

Μελέτη της Διάχυσης στην Περιοχή Καρκινικών Όγκων Φρακταλικού Περιγράμματος

Σαμιώτη Σταματίνα¹, Μπένος Ελευθέριος², Σαρρής Ιωάννης³

1. Υποψήφια διδάκτορας στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής – Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Θηβών 250 12244 Αιγάλεω, ssamioti@uniwa.com
2. Ερευνητής στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας & Τεχνολογικής Ανάπτυξης, 38333 Βόλος, e.benos@certh.gr
3. Ανώτατος Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής – Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Θηβών 250 12244 Αιγάλεω, sarris@uniwa.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη και εφαρμογή της στοχευμένης θεραπείας σε καρκινικούς όγκους με τη βοήθεια φαρμάκων που μεταφέρονται με νανοσωματίδια, είναι μια υποσχόμενη αποτελεσματική τεχνική. Όπως είναι γνωστό η εξωτερική επιφάνεια των όγκων δεν είναι ομαλή, αλλά μπορεί να αναπαρασταθεί με επιφάνειες τύπου φράκταλ. Στη συγκεκριμένη μελέτη δημιουργήθηκαν έξι τάξεις της φρακταλικής γεωμετρίας καμπύλης Von Koch για να αναπαραστήσουν την επιφάνεια των όγκων και μελετήθηκαν οι μηχανισμοί διάχυσης με διαφορετικές συγκεντρώσεις φαρμάκου. Χρησιμοποιήθηκε ένα μεγάλης τάξης μοντέλο πεπερασμένων στοιχείων βασισμένο στη βιβλιοθήκη FEniCS, για να γίνει ακριβής ανάλυση της διάχυσης κοντά στα φρακταλικά όρια. Υπολογίστηκε η εντροπία καθώς και η τοπική κατανομή της για όλες τις τάξεις των φρακταλικών επιφανειών, για ήπια και ισχυρή διάχυση. Παρατηρήθηκε ότι η τοπική κατανομή καθώς και η εντροπία αυξάνονται καθώς μεγαλώνει η περιπλοκότητα της επιφάνειας του όγκου. Βρέθηκε επίσης ότι όταν υπάρχει ήπια διάχυση, η εντροπία και η τοπική κατανομή της είναι μικρότερες σε σχέση με αυτές της ισχυρής διάχυσης.

Λέξεις Κλειδιά: Καρκινικός όγκος, νανοσωματίδια, στοχευμένη θεραπεία, φρακταλική γεωμετρία, διάχυση, εντροπία

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος ξεκινάει σε κάποιο μέρος του σώματος, όταν τα κύτταρα αρχίζουν να χάνουν τις προγραμματισμένες λειτουργίες τους, δεν παρουσιάζουν την διαδικασία της απόπτωσης και έτσι δεν πεθαίνουν. Όταν τα κύτταρα είναι εκτός ελέγχου αρχίζουν να καταλαμβάνουν περισσότερο χώρο και διώχνουν τα υγιή κύτταρα (Namazi and Kiminezhadmalai, 2015). Με αυτή τη διαδικασία μπορούν να δημιουργηθούν καρκινικοί όγκοι σε κάποιο μέρος του σώματος. Οι καρκινικοί όγκοι διακρίνονται σε καλοήθεις και κακοήθεις. Ο καλοήθης καρκινικός όγκος συνήθως θεραπεύεται με τοπική θεραπεία όπως η χειρουργική επέμβαση, γιατί δεν έχει την ικανότητα να εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος. Αντιθέτως ο κακοήθης όγκος μπορεί να διαδοθεί ή να εισβάλλει σε άλλα μέρη του σώματος κάνοντας την θεραπεία του περίπλοκη (National Cancer Institute, 2015).

Επιστήμονες έχουν αναπτύξει διάφορες μεθόδους για την θεραπεία του καρκίνου, όπως η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η στοχευμένη θεραπεία (Avedisian et al, 2009), προσπαθώντας να χρησιμοποιήσουν όλο και λιγότερο επεμβατικές μεθόδους.

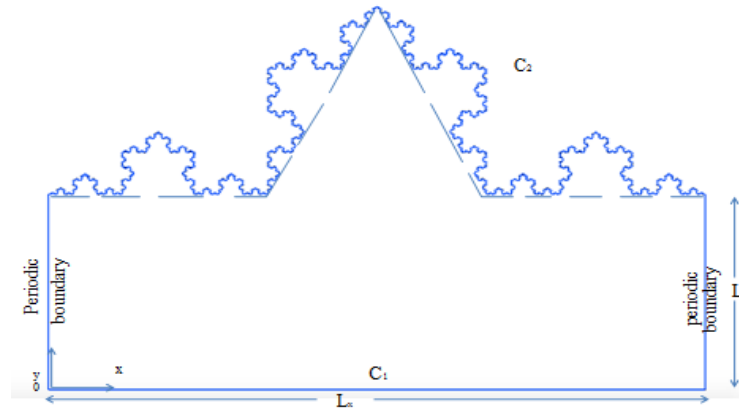
Η χημειοθεραπεία, ασχολείται με την εφαρμογή των φαρμάκων που μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαιρούνται και να αναπαράγονται. Τα φάρμακα εφαρμόζονται μέσω της ροής του αίματος ή δίπλα στον όγκο, κάνοντας τα καρκινικά κύτταρα αδύναμα, ώστε να καταστραφούν (Namazi and Kiminezhadmalaie, 2015). Ως εκ τούτου, τα αντικαρκινικά φάρμακα που χορηγούνται, εκτός από την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων έχουν ανεπιθύμητες επιπτώσεις στον οργανισμό. Έτσι ένας καρκίνος που βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο είναι δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί με τις σημερινές τεχνικές.

Τα τελευταία χρόνια εμφανίζονται πολλές έρευνες και εφαρμογές στον τομέα της νανοτεχνολογίας και της νανοεπιστήμης. Η νανοϊατρική, που συνδυάζει την εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην ιατρική, δημιουργεί αισιοδοξία ότι θα υπάρξει σημαντική πρόοδος στη στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων (De Jong and Borm, 2008). Τα νανοσωματίδια (ΝΣ) που σχετίζονται με τη φαρμακευτική ανάπτυξη στα πλαίσια της νανοϊατρικής, θα πρέπει να μελετώνται σαν επιστημονικό και τεχνολογικό σύστημα. Με το ένα συστατικό, γύρω από τον πυρήνα του ΝΣ να είναι το φάρμακο και να βρίσκεται σε νανοκλίματα της τάξεως των 10-1000nm, όπως αναφέρεται στους Duncan (2003) και Ferrari (2005). Ένας βασικός σκοπός των ερευνών γύρω από την καταπολέμηση των καρκινικών όγκων με τη νανοϊατρική, επικεντρώνεται στη πιο αποτελεσματική στόχευση και εναπόθεση του φαρμάκου. Επίσης γίνεται προσπάθεια στη μείωση της τοξικότητας διατηρώντας τα ίδια θεραπευτικά αποτελέσματα, για να υπάρχει μεγαλύτερη ασφάλεια και βιοσυμβατότητα και έτσι να δημιουργηθούν γρηγορότερα και ασφαλέστερα φάρμακα (De Jong and Borm, 2008). Μεγάλο ρόλο στην δημιουργία των νανοσωματιδίων που μπορούν να επέμβουν στους καρκινικούς όγκους είναι η γεωμετρία του όγκου που θα εισβάλλουν τα νανοσωματίδια. Ένας καρκινικός όγκος χαρακτηρίζεται από μια χασοτική και ακανόνιστη εξωτερική επιφάνεια. Τα ακανόνιστα σχήματα των καρκινικών κυττάρων και του αγγειακού συστήματος δύσκολα περιγράφονται από την κλασική Ευκλείδεια γεωμετρία, η οποία βασίζεται σε ομαλά σχήματα όπως οι γραμμές, ο κύλινδρος και η σφαίρα. Αντίθετα, ένας καρκινικός όγκος έχει φρακταλική εξωτερική επιφάνεια, που χαρακτηρίζεται από ακανόνιστες διαμορφώσεις με διαφορετικά μεγέθη (Baish and Rakesh, 2000).

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός καρκινικού όγκου δημιουργούνται πολλές διαφορές, ανάμεσα στους υγιείς ιστούς και στους καρκινικούς, όπως ο μεταβολισμός, η δομή και οι θερμοδυναμικές διαφορές (Luo et al, 2006). Αυτές οι διαφορές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παρακολουθηθεί η διαφορά της εντροπίας ανάμεσα στα καρκινικά και στα υγιή κύτταρα. Αυτές οι αλλαγές στην εντροπία μπορούν να απεικονιστούν με διάφορους τρόπους, όπως οι ιστολογικές εξετάσεις και η θερμογραφία (Molnar et al, 2009). Γενικότερα ο υπολογισμός της εντροπίας, είναι μια υποσχόμενη μελέτη για να μπορέσουν τα ΝΣ να στοχεύσουν τους καρκινικούς όγκους και στην συνέχεια τα καρκινικά κύτταρα των όγκων να οδηγηθούν στον διαχωρισμό (Tennant et al, 2010).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η δημιουργία μιας φρακταλικής γεωμετρίας που αναπαριστά καλύτερα την επιφάνεια ενός καρκινικού όγκου και στη συνέχεια θα γίνει υπολογιστική μελέτη, που αφορά τη ροή φαρμάκου μεταξύ της επιφάνειας των νανοσωματιδίων και της επιφάνειας του όγκου.

Η φρακταλική γεωμετρία μελετήθηκε αρχικά από τον Mandelbrot, για τη διάχυση και τη μελέτη της θερμικής αγωγιμότητας (Mandelbrot, 1982). Στο Σχήμα 1, φαίνεται η απλούστερη μορφή γεωμετρίας της επιφάνειας που μελετήθηκε κοντά σε ένα όγκο που βασίζεται στην καμπύλη Von Koch. Επίσης στο Σχήμα 1 φαίνονται οι οριακές συνθήκες, όπου εφαρμόζεται η εξίσωση της διάχυσης μεταξύ συγκεντρώσεων c_1 και c_2 στις επιφάνειες του νανοσωματιδίου και του όγκου, αντίστοιχα. Η διαφορά c_1-c_2 εφαρμόζεται κατά μήκος του κάθετου ορίου, με χαρακτηριστική απόσταση L_y και μήκος L_x .



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση του φρακταλικού όγκου, ανώτερης τάξης (συνεχής γραμμή και κατώτατης τάξης (διακεκομμένη γραμμή))

2. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΟΠΟΙΗΣΗ

Θεωρούνται ότι η συγκέντρωση c , από μια επίπεδη επιφάνεια με συγκέντρωση c_1 σε μια ακανόνιστη επιφάνεια με συγκέντρωση c_2 και με τη θερμοκρασία T του συστήματος να είναι σταθερή, περιγράφεται από την εξίσωση διάχυσης που βασίζεται στην καμπύλη Von Koch:

$$\nabla^2 c = 0$$

Μετά τον υπολογισμό του c η τοπική κατανομή της εντροπίας P δίνεται από τον τύπο:

$$P_c = \frac{\nabla c^2}{c}$$

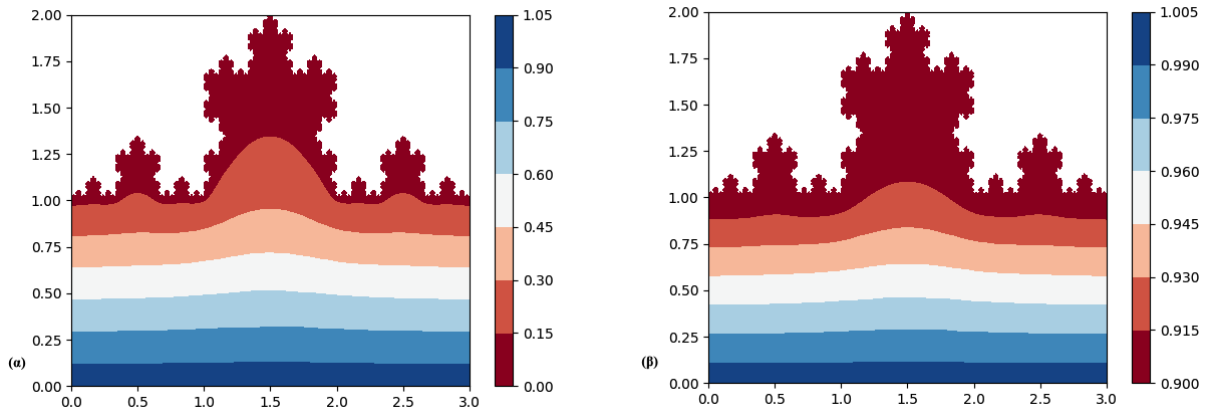
Η τοπική μεταβολή του συναρτησιακού Q της εντροπίας δίνεται από τον τύπο:

$$Q_c = (\nabla c)^2$$

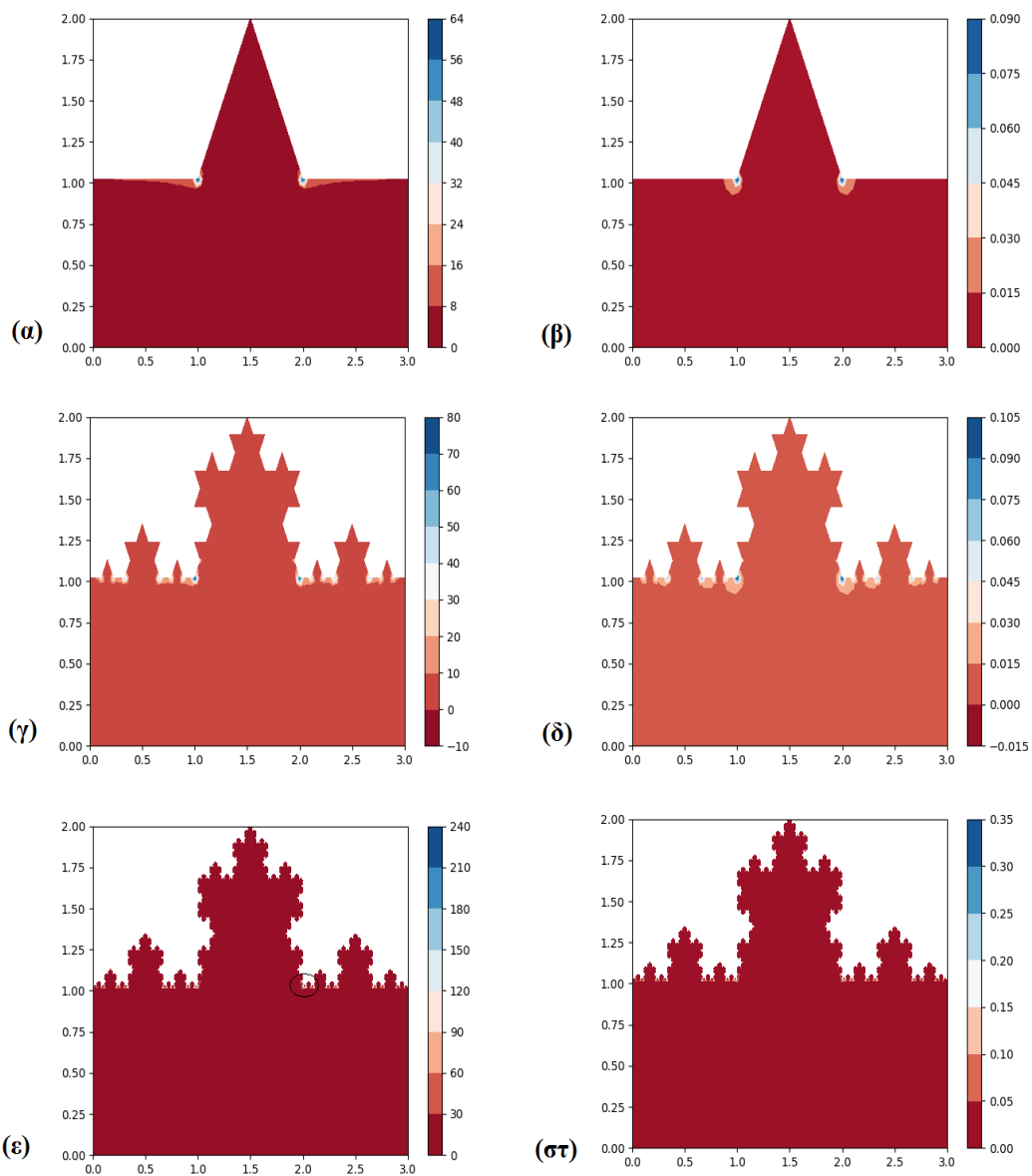
3. ΜΕΘΟΔΟΣ

Χρησιμοποιήθηκαν έξι τάξεις, της φρακταλικής καμπύλης Von Koch, $n=0$ έως $n=5$, για την περιγραφή της επιφάνειας του όγκου. Χρησιμοποιήθηκε υπολογιστικό πλέγμα στον μοντελοποιητή Gmsh (Genzaine and Remacle, 2018). Στη συνέχεια αναπτύχθηκε κώδικας σε γλώσσα προγραμματισμού Python, για τη μελέτη των διαφορετικών τάξεων των φρακταλικών όγκων, με διαφορετικές συγκεντρώσεις, c_1 και c_2 μεταξύ των ορίων.

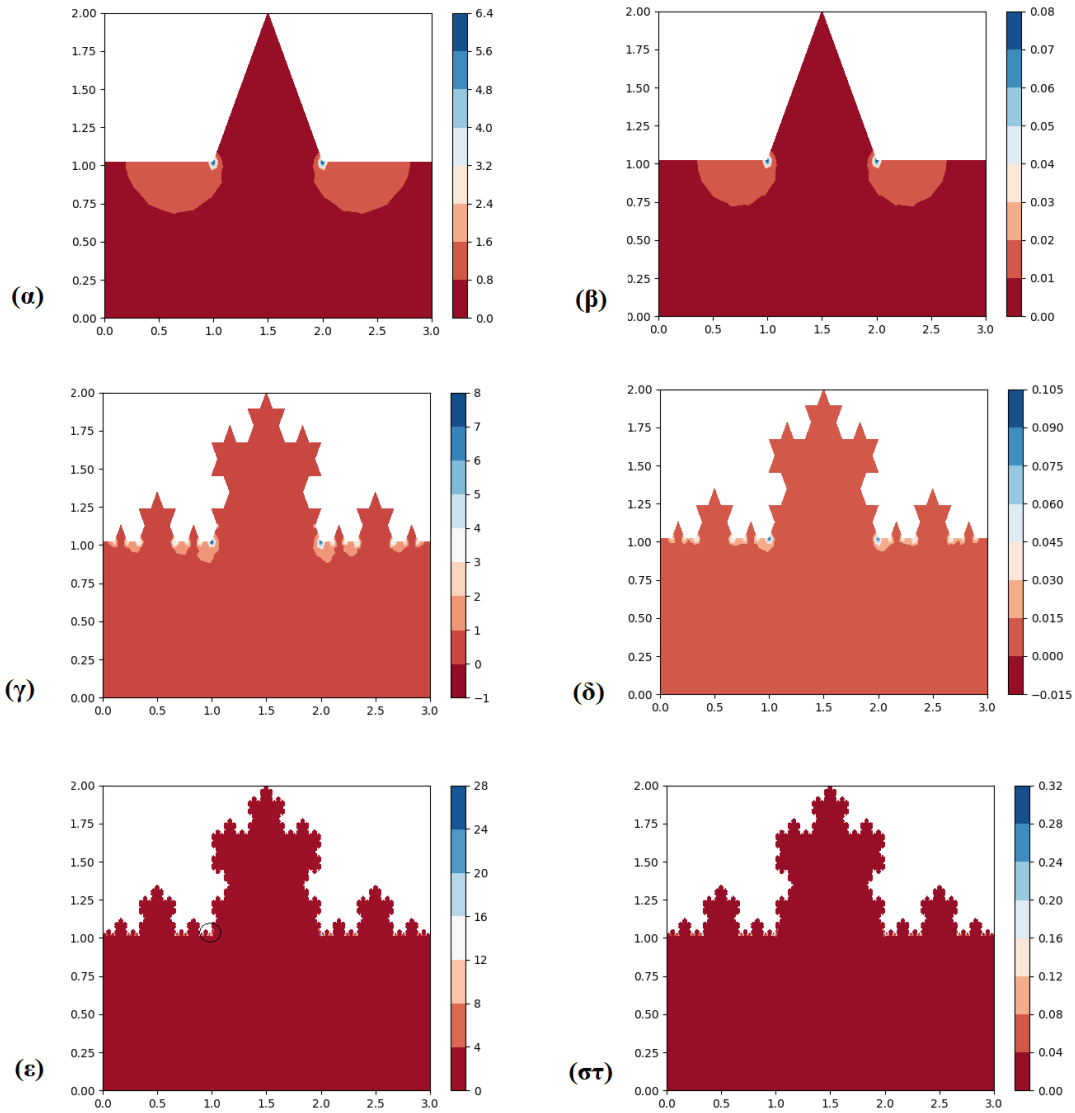
Ο υπολογισμός της εξίσωσης Laplace, για κάθε γεωμετρία, έγινε με μια τετάρτης τάξης μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων βασισμένη στη βιβλιοθήκη FEniCS, με περίπου 200 χιλιάδες στοιχεία (Logg et al, 2011). Μελετήθηκαν διαφορετικές τιμές της συγκέντρωσης c_2 , καθώς η συγκέντρωση c_1 κρατήθηκε σταθερή με τιμή $c_1=1.0$. Οι τιμές του c_2 κυμάνθηκαν από ισχυρή διάχυση με $c_2=0.1$ έως ήπια διάχυση με $c_2=0.9$. Χρησιμοποιώντας την παραπάνω μέθοδο, υπολογίσθηκαν η τοπική κατανομή της εντροπίας και η εντροπία με πολύ καλή ακρίβεια για τις έξι γεωμετρίες με ισχυρή και ήπια διάχυση.



Σχήμα 2. Συγκέντρωση, c , για $\alpha) n=5, c_2=0.1$ και $\beta) n=5, c_2=0.9$



Σχήμα 3. Εντροπία, P , για $\alpha) n=0, c_2=0.1$, $\beta) n=0, c_2=0.9$, $\gamma) n=2, c_2=0.1$, $\delta) n=2, c_2=0.9$, $\epsilon) n=5, c_2=0.1$, $\sigma\tau) n=5, c_2=0.9$. Στο (ϵ) φαίνεται σε κύκλο η περιοχή που αναλύεται στο σχήμα 6



Σχήμα 4. Τοπική κατανομή της εντροπίας, Q , για α) $n=0, c_2=0.1$, β) $n=0, c_2=0.9$, γ) $n=2, c_2=0.1$, δ) $n=2, c_2=0.9$, ϵ) $n=5, c_2=0.1$, $\sigma\tau$) $n=5, c_2=0.9$. Στο ϵ) φαίνεται σε κύκλο η περιοχή που αναλύεται στο σχήμα 5

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στα Σχήματα 2, 3 και 4 φαίνεται η συγκέντρωση, η εντροπία και η τοπική κατανομή της εντροπίας αντίστοιχα. Από αυτά συμπεραίνεται ότι η τοπική κατανομή καθώς και η εντροπία αυξάνονται κάθε φορά που μεγαλώνει η φρακταλική τάξη του καρκινικού όγκου. Ομοίως, όταν η διάχυση είναι ισχυρή ($c_2=0.1$) η εντροπία και η τοπική κατανομή της, αυξάνονται σε σχέση με την παρουσία ήπιας διάχυσης ($c_2=0.9$). Η συγκέντρωση του φαρμάκου στον καρκινικό όγκο αυξάνεται ελάχιστα ανάμεσα στην ισχυρή και ήπια διάχυση. Από το Σχήμα 2, γίνεται κατανοητό ότι όταν υπάρχει ισχυρή διάχυση η συγκέντρωση του φαρμάκου ξεκινάει να έχει τιμή μεγαλύτερη του μηδενός πολύ κοντά στη

φρακταλική επιφάνεια και αρχίζει να εισχωρεί στις κορυφές. Όσο μεγαλύτερη η κορυφή τόσο περισσότερη συγκέντρωση υπάρχει σε αυτή. Παρόλα αυτά, στην ήπια διάχυση δεν παρατηρείται τόσο μεγάλη αλλαγή της τιμής της συγκέντρωσης στην φρακταλική επιφάνεια, αλλά η τιμή στις κορυφές δεν είναι μηδέν, είναι πολύ κοντά στη τιμή 1. Συμπερασματικά, στην ήπια διάχυση η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι ομαλοποιημένη και κοντά στο 1, σε όλη τη γεωμετρία του καρκινικού όγκου, ενώ στην ισχυρή διάχυση, να μεν είναι ελάχιστα πιο υψηλή η συγκέντρωση, αλλά παρουσιάζει απότομη αύξηση από τη φρακταλική επιφάνεια έως το υπόλοιπο σχήμα.

Οι τιμές της εντροπίας και της τοπικής κατανομής παραμένουν σταθερές στα σημεία που η γεωμετρία δεν έχει ακανόνιστη μορφή, δηλαδή μακριά από το φρακταλικό όριο. Ανάλογα με την τάξη της επιφάνειας Von Koch, το σχήμα γίνεται περισσότερο ακανόνιστο στο φρακταλικό όριο και εκεί οι τιμές παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές. Στην τάξη $n=5$, οι τιμές Q και P δεν μπορούν να φανούν τόσο έντονα στα σχήματα για αυτό ενδεικτικά στο Σχήμα 3ε και 4ε γίνεται μεγέθυνση για να φανεί με λεπτομέρεια η αλλαγή στις τιμές στο φρακταλικό όριο. Η μεγέθυνση αφορά μόνο την κυκλωμένη περιοχή των σχημάτων γιατί είναι συμμετρικά και δεν είναι απαραίτητη η απεικόνιση όλης της φρακταλικής επιφάνειας. Όταν η περιοχή που έχει τη μεγαλύτερη αταξία (κυκλωμένη περιοχή), οι τιμές της τοπικής κατανομής και της εντροπίας φτάνουν στη μέγιστη τιμή. Συμπερασματικά όσο αυξάνεται η αταξία του φρακταλικού ορίου τόσο αυξάνεται η εντροπία και η ικανότητα απορρόφησης του φαρμάκου.



Σχήμα 5. Λεπτομέρεια της τοπικής κατανομής, Q , στο όριο της φρακταλικής καμπύλης για $n=5$ και $c_2=0.1$ (Αριστερό κομμάτι του σχήματος 2ε). Στις κοιλίες της καμπύλης φαίνεται ότι οι τιμές είναι πολύ μεγαλύτερες από το μηδέν.



Σχήμα 6. Λεπτομέρεια της εντροπίας, P , στο όριο της φρακταλικής καμπύλης για $n=5$ και $c_2=0.1$ (Δεξιό κομμάτι του σχήματος 3ε). Στις κοιλίες της καμπύλης φαίνεται ότι οι τιμές είναι πολύ μεγαλύτερες από το μηδέν.

Η παραγωγή της εντροπίας είναι αποτέλεσμα των χημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στο σύστημα και της μεταφοράς θερμότητας και ύλης μεταξύ των δυο φάσεων του συστήματος, δηλαδή στα όρια των καρκινικών και υγιειών ιστών. Η διαφορά της εντροπίας στις δυο φάσεις παρουσιάζεται στα όρια των ιστών. Επιπλέον, τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν υψηλό μεταβολικό ρυθμό σε σχέση με τα υγιή, με αποτέλεσμα να περιορίζουν τη δημιουργία ενέργειας και απορρόφησης θρεπτικών συστατικών στα υγιή κύτταρα που έχουν εισβάλλει και στη συνέχεια να αποσπών ενέργεια από αυτά (Molnar et al, 2011). Με αυτό τον τρόπο ο καρκινικός ιστός μετατρέπει την προγραμματισμένη ενεργειακή πορεία και σπαταλάει υπερβολική ενέργεια. Αυτή η υπερβολική αλλαγή στην κατανάλωση ενέργειας, οι θερμοδυναμικές διαφορές και η χαοτική εξωτερική επιφάνεια ενός καρκινικού όγκου μπορεί να βοηθήσει την έρευνα γύρω από τη μελέτη της διάχυσης. Με αυτά τα στοιχεία τα νανοσωματίδια θα είναι σε θέση να προσεγγίσουν ευκολότερα έναν όγκο και χωρίς να υπάρξουν απώλειες στους γύρω υγιείς ιστούς.

Ο μηχανισμός των καρκινικών ιστών που απαντάται στη βιβλιογραφία και τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την έρευνα μπορούν να βοηθήσουν στο να υπάρξει καλύτερη κατανόηση του συστήματος υγιειών ιστών – καρκινικοί ιστοί και πως διαφοροποιούνται μεταξύ τους. Έτσι, με περαιτέρω έρευνα και με τη βοήθεια του απεικονιστικού ελέγχου των καρκινικών όγκων (αξονική τομογραφία, PET scan, μαγνητική), θα είναι πιο εύκολο να βρεθεί η ακριβής θέση του όγκου για να μπορέσουν τα νανοσωματίδια να προσεγγίσουν πιο εύκολα τη γύρω περιοχή του όγκου και να εναποθέσουν με ακρίβεια τα φάρμακα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Avedisian C. T., Cavicchi R. E., McEuen P. L., Zhou X. (2009), “Nanoparticles for Cancer Treatment. Role of Heat Transfer”, *Interdisciplinary Transport Phenomena: Ann. N. Y. Acad. Sci* 1161, pp.62-73.
- Baish W. and Rakesh J. K. (2000), “Fractals and Cancer”, *Cancer Res* 60, 3683.
- De Jong W. H. and Borm P. J. (2008), “Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazard”, *International Journal of Nanomedicine* 3(2), pp.133-149.
- Duncan R. (2003), “The dawning era of polymer therapeutics”, *Nat Rev Drug Disc* 2, pp.347-60.
- Ferrari M. (2005), “Cancer nanotechnology: opportunities and challenges”, *Nat Rev Cancer* 5, pp.161-71.
- Genzaine C. and Remacle J. F. (2018) “Gmsh Reference Manual”.
- Mandelbrot B. (1982) “The fractal geometry of nature”, Freeman WH and CO.
- Logg A., Mardal K. E. and Wells G. N. (2011), “Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method – The FEniCS Book”, Springer.
- Luo L., Molnar J., Ding H., Lv X. and Spengler G. (2006), “Physicochemical attack against solid tumors based on the reversal of direction of entropy flow: as attempt to introduce thermodynamics in anticancer therapy”, *Diagn Pathol* 15(1), p.43.
- Molnar J., Thornton B. S., Thornton-Benko E., Amaral L., Schelz Z. and Novak M. (2009), “Thermodynamics and Electro-Biologic Prospects for Therapies to Intervene in Cancer Progression”, *Current Cancer Therapy Reviews* 5(3), pp.158-169.
- Namazi H. and Kiminezhadmalaie M. (2015), “Diagnosis of Lung Cancer by Fractal Analysis of Damaged DNA”, *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2015, p.11.
- National Cancer Institute (2015), “What Is Cancer?”, cancer.gov.
- Tennant D. A., Duran R. V. and Gottlieb E. (2010) “Targeting metabolic transformation for cancer therapy”, *Nat Rev Cancer* 10(4), pp.267-77.

Study of diffusion near cancer tumors of fractal outline

Abstract

The study and application of targeted drug delivery with nanoparticles in cancer tumors, is one of the most promising fields in nanomedicine because it can treat more effectively cancer that now is difficult to be treated. In present study, cancer tumor surfaces are simulated with six orders of fractal triangular Von Koch function and the diffusion mechanism is studied for different concentrations and increased fractality. A high order Finite Elements method has been used, based on the FEniCS library to fully resolve the diffusion in fractal boundaries. It is observed that the entropy as well as the variational functional are increased as the order of fractality increases. However, for mild diffusion entropy have smaller values in relationship with strong diffusion.

Key words: Cancer tumors, nanoparticles, fractality, targeted therapy, drug delivery, diffusion, entropy