

LA MATEMATICA DEI FENOMENI DI TRASPORTO A SERVIZIO DELLA CURA PERSONALIZZATA E DELLA REALTÀ AUMENTATA NELL'ONCOLOGIA

di G. RUOCCO¹²

con

P. CACCAVALE³, M.V. DE BONIS¹, F. MARRA⁴, B. MELE³⁵

Uno degli obiettivi di questo progetto è quello di combinare l'imaging diagnostico e le valutazioni cliniche con la modellazione ingegneristica, al fine di sviluppare previsioni semiautomatiche della dinamica istologica in tumori avascolari (solidi).

È noto che gli enti di ricerca e le PMI coinvolte in R&S debbano confrontarsi, sempre più frequentemente, con le opportunità di finanziamento comunitario. Per i soggetti attivi nell'inseminazione dell'ICT per il vasto e ricco mondo applicativo della Salute Umana, queste opportunità si ritrovano attualmente nei seguenti 7 importanti temi:

- 1) robotica per la salute;
- 2) dati e intelligenza artificiale per medicina personalizzata;
- 3) dati e intelligenza artificiale per la medicina preventiva;
- 4) spazi intelligenti adattivi per invecchiare bene;
- 5) digitalizzazione di servizi sanitari e assistenziali;
- 6) scambio record sanitario interoperabile;
- 7) ricerca medica in-silico e pratiche cliniche.

Nell'ambito di quest'ultimo tema, la società iBMB (uno spin-off dell'UniBAS) è stata ammessa al



Fig. 1 – Un'immagine da risonanza magnetica del fegato del Paziente A

finanziamento nel progetto europeo INNO-LABS (H2020 – Grant Agreement Nr. 691556), uno dei 13 progetti dello spazio INNOSUP, per un progetto collaborativo denominato CAPTURE (CAncer Predictions for Therapy and drUG REposition) insieme a Biovista Inc. (Atene, GR e Charlottesville VA, USA). Tra più di 300 progetti esaminati, CAPTURE ha risposto ad un

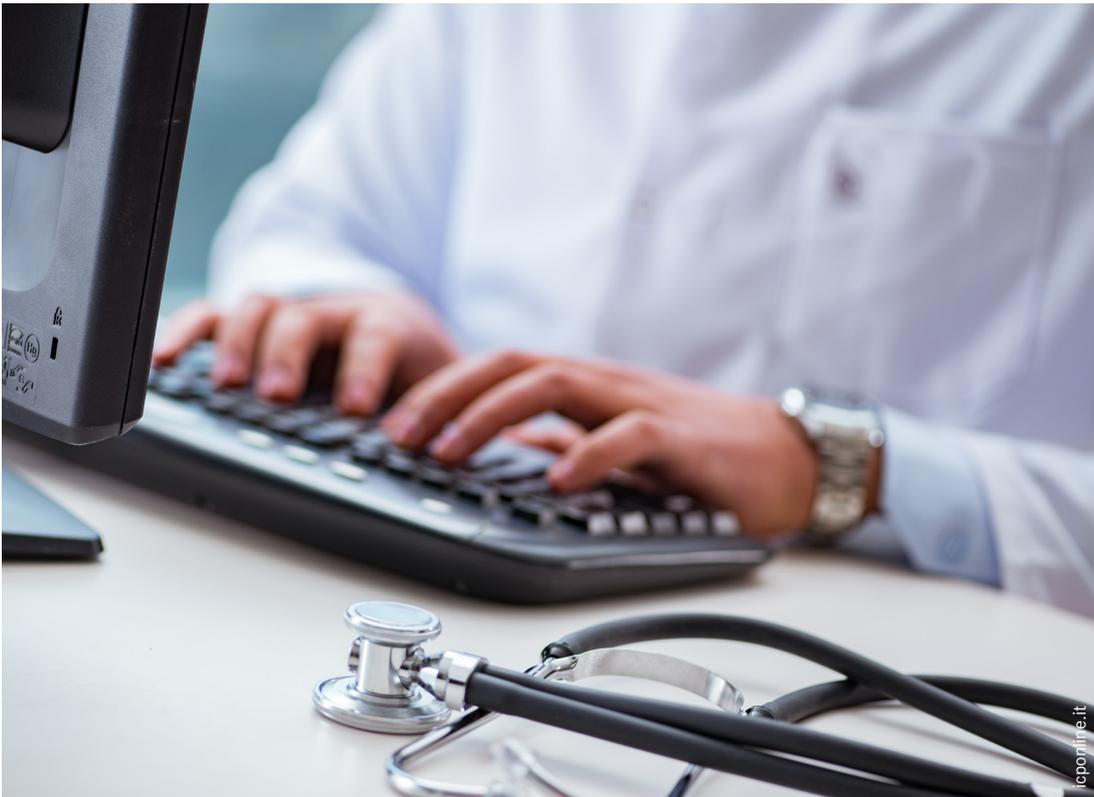
¹“initiatives for Bio-Materials Behavior” iBMB Srls - Scuola d'Ingegneria, Università degli Studi della Basilicata, Campus Macchia Romana, 85100 Potenza;

²Scuola d'Ingegneria, Università degli Studi della Basilicata - Campus Macchia Romana, 85100 Potenza;

³Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università degli Studi di Napoli “Federico II” – P.le Tecchio, 80125 Napoli;

⁴Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università degli Studi di Salerno - Via Giovanni Paolo II 132, 84084 Fisciano (SA);

⁵FlowLab Sas - Via F. Cilea 215, 80127 Napoli.



bando per *Augmented reality for personalized care: Bioinformatics and analysis software supporting precision and personalized medicine*. Il capofila di INNOLABS è Norway Health Tech (Oslo, N), un cluster tecnologico creato per facilitare ed accelerare la crescita di nuove ed innovative soluzioni per la cura della salute. Per questo progetto, iBMB gode del counseling del Distretto ad Alta Tecnologia Campania Bioscience (Napoli).

Per la parte attinente al CAE, iBMB e i suoi collaboratori stanno mettendo a frutto l'esperienza acquisita nelle ricerche svolte per la modellazione dei fenomeni di trasporto, per i paradigmi della cura personalizzata e della realtà aumentata, in particolare nel campo di grande importanza strategica/etica delle previsioni oncologiche.

Uno degli obiettivi di questo lavoro è quello di combinare l'**imaging diagnostico e le valutazioni cliniche con la modellazione ingegneristica**, al fine di sviluppare previsioni semiautomatiche della dinamica istologica in tumori avascolari (solidi). Nella presente fase di sviluppo, sono ad esempio utili i dati di proliferazione di un **tumore epatico** di Filipovic et al., COMPUT METH PROG BIO 115 2014 162-

170. Si procede dapprima nell'acquisizione di un'immagine diagnostica come in Fig. 1, per un dato Paziente A. Una *Region of Interest* (RoI) è, per il presente scopo, evidenziata dalla freccia posizionata dall'operatore, dove si ritrova la lesione iniziale. Successivamente, si trasforma il volume reale (con le relative anisotropie tissutali) in uno virtualizzato, come ad esempio mostrato in Fig. 2. La geometria può essere ulteriormente manipolata nell'orientamento e nella visualizzazione dei dettagli, al fine di aumentare la resa della realtà aumentata e avvantaggiare l'utente.

A questo punto, si applica ai volumi prescelti la formulazione matematica della conservazione e della dinamica della massa biologica. Questa formulazione è basata su un set di equazioni alle derivate parziali per descrivere la diffusione del tumore: infatti, in luogo della scala molecolare, si affronta lo sviluppo e l'esito della malattia su scala microscopica, data la descrizione microscopica delle dinamiche istologiche. Una versione futura della modellazione soddisferà anche la disomogeneità intrinseca dei tessuti, nonché la dipendenza da specifiche informazioni sul genoma del Paziente.

La presente modellazione può esperirsi per

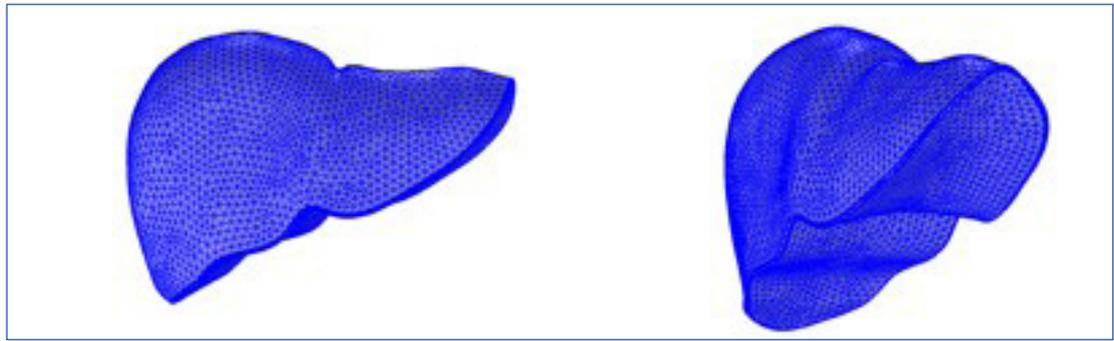


Fig. 2 - Dei rendering 3D del fegato del Paziente A

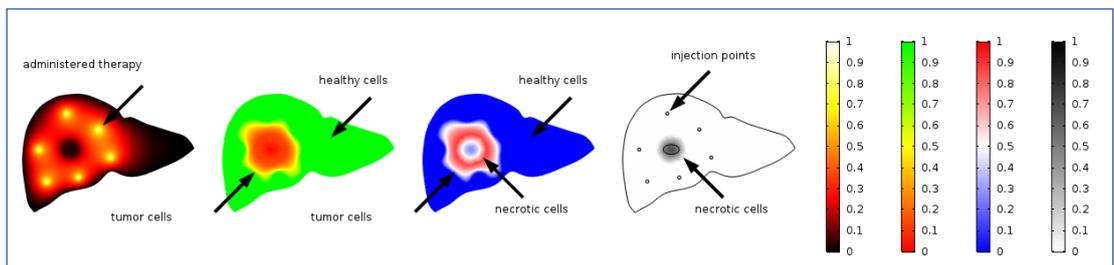


Fig. 3 - Una rappresentazione 2D per la valutazione delle concentrazioni delle varie specie biochimiche, coinvolte per la modellazione con Livello di complessità 1

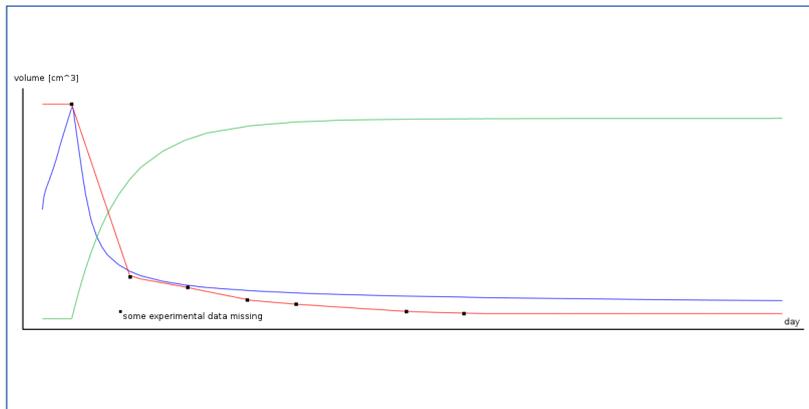


Fig. 4 - La validazione di un run con i dati di Filipovic et al. I dati riguardano l'andamento del volume nel tempo, del tumore e quello raggiunto dalla terapia. Verde: terapia simulata; Blu: tumore simulato; Rosso: tumore misurato sperimentalmente

livelli crescenti di complessità, al fine di confrontarsi in modo ottimo con la reale istopatologia del Paziente.

- Livello 0: si applica all'organo in questione una sola specie biochimica, seguendo la procedura descritta da Swanson et al. J NEUROL SCI 216 (2003) 1-10.
- Livello 1: si modellano 4 specie biochimiche in competizione, la cui concentrazione c è soggetta ad una distribuzione dinamica: tumore c_t , necrosi c_n , cellule sane c_h e terapia c_d . I primi 3 tipi sono soggetti a bilancio di massa bilanciati con $c_t + c_n + c_h = 1$. Oltre alle caratteristiche del tessuto, per il Paziente A, per ciascuna di

queste specie diffusività D e valori di source e sink S^+ e S^- devono essere forniti dall'utente, in base alla prova di validazione disponibile. Sulla base di questi valori, c_h può dare origine a c_t , così come c_t può essere revertito a c_h (basato sull'azione di c_d , quando e se la terapia è amministrata); mentre c_t può produrre c_n , che sarà conservato staticamