



ÓBUDAI EGYETEM
ÓBUDA UNIVERSITY

NEUMANN JÁNOS
INFORMATIKAI KAR



SZAKDOLGOZAT

OE-NIK
2023

Hallgató neve:
Hallgató törzskönyvi száma:

Sándor-Rokaly Kata
T/006916/FI12904/N

SZAKDOLGOZAT FELADATLAP

Hallgató neve: **Sándor-Rokaly Kata**
Törzskönyvi száma: T/006916/FI12904/N
Neptun kódja: 

A dolgozat címe:

**A gyógyszerrezisztencia kialakulásának számítógépes modelljei és
szimulációja**
Computational modelling and simulation of drug resistance

Intézményi konzulens: Kiss Dániel
Külső konzulens:

Beadási határidő: 2022. december 15.

A záróvizsga tárgyai: Számítógép architektúrák
Szoftvertervezés és -fejlesztés
specializáció

A feladat

A kemoterápiás szerek és antibiotikumok használata során esetenként tapasztalható gyógyszerrezisztencia alatt azt a jelenséget értjük, amikor a készítmény hatása a sejtekben vagy baktériumokban bekövetkező változások eredményeképp lecsökken vagy megszűnik. A gyógyszerrezisztencia vizsgálata jelenleg is aktív kutatási terület, ahol matematikai és számítógépes modelleket egyaránt felhasználnak a folyamat hátterében meghúzódó okok megértéséhez.

A szakdolgozó feladata olyan modellek megismerése, vizsgálata, majd egy kiválasztott modell saját környezetben történő implementációja, továbbá a megvalósítás tesztelése, amely valamilyen gyógyszerrezisztenciához kapcsolódó jelenséget vizsgál. A számítógépes implementáció során térjen ki a szimuláció folyamatára, valamint a gyorsítási lehetőségekre is.

A dolgozatnak tartalmaznia kell:

- a megoldandó feladat hátteréhez, illetve a gyógyszerrezisztenciához kapcsolódó fontosabb fogalmak rövid összefoglalóját,
- a vonatkozó szakirodalom áttekintését, és néhány választott forrás alapján egy-egy biológiai jelenségre készített modell ismertetését, valamint a megközelítések összevetését,
- egy kiválasztott modell részletes jellemzését és szimulációs lehetőségeit,
- a modell számítógépes implementációjának tervét,
- a megvalósításhoz alkalmazható technológiák ismertetését, majd a modell választott környezetben történő implementációjának bemutatását,
- a számítások gyorsításának lehetőségeit,
- a szimulációs eredmények kiértékelésének módszertanát, a validáció menetét, illetve a kapott eredmények értékelését.



Vámosy Zoltán

Dr. Vámosy Zoltán
intézetigazgató

A szakdolgozat elévülésének határideje: **2024. december 15.**
(OE TVSz 55.§ szerint)

A dolgozatot beadásra alkalmasnak tartom:

.....
külső konzulens

Kiss David
.....
intézményi konzulens



ÓBUDAI EGYETEM
ÓBUDA UNIVERSITY

Neumann János Informatikai Kar

HALLGATÓI NYILATKOZAT

Alulírott Sándor-Rokaly Kata hallgató kijelentem, hogy a szakdolgozat saját munkám eredménye, a felhasznált szakirodalmat és eszközöket azonosíthatóan közöltem. Az elkészült szakdolgozatomban található eredményeket az egyetem és a feladatot kiíró intézmény saját céljára térítés nélkül felhasználhatja.

Budapest, 2022. december 15.

Sándor

.....
hallgató aláírása



KONZULTÁCIÓS NAPLÓ

Hallgató neve:

Sándor-Rokaly Kata

Neptun Kód:



Tagozat:

nappali

Telefon:

Levelezési cím (pl.: lakcím):



Szakdolgozat címe magyarul:

A gyógyszerrezisztencia kialakulásának számítógépes modelljei és szimulációja

Szakdolgozat címe angolul:

Computational modelling and simulation of drug resistance

Intézményi konzulens:

Kiss Dániel

Külső konzulens:

Alk.	Dátum	Tartalom	Aláírás
1.	2022. 02. 15.	Biológiai háttér, a munka célja	Kiss Dániel
2.	2022. 03. 23.	Modellezési irányok, irodalomkutatás	Kiss Dániel
3.	2022. 05. 02.	Tématerv konkretizálása	Kiss Dániel
4.	2022. 05. 11.	Szimulációs eljárások, technológiák	Kiss Dániel

A hallgató a Szakdolgozat I. tantárgy követelményét teljesítette, beszámolóra bocsátható.

Kiss Dániel

Intézményi konzulens

Budapest, 2022. május 11.



KONZULTÁCIÓS NAPLÓ

Hallgató neve: **Sándor-Rokaly Kata** Neptun Kód: XXXXXXXXXX Tagozat: **nappali**

Telefon: XXXXXXXXXX Levelezési cím (pl.: lakcím): XXXXXXXXXX

Szakdolgozat címe magyarul:

A gyógyszerrezisztencia kialakulásának számítógépes modelljei és szimulációja

Szakdolgozat címe angolul:

Computational modelling and simulation of drug resistance

Intézményi konzulens: Külső konzulens:

Kiss Dániel

Alk.	Dátum	Tartalom	Aláírás
1.	2022. 10. 05.	Rezisztenciamodell megvalósítása	Kiss Dániel
2.	2022. 10. 25.	A PhysiCell áttekintése	Kiss Dániel
3.	2022. 11. 16.	A modell integráció megtervezése	Kiss Dániel
4.	2022. 12. 14.	Szöveg korrektúrázása	Kiss Dániel

A hallgató a Szakdolgozat II. tantárgy követelményét teljesítette, védésre bocsátható.

.....Kiss Dániel.....

Intézményi konzulens

Budapest, 2022. december 14.

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	2
1. Bevezetés, a probléma háttere	4
2. A gyógyszerrezisztencia modellezése	6
2.1. Waclaw és munkatársai rácsalapú modellje	6
2.1.1. A sejtek mechanikai kölcsönhatásainak modellje	6
2.1.2. A sejtek növekedése és pusztulása a gyógyszer hatására	7
2.1.3. A gyógyszerrezisztencia kialakulásának modellezése.....	7
2.1.4. A modell értékelése	7
2.2. Chisholm és munkatársai egyedalapú modellje.....	8
2.2.1. A modellezési megközelítés	8
2.2.1. A gyógyszerhatás és a rezisztencia kialakulásának leírása.....	9
2.2.2. Az egyedalapú modell implementációja.....	10
2.2.3. Kiterjesztett egyedalapú modell.....	11
2.2.4. Az egyedalapú megközelítés értékelése	11
2.3. Chisholm és munkatársai integro-differenciálegyenletes modellje	12
2.3.1. Genetikus mutáció bevezetésével	12
2.3.2. A modell értékelése	13
2.4. A gyógyszerrezisztencia kialakulásának sztochasztikus modellje	14
2.4.1. A modell leírása Markov-láncként	14
2.4.2. A modell értékelése	15
2.5. Differenciálegyenlet és genetikus algoritmus alapú modell	16
2.5.1. A megközelítés értékelése	19

2.6. Összegzés.....	19
3. A Saját szimulációs rendszer specifikációja	20
3.1. A sejtek és jellemzőiknek modellje	20
3.2. Mozgás, mechanikai kölcsönhatások modellje.....	21
3.3. Gyógyszer terjedése és hatásának modellje.....	22
3.4. Implementációs kihívások	22
3.5. A szimulációs rendszer komponensei.....	23
4. A rendszer megvalósítása	24
4.1. A megvalósításhoz rendelkezésre álló hardver és technológiák.....	24
4.2. A sejtek életciklusát irányító komponens	24
4.2.1 Előnyök és nehézségek	27
4.3. A sejtek mechanikai kölcsönhatása és a gyógyszerterjedés leírása	27
4.3.1. PhysiCell.....	27
4.3.2. Biokémiai környezet – BioFVM.....	28
4.3.3. Szoftvercsomag szerkezete	30
4.3.4. Szimuláció menete	31
5. Szimulációs eredmények	33
5.1 A PhysiCell működésének validálása	33
5.2. A gyógyszerrezisztenciát irányító szimuláció tesztelése	34
6. Összefoglalás	36
7. Summary.....	37
Irodalomjegyzék	38
Ábrajegyzék	40

1. BEVEZETÉS, A PROBLÉMA HÁTTERE

A rákos sejt úgy keletkezik, hogy az egészséges sejt működése megváltozik, ezt a folyamatot elrákosodásnak nevezzük [4]. Az ember szempontjából ez a változás rossz, a sejt már nem tölti be addigi szerepét, elveszti funkcióját. A rákos sejtek nagyobb mértékben képesek az osztódásra élettani funkciók betöltésére alkalmatlan szövettömböket alkotnak, ezzel elnyomva a környezetükben levő hasznos sejteket. Az egyre növekvő hibás sejtpopuláció nem hagy életteret és tápanyagokat az egészséges sejteknek. Emiatt egyre súlyosabb tünetek jelentkeznek a beteg szervezetén. Az új sejtek gyorsabban szaporodnak, mint azok, amik eredeti funkciójuk szerint működnek [1]. Ezek a sejtek ellenállóbbak lesznek a mostoha körülményekkel szemben, mint a jók, burjánzani kezdenek és többségbe kerülnek. Ezt igyekeznek az orvosok különböző gyógyszerekkel és terápiákkal megszüntetni mielőtt tovább terjednének. A rák kezelésére széleskörben elterjedt módszer a kemoterápia [4]. A kemoterápia rendszerint először sikeresnek látszik, a rákos sejtek száma drasztikusan lecsökken. Sajnos a terápia során használt anyagok nem csak a rákos sejteket támadják meg, hanem a szervezet többi sejtjét is megölik [4], emiatt nem lehet korlátlan dózisban adagolni, anélkül, hogy veszélyeztetnénk a beteg életét. Így a kezelés tökéletlen, a daganatos sejtek idővel újra megjelennek, szaporodnak, a tumor nő, de a sejtek már nem reagálnak úgy a kezelésre, ahogy korábban. Kialakul a gyógyszer rezisztencia [1, 2, 4, 5, 12]. A rezisztencia kialakulása nem genetikusan, hanem epigenetikus folyamat. Nem DNS-en örökölt tulajdonsága a sejtnek, hanem a környezet, a körülményekben bekövetkezett változásra (stresszre) adott válasz, ami a sejt alkalmazkodó képességéből adódik [5, 7]. A rezisztencia történhet mutáció miatt, gén erősödés miatt, a DNS sérülése utáni gyors javítás következtében vagy akár bizonyos anyagok jelenlétében [4]. Ennek ellenére ez a tulajdonság felfedezhető a következő generációnál is [3]. A sejt megtanul védekezni a gyógyszerrel szemben. A jelenség kezelése után, azok következményeként áll elő. A rezisztens sejtek ugyan nem pusztulnak el a gyógyszerek hatására, azonban szaporodásuk lassul, tulajdonságaik gyógyszermentes környezetben gyengébbek lesznek, mint a nem rezisztens sejteknek [1]. Az epigenetikus folyamatok visszafordíthatóak, mivel nincsenek benne a DNS láncban. Ha megszüntetjük a kezelést, a rezisztens sejtek hátrányos helyzetbe kerülnek a nem rezisztens társaikkal szemben, mivel azok gyorsabbak. Emiatt a rezisztencia már szükségtelen és hátrányos. Ez a képességük visszafejlődik, a túlélés érdekében újra a sebesség kerül előtérbe [1, 3]. Bár a jelenség rendkívül érdekes, én a szakdolgozatomban inkább a kialakulás mikéntjére fektetem a hangsúlyt és nem foglalkozok a rezisztens folyamat visszafejlődésével. Az általam vizsgált modellek is a kialakulás reprezentálására szolgálnak, a kutatások célja a rezisztencia megelőzése, a tumor növekedésének visszafogása, nem a folyamat visszafordítása. Egy jól működő szimuláció sokat

segíthetne a ma ismert gyógyszerek hatékonyabb felhasználásában, olyan kezelési stratégia kialakításában (dózis, adagolási gyakoriság kombinációt), ami kisebb valószínűséggel idézi elő a rezisztenciát és ma elért eredményeknél, hosszabb időt nyerhet a betegeknek [4, 16].

Célom az eddig részletezett folyamat, a rezisztencia kialakulásának megértése, szimulációs lehetőségeinek és megközelítéseinek megismerése, végül implementálása egy számítógépes modellben.

2. A GYÓGYSZERREZISZTENCIA MODELLEZÉSE

2.1. Waclaw és munkatársai rácsalapú modellje

Bartłomiej Waclaw kutató társaival egy térbeli modellen dolgozott, melynek alapjául a tumor térfogatát, és annak időbeli változását vették [1]. Leírták a tumor méretét, alakját, a növekedés mértékét és a rezisztenssé alakulást. A tumor térbeli modellezését kombinálták a genetikai fejlődést leíró modellel. Úgy találták, hogy tipikusan a mutációk ~5-10%-a az, ami tényleges növekedés előnyhöz juttatja a sejtet. Az elsődleges daganatban viszont 30-100%-a van jelen ezeknek a gyorsan fejlődő sejteknek. Ebben a modellben nem tekintették a mutációt a növekedés gyorsulás módjának, figyelmen kívül hagyták ezt az eshetőséget.

2.1.1. A sejtek mechanikai kölcsönhatásainak modellje

Egyetlen rákos sejtől indultak ki. Ennek növekedését egy gömb növekedésével jellemezték, terjedése során a modellben újabb, egymástól független gömbök jelentek meg. A sejtek egy 3D-s négyzetrács segítségével vannak jellemezve. A 3D Moore szomszédsági modell előnyös, mert számítás szempontjából gyors és viszonylag kevesebb mesterséges rácsra van szükség, viszont így nem teljesen tükrözi a valóságot. Minden sejtnek 26 szomszédja van [17]. A sejtek a modellben lévő pozíciója és az általa elért genetikai állapotainak listája alapján azonosítható, illetve az alapján, hogy erőteljesen növekszik, rezisztens vagy nem rezisztens és növekedése sem gyorsult. Minden genetikai állapot csak egyszer következik be.

A szélén erőteljesebb a növekedés, mint a középpontban, mert a szomszédos rákos sejtek egymást akadályozzák a fejlődésben. A teljesen körülvett sejt nem szaporodik, sőt idővel tápanyag hiányában elhal. Így a tumor közepén elhalt szövet alakul ki. Ezt a folyamatot nekrozisnak nevezzük [18,19]. Ezzel kapcsolatban fel kell hívni a figyelmet, hogy a sejtek halála tipikusan kétféleképp következhet be, az egyik a sérülés vagy egyéb okból bekövetkező nekrozis [18], a másik az apoptózis, az a programozott sejthalál. Szövettanilag is fontos különbségek vannak közöttük [19], de ez a modell nem fektet nagy hangsúlyt ezek szimulálására. A tumorban a kialakuló nekrotikus mag reprezentálása abban merül ki, hogy a középén, sok szomszédal rendelkező sejtek dinamikája visszaszorul, statikusnak tekinthetőek, a folyamatok, mint

az osztódás és a halál is a tumor határterületein következnek be, ezek tekinthetők az aktív sejteknek [1].

2.1.2. A sejtek növekedése és pusztulása a gyógyszer hatására

A teljesen magányos sejt fejlődése maximális, ami a $b = \ln(2) = 0.69 \text{ nap}^{-1}$ [1] kifejezéssel írható le, ahol a b a kezdeti születési arány kezelés előtt és a halálozási arány $d = 0.5b = 0.35 \text{ days}^{-1}$, kezelés után $b = 0.35 \text{ days}^{-1}$, $d = 0.69 \text{ days}^{-1}$. A sejtek egy halálozási arányt követnek, de kiválasztásuk véletlenszerű, helyük a tumor szempontjából üres marad. Amikor egy sejt szaporodik, minden új sejt kap n új állapotot mindhárom típusból. Ez a folyamata Poisson-eloszlást követ:

$$P(n) = \frac{e^{-\frac{\gamma_x}{2}} (\gamma_x/2)^n}{n!}, \quad (1)$$

ahol x jelöli, hogy nem nő gyorsan és nem rezisztens ($\gamma = 0.02$) vagy növekedési előnye van ($\gamma_d = 4 \times 10^{-5}$) vagy rezisztens ($\gamma_r = 1 \times 10^{-7}$).

2.1.3. A gyógyszerrezisztencia kialakulásának modellezése

A rezisztenciát okozó mutáció valószínűsége 10^{-7} , ami kicsinek tűnhet, de a tumor újra növekedéséhez egy ilyen sejt is éppen elég. A klinikai képeken látható méretű tumorokban általában már van rezisztens mutációjú sejt. A rezisztencia kialakulása sztochasztikus folyamat. Ha rezisztens mutálódá aránya túlnövi a szóródás valószínűségét, a kezelés vége előtt, akkor a tumor még gyorsabban újránő [1].

Az elsődleges tumor esetén adott sejtnél a rezisztencia ténye csökkenti a halál valószínűségét: $d = b(1 - s)^k$, ahol k a növekedést elősegítő mutációk száma, s az átlag fitness értéke ezeknek a mutációknak.

A rezisztencia vizsgálat eredményei jól egyeznek a növekedést és terjedést célzó modell eredményeivel.

Munkájuk eredménye egy C++-ban írt nyílt forráskódú szabadon felhasználható szimuláció. Bár a modell alapvetően háromdimenziós, de programjuk képes a kimutatni a térbeli tumor kétdimenziós keresztmetszetét is.

2.1.4. A modell értékelése

A modell sok szempontból megfelelőnek tűnik, hiszen a klinikai és kísérletileg felismert folyamatokat jól jellemző módon építették fel, minden olyan jellemzőt beépítve a modellbe, ami jelentős szereppel bír a tumor fejlődését tekintve. Áttéték képződését, azaz a sejtek nagy távolságra történő elmozdulását, kicsiben modellezték,

így is sok tekintetben jól látható hatásokat értek el a kimeneten. Ezen a ponton elhagyták a köztes folyamatokat és csak a távolságot vették figyelembe, ahol lehelyezésre került az áttétet képző tumorsejt. Nehézségeiket több ponton is csökkentették azzal, hogy kihagytak bizonyos lépéseket, hogy a térbeli ábrázoláshoz rácsszerkezetet használtak a teljesen kötetlen ábrázolás helyett, illetve a megnövekedett számítási igények miatt egyetlen sejtől indultak ki és fejlődéséhez a Monte Carlo eljárásoknál gyorsabb, azoktól eltérő (korábban részletezett), célnak megfelelő algoritmust alkalmaztak. Vitathatatlanul nagy előnye a szabadon felhasználható kész program is.

Láthatjuk, hogy modelljükhöz több ponton is kénytelenek voltak egyszerűbb megoldásokhoz folyamodni a számításigény csökkentése és a szimuláció futásidejének növelése céljából.

2.2. Chisholm és munkatársai egyed alapú modellje

2.2.1. A modellezési megközelítés

Chisholm és munkatársai a PC9 nevű tumorsejtvonal gyógyszer hatására rezisztenssé válását modellezte két megközelítésben. Ugyanazt a folyamatot egy ágens alapú (egyed alapú, I-B és egy integro-differenciálegyenlettel felírt modell segítségével reprodukálták, összehasonlítva azokat egymással. [3] A modell, azokon a feltevéseken alapul, hogy:

- a PC9 rugalmassága a fenotípusra vonatkozóan jelentős;
- a populációban jelen van mindhárom sejtípus: PC9 rákos sejt, nem burjánzó-rezisztens sejt, burjánzó-rezisztens sejt;
- a rezisztencia kialakulásával egyidőben változik a burjánzási képessége is;

Mindkét képességbeli változást (túlélés/rezisztencia és terjedés) figyelembe vesszük a modellben a gyógyszeres kezelések és a gyógyszermentes időszakok során. Ehhez a stresszt okozó tényezőt, a gyógyszert állították a modell középpontjába. A kezelés hatására a PC9 sejtek terjedése lelassul és kialakul a rezisztencia, majd egy részének (~20%) újra felgyorsul a terjedése. Mindkét fajta sejt elveszti képességét a rezisztenciára, ha hosszabb ideig nem vetik alá őket kezelésnek [1, 3]. (Ennek biológiai oka a bevezetőben volt részletezve.)

2.2.1. A gyógyszerhatás és a rezisztencia kialakulásának leírása

A modellben $c(t)$ jelöli az adagolt gyógyszer koncentrációját t időpillanatban. Minden PC9 sejt esetében meghatározzák a két vizsgált tulajdonságának szintjét. A PC9-nek alacsony a túlélési képessége (mivel még nem rezisztens) és magas a terjeszkedési szintje (burjánzik), a kezelés után a túlélő sejtek esetében ezek a szintek pontosan ellentétesen alakulnak, végül a legerősebb sejteknél mindkettő magasan van [3]. Három különböző matematikai stratégiát alkalmaztak arra, hogy a modellbe bevigyük a szelekciót, az alkalmazkodást és a fenotípus nem genetikus instabilitását (mutációt).

A szelekciónál számolunk a terjedési valószínűséggel ($p(x,y,N(t))$) és a halálozási valószínűséggel (d), ami függ a sejt túlélési képességétől és a terjedési képességétől a vizsgált időpillanatban. A továbbfejlődött sejteknél a terjedési képességet leíró érték széles skálán mozoghat így a halálozás valószínűsége ($d(x,c(t))$) nem változik vele. Amikor megnő a túlélési képesség (rezisztencia), akkor csökken a terjedés valószínűsége (p), hiszen a sejt az energiáit a túlélésbe fekteti a terjeszkedés helyett. A terjedés valószínűsége (p) és a halál valószínűsége (d) pedig függ a populáció méretétől, ezzel bevezetve a sejtek táplálékért való versengését is a rendszerbe, illetve a nekrozisos halál lehetőségét [3].

Ugyanakkor nem veszi figyelembe a szomszédok számát, így a modell nem mutatja be a központban kialakuló halott szövettömeget. Kimenetén a tulajdonságok változását (túlélés, terjedés) és a populáció méretének változását mutatja be.

Legyen $p(x,y,N(t)) > 0$ és $d(x,c(t)) > 0$ és $p(x,y,N(t)) + d(x,c(t)) \leq 1$, a fitness érték a sejt fenotípusának tulajdonságai alapján (X_i , Y_i) számítható, t időpillanatban, figyelembe véve a gyógyszer koncentrációt (c):

$$R_i(x, y, t) = R(X_i(t), Y_i(t), N(t), c(t)) := p(X_i(t), Y_i(t), N(t)) - d(X_i(t), c(t)). \quad (2)$$

A kiválasztás lényege, hogy a legjobb fitness (R) értékű sejtek kerüljenek többségbe a populációban. Ezt a p és a d függvény biztosítja ebben a modellben. [3] Feltételezzük, hogy a leg fittebb sejtek mindig azok lesznek, amiknek legmagasabb a terjeszkedési szintjük, így a gyógyszermentes környezetben a rezisztencia kifejezetten hátrányos hisz azoknak a sejteknek a növekedése jóval lassabb [3].

Az alkalmazkodó képesség esetében a terjedési szintet csökkentő terminust vezettek a rendszerbe. Az alkalmazkodás sebessége (v) függ a sejt aktuális fejlődési állapotától, a túlélési képességétől és a terjedésének a gyógyszer jelenlétéből következő átlagos érzékenységtől ($\underline{v}$) [3]. Ez a tényező csak a kezelés ideje alatt lehet jelen, ebből következik, hogy ha a gyógyszer koncentrációja 0 ($c = 0$), akkor az alkalmazkodás sebessége is 0 ($v() = 0$). Mivel az alkalmazkodó képesség mértéke függ a stressz nagyságától, használható a következő definíció:

$$v(x, c; \underline{v}) := -\underline{v} c(t) H(x^* - x), \quad (3)$$

ahol $\underline{v} \geq 0$ és H a Heaviside függvény (egységugrás) [3].

Kis mutáció kis mértékben befolyásolja a sejt tulajdonságait, nagy mutáció, nagy mértékben. A kis mutációnak jóval nagyobb kell legyen a valószínűsége, mint a nagyobbaknak. Ezt a jelenséget Brown-féle mozgással (Brownian motion) vagy diffúzióval modellezték a sejt képességeinek a szintjén (burjánzás, rezisztencia) [3].

2.2.2. Az egyedalapú modell implementációja

A modellt ágens alapon valósították meg, ami azt jelenti, hogy az ágenseket megtestesítő sejteknek vannak egymástól független önálló folyamatai, amik időközönként lejátsszódnak. A teljes populációt és annak alakulását, ezeknek az egyedeknek az összessége és tulajdonságainak eredője határozza meg [3, 15]. Ebben az esetben minden sejtet külön entitásként kezelünk, melyekhez minden időpillanatban hozzárendelünk egy 0 és N_t közötti számot, ezzel azonosítva úgy, hogy N a populáció méretét jelenti t időpillanatban. T jelöli a szimuláció teljes idejének végét. A populáció alakulását diszkrét időben modellezték. Minden egyes sejt esetén, minden időpontban a következő véletlenszerű változókkal modellezték a túlélési esélyét és a növekedési esélyét: $X_i(t):[0, \infty] \rightarrow [0, 1]$; $Y_i(t):[0, \infty] \rightarrow [0, 1]$. A sejt a pillanatnyi állapotából Δt idő alatt (két diszkrét pont között eltelt idő) a következő valószínűségekkel állapotot vált:

- meghalhat: $d(X_i, c(t))\Delta t$
- osztódhat: $p(X_i, Y_i, N(t))\Delta t$
- maradhat az addigi egyensúlyi állapotában:
 $1 - [p(X_i, Y_i, N(t)) + d(X_i, c(t))]\Delta t$.

Minden változás után újra egyensúlyi állapotba kerül. Ennek megfelelően változik X és Y is:

$$X_i(t + \Delta t) = X_i(t) + D\sqrt{\Delta t}W_i^1; \quad (4)$$

$$Y_i(t + \Delta t) = Y_i(t) + D\sqrt{\Delta t}W_i^2 + \Delta t v(X_i, c(t); \underline{v}); \quad (5)$$

ahol az összeg első tagja a legutóbbi érték,

a második a nem genetikus instabilitás (mutáció) és

Y esetében a harmadik a sejt növekedés szempontjából stressz (kezelés) hatására fellépő alkalmazkodó képessége.

W_i véletlenszerű (független) standard normális változó ($i \in [0, N(t)]$, $t \geq 0$), a Brown-féle mozgás bevezetésére

D a fenotípusos ingadozása arányának átlaga (állandó érték)

X és Y értéke 0 és 1 közötti szám, ezt változástól független határfeltételek biztosítják. Az utódsejtek az ős tulajdonságait öröklik (megfigyelések alapján létezik az „epigenetikus memória” ős és utódja között) [3].

Egy másik mód a véletlenszerű változás bevezetésére egy átlaghoz visszatérő folyamat, mint például Ornstein-Uhlenbeck folyamat használata lehetne [3].

2.2.3. Kiterjesztett egyedalapú modell

Azoknál a sejteknél, amiknek magas a rezisztencia képességük, de alacsony a terjedési képességük, összejt-szerű tulajdonságokat fedeztek fel. Az ős sejtek képesek különböző tulajdonságú utódsejteket hozni létre, oly módon, hogy egyazon osztódáson belül a két utód tulajdonságai sem feltétlenül egyeznek meg. Azaz képesek a szimmetrikus és aszimmetrikus osztódásra is [3].

Ebben az esetben feltesszük, hogy a sejt fenotípusa csak akkor változik, ha a terjedési képessége is van, így csak azokban az esetekben számolunk új X és Y értéket, ha a terjeszkedési szintje fent van. Tehát a rezisztens alacsony burjánzási képességű sejtek X , Y jellemzői nem változnak, és ez igaz az utódsejtjeire is, X , Y nem változik. Ha egy sejtnek alacsonyan volt ez a terjeszkedési értéke, de elkezd felfejlődni, akkor osztódás után az utódsejtek megtarthatják az eredeti X , Y értékeket vagy már módosítottakat is hozzájuk lehet rendelni. Egyéb sejtek esetén a modell az előzőekben ismertetett módon írható le. A halál és a születés rátája marad az eddig ismertetett I-B modellel azonosan [3].

2.2.4. Az egyedalapú megközelítés értékelése

A fent bemutatott modell sok szempontból egyszerűbb, mint a térbeli modell, hiszen nem veszi figyelembe a sejt méretváltozását, térfogatát, pozícióját, áttétképzéssel vagy a folyamatok végbemenetelével sem foglalkozik oly módon, hogy a nekrosis a középen lévő sejteken érvényesüljön és az osztódás a szélén. Emiatt sokkal könnyebb implementálni, de kevésbé reprezentatív a valóságra nézve. Ebben az esetben is, mint az ágens alapú modellekben általában [15] beszélhetünk nagy számításigényről.

Esetükben nem született szabad felhasználású szimuláció.

2.3. Chisholm és munkatársai integro-differenciálegyenletes modellje

Az IDE modell lehetőséget nyújt a rendszer minőségjellemző alapú vizsgálatára és aszimptotikus elemzésére [3]. Az előzőhöz hasonlóan, ezúttal is a PC-9-t vették alapul és a fenti feltevések továbbra is érvényesek (sejt erősen rugalmas, a populáció tartalmazza mindhárom sejtípust, a sejt rezisztenciájával változik a növekedési képessége). Ezt a modellt Chisholm párhuzamosan használta a fent részletezett ágens-alapú modellel.

Alkalmazzuk x, y folytonos, valós változókat. $x, y \in [0,1]$, ami a túlélési képesség (x) és a terjeszkedési képesség (y) normalizált szintjét mutatja. A populációbeli rákos sejtek sűrűségét az $n(x, y, t) \geq 0$ jellemzi t időpillanatban, ahol általánosan a rákos sejtek sűrűségét a populációban a

$$\varrho(t) = \int_0^1 \int_0^1 n(x, y, t) dx dy \quad (6)$$

kifejezés adja meg és az időbeli változást a következő egyenlet írja le: [3]

$$\begin{aligned} & \frac{\partial n}{\partial t}(x, y, t) + \frac{\partial}{\partial y} [v(x, c(t); \underline{v}) n(x, y, t)] \\ &= [p(x, y, \varrho(t)) - d(x, c(t))] n(x, y, t) + \beta \Delta n(x, y, t) \end{aligned} \quad (7)$$

ahol a bal oldalon a $v(n)$ változása jelenti a terjeszkedési képességben stressz hatására bekövetkező változás. Az alkalmazkodási képesség függ a túlélési képességtől és a gyógyszer koncentrációjától. A jobb oldalon az első tag a szelekciót, a második a nem genetikus instabilitást (mutációt) hozza a rendszerbe. Legyen $\beta = D^2/2$. A kapcsolat ez a modell és az I-B modell eredménye között a Feynman Kac formula segítségével állítható fel. [3]

Ezúttal a fitness érték a következőképpen alakul:

$$R_i(x, y, t) = R(x, y, \varrho(t), c(t)) := p(x, y, \varrho(t)) - d(x, c(t)) \quad [3] \quad (8)$$

2.3.1. Genetikus mutáció bevezetésével

Ebben az esetben a sejt dinamikáját a szelekció és a genetikus mutációk határozzák meg. Továbbra is n jellemzi a sejtpopuláció sűrűségét. A következő egyenlet által felírható a populáció sűrűsége figyelembe véve az eltelt időt és az alatt bekövetkezett változását:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial n}{\partial t}(x, y, t) = [(1 - \alpha)p(x, y, \varrho(t)) - d(x, c(t))] n(x, y, t) + \\ & + \alpha \int_0^1 \int_0^1 p(x', y', \varrho(t)) M(x, y | x', y'; \sigma) n(x', y', t) dx' dy' \end{aligned} \quad (9)$$

ahol az első tag a szelekciót, a második a mutációt hozza a rendszerbe [3].

Az előbbihez képest, itt már nincsenek figyelembe véve a nem genetikusan tényezők úgy, mint a terjeszkedési képesség változása, vagy az instabilitás, mivel az a nem genetikusan mutáció következménye. Helyette egy új tag kerül bevezetésre a genetikusan mutációk hatásának leírására. Az M írja le a sejt túlélését (x') illetve szaporodását (y') segítő genetikusan mutáció valószínűségét. $\alpha \leq 1$ jelenti az osztódás arányát a mutációval, míg $0 < \sigma \ll 1$ írja le a genetikusan mutáció által bekövetkezett változás mértékét. Használható a következő kifejezés:

$$M(x, y | x', y'; \sigma) = C_M e^{-\frac{(x-x')^2}{\sigma}} e^{-\frac{(y-y')^2}{\sigma}}, \quad (10)$$

ahol C_M egy állandó úgy, hogy: $\int_0^1 \int_0^1 M(x, y | \cdot, \cdot) dx dy = 1$ [3]

A két modell (I-B, IDE) megmutatta, hogy a sejt dinamikája különbözik a populáció dinamikájától. Mindkettőn nyomon követhető a sejtek rezisztenssé, majd rezisztens-burjánzó sejté fejlődése, majd gyógyszer mentes környezetben a rezisztencia visszafejlődése. Nem volt ennyire sikeres a legutóbb részletezett genetikusan mutációval foglalkozó IDE-modell. Ez a módosított modell, nem írta le megfelelő módon a tapasztalt jelenséget, így azt a következtetést vonták le, hogy a rezisztencia kialakulásának és elmúlásának ábrázolása epigenetikus megközelítéssel lehetséges [3, 7].

2.3.2. A modell értékelése

Ennek a modellnek az értékelése során nem lehet elvonatkoztatni a tényről, hogy a korábban bemutatott ágens alapú modellel együtt használták, így jellemzőiben is nagyon hasonló. Nem veszi számításba a teret, a sejtek térbeli jellemzőit, pozíciójukat, mozgásukat, egymástól való távolságukat vagy méretüket, csak a rezisztenciát közvetlenül érintő tulajdonságaikat kívánták felhasználni: osztódási hajlandóság, túlélési képesség (halál); illetve fontos még a populáció mérete és a gyógyszer jelenléte. Ugyanakkor ennek a modellnek erősebb a matematikai háttere, míg a korábbi, az ágens alapú modell előnye éppen a közérthetőség és a valóság közeli ábrázolás.

Esetükben nem született szabad felhasználású szimuláció.

2.4. A gyógyszerrezisztencia kialakulásának sztochasztikus modellje

Pisco és csapata a [5]-ben az epigenetikus elváltozások modellezését és a folyamat ilyen jellegének bizonyítását tűzték ki célul. Kísérleteik során leukémiás sejtek működését, reakcióit vették alapul. Chisholmhoz hasonlóan [3], ők is két irányból közelítették meg a problémát [5]. Kutatásukban fehérje szinten vizsgálták a problémát, így cikkükben a rezisztens sejt neve: MDR1 (multidrug resistance protein 1 = többszörösen rezisztens fehérje 1). Ezen belül megkülönböztették egymástól az $MDR1^{LOW}$ és $MDR1^{HIGH}$ típusúakat, melyek működésükben lényegesen különböznek. Az $MDR1^{LOW}$ a kezelést követően már 1 nap után képes volt visszaállítani a populáció méretét, míg a $MDR1^{HIGH}$ -nak 18 napra volt ehhez szüksége [5]. Ugyanakkor a kezelést, a lassabban osztódó $MDR1^{HIGH}$ sejtek nagyobb számban túléltek. Modelljükben az $MDR1^{LOW}$ képviseli az elrákosodott sejtet, melynek fő jellemzője a nagy burjánzási hajlandóság, de még érzékeny a gyógyszerre, az $MDR1^{HIGH}$ képviseli a rezisztens, de ezzel együtt lassabb osztódásra képes sejtet. Az előbbieken bemutatott kutatókhoz hasonlóan [1, 3], arra a következtetésre jutottak, hogy a rezisztencia egy epigenetikus folyamat eredménye, melynek során a sejt fenotípusa $MDR1^{LOW}$ állapotból $MDR1^{HIGH}$ -ba vált.

2.4.1. A modell leírása Markov-láncként

A növekedés és mozgás változásának elemzéséhez két matematikai modellt használtak [5]. A mozgás átmenetekhez Markov modellelt használtak, ezzel vizsgálva a populációban a növekedési és átviteli arányt a stabil állapotban [5]. Ehhez diszkrétizálták a populáció állapotait kettőre: $MDR1^{LOW}$ -ra és $MDR1^{HIGH}$ -ra. Másodszor pedig feltették, hogy az átalakulási folyamat valószínűsége időben lineáris. Így állították, fel a következő egyenletet:

$$\begin{Bmatrix} x_L^n \\ x_H^n \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{LL} & P_{HL} \\ P_{LH} & P_{HH} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} x_L^0 \\ x_H^0 \end{Bmatrix} \quad (11)$$

ahol x_H^0, x_L^0 a két állapot kezdeti aránya, x_H^n, x_L^n a két állapot aránya az n időpillanatban,

$$(x_L + x_H = 1)$$

P_{LH} jelöli az L-ből H-ba való állapotváltás valószínűségét ($\sum_{i=1}^2 P_{ij} = 1$)

P_{LL}, P_{HH} jelöli az adott állapotban való maradás valószínűségét.

Ez még nem adott kielégítő magyarázatot a tumor újránövekedésére, így ugyanezekkel a feltevésekkel egy második modellt dolgoztak ki, amiben a kezelésre adott válasz mechanizmusát közönséges differenciálegyenletekkel (ODE) írták le.

$$\begin{cases} \dot{x}_L = x_L(g_L - k_L) + k_H x_H \\ \dot{x}_H = x_H(g_H - k_H) + k_L x_L \end{cases} \quad (12)$$

ahol x_L , x_H a populációnak az a töredéke, amit MDR1^{LOW} sejtek alkotnak és az a töredéke, amit MDR1^{HIGH} sejtek alkotnak.

g_{LH} , k_{LH} a hatékony növekedést és átvitelt biztosító arány konstansok. gyógyszer jelenlétében és hiányában külön értendő. Gyógyszer hiányában $g_L=0,50/nap$ $g_H=0,10/nap$, míg kezelés alatt $g_L=0,25/nap$ és $g_H=0,37/nap$. Így jól látható módon gyógyszer jelenlétében lényegesen kisebb a növekedés mértéke, mint annak hiányában.

2.4.2. A modell értékelése

Kutatásuk célja a rezisztencia kialakulás epigenetikus jellegének való igazolása és modellben való reprezentálása, így modelljük is lényegesen egyszerűbb, mint a korábban bemutatottak. Modelljükben felhasznált paraméterek a populáció mérete, a rezisztens és nem rezisztens sejtek populáción belüli aránya, az osztódás és növekedés mértéke gyógyszer jelenlétében vagy nélküle. Modelljük matematikai számítási alapokon nyugszik, melyben nem veszik figyelembe sem a teret, sem a sejtek egyéni tulajdonságait (egyéni osztódási képesség, térfogat stb.) A sejteket nem kezelik egyedi egységekként, csak, mint a populáció egyik töredékének része.

Esetükben nem született szabad felhasználású szimuláció.

2.5. Differenciálegyenlet és genetikus algoritmus alapú modell

A [4]-ben leírtak célja egy megfelelőbb terápiás módszer felfedezése, ami a mostaniaktól eltérő gyakorisággal kisebb adagokat diktálna, ezzel csökkentve a rezisztencia kialakulásának esélyét, növelve a sikeres kezelések számát. Ehhez 5 periódusra bontották az osztódási folyamatot, ami végbemegy a sejteken (az egészséges és rákos sejteken egyaránt). Az első a G1, amikor a sejt megnövekszik és elkezdődik a fehérjeszintézis. A második az S, amikor a DNS lánc másolása történik. A G2 fázisban a sejt megfelelő energiaszintet alakít ki magának. Az M-ben történik meg az osztódás és a G0-ban a sejt inaktív státusba kerül. [4] A G0 stádiumban a sejt osztódásképes, csak inaktív. Kísérleteikhez két olyan gyógyszert használtak, ami különböző periódusokban (különböző időpillanatban) fejt ki hatását.

Kezdetben minden sejt érzékeny a gyógyszerre és később kezd átalakulni egy rezisztens állapotba. Az állapotváltás β valószínűséggel történik meg. Klinikai tanulmányok alapján a tumor növekedés lineárisnak tekinthető. Úgy tekintik, hogy a gyógyszer egyformán hat a test minden sejtjére, így annak térbeli és időbeli helyét nem vették figyelembe. A modellhez olyan gyógyszert vettek alapul, ami az osztódáskor támadja a sejteket, így az inaktív sejteket nem öli. A természetes halált is belevették a modellbe. A gyógyszer csak osztódáskor hat, így rezisztencia is csak annak következményeként alakul ki. A mutáció egyforma valószínűséggel következhet be rezisztens és érzékeny sejtek esetében. A rezisztencia valószínűsége függ a gyógyszer jelenlététől, a tumor fejlődéstől és mutációs rátától, így az első dózis megkapásától kezdve [4]. A jelenséget a következő differenciálegyenletekkel írták le:

$$\begin{aligned}\dot{P}(t) &= \{(a - b - c)(1 - \beta_A * u(t - t_a - 1) - \beta_B * u(t - t_b - 1))\}P(t) + dQ(t) - \\ &\quad (g_A(t) + g_B(t))P(t) \\ \dot{Q}(t) &= cP(t) - (d + e)Q(t)\end{aligned}\tag{13}$$

Az első az osztódó sejtek változását írja le, figyelembe véve a gyógyszeres kezelés hatásait. Ez az egyenlet azt a folyamatot írja le, mely során a sejtek mindkét gyógyszerrel szemben kialakítják a rezisztenciát.

$P(t)$ jelenti a gyorsan osztódó még érzékeny sejteket (kezdeti rákos sejtek)

$Q(t)$ jelenti a megváltozott tumor sejteket a kezelés kezdetén

$u(t)$ az egységugrás

t_a, t_b a gyógyszerek hatásának időpontja

$g(t)$ a gyógyszerek hatása (halál, elhaló sejt/adott gyógyszerkoncentráció)

$\beta_A=0,008$ és $\beta_B=0,014$ az A illetve B gyógyszerrel szemben kialakuló rezisztens mutáció valószínűsége

$a=0,5$ sejt/nap az osztódó sejtek növekedési rátája, $b=0,477$ sejt/nap a természetes bomlási ráta, $c=0,218$ sejt/nap az osztódó sejtek nyugalmi helyzetbe kerülésének rátája, $d=0,05$ sejt/nap adja a nyugalmi állapotból osztódni kezdő sejtek rátáját, $e=0,0173$ sejt/nap a nyugalmi állapotú sejtek természetes bomlási rátája

A második egyenlet a sejt populáció egyensúlyi állapotba kerülését mutatja a tumor oldaláról.

Hasonló módon felírhatóak a csak egyik vagy másik gyógyszerre kialakuló rezisztenciát leíró egyenletek. ($P_A, P_B, P_{AB}, Q_A, Q_B, Q_{AB}$)

A populációt alkotó sejtek száma 86 nap után:

$$N=P(t)+P_A(t)+P_B(t)+P_{AB}(t)+Q(t)+Q_A(t)+Q_B(t)+Q_{AB}(t) \quad (14)$$

Bellman-egyenlet leírja a gyógyszerkoncentráció változását a tumorban.

Modelljük jól prezentálja a kezelés során fellépő mellékes toxicitás hatásait. A kezdeti populáció nem tartalmazott egyetlen rezisztens sejtet sem [4].

Ugyanakkor figyelembe vették a teljes szervezetre való hatásait. A következő egyenlet a nem rákos sejteket érintő hatásokat írja le.

$$\dot{M}(t) = \delta \left(1 - \frac{M(t)}{K}\right) M(t) - (g_A(t) + g_B(t))M(t) \quad (15)$$

ahol a M a normális sejtek száma

K a normál sejtek átviteli képessége

$\delta = 0,1/\text{nap}$ a sejtek növekedési rátája

Ezt kiegészítették egy genetikus algoritmussal, a megfelelő kezelés felállítása érdekében. [4] NSGA-II algoritmust használtak, ami széleskörben elterjedt heurisztika több célú optimalizálást igénylő problémáknál [4, 20]. Ebben az esetben az egyik cél a sejtpopuláció minimalizálása, a gyógyszer hatásának maximalizálásával. A második cél a normális sejtek megölésének minimalizálása a teljes kezelés alatt. Ezek a szempontok egymásnak ellentmondanak, így ezt a jelenséget kezelni képes optimalizáló algoritmusra van szükség [4]. Erre alkalmas az NSGA-II [4, 20].

Kezdetben véletlenszerűen generáltak egy 50 sejtől álló populációt és szükség volt a gyógyszer reprezentáló vektorra is. Az algoritmus a következő volt:

Az NSGA-II eredményei alapján a gyógyszeres kezelésre szükség van és a kétféle gyógyszert ajánlatos párhuzamosan, de nem egyforma adagolási rendszer szerint használni, illetve a legelső kezelésnél érdemes a beteg szervezete által elviselhető legnagyobb dózist használni ezzel a legnagyobb csapást mérni a még érzékeny sejtekre.

NSGAI eljárás

N méretű véletlenszerű populáció generálása

ciklus

célok kiértékelése

szülők nem dominancia alapú rendezése

ciklus

legjobb fitnessű szülők kiválasztása

ha a fitnessérték egyenlő számítson tömeg távolságot

keresztelés és mutáció

ciklus vége: ismétlje amíg az új populáció mérete el nem éri N-t

célok kiértékelése az új generációra

szülő és gyerek generáció kombinálása $2N$ méretig

teljes populáció rendezése

ciklus

legjobb fitnessű frontok kiválasztása a következő

generációnak

utolsó fronton számítson tömeg távolságot

nagyobb tömegtávolságú eredmény megtartása

ciklus vége: ismétlje amíg az új populáció mérete el nem éri N-t

előző generáció elvetése

ciklus vége: ismétlje amíg elérjük a maximális generáció számot vagy megszakítják

eljárás vége

2.5.1. A megközelítés értékelése

A fenti modell egyedi a korábban bemutatottakhoz képest, mert két különböző működésű gyógyszert is bevesz a modellbe, a több gyógyszerrel szembeni rezisztencia reprezentálása érdekében. Azt is modellezi, ahogyan a különböző gyógyszerek a sejtciklus különböző pontjain fejtik ki hatásait. Továbbá figyelembe veszi a gyógyszer betegre általánosan gyakorolt hatásait, nevezetesen, hogy a rákos sejtek mellett a beteg hasznos sejtjei is elszenvedik a gyógyszer hatásait. A sejteket kategóriákba sorolja (normál sejt, rákos érzékeny sejt, rezisztens sejt) és populáció szinten kezeli, a sejteknek egyedi tulajdonságait nem veszi figyelembe. Ugyanígy nem veszi figyelembe a térbeli tényezőket, térben elfoglalt helyüket, térfogatváltozásait.

Magát a rezisztens működést differenciálegyenletekkel írták le. A genetikus algoritmus a kezelés optimalizálását hivatott végezni, így heurisztikus jellegéből adódóan szimulációs célra nem alkalmazható, hiszen a folyamat végére ér el egy valóságot közelítő megoldáshoz, jellegéből adódóan kezdetekben kialakulhatnak olyan állapotok, amikor még semmilyen valós állapotot nem jellemez.

Esetükben nem született szabad felhasználású szimuláció.

2.6. Összegzés

A témában olvasott kutatások és kutatási eredmények alapján úgy látom, hogy szimulációs modellek felállításához jelenleg két irány létezik. Az egyik az ágens alapú modelleké, a másik a populációt egységesen kezelő, a folyamatokat differenciál egyenletrendszerrel jellemző modelleké.

Az ágens alapú modellek a populációt alkotó sejteket külön egyedekként kezeli és a folyamatokat egyedenként hajtja végre s csak azután vizsgálja a populáció aktuális állapotát, hogy ezek mind lefutottak. A modellek megértése viszonylag könnyű, azonban a minden sejtre lefutó folyamatok nagy számítási igénye sokszor problémát okoz. Ez a módszer népszerűbb a térbeli modellek esetében.

A differenciálegyenleteket előnyben részesítő modellek számítási kapacitása kedvezőbb, azonban megértésük magasabb matematikai ismereteket igényel és a populáció arányaiban bekövetkezett változást reprezentálja jól. Kutatásom során nem találtam olyan differenciálegyenleteken alapuló modellt, ami megfelelő alapot adott volna egy a tumort térben is valósághűen ábrázoló szimulációhoz.

3. A SAJÁT SZIMULÁCIÓS RENDSZER SPECIFIKÁCIÓJA

Célom egy szimuláció felépítése, melyben a rákos sejtek tömegének időbeli változása jól látható térben és időben. Célom megvalósításához ágens alapú modellt használtam, mert térbeli jellemzőkkel is szeretnék dolgozni, illetve ennek a modellnek a közérthetősége is lényegesen egyszerűbb, mint a differenciálegyenleteken alapuló modelleké. A modell alapegysége, ágense a sejt. Hátrány viszont, hogy így a modell számításigénye lényegesen nagyobb, mintha differenciálegyenleten alapuló modellt használnék [12, 15]. A sejteknek a rezisztens viselkedés szempontjából jelentős tulajdonságait vettem be a modellbe, és ők maguk egyedileg azonosíthatóak. Ugyanakkor adott sejt viselkedésére hatással bír a populáció mérete és a környezetének bizonyos jellemzői. Másik fontos tényező a gyógyszer jelenléte a modell által meghatározott térben. A teret egy kétdimenziós off-lattice, azaz nem rácsszerkezetű térként határozom meg.

3.1. A sejtek és jellemzőiknek modellje

Minden sejt rendelkezik egy egyedi azonosítóval és egy flag attribútummal, ami jelzi, hogy még él. A halott sejteket már nem tartom nyilván, törölöm a populációból. Ezek mellett egy-egy valószínűségi jellemzőjük van a túlélésre és az osztódásra vonatkozóan. A sejtek képesek a térben mozogni, így fontos a térben elfoglalt pozíciójuk is. Ez alapján vizsgálható a sűrűség és annak sejtre gyakorolt hatásai. A sejten viselkedését tekintve három folyamat mehet végbe: osztódhat, meghalhat, vagy maradhat nyugalmi állapotában. Ezek valószínűsége időben változik, minden ciklusban egyénenként újra számolódik.

A belső folyamatok (mint a halál, osztódás) leírására a korábban részletezett Rebecca H. Chisholm munkájában [3] leírt ágens alapú modellt veszem alapul. Ehhez egy lépésszámlálót határozok meg, ami egyben az idő múlását is jelképezi. Maximális lépésszám elérésével a szimuláció leáll. Minden lépésben a sejt újraértékeli saját képességét a túlélésre és a szaporodásra, a populáció méretének, a gyógyszer koncentráció mértékének és az előző értékének függvényében. Mutációs céllal beviszek a modellbe egy standard normális eloszlású véletlen szorzót. Ennek az esetek többségében egy elég kicsi számnak kell lenni, így az okozott változás is kicsi lesz. Így visszük be a rendszerbe a Brown-féle véletlenszerűséget. Ugyanígy, minden lépésnél a számítások után döntés születik a sejt további életére vonatkozóan. Ez a döntés szólhat a jelen állapot megtartása mellett, de lehet az osztódás vagy a halál is. Eddig teljes mértékben megfeleltünk a Chisholm által leírt modellnek [3].

A rezisztencia kialakulásának első fázisban két hatása van, a túlélési esély megnövekedése és az osztódási képesség csökkenése. A Chisholmtól kölcsönzött modellben [3] ezek a hatások különböző módon érvényesülnek. Az osztódási képességre gyakorolt hatását az osztódási potenciálnál számításnál vette figyelembe, úgy, hogy a gyógyszerkoncentráció szorzóként van jelen. Ezzel szemben a gyógyszer jelenléte vagy hiánya semmilyen tényezővel nem befolyásolja a túlélési valószínűséget leíró attribútum számítását, hanem a következő lépésről hozott döntésnél játszik szerepet, amikor a halál bekövetkezését számoljuk.

3.2. Mozgás, mechanikai kölcsönhatások modellje

A tér meghatározásánál az egyik lehetőség a Waclaw féle [1] háromdimenziós rácsmodell volt. Az ő esetükben azonban a sejtek nem mozognak úgy, ahogy az nekem ideális, a modelljükben a hangsúly a tumor, mint sejt tömb háromdimenziós növekedésén van. Ez nem felelt meg a célomnak, így Drasdo D, Kree R, McCaskill munkáját [6] vettem alapul. Ők egy kétdimenziós térben off-lattice módon ábrázolják a sejteket és azok mozgását. Rácsszerkezet alapon végzett szimuláció számításigénye lényegesen kisebb lenne, de én a valósághű ábrázolásra törekedtem, így off-lattice modell mellett döntöttem. Drasdo által alkalmazott eljárások és matematikai modellek, minimális változtatással átültethetőek a háromdimenziós térbe is, így az egyszerűsítés nem okoz jelentős torzítást és minimális erőfeszítéssel alakítható át [6]. Ők azonban figyelembe veszik a sejt méretét és az osztódás bekövetkezése növekedés után (a méret megduplázása) után történik. Az én modellemben nem vesszük figyelembe a sejt méretét, azonos méretűként kezelem, csupán az egymáshoz viszonyított mozgásuk az, amire szükségem van a modellben.

A sejtek rendszertelen mozgását a Brown-féle mozgás írja le [8]. A véletlenszerű mozgás jó közelítéséhez Monte Carlo-eljárást célszerű használni, ahogyan azt Drasdo és csapata is tette [6].

3.3. Gyógyszer terjedése és hatásának modellje

A térben bizonyos pontban, adott időpillanatban gyógyszer adagolás történik. Ennek ismerjük a helyét és epicentrumát, ahol a koncentrációja a legnagyobb és ahonnan hullámszerűen terjed tovább egyre kisebb hatást gyakorolva a környezetére, a sejtekre. Diffúziója során az anyag adott idő alatt eloszlik a teljes rendelkezésre álló térben. Ez is egy befolyásoló tényező a sejtek rezisztenciájának kialakulásában, hiszen ott van erre a legnagyobb esély, ahol csak annyira érinti a sejtet, hogy az képes legyen túlélni a hatását és megtanulni együtt élni vele. A gyógyszer diffúziójának modellezésére egy már létező szimulációs kódot illesztettem be a saját modellembe. A BioFVM egy biológiai rendszerek modellezésére kiélezett szoftver, ami képes az idő és tér kezelésére, továbbá a sebesség növelése érdekében párhuzamosították [9]. Három- és kétdimenziós szimulációkhoz egyaránt használható. Ez megadja az anyag, esetünkben a gyógyszer szövetben való diffúzióját az idő függvényében.

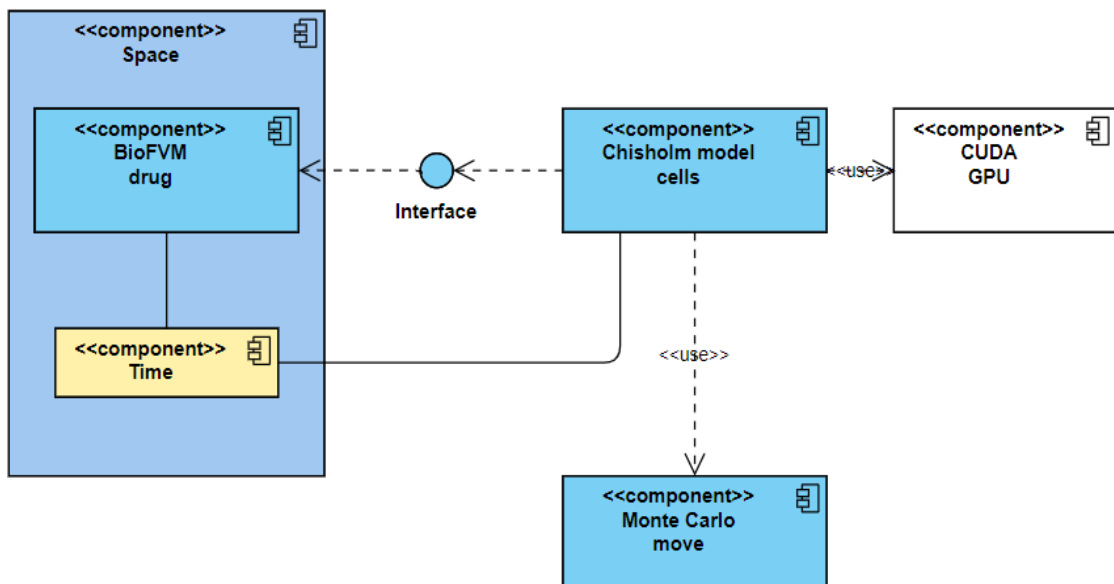
3.4. Implementációs kihívások

A felvázolt modell egyik hátránya a nagy számításigény, így arra számítottam, hogy gyorsítási eljárásokra is szükség lesz. Néhány centiméternyi szövet esetén is több millió sejtről beszélhetünk, melyek esetében rengeteg számítást kell elvégezni, egyénenként és az egyéb tényezőkkel (gyógyszer) kapcsolatban is. Egy 3D modell CPU-n futtatva 3-4 napot is igénybe vehet [10]. A párhuzamosítható feladatoknál jelentős gyorsulást lehet elérni, ha lineáris végrehajtás helyett párhuzamos megközelítéssel dolgozunk. Sőt mi több, ha ezt videokártyán alkalmazzuk, az még többet lendíthet előre a nehézségek mérséklésében. Épp ezen okokból kifolyólag, az orvosi adatfeldolgozás terén, ahol sok adattal vagy nagyfelbontású képek elemzésével kell dolgozni, nagy szerepet kap a GPU gyorsítás [10].

Az említett eljárások és algoritmusok közül a Monte Carlo típusú eljárások kifejezetten alkalmasak a párhuzamosításra, csupán a random szám generátorok inicializálása során kell körültekintőnek lenni. Ennek ellenére nehéz hatékonyan implementálni GPU-ra [11]. Ebből kifolyólag a sejtek belső működését terveztem GPU-ra implementálni, melyek egymástól teljességgel függetlenek és több millióan vannak, így a szükséges számítások száma is több millió. Így GPU-n számolná ki minden időpillanatban a sejt túlélési képességét és osztódási képességét, továbbá a döntést, hogy meghal, osztódik vagy marad nyugalmi állapotában. Ebben a helyzetben két esetre kell kidolgozni a megfelelő eljárást, a gyógyszer jelenléte adatfüggőséget okoz, illetve az alap elképzelés szerint minden sejt egy végrehajtó szálát kap, azonban az osztódás után több sejt lesz egyazon blokkban.

3.5. A szimulációs rendszer komponensei

A fentiek alapján a modell terve a következő ábrán látható. A modell magját adó komponens a sejtek viselkedését leíró Chisholm cikkén alapuló komponens, [3] ami meghatározza a sejtek önálló működését, mint egység. Ennek szüksége van a sejtek mozgását leíró véletlen számokat használó Monte Carlo eljárason alapuló modulra, ami a térbeli mozgásukat hivatott jellemezni. Maga a tér magába foglalja az időmérőt, ez egy független számláló, amiből egyetlen egy van az egész modellben. Ehhez kötődik mind a sejteket tartalmazó modul, mind a gyógyszer térbeli terjedését leíró BioFVM szoftvercsomag [9]. Végezetül a Chisholm-ként jelölt komponens GPU-ra való implementációját tartalmazó modul. Végül a GPU-val és CUDA-val való gyorsítás nem készült el, a döntés okait a későbbiekben részletezem. Helyette OpenMP-t használtam.



1. ábra: A saját szimuláció tervezett komponensei

4. A RENDSZER MEGVALÓSÍTÁSA

4.1. A megvalósításhoz rendelkezésre álló hardver és technológiák

A munkához egy 8. generációs Intel Core i5-ös CPU-val ellátott laptopot használtam, ami párhuzamosan 4 mag, 8 szál használatára képes és külön GPU-t is tartalmaz. 64 bites operációs rendszert használtam: Windows 10 Home.

A modellek implementációjához Python és C++ programozási nyelveket használtam.

A Python esetében a numpy és a matplotlib könyvtárakat használtam a számítások és a kirajzolás elvégzéséhez. Google Colaboratory-t használtam a futtatásához.

A második modellhez C++11-t és GNU c++ compilert használtam, gyorsításához OpenMP-t használtam. Windowson, Visual Studio 2022-ben futtattam.

A modellhez használtam a PhysiCell nevű nyílt forráskódú szoftvercsomagot és a BioFVM nevű szintén nyílt forráskódú szoftvercsomagot. A szoftvercsomagok segítségével indított modelleket XML fileből inicializáltam és kimenetükön is XML alapú SVG (Scalable Vector Graphics) fájlok születtek [9, 13, 14]. Emellett a kirajzolásához még használtam Matlabot.

4.2. A sejtek életciklusát irányító komponens

Első szimulációmiban még csak Chisholm [3] modelljét igyekeztem reprodukálni. A modell lényege, hogy minden sejtet egyedi azonosító jelöl. (Az egyedi azonosító esetemben tömbbeli sorszáma.) Az őket meghatározó tulajdonságok az osztódásra való hajlandóság aránya (0, 1 közötti szám), a túlélési képességük (0, 1 közötti szám), ettől függ az életben maradásuk is. Ezek az értékek minden ciklusban újraszámolódnak. Ehhez szükség van a sejt eddigi valószínűségi értékeire, egy mutációs tényezőre és a sejt sebességére.

Ezt a kódot még Python-ban írtam a könnyebb kirajzolás érdekében. Megvalósításhoz a numpy és matplotlib.pyplot könyvtárakat használtam. A verzióváltások és környezeti tényezők okozta nehézségek elkerülése érdekében Google Colaboratoryt használtam. Ez komoly korlátokat szabott a számítási kapacitásnak, leginkább a magas futási idő volt a hátránya.

- A futás előtt meg kell adni néhány szükséges paramétert:
- a populáció maximális méretét: `max_population_size = 1000 (K)`
- a sejt átlagos érzékenységet: `v=0.012`
- a túlélési képesség küszöbértékét: `threshold_surv_pot=0.8`

- az átlagos fluktuációt [3]: $D = 10e-5$
- a gyógyszer koncentrációt (itt még állandó a szimuláció teljes ideje alatt): $drug_level = 0.24$
- a lépésszámot: $steps = 1000$
- az osztódást és halált befolyásoló tényezők súlyai [3]:
 $a = [0.03, 0.25, 0.05]$
 $b = [0.15, 1.3, 0]$

A kirajzoláshoz szükség van néhány adatsorra:

- a populáció mérete minden lépésben: $sizes = []$ (N)
- a túlélés valószínűségének átlaga az egész populációra nézve minden lépésben: $mean_survs = []$
- az osztódás valószínűségének átlaga az egész populációra nézve minden lépésben: $mean_prols = []$

Ezek mellett szükség van a sejteket tartalmazó tömbre $population = []$ és a sejt osztályra. A populáció inicializálásánál meg kell adni a kezdő osztódási és túlélési képességet. Ezeket standard normális eloszlás szerint generálok, a túlélésnél: a központ $loc = 0,2$ és a szórás $scale = 0,3$; míg az osztódás esetében: a központ $loc = 0,8$ és a szórás $scale = 0,2$.

A sejt osztály adattagjai:

- túlélési potenciál: $survival_potential$ (s)
- osztódási potenciál: $proliferation_potential$ (p)
- az osztódási szándékot jelző flag: $is_proliferating$ – kezdetben hamis
- a halált jelző flag: is_dead – kezdetben hamis

A sejt osztály metódusai:

- **proliferation**: az $is_proliferating$ flag értékét állítja be

$$prob = \left(\left(1 - \frac{N}{K} \right) * (a[1] * p + a[2] * (1 - s) + a[0]) \right) * dt \quad (15)$$

random normális eloszlás szerint vettem egy véletlen számot, ha az kisebb, mint a $prob$ érték, akkor a flag értéke igaz lesz, ha nem, hamis

- **death**: az is_dead flag értékét állítja be.

$$prob = ((b[0] + b[1] * (1 - s) * c + b[2])) * dt \quad (16)$$

random normális eloszlás szerint vettem egy véletlen számot, ha az kisebb, mint a $prob$ érték, akkor a flag értéke igaz lesz

- **speed**: az alkalmazkodási sebesség
 $sp = (-v) * drug_level * Heaviside(threshold_surv_pot - s, 0)$
 $(sp \geq 0)$
- **nongenetic_instability**: mutáció

$$ni = D * \sqrt[2]{dt} * W^2 \quad (17)$$

ahol W egy standard normális eloszlású véletlen szám, ($W^2 \in [0,1]$)

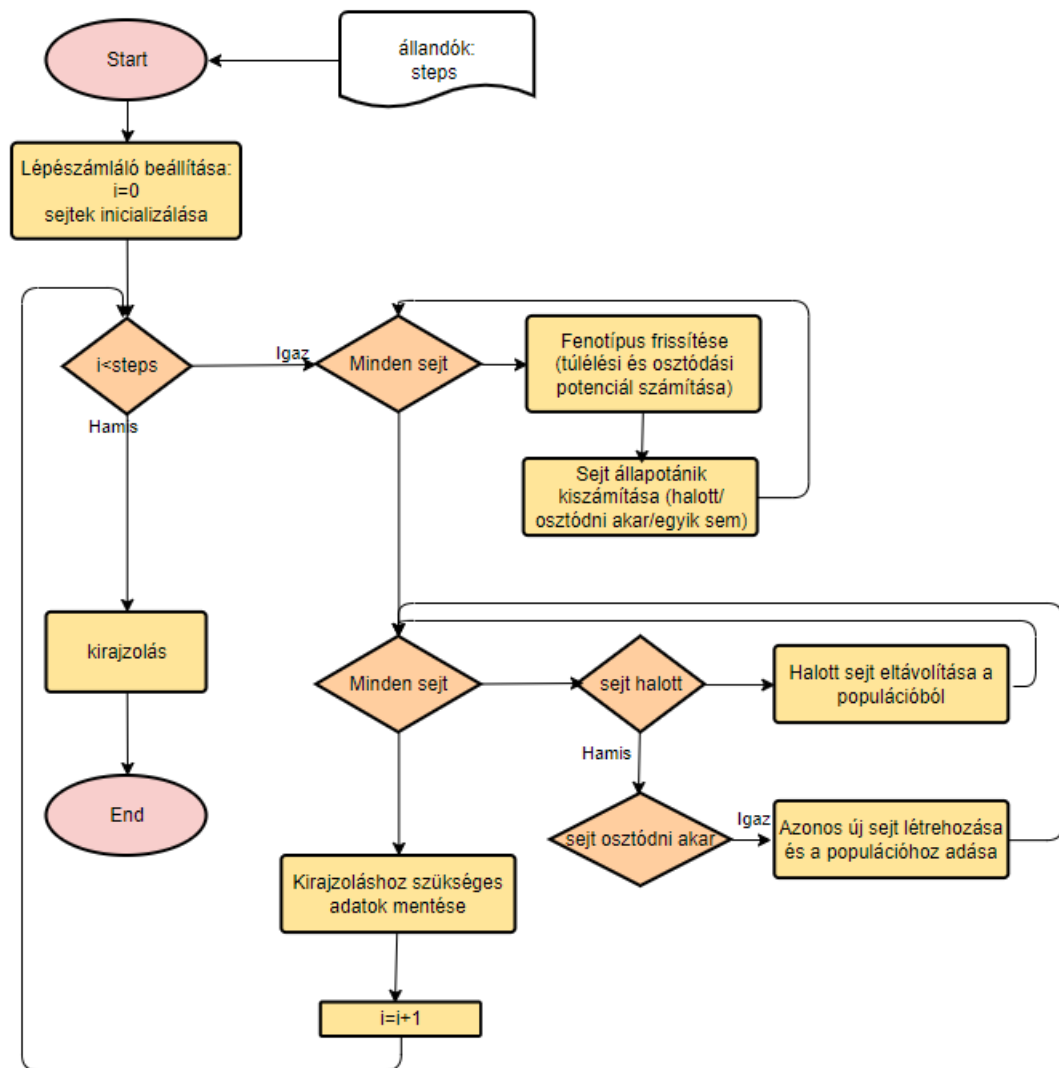
- **update**: a túlélési és osztódási potenciál

$$s = s + nongenetic_instability(D, dt) \quad (18)$$

$$p = p + nongenetic_instability(D, dt) + \text{speed}(\text{drug_level}, \text{threshold_surv_pot}) \quad (19)$$

$$(s \in [0,1], p \in [0,1])$$

A 2. ábrán látható módon fut a szimuláció, melynek kimenetén olyan grafikonok lesznek, amik a populációban levő sejtek számának időbeli változását mutatja; a populáció átlagos túlélési képességének időbeli változását mutatja; a populáció átlagos osztódási képességének időbeli változását és az osztódási képesség és túlélési képesség együttes alakulását mutatja (a populáció átlagát véve alapul adott időpillanatban.)



2. ábra: A sejtek életciklusa a saját szimulációban, melynek alapjául a Chisholm féle IB-modell szolgált,
forrás:[3]

4.2.1 Előnyök és nehézségek

Ez az ágens alapú modell ilyen formában rendkívül egyszerű, így könnyen érthető, mégis kellően reprezentatív a rezisztencia kialakulását illetően, illetve annak epigenetikus jellegét is jól mutatja. Az, hogy pythonban írtam meg, lényegesen könnyebbé tett például olyan dolgokat, mint a kirajzolás. Ugyanakkor a python és a Google Colaboratory használatának megvannak bizonyos korlátai, mint a gyorsítási lehetőségek hiánya, illetve a Google Colab nem kényelmes nagyobb projektek implementálására, több fájl esetén már kifejezetten kényelmetlenné válhat. Továbbá oktató anyagok előkészítéséhez, ahol kód és szöveges részek váltják egymást kifejezetten jó, de projektben az ilyen szerkezet zavaróvá válhat.

4.3. A sejtek mechanikai kölcsönhatása és a gyógyszerterjedés leírása

A fenti modellt, ki kellett bővíteni egy olyan modullal, ami képes valósághűen prezentálni a gyógyszer diffúzióját. Az adagolás pillanatában egy adott pontban nagyon magas a koncentráció és fokozatosan elterjed a térben több sejtet elérve, de kisebb koncentrációval. Ennek leírásához is matematikai modellekre, differenciálegyenletekre van szükség.

A fenti modell másik lényeges hiányossága, hogy nem modellezi a sejtek mozgását. Ezt a folyamatot olyan sztochasztikus módszerekkel lehet reprezentálni, mint a Brown-féle mozgás [3, 8, 13].

A gyógyszer térbeli jelenlétének modellezését a modellemben egy már kész szoftvercsomaggal akartam beépíteni. Erre a célra találtam az igényeimet teljes mértékben kielégítő BioFVM szoftvercsomagot. A BioFVM tanulmányozása közben pedig eljutottam a PhysiCell nevű nyílt forráskódú szoftvercsomaghoz, ami lényegében a BioFVM olyan jellegű kibővítése, ami már nem csak a szövet környezeti tényezőinek és az anyagcsere folyamatok szimulálására alkalmas, hanem ágens alapú szimulációk felállítására is használható [13].

4.3.1. PhysiCell

A PhysiCell egy C++-ban írt ágens alapú nyílt forráskódú szoftvercsomag, melynek célja a sejtek életciklusának és környezetének szimulálása, figyelembe véve a fizikai és biokémiai tényezőket. [13] A PhysiCell írásakor szempont volt, hogy a szoftvercsomag platformfüggetlen legyen és használatához ne legyen szükség semmilyen package manager-re vagy bonyolult telepítőre. Ezt az igényt sikerült teljesíteni, így bármilyen C++11-t futtató és OpenMP-t támogató eszköz alkalmas a célra. [14] A biokémiai környezet szimulálásáért a BioFVM, szintén nyílt forráskódú

szoftvercsomag a felelős. [9] Ágens alapú modelleknél megszokott módon, ennek a szimulátornak is nagy a számításigénye, ugyanakkor azonos eljárásokat futtat minden ágens – sejt – esetén. [15] Ez egy kézenfekvő párhuzamosítási lehetőség, amit OpenMP-vel használtak ki. [13]

Az OpenMP vagyis Open Multi-Processing egy olyan API, ami lehetővé teszi a C/C++-ban (vagy Fortranban) írott programok többszálon való párhuzamosítását, ezt különösebb nehézségek vagy bonyolult paradigmák megtanulása nélkül, egyszerű szintaktikával. [15] Az OpenMP API shared-memory architektúrán alapszik és futásidőben hívható rutinokat biztosít használóinak. [15]

A PhysiCell-ben a sejtek, mint egyedi ágensek jelennek meg, amelyeknek saját folyamatai és jellemzői vannak. Ezeket a jellemzőket idő elteltével újra és újra, egymástól függetlenül kell kiszámolni. Ezen ciklusok vannak párhuzamosítva a **#pragma omp parallel for** sor beszúrásával.

A szimuláció egy a felhasználó által meghatározott idő vagy lépésszám után megáll és ennek múlása határozza meg a ciklikusan végbemenő folyamatok indítását is.

4.3.2. Biokémiai környezet – BioFVM

A BioFVM hivatott a szövet viselkedésének szimulálására. Ezt vektor alapon biztosítja. Egymást nem keresztező voxelekre (volumetrikus pixelekre) osztja a teret, melyeknek van indexük és tárolja a pozícióit.

Az itt meghatározott ágenszt (Basic_Agent) származtatják a PhysiCell-ben alkalmazott sejt meghatározásához, ennek funkcióit bővítik ki oly módon, hogy míg a BioFVM ágense mozdulatlan statikus szereplő, addig a PhysiCell-beli leszármazottja már dinamikus mozgás reprezentálására alkalmas.

A BioFVM parciális differenciálegyenletek (PDE) segítségével jellemzi a szövetben végbemenő folyamatokat, ilyen egyenletrendszereket megoldó solvert valósít meg. A teret Descartesi-koordináta rendszerben kezeli

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \nabla^2 \rho - \lambda \rho + S(\rho^* - \rho) - U \rho$$

$$+ \sum_{cells\ k} \delta(x - x_k) w_k [S_k(\rho^* - \rho) - U_k \rho] \text{ in } \Omega \quad (15)$$

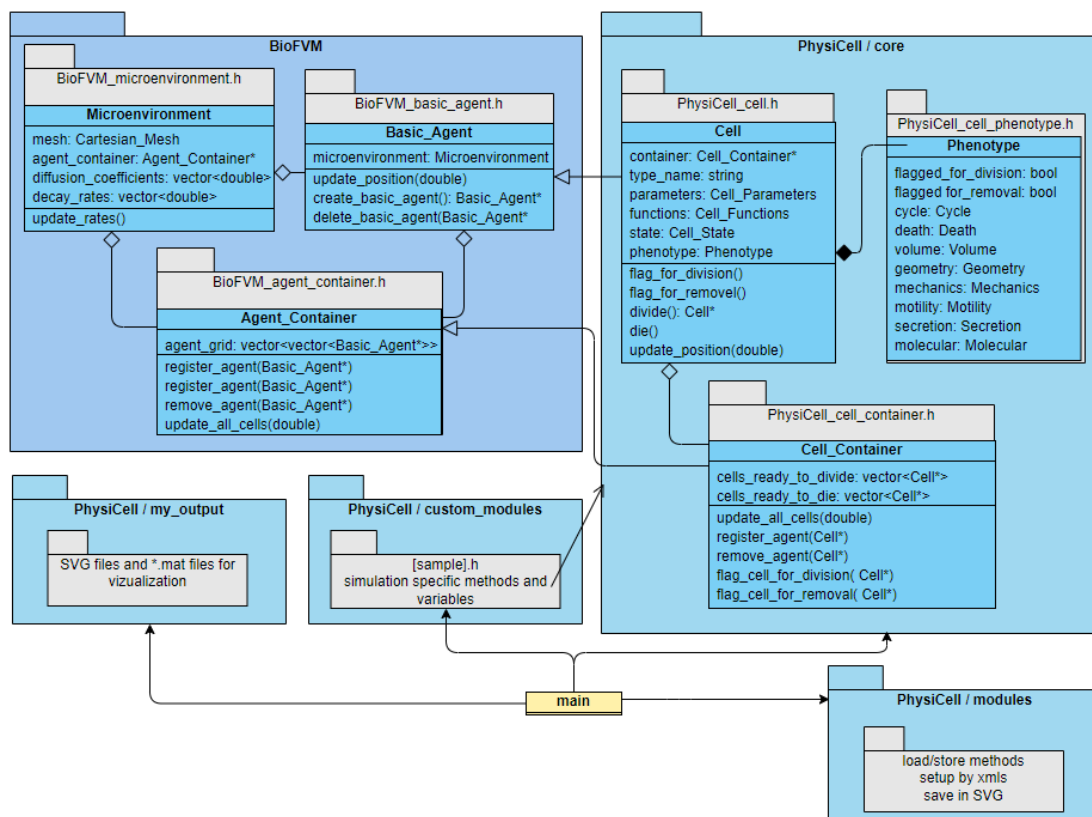
ahol:

ρ:	az alrétegek sűrűségének vektora (koncentráció)
D, λ:	a diffúziós állandó és a bomlási sebesség vektorai
k:	a sejt sorszáma
S:	a tömeges ellátási norma

S_k :	k sejt szekréciós rátája
ρ^* :	a szekréciós szaturációs sűrűség vektora
U :	a tömeges felvevő függvény
U_k :	a sejt felvételi rátájának vektora.
w_k :	k sejt térfogata
x_k :	k sejt pozíciója
$\delta(x)$:	Dirac-delta-függvény
Ω :	számítási tér

Az egyenlet első tagjai a diffúziós-bomlást viszik a rendszerbe. Ez a folyamat biztosítja az oxigén ellátást és csak a sejt tömeg határain történhet, így a középen levő sejtek ennek hiányában elhalnak. Ezt követően a sejtek sokaságának hatásai következnek (melyek annyira kicsik, hogy elhanyagolhatóak) [3], majd összegezzük a sejtek rendszerre gyakorolt hatásait.

4.3.3. Szoftvercsomag szerkezete



3. ábra: A PhysiCell szoftvercsomag szimulációs szempontból fontos komponenseinek diagramja

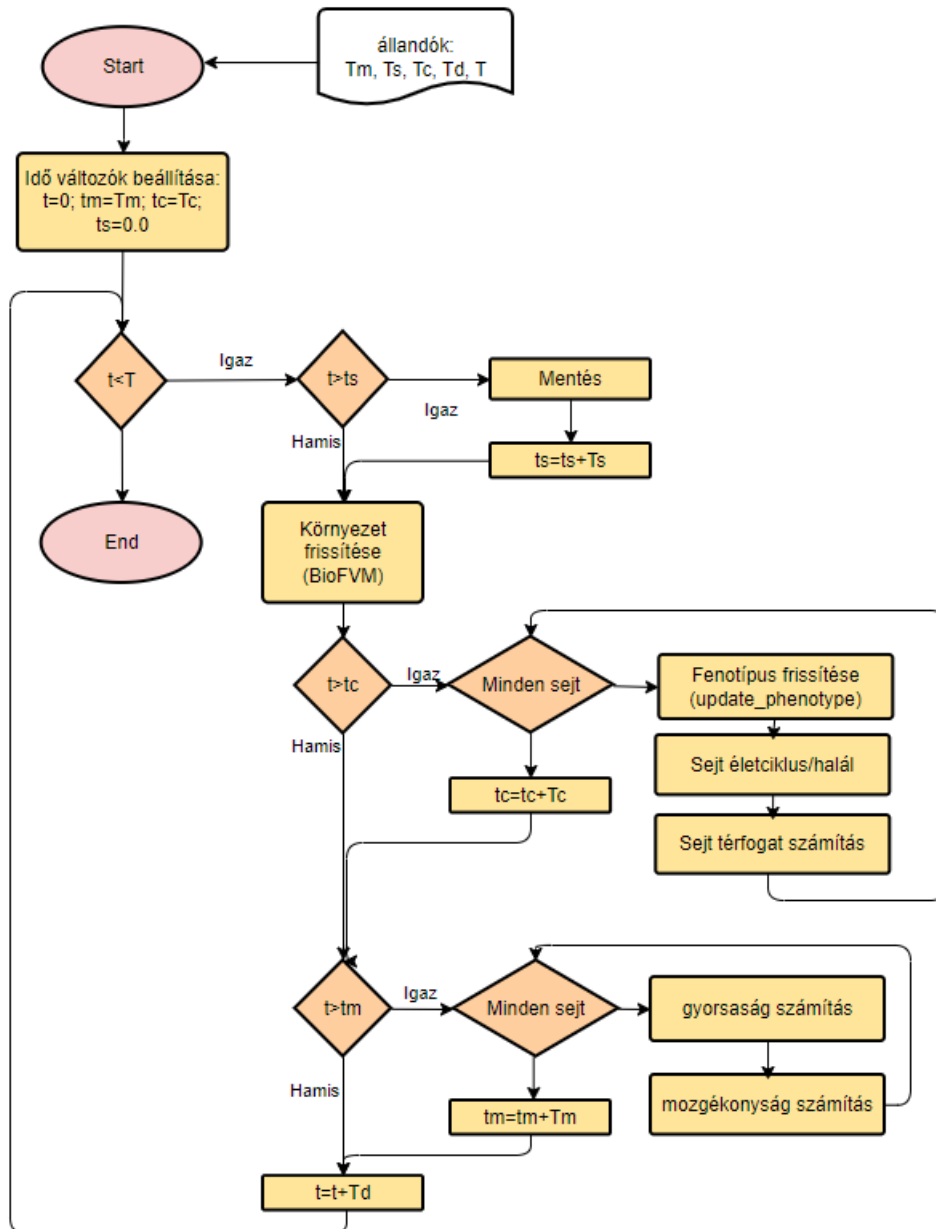
A PhysiCell teljes mértékben magába foglalja a BioFVM szoftvercsomagot. Egy viszonylag nagy és összetett programmá nőtt az elmúlt évekbe, így a diagrammra (3. ábra) csak a szimuláció szempontjából lényeges és szerepét tekintve egyértelmű komponenseket, attribútumokat és metódusokat vettem fel.

Ez is egy ágens alapú modell, melynek ágense az eddigiek után szokásos módon a sejt. A PhysiCell-ben a sejt következő tulajdonságai vannak meghatározva: pozíció (x_i), térfogat, státusz és mechanikai paraméterek, mint az adhézió, torzulás és mozgékonyosság. Minden sejtnak van fenotípusa, amit egy hierarchikusan felépített, független Phenotype objektum segítségével valósítottak meg. Ez tartalmazza a sejt életciklusával vagy halálával kapcsolatos információkat, térfogatot és geometriát, mechanikát, mozgékonytságot és a szekréciót. Tartalmaznak egy-egy független Cell_Functions objektumot, ami a Phenotype objektumon keresztül a tulajdonságok frissítését, módosítását végző függvényeket tartalmazza.

4.3.4. Szimuláció menete

Ezek a számítások minden t_{diff} idő után végbemennek és egymást követően történnek, az eredmények pedig mindig visszaíródnak a betöltött megoldásba. Először a sejtek sokaságának a domainnel való kapcsolatát leíró ODE rendszert implicit Euler módszerrel oldja meg. Ezt a részt párhuzamosították az OpenMP-vel. Ezután történik egy visszaírás és csak azután számolja a diffúzió-bomlás PDE rendszerét. Ezt egydimenziós rendszerré fejt vissza és ez a szakasz is párhuzamosítható korlátozott mértékben.

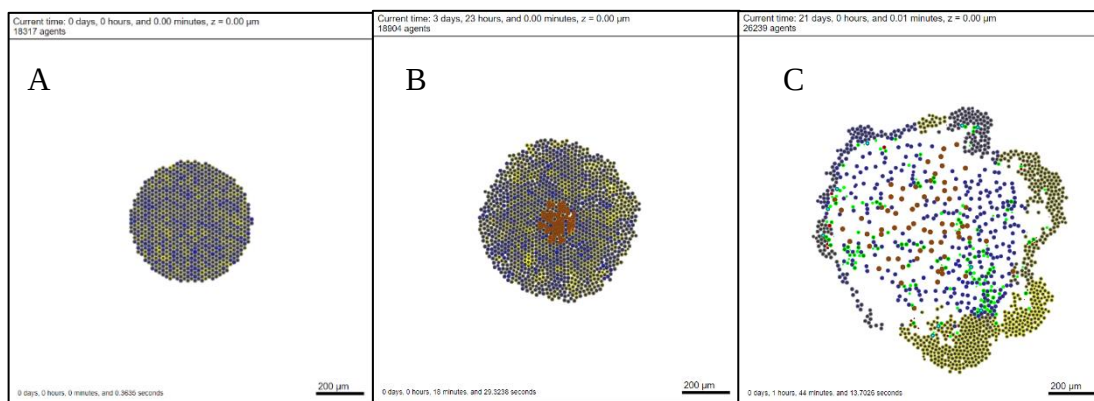
A különböző események vezérléséhez bevezettek néhány időt jelző változót: t – az aktuális idő, t_{mech} – az az idő, amikor a mechanikai függvények futnak, t_{cells} – az az idő, amikor a sejt folyamatokat reprezentáló függvények futnak, t_{save} – amikor az aktuális állapot mentése történik. Ezek inicializálása történik a szimuláció legelején, ezután pedig beindul a ciklus, ami addig tart, amíg t át nem lépi a felhasználó által megadott határértéket. A ciklusban a következő folyamatok játszódnak le. Ha a t átlépte a t_{save} értéket akkor menti az aktuális állapotokat. Ezek az állapotok használhatóak fel a kirajzoláshoz. Minden iterációban frissíteni kell a biokémiai környezetet a fent részletezett képlet szerint az aktuális sejtek pozícióit használva. Ezután, ha t átlépte a t_{cells} értéket, akkor minden sejt állapotát beállító függvények majd, ha t elérte a t_{mech} értéket akkor lefutnak a mechanikai folyamatokat jellemző függvények. Ezek ismétlődnek a szimuláció végéig.



4. ábra: A sejtek életciklusa PhysiCell-ben megvalósított szimulációban

5. SZIMULÁCIÓS EREDMÉNYEK

5.1 A PhysiCell működésének validálása



5. ábra: A PhysiCell-ben megvalósított szimuláció eredménye

A: A tumor állapota a szimuláció kezdetén, közönséges rákos sejtekből áll

B: A tumor állapota 3 nap után, már látható a nekrotikus mag a közepében

C: A tumor állapota a szimuláció végén, a kezelés hatására a tumor közepén csökkent a sejtek sűrűsége, azonban a peremen már sokasodnak a rezisztens rákos sejtek

A PhysiCell szoftvercsomaggal implementált szimulációban kezdetben 18317 rákos sejtből álló tumor van, ahogyan az 5. ábrán látható. Ezek a szimuláció ágensei, amik életük folyamán osztódnak, mozognak, oxigént vesznek fel. A szoftvercsomag lehetőségeit kihasználva szimulációt futtattam, melynek eredményei az 5. ábrán láthatóak.

Kezdetben a sejteket egymáshoz közel, tömör szövetként jöttek létre. Az élő sejtek fekete maggal, világoszöld körvonallal vannak ábrázolva. A sejtek táplálkoznak, oxigént vesznek fel. Az egymáshoz közel levő sejtek korlátozzák egymást, elvonják egymástól a tápanyagokat. A teljesen körülvelt sejtek emiatt a működés miatt nem jutnak szükséges anyagokhoz elhalnak. A tápanyaghiányban, nekrotikus halált szenvedett sejtek tömör barna színűek. Az 5B. ábrán jól látható a korábbiakban ismertetett nekrotisnak nevezett folyamat következtében a tumor közepén kialakuló elhalt szövetből álló mag.

A szimuláció 30240 percnyi, azaz 21 napnyi időt szimulál. 20160 perc, azaz 14 nap után megkezdjük a terápiát. Ezt az egységet, neonzöld ágensek képviselik, 7500 jön létre belőlük és a tumorban mozogva eltüntetik az elért sejteket, az élőket és a nekrotikusokat egyaránt. Ha a sejtet valamilyen támadás vagy életét kockáztató veszély érte, akkor a körvonala cián színűre változik, ez látható a 5C. ábrán. Amíg a kezelés

hatására a gyógyszer a peremtől a közép felé haladva számolja fel a tumor sejtjeit, egy idő után a széleken kisebb lesz a koncentrációja, így a túlélő sejteknek lehetőségük van a szaporodásra, így a széleken újabb tumor szigetek indulnak növekedésnek. Ez a jelenség is jól látható a 5C. ábrán.

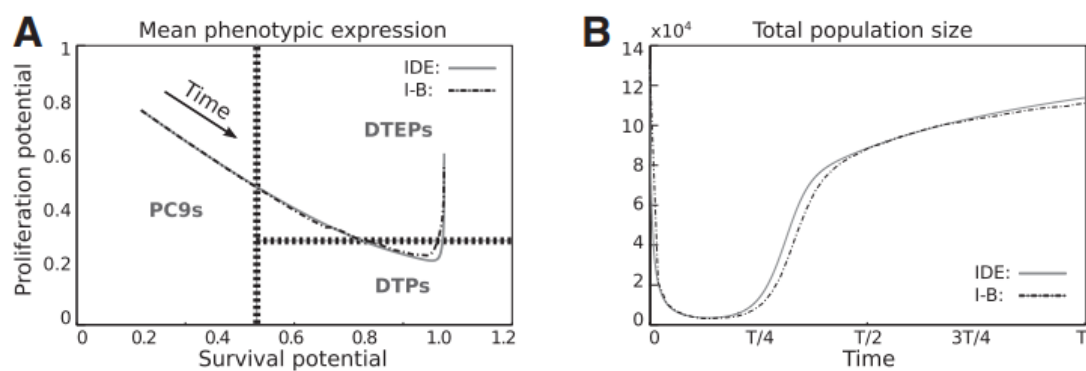
A PhysiCell-ben élesen elkülönül a kétféle sejthalál, ami az ábrákon is látszik. A nekrozis következtében elhalt sejtek barna színűek, az apoptózist elszenvedő sejtek piros színűek (5C. ábra).

A szimuláció jól látható módon reprezentálta a rákos sejtek növekedési mechanizmusát, a középpontban kialakuló nekrotizáló magot, majd a kezelés hatására történő sűrűség vesztést és a későbbi újranovekedés jelenségét.

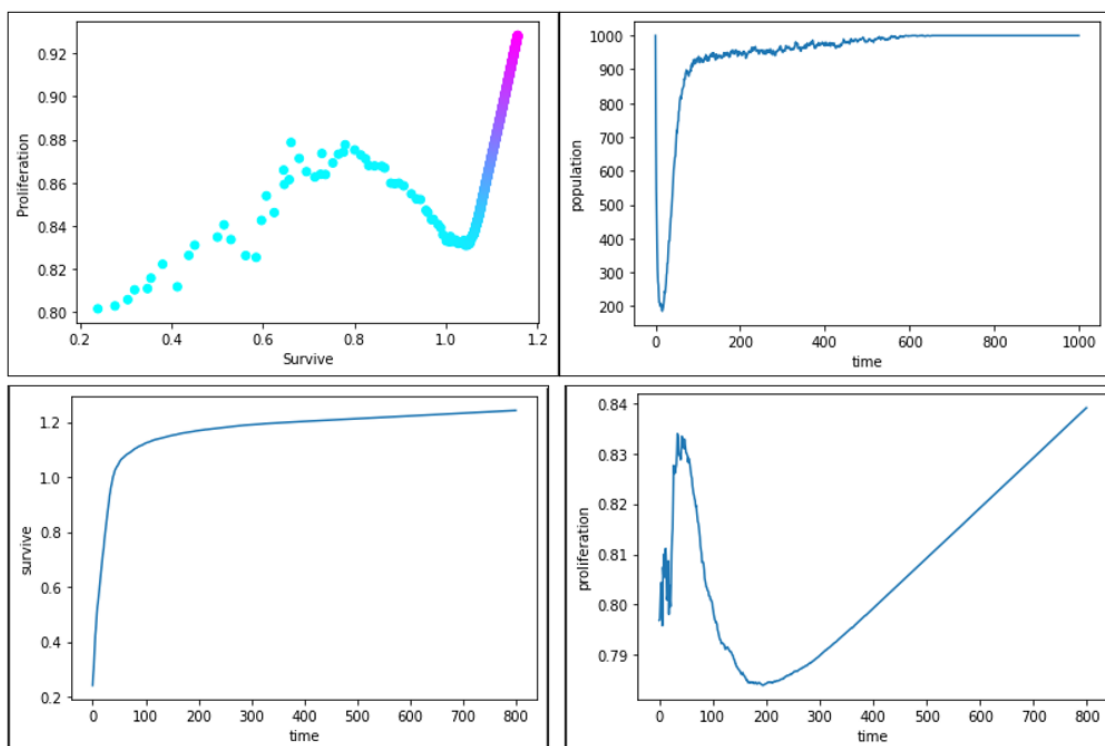
5.2. A gyógyszerrezisztenciát irányító szimuláció tesztelése

A [3] közlemény alapján implementált modell teszteléséhez 1000 ágenszt helyeztem el a szimulációs térben. Mindegyik ágens egy sejtet hivatott képviselni, melynek a sorsát a belső állapota és a modell szabályai együttesen határozzák meg. A Chisholm és munkatársai által közzétett szimulációs paraméterek és feltételek felhasználásával a 4. ábrán látható eredményeket kaptam. Összehasonlításképp a cikkben közölt eredeti grafikonokat láthatjuk a 3. ábrán.

A szimuláció kezdetén az ágensok átlagos proliferációs rátája magas, túlélési potenciáljuk azonban alacsony, hiszen nincsen olyan hatás, amely indokoltá tenné a proliferációs képesség egy részének feláldozását a túlélési képesség javára. Ahogyan az idő telik és a képzeletbeli gyógyszer megjelenik a szimulációban, a sejtek egy része elpusztul, ez jól látható a 3. ábra B grafikonján, hiszen csökken a populáció egyedszáma. Ezzel összhangban a saját szimulációs eredményeim is csökkenő populációt írtak le. A véletlen „zaj” és a szelekció hatására együttesen a populáció átlagos túlélési potenciálja folyamatosan növekedni kezd Chisholm és munkatársai cikke alapján, amelyet a saját implementáció ugyancsak képes volt reprodukálni. Egy viszonylag magas túlélési potenciál elérésekor az átlagos proliferációs potenciál is növekedésnek indul, ekkor a populáció növekedési üteme is felgyorsul, amelyet a saját szimulációs eredményeim is megerősítenek. Ez a növekedés viszont nem lehet korlátlan, hiszen a rendelkezésre álló tér megszabja azt, hogy maximálisan mennyi sejt lehet a szimulációban. Ez ahhoz vezet, hogy a populáció mérete telítődik a maximális elérhető méretnél.



6. ábra. Chisholm és munkatársai egyedalapú szimulációjának eredménye. Forrás: [3]



7. ábra. A saját szimulációs rendszerrel kapott eredmények.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A rákos betegségek gyógyítása gyakran nehéz, időigényes feladat és a siker bizonytalan. Ez egy jelenleg is aktívan kutatott terület, mert tökéletes megoldás még nem született a problémára. Ennek egyik oka a sejtekben kialakuló gyógyszerrezisztencia, azaz a gyógyszerrel szemben tanúsított erős ellenállás [1]. A dolgozat célja ennek a folyamatnak a szoftveres modellezési lehetőségeinek a bemutatása, az egyes irányok előnyeinek és hátrányainak részletezése volt. Összegyűjtöttem és részletesen bemutattam olyan modellezési megközelítéseket, amelyek az említett problémát vizsgálják valamilyen módszerrel. A megközelítések közül egy ágensalapú modellt kiválasztva a célom egy szakirodalomban közölt gyógyszerrezisztencia kialakulását leíró modell felépítése volt.

A dolgozatban részletesen bemutattam az említett gyógyszerrezisztencia kialakulását leíró modell felépítését és szimulációs lehetőségeit. Megvizsgáltam egy elterjedt szimulációs szoftvercsomag, a PhysiCell kialakítását és moduljait. A PhysiCell-lel kapcsolatos munkám eredményeképp eljutottam egy olyan szimulációhoz, ami reprezentatív a tumor általam vizsgált folyamatainak reprezentálására.

A dolgozatban részletesen bemutatott és futtatott mindkét szimuláció ágens alapú és eredményeiket grafikonon és ábrán mutattam be. Sikeresen szimuláltam a sejtek tulajdonságaiban beállt változásokat, amik meghatározták a gyógyszerrezisztencia tényét. Ezt a folyamatot kutatások során felállított differenciálegyenletek alapján valósítottam meg. Emellett a másik szimuláció térbeli jelenségekre is reprezentatív, így láthattuk a tumor közepén kialakuló nekrotikus sejtmagot és a peremen, a rezisztens sejtek tulajdonságaiból következő újabb rákos sejtpopulációk kialakulását.

A jövőre nézve több téren is bővíthetőek a szimulációk. Egyrészt az OpenMP alkalmazásával együtt is jelentős futásidővel kell számolni, ha nagyobb populációra fut a szimuláció. Jelenleg az OpenMP a szimuláció futása alatt csak a CPU-t hajtja meg. A GPU lehetőségeit nem használják ki, így célszerű átalakítani egy GPU-t meghajtó rendszerré. Továbbá szimulációs szempontból érdekes lehet bevezetni egy a [4]-es forrásban részletezett működés, ami tartalmazta az áttétek képződésének jelenségét is. Röviden azt jelentené, hogy a tumor, ha elér egy adott sűrűségi vagy populációs méretbeli szintet, akkor egy-egy sejt az addigi pozíciójától viszonylag messzire mozdul el és ott folytatja életét. Ehhez további kutatásra lesz szükség, hogy feltáruljanak a folyamat exakt paraméterei, esetlegesen a folyamatot jellemző differenciálegyenletek. Ha már kellően teljes a modell, akkor már kezelési szimulációk futtatását is meg lehetne kísérelni.

A rákos sejtek kutatása során arra döbbsentem rá, hogy több megközelítés van és még rengeteg megválaszolatlan kérdés, így ma egy különösen fontos kutatási terület.

7. SUMMARY

The curing of tumor cells is a difficult, time consuming mission. It is still an active research field because there is no any near perfect solution for this problem. Its reason is the emerging drug resistance in the cells, which means the manifestation of the effectless drugs or treatments [1]. The scope of the thesis is presenting the software modelling possibilities, comparing the modelling directions, its advantages and disadvantages. Finally there will be presented a chosen, highlighted model implementation, its steps, difficulties, and the details of resolution.

In the thesis, I presented in detail the structure and simulation possibilities of the model describing the development of drug resistance. I examined the design and modules of a common simulation software package, PhysiCell. As a result, I came to a simulation that is representative of the tumor processes.

Both simulations that were presented in the thesis are agent-based and I presented their results in graphs and figures. I successfully simulated the changes in the properties of the cells, which determined the fact of drug resistance. I implemented this process based on differential equations established on research. The other simulation is also representative of spatial phenomena, so we can see the necrotic cell core in the center of the tumor and the formation of new cancer cell populations at the edge, resulting from the properties of resistant cells.

For the future, the simulations can be expanded in several areas. On the one hand, even with the use of OpenMP, significant runtimes must be expected if the simulation runs on a larger population. Currently, OpenMP only drives the CPU while the simulation is running. It doesn't use the possibilities of the GPU, so it is advisable to convert it into a system that drives a GPU. Furthermore, from a simulation point of view, it may be interesting to extend with an operation detailed in source [4], which also included the phenomenon of the formation of metastases. In short, it would mean that when the tumor reaches a certain level of density or population size, one cell moves relatively far from its previous position and continues its life there. This will require further research to reveal the exact parameters of the process, possibly the differential equations characterizing the process. If the model is sufficiently complete, it is possible to attempt to run treatment simulations.

During the research on cancer cells, I realized that there are several approaches and there are still many open questions, so today it is a particularly important area of research.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Waclaw et al. „A spatial model predicts that dispersal and cell turnover limit intratumour heterogeneity”. *Nature*, vol 525, 261-263, 2015
- [2] Martin A. Nowak and Bartłomiej Waclaw „Genes, environment, and “bad luck” - Explaining cancer risk in a statistical sense”. *Science* 355 (6331), 1266-1267, 2017
- [3] Rebecca H. Chisholm et. al. „Emergence of Drug Tolerance in Cancer Cell Populations: An Evolutionary Outcome of Selection, Nongenetic Instability, and Stress-Induced Adaptation”. *Cancer Res* 75: 930-939, 2015, with Supplementary material
- [4] Panjwani, B., Singh, V., Rani, A. et al. Optimum multi-drug regime for compartment model of tumour: cell-cycle-specific dynamics in the presence of resistance. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 48, 543–562 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10928-021-09749-w>
- [5] Pisco, A.O. et al. Non-Darwinian dynamics in therapy-induced cancer drug resistance. *Nat. Commun.* 4:2467 doi: 10.1038/ncomms3467 (2013).
- [6] Drasdo D, Kree R, McCaskill JS. “Monte Carlo approach to tissue-cell populations”. *Phys Rev E* 52:6635, 1995
- [7] Peter A. JonesStephen B. Baylin. “The Epigenomics of Cancer” *Cell* 128, 683–692, February 23, 2007 DOI 10.1016/j.cell.2007.01.029
- [8] Horváth Gábor. A brown-mozgás számítógépes szimulációja. *Fizikai szemle, az Eötvös Lóránd Fizikai Társulat lapja*, XXXVIII. évfolyam, 7. szám, 1988. júl.
- [9] Ahmadsreza Ghaffarizadeh, Samuel H. Friedman and Paul Macklin. “BioFVM: an efficient, parallelized diffusive transport solver for 3-D biological simulations” *Bioinformatics*, 32(8), 2016, 1256–1258 doi: 10.1093/bioinformatics/btv730
- [10] Witold Dzwinel, Adrian Kłusek, Marcin Łoś, Maciej Paszyński. “Efficient model of tumor progression simulated in multi-GPU environment”. *International Journal of High Performance Computing Applications*, December 2018, DOI: 10.1177/1094342018816772
- [11] Guillem Pratxa, Lei Xing. “GPU computing in medical physics: A review”. *American Association of Physicists in Medicine*, 2011. DOI: 10.1118/1.3578605

- [12] Kiss Dániel, Lovrics Anna, Szakács Gergely, Füredi András, Kovács Levente, Drexler Dániel. Matematikai és számítógépes módszerek a kemoterápiás kezelések során kialakuló rezisztencia modellezésére. Magyar onkológia 65:167–175, 2021
- [13] A Ghaffarizadeh, R Heiland, SH Friedman, SM Mumenthaler, and P Macklin, PhysiCell: an Open Source Physics-Based Cell Simulator for Multicellular Systems, PLoS Comput. Biol. 14(2): e1005991, 2018, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005991
- [14] A. Ghaffarizadeh, R. Heiland, S.H. Friedman, S.M. Mumenthaler, and P. Macklin, PhysiCell: an Open Source Physics-Based Cell Simulator for 3-D Multicellular Systems, bioRxiv 088773, 2017. DOI: 10.1101/088773.
- [15] C. M. Macal and M. J. North, "Agent-based modeling and simulation," Proceedings of the 2009 Winter Simulation Conference (WSC), 2009, pp. 86-98, doi: 10.1109/WSC.2009.5429318.
- [16] Sápi J, Kovács L, Drexler DA, Kocsis P, Gajári D, Sápi Z (2015) Tumor Volume Estimation and Quasi-Continuous Administration for Most Effective Bevacizumab Therapy. PLoS ONE 10(11): e0142190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142190>
- [17] Dr. Barkóczy Péter: A sejtautomata működésének és sajátosságainak hatása a fázisátalakulások szimulációiban, (2020) Miskolc, A Miskolci Egyetem Habilitációs Füzetek Műszaki-Természettudományi Habilitációs Tanács
- [18] S. Y. Proskuryakov and V. L. Gabai, “Mechanisms of tumor cell necrosis,” Current Pharmaceutical Design, vol. 16, no. 1, pp. 56–68, 2010.
- [19] Dániel András Drexler, Johanna Sápi, and Levente Kovács: Hindawi Complexity Volume 2017, Article ID 5985031 <https://doi.org/10.1155/2017/5985031>
- [20] Szénási Sándor: Haladó Algoritmusok v1.0.1, 2021. január

ÁBRAJEGYZÉK

1. ábra: A saját szimuláció tervezett komponensei.....	23
2. ábra: A sejtek élelciklusa a saját szimulációban, melynek alapjául a Chisholm féle IB- modell szolgált, forrás:[3].....	26
3. ábra: A PhysiCell szoftvercsomag szimulációs szempontból fontos komponenseinek diagramja	30
4. ábra: A sejtek élelciklusa PhysiCell-ben megvalósított szimulációban.....	32
5. ábra: A PhysiCell-ben megvalósított szimuláció eredménye A:A tumor állapota a szimuláció kezdetén, közönséges rákos sejtekből áll B: A tumor állapota 3 nap után, már látható a nekrozisos mag a közepében C: A tumor állapota a szimuláció végén, a kezelés hatására a tumor közepén csökkent a sejtek sűrűsége, azonban a peremen már sokasodnak a rezisztens rákos sejtek	33
6. ábra. Chisholm és munkatársai egyedalapú szimulációjának eredménye. Forrás: [3]	35
7. ábra. A saját szimulációs rendszerrel kapott eredmények.	35