chignola (Università di Verona & INFN-TS)*
- *Alessio Del Fabbro (Università di Trieste & INFN-TS)*
- *Chiara Dalla Pellegrina (Università di Verona & INFN-TS)*
- *Marcello Farina (Politecnico di Milano)*
- *Diego Liberati (Politecnico di Milano)*
- *Edoardo Milotti (Università di Trieste & INFN-TS)*