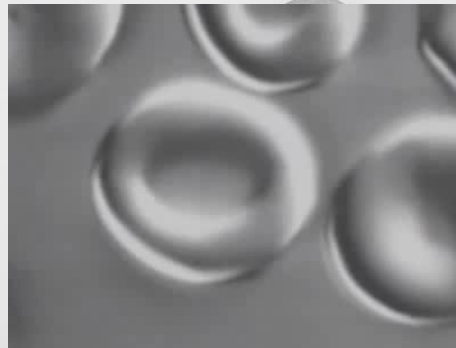


Modelovanie a simulácia toku krvi

Ivan Cimrák

Výskumná skupina *cell-in-fluid*
Žilinská univerzita v Žiline



V spolupráci s prof. T.Schrefl, Ing. M.Gusenbauer, Fachhochschule St.Poelten, Rakúsko

Cirkulujúce rakovinové bunky (CTC)

Rakovinový nádor

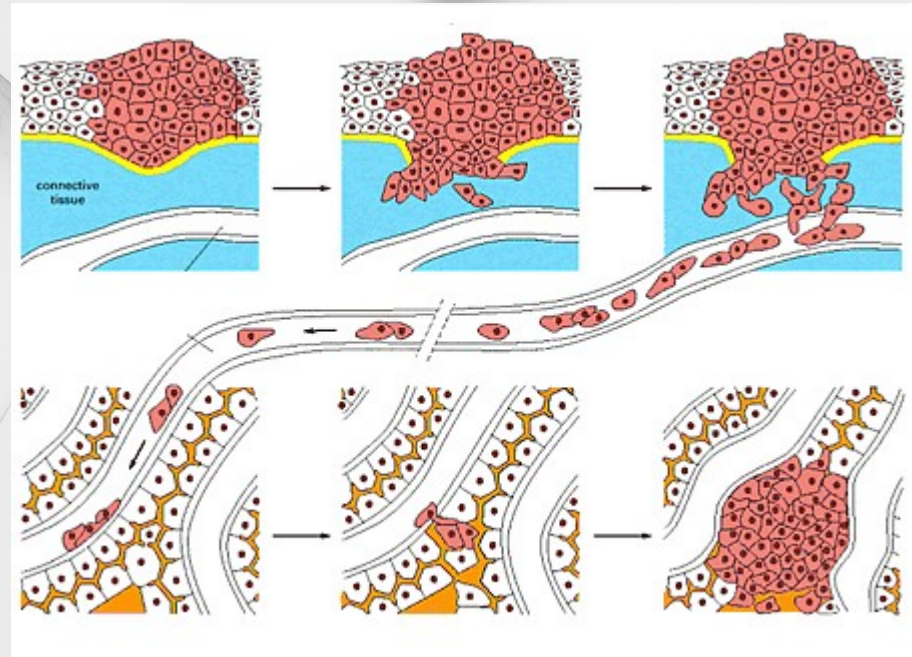
Odlúčené bunky

Krvný obeh

Usadenie na stene cievy

Prechod cez stenu cievy

Metastáza



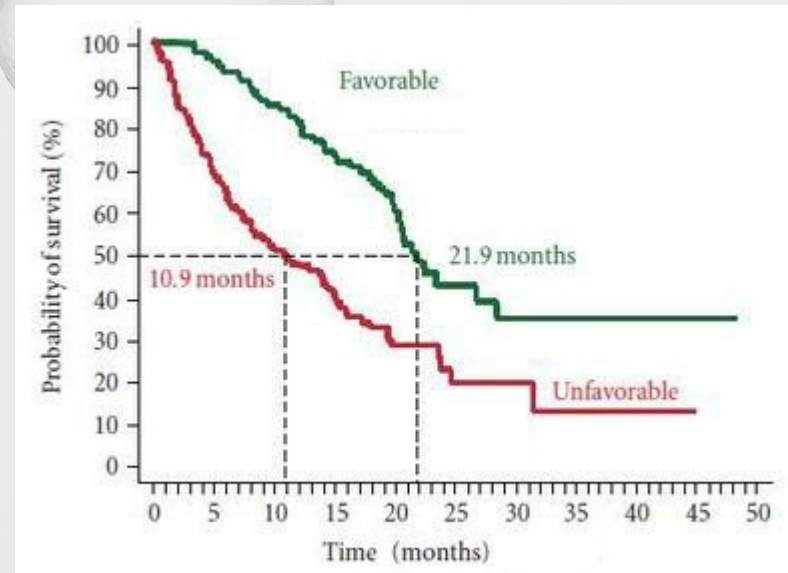
(The Scripps Research Institute)

Hustota 1 CTC : 2 000 000 krviniek, 5-10 CTC obsiahnutých v 7,5ml krvi

Je to potrebné?

Presná diagnostika

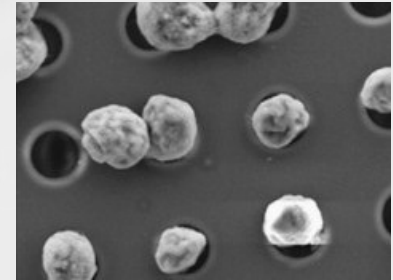
Skorá detekcia nádorov



(Wikipedia)

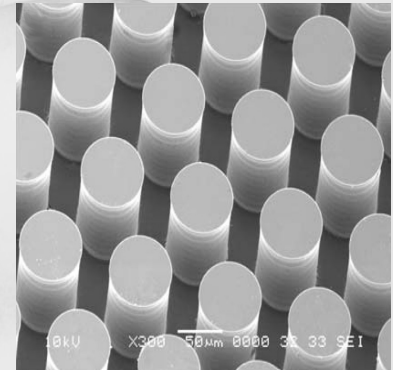
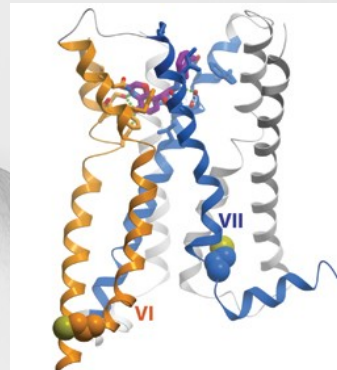
Princíp filtrácie

- Na základe mechanických vlastností (veľkosť, tuhosť buniek) – filtre, centrifugácia



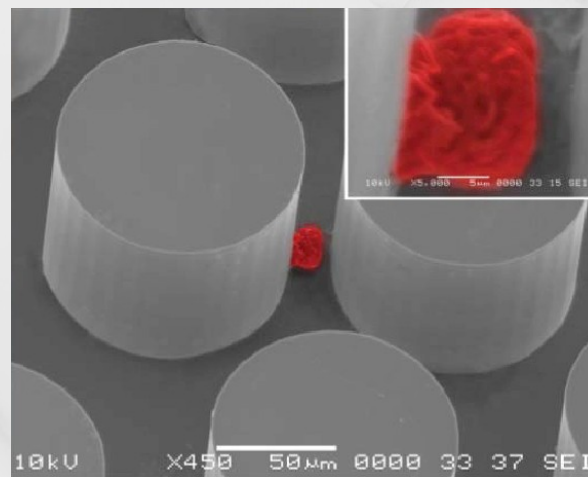
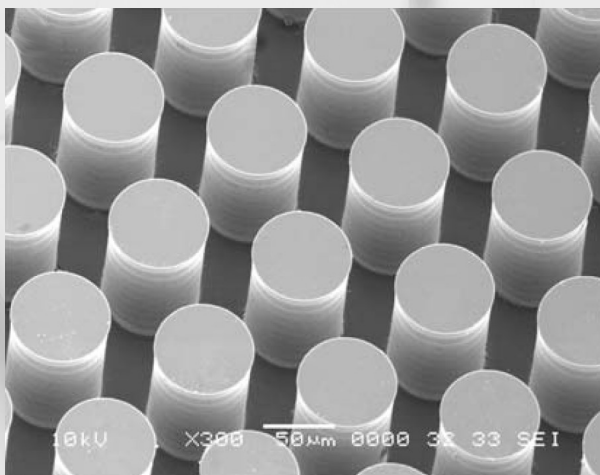
(Greiner Bio-One OncoQuick)

- Na základe príľnavosti ku protilátkam (EpCAM – antiEpCAM väzba)



(Nagrath et al., Nature 2007)

Princíp filtrácie

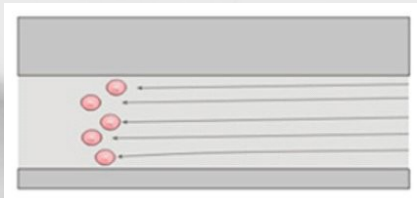
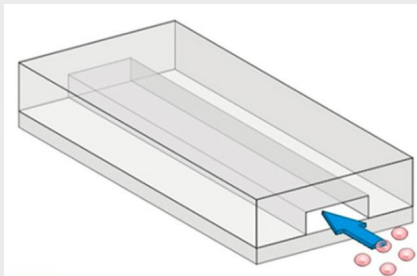


(Nagrath et al., Nature 2007)

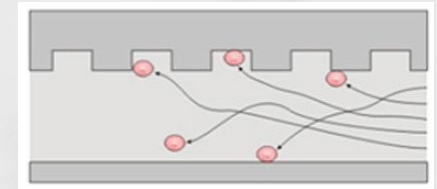
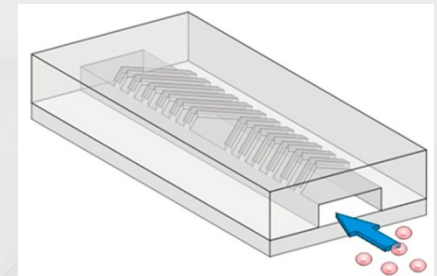
Prístroj na filtrovanie CTC

Massachusetts General
Hospital, Harvard Medical
School, Boston, Massachusetts

Nature 2007
15 ľudí v tíme



PNAS 2010
23 ľudí v tíme



Účinnosť zvýšená o
30%

Ciel' výskumu – zvýšiť účinnosť

Model

Vytvorenie

Kalibrovanie

Optimalizácia prístrojov

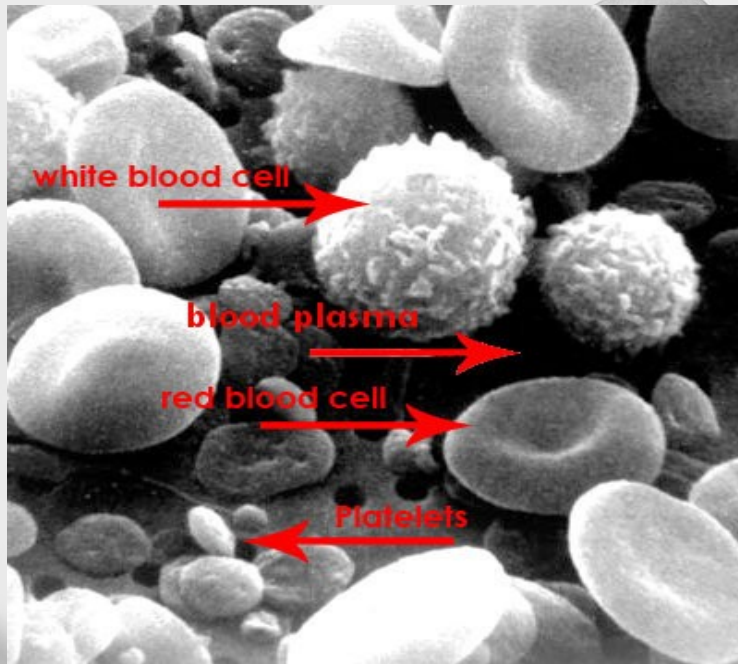
Geometria

Rýchlosť kvapaliny

Model krvi



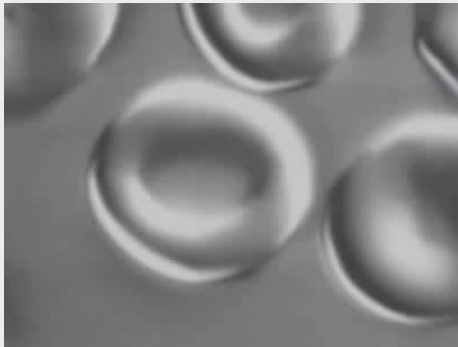
Model krvi



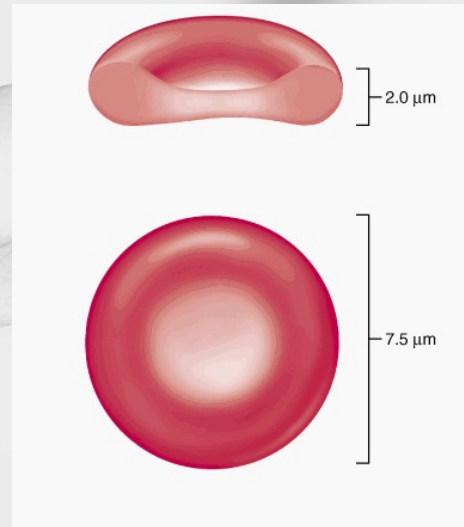
(National Cancer Institute, USA)

- Tok plazmy v ktorej sa pohybujú rôzne komponenty: červené krvinky, biele krvinky, krvné doštičky
- Pohyb každej zložky ovplyvňuje susedné objekty
- Bunky sa navzájom odrážajú, niektoré sa prilepajú na povrch kanálov

Model červenej krvinky



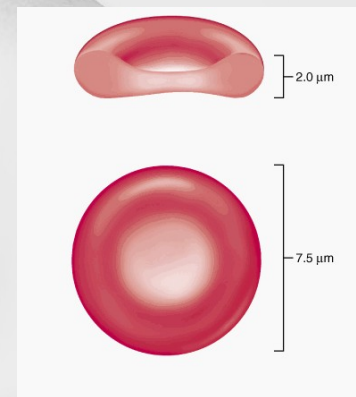
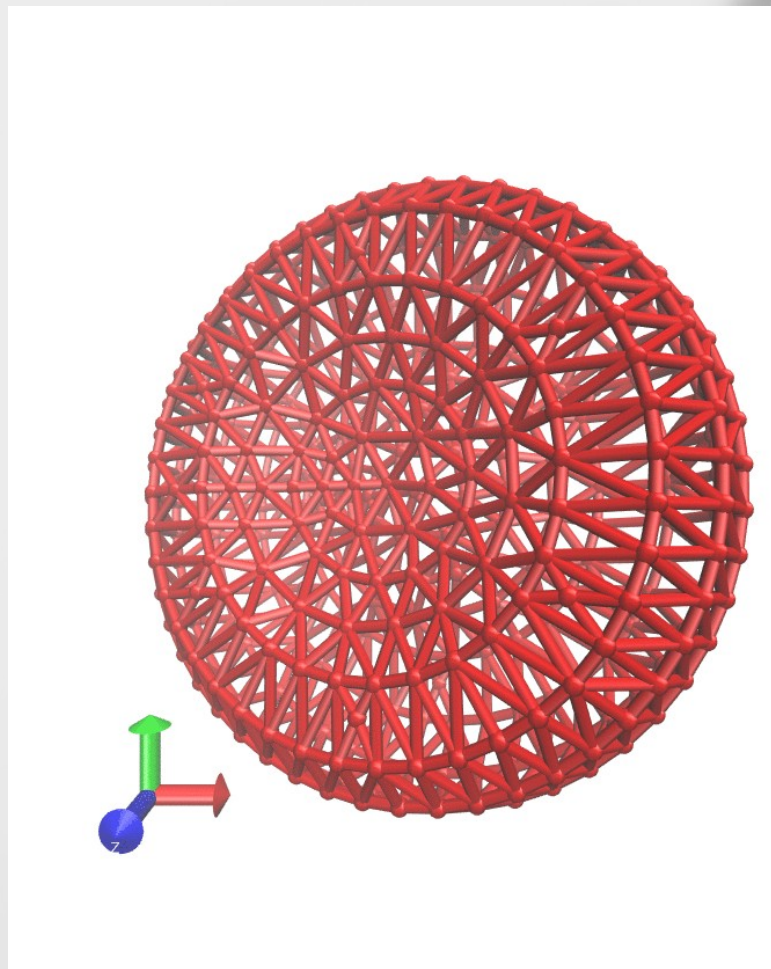
(Alberts et al. Essential Cell Biology)



Elastické vlastnosti:

- naťahovanie
- ohýbanie – relaxovaný oválny tvar
- udržovanie konštantného objemu
- udržovanie konštantného povrchu

Model červenej krvinky



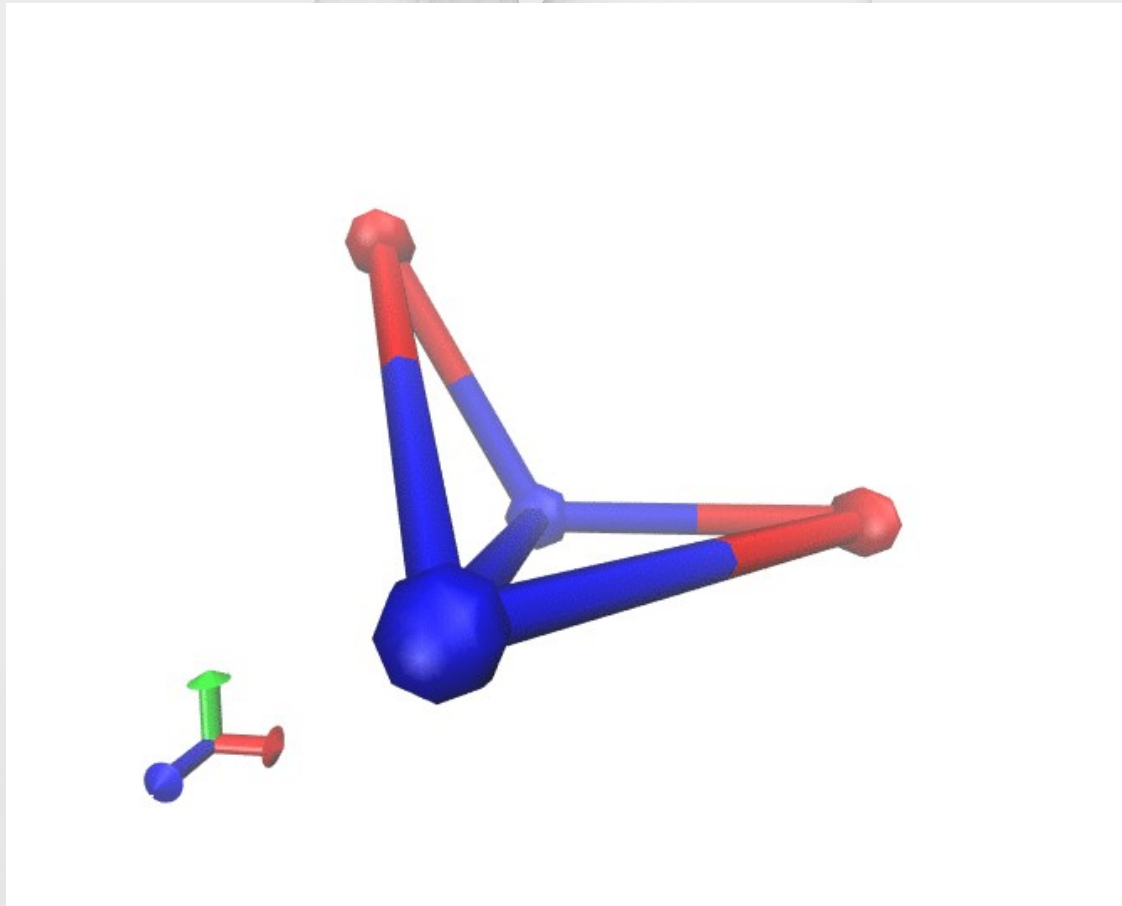
Model červenej krvinky

Elastické vlastnosti - naťahovanie



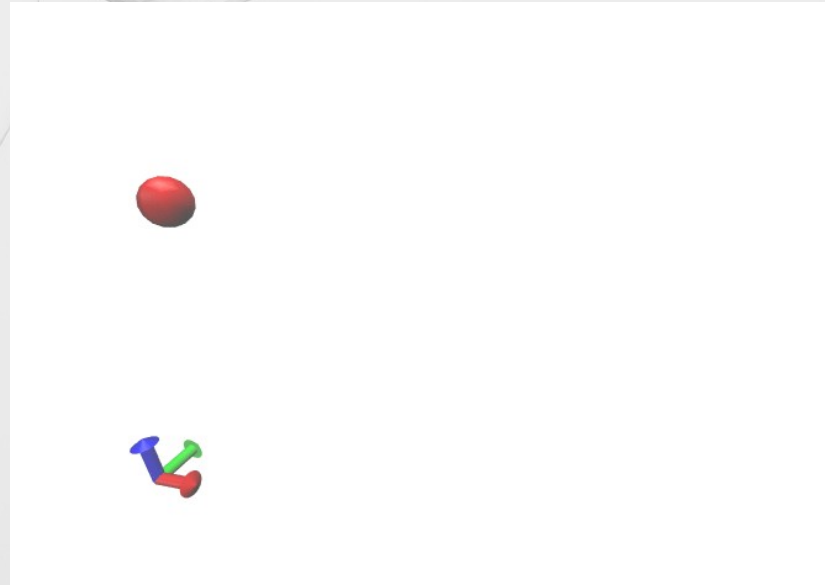
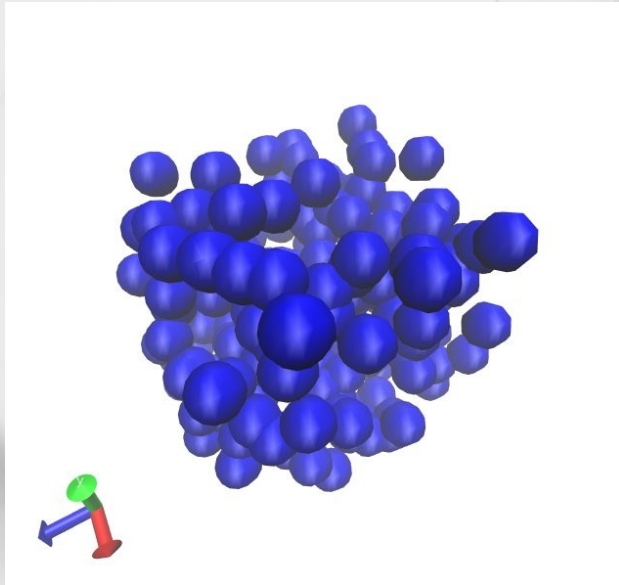
Model červenej krvinky

Elastické vlastnosti - ohýbanie

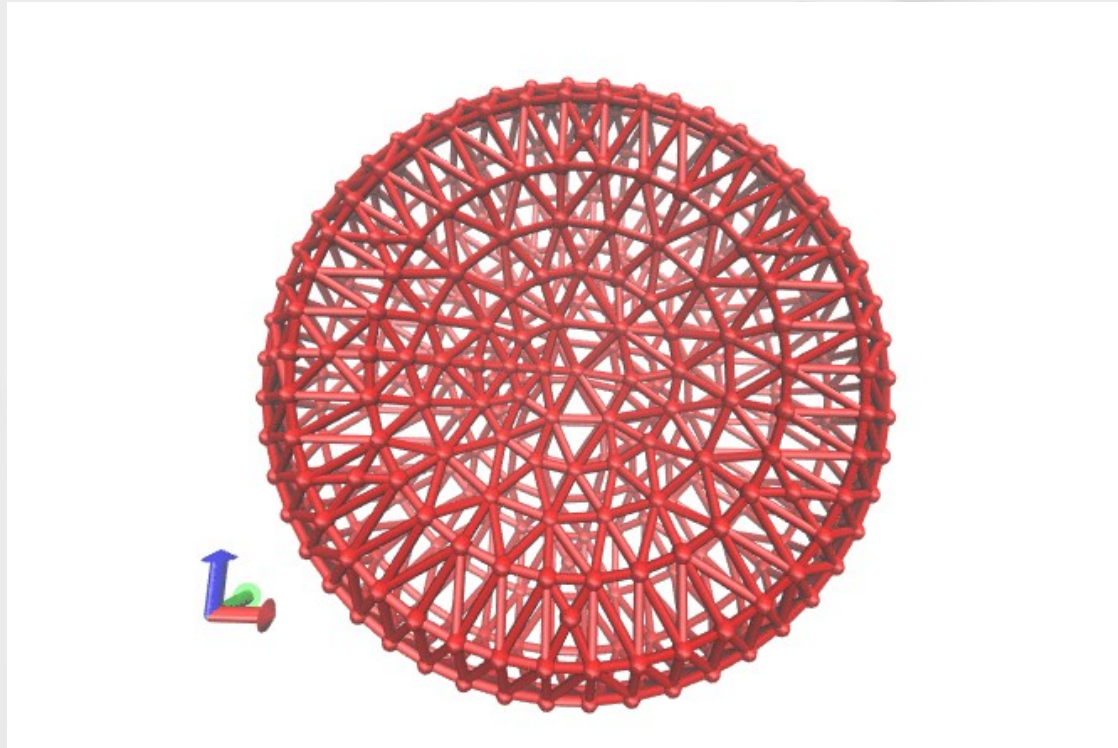


ESPResSo - software

Molekulové simulácie



Model červenej krvinky



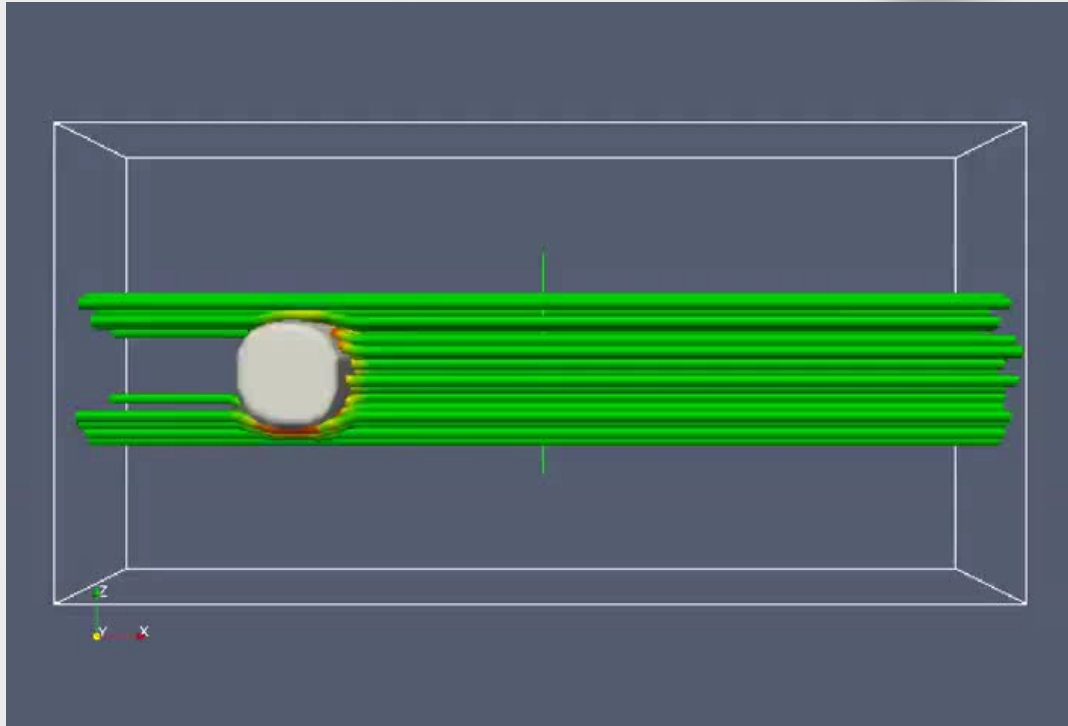
Každý diskretizačný bod sa môže pohybovať kdekoľvek v kanáli

Rekapitulácia modelu

Vieme popísať

- **Krvinku - cez diskretizačné body na jej hranici**

Tok krvnej plazmy



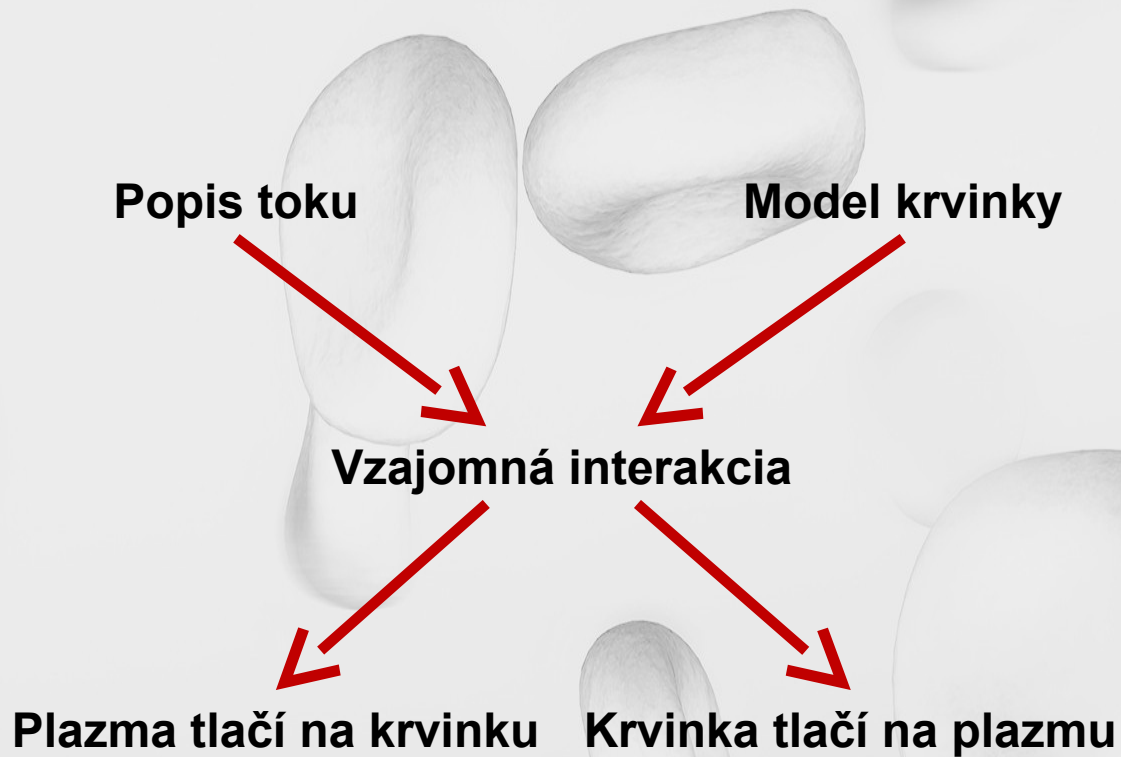
V každom bode priestoru vieme povedať aká je rýchlosť a tlak kvapaliny

Rekapitulácia modelu

Vieme popísať

- **Krvinku - cez diskretizačné body na jej hranici**
- **Tok plazmy – rýchlosť, tlak v bodoch pevnej mriežky**

Model plazma - krvinka



Rekapitulácia modelu

Vieme popísať

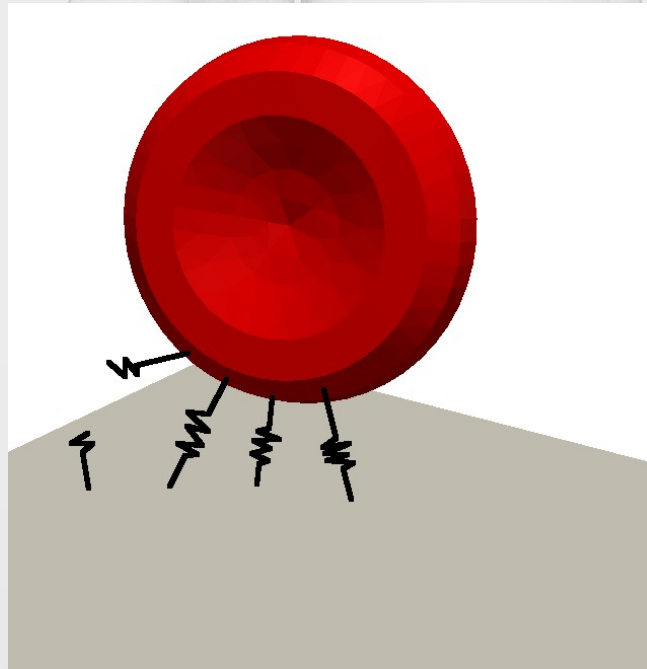
- Krvinku - cez diskretizačné body na jej hranici
- Tok plazmy – rýchlosť a tlak
- Transfer rýchlostí a síl z krvinky do plazmy a späť

Pri'navost' buniek



Priľnavosť buniek

**Mechanismus založený na kompatibilite
proteínovej dvojice EpCAM - antiEpCAM**



**Tvorba dvojíc EpCAM - antiEpCAM je vhodne modelovaná strunou,
ktorá definuje sily medzi bunkou a plochou**

Rekapitulácia modelu

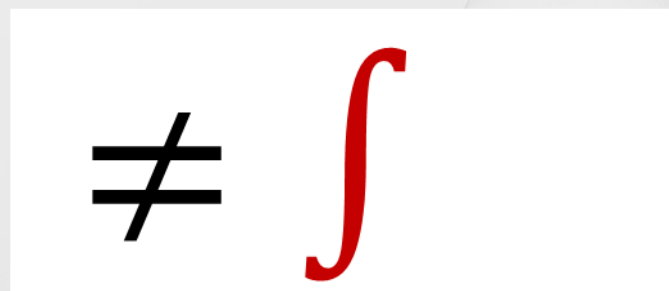
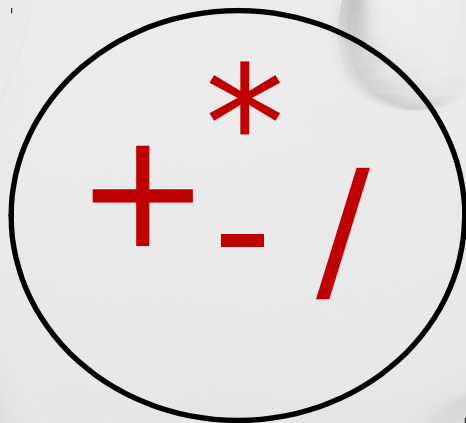
Vieme popísať

- **Krvinku - cez diskretizačné body na jej hranici**
- **Tok plazmy – rýchlosť, tlak v bodoch pevnej mriežky**
- **Transfer rýchlostí a síl z krvinky do plazmy a späť**
- **Prilnavosť bunky ku ploche**

Rekapitulácia modelu

Vieme popísať

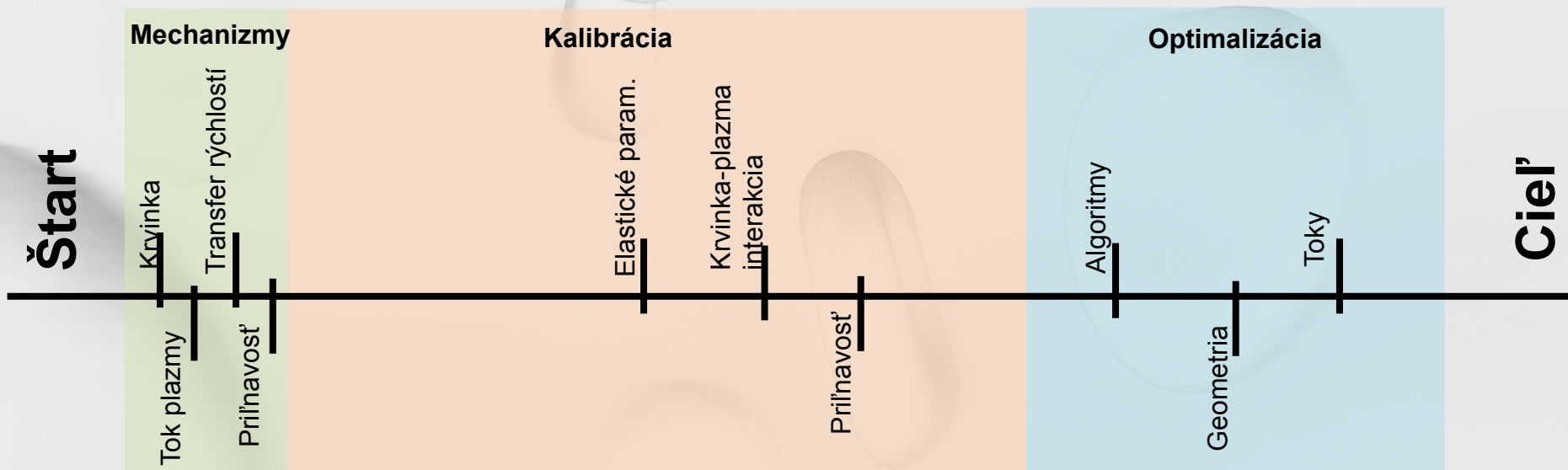
- **Krvinku - cez diskretizačné body na jej hranici**
- **Tok plazmy – rýchlosť, tlak v bodoch pevnej mriežky**
- **Transfer rýchlostí a síl z krvinky do plazmy a späť**
- **Prilnavosť bunky ku ploche**



Rekapitulácia modelu

Vieme popísať

- Krvinku - cez diskretizačné body na jej hranici
- Tok plazmy – rýchlosť, tlak v bodoch pevnej mriežky
- Transfer rýchlostí a síl z krvinky do plazmy a späť
- Priľnavosť bunky ku ploche



Kalibrácia modelu

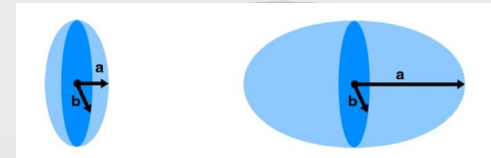
- **Elastické vlastnosti buniek**



(Mills et al. , Molecular and Cellular Biomechanics 2004)

- **Hydrodynamika objektov v kvapaline**

Hydrodynamický odpor elipsoidu závisí od pomeru jeho poloosí.



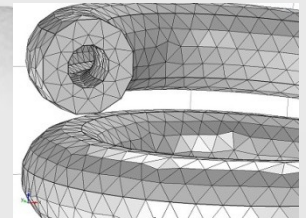
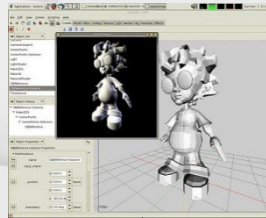
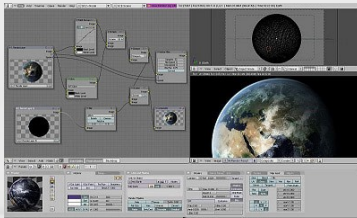
- **Priľnavosť buniek na povrchy**

Literatúra a experimenty pre krvinky. Chýba pre rakovinové bunky.

Je to potrebné?



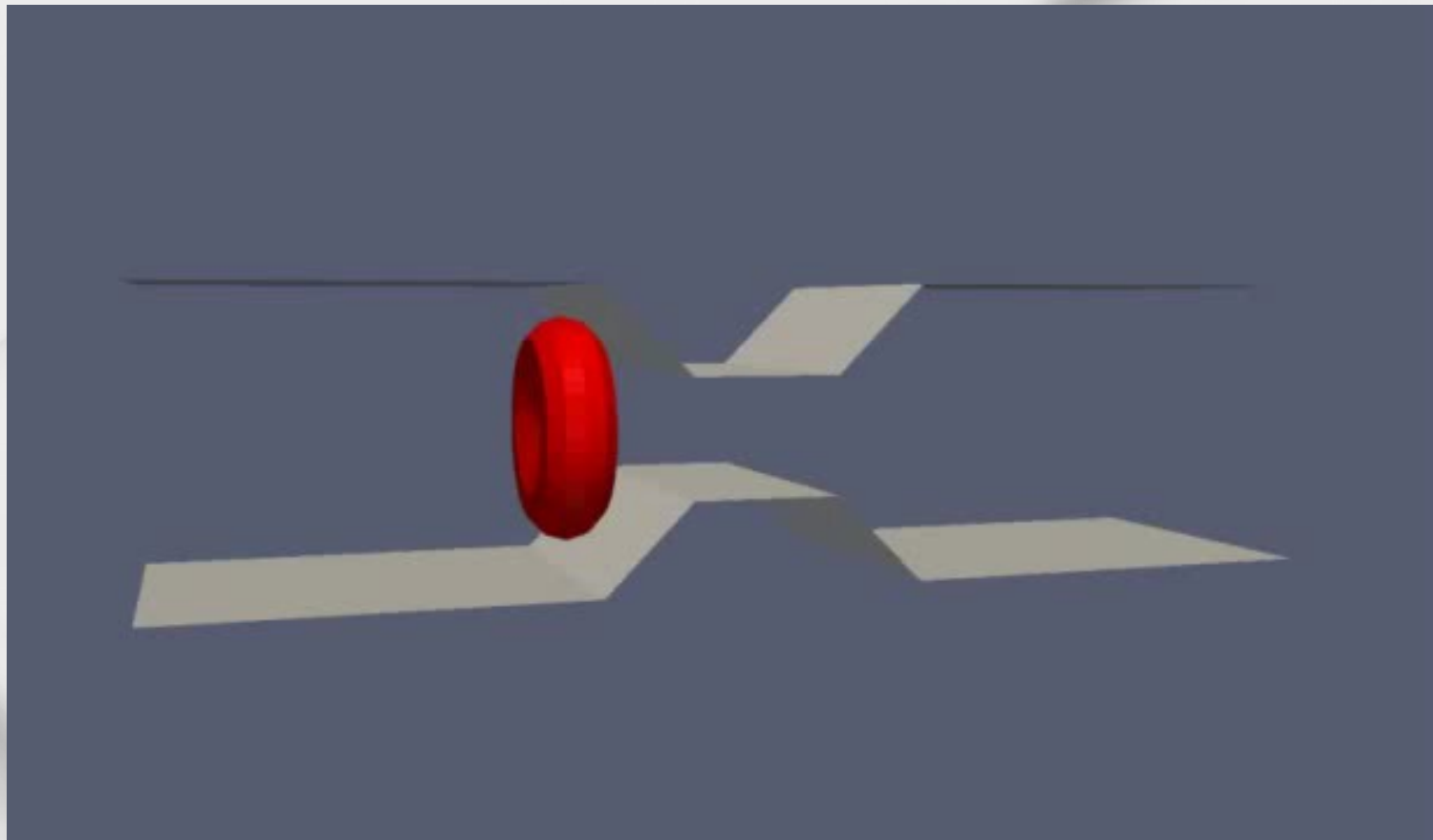
(Cinema 4D)



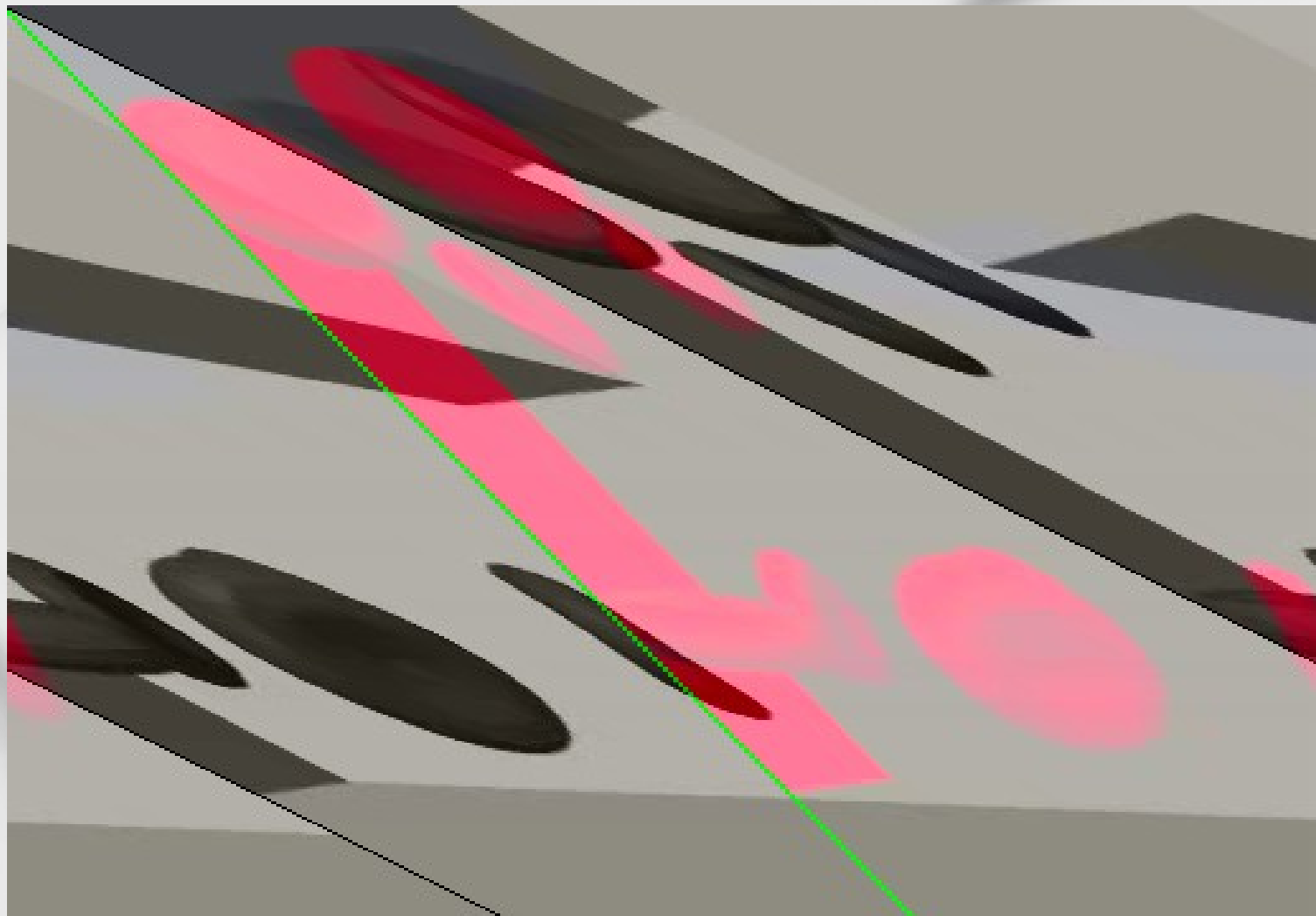
Softvér pre 3D simulácie: blender, Cinema 4D, 3D Canvas, AutoCAD, ...

**Pozor, žiadna interakcia medzi kvapalinou a plávajúcim objektom!
Žiadne ohýbanie buniek!**

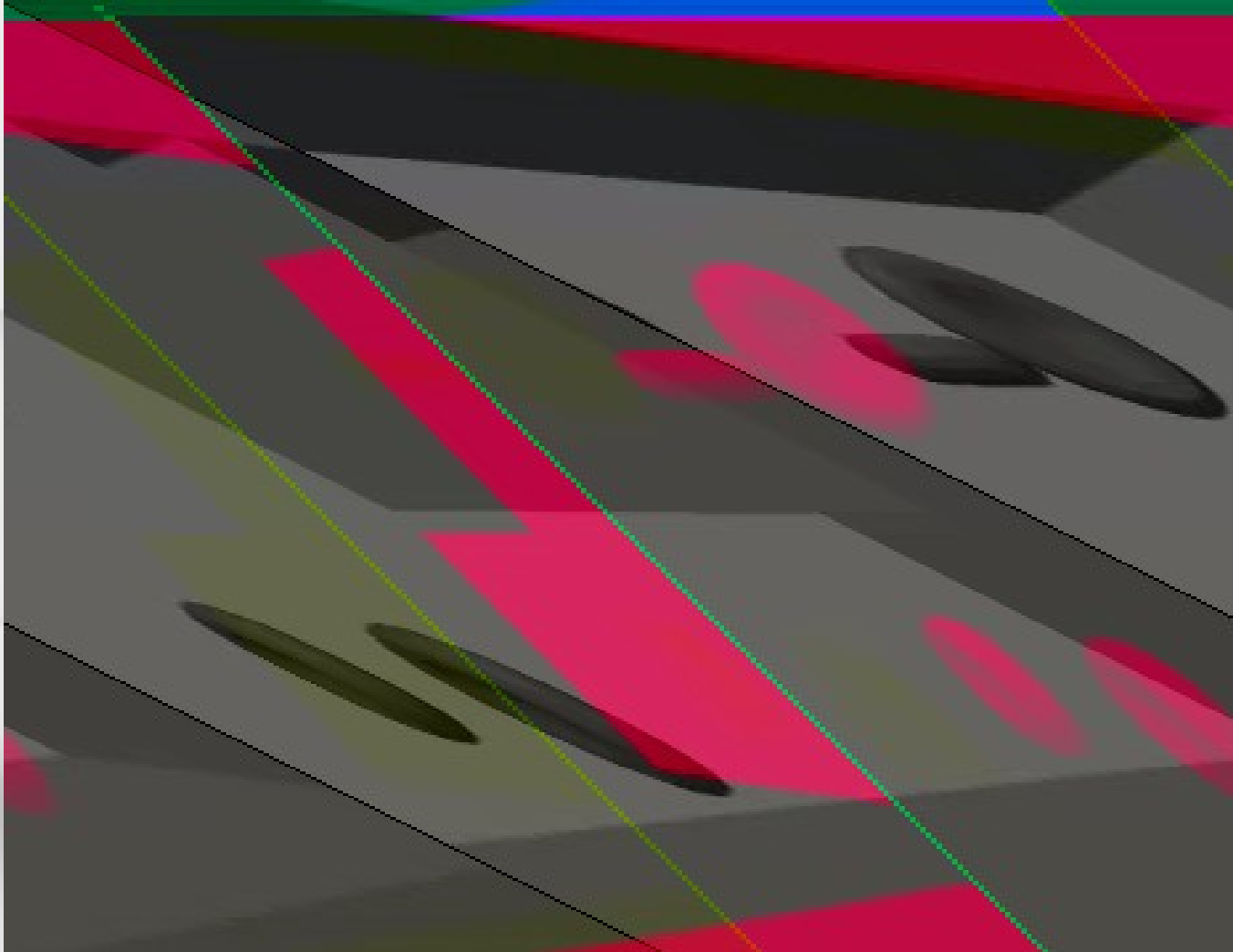
Simulácie



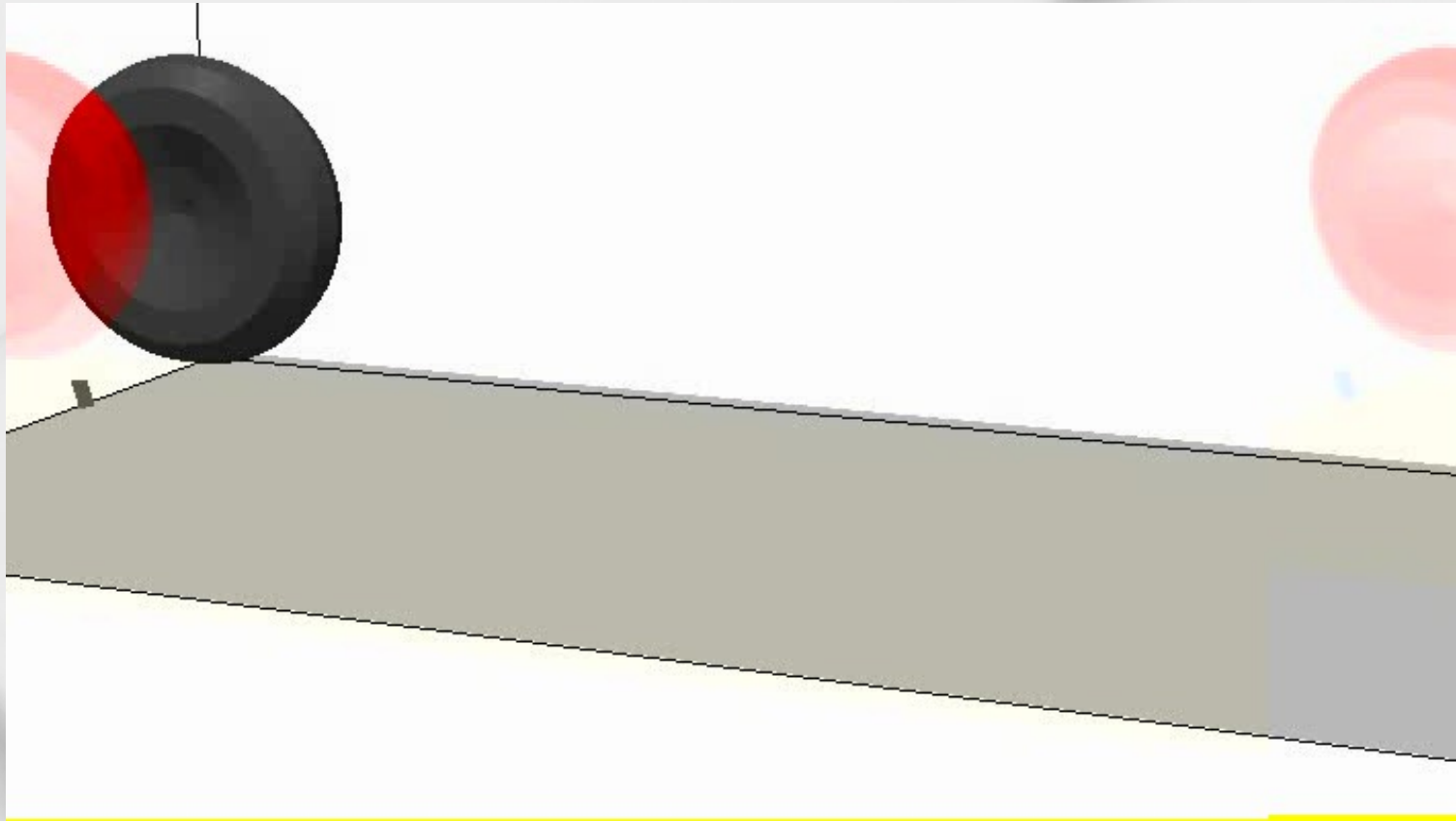
Simulácie



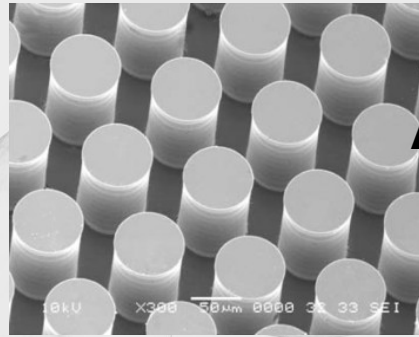
Simulácie



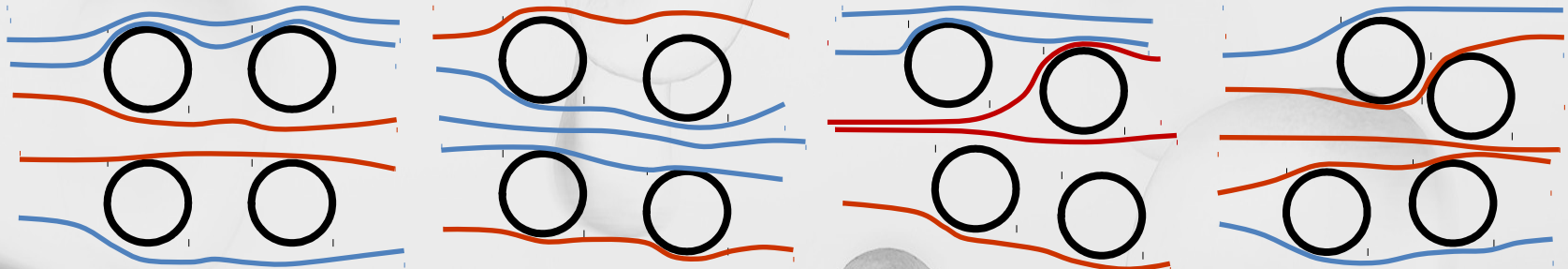
Simulácie



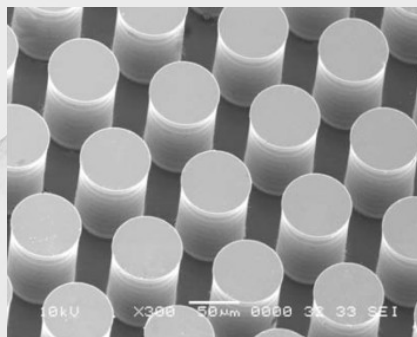
Optimalizácia prístrojov



Ako merať účinnosť?



Optimalizácia prístrojov



Ako merať účinnosť?

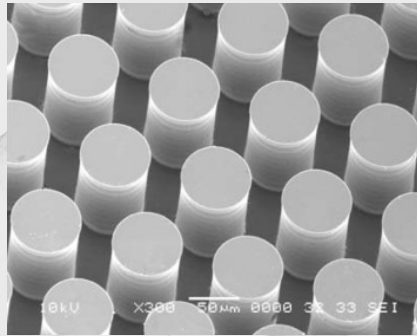
$p =$

Šírka silikónových stĺpcov

Vzdialenosť medzi stĺpcami

Rozmiestnenie stĺpcov – trojuholníkové? štvorcové?

Optimalizácia prístrojov



Ako merať účinnosť?

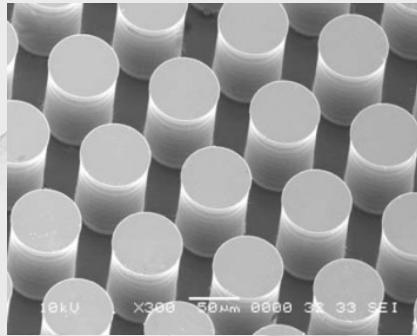
Podiel buniek dotýkajúcich sa stĺpcov

$F(p) =$

Pravdepodobnosť, že vybraná bunka sa dotkne aspoň jedného stĺpca

Zmiešanie kvapaliny po prechode pomedzi stĺpce

Optimalizácia prístrojov



Ako merať účinnosť?

$F(p)$
účinnosť

p
prístroj

Maximalizácia $F(p)$



Gradientné techniky, analýza senzitivity, adjungované metódy

Research progress

NA PLÁNE ROZPRACOVANÉHOTOVÉ

Implementácia modelu bunky do softvéru
ESPResSo

Kalibrácia modelu bunky

Kalibrácia interakcie medzi bunkou a
plazmou
Implementácia priľnavosti bunky

Kalibrácia priľnavosti

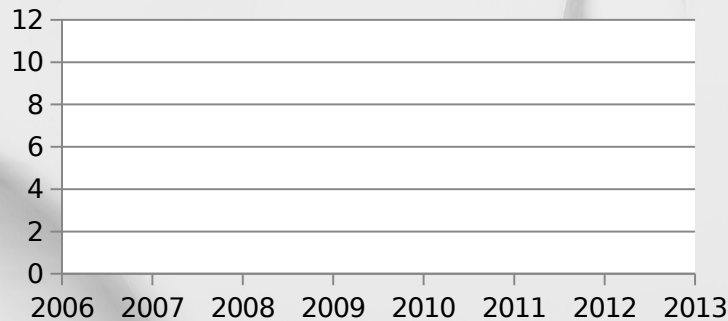
Optimalizácia a vývoj prístrojov

1. I.C., M.Gusenbauer, T.Schrefl, Modelling and simulation of processes in microfluidic devices for biomedical applications, *Comp. Math. Appl.* 64 (2012) pp.278-288
2. M.Gusenbauer et al. A tunable cancer cell filter using magnetic beads: cellular and fluid dynamic simulations, *arXiv:1110.0995*, 2012

ESPResSO

- <http://espressomd.org>
- More than 10 years development
- 4 core developers, 20 main developers in Institute of Computational Physics, University of Stuttgart + dozens of user-developers around the world
- Software is active:

Práce využívající ESPResSo



- IC and M.Gusenbauer developed new branch
- It is called object-in-fluid
- As an input
 - Nodes file with position
 - Triangle file with incidence
- Automatic creation of closed objects flowing in fluid
- Included in 3.2 release (may 2013)

ESPResSO

Code sample:

```
setmd time_step 0.1
setmd skin 0.2
setmd box_1 100 20 20

init_objects_in_fluid

add_oif_object origin 10 10 10 nodesfile nodes.dat
trianglesfile triangles.dat
    ks 0.05 kb 0.01 type 0 mol 0

lbfluid grid 1 dens 1.0 visc 1.5 tau 0.1 friction 0.5

for { set cycle 0 } { $cycle < 20 } { incr cycle } {
    for { set j 0 } { $j < 20 } { incr j } {
        for { set k 0 } { $k < 20 } { incr k } {
            lbnode 0 $j $k set u 0.5 0.0 0.0
        }
    }
    integrate 1
}
```

Okienko skeptika

Všetko je to pekné, ale:

- Viete nakalibrovať váš model na reálne experimenty?
- Dokážete tento cieľ splniť?
- Čo s tým, ak aj niečo zoptimalizujete? Zrealizuje sa niečo podľa vašej štúdie?
- Zaujíma to niekoho?

Okienko optimistu

Viete nakalibrovať váš model na reálne experimenty?

Testy, ktoré sme reprodukovali sa podarili:

- elasticita bunky
- hydrodynamický odpor objektov v kvapaline

Hľadáme ďalšie experimenty (prechod bunky popri prekážke, príľnavosť ku povrchom, elasticita rakovinových buniek)

Dokážete tento cieľ splniť?

- Výskumná kapacita *cell-in-fluid* – 2 x full-time + 2x1/4time od septembra +1xfull-time
- IC podporený Marie-Curie FP7-PEOPLE-2011-CIG-303580
- Výskumná skupina *cell-in-fluid* podporená APVV-0441-11

Okienko optimistu

Výroba zariadenia

Dr.P. Fulmek
Inst. Sensor and Actuator Systems,
TU Vienna

Čo s tým, ak aj niečo
zo optimalizujete? Zrealizuje sa
niečo podľa vašej štúdie?

Modelovanie, softvér

Prof. T. Schrefl
Fachhochschule
St.Poelten

Modelovanie, softvér, optimalizácia

cell-in-fluid
Research Group
Žilina, Slovakia

Krvné vzorky, experimenty

Prof. M. Pecherstorfer
State Hospital, Krems

Okienko optimistu

Výroba zariadenia

Dr.P. Fulmek
Inst. Sensor and Actuator Systems,
TU Vienna

Zaujíma to niekoho?

- **Ocenenie Futurezone Award 2012** v kategórii Inovácií. Súťaž bola sponzorovaná firmou Philips, udelená technologickou sekciou denníka Kurier

Prof. T. Schrefl
Fachhochschule
St.Poelzen

- **Ocenenie Senetics Innovation Award 2013** in Bayreuth, Germany.

Kategória: Innovativste Produktidee oder Patent im Healthcare-Bereich

cell-in-fluid

Žilina, Slovakia

Krvné vzorky, experimenty

Prof. M. Pecherstorfer
State Hospital, Krems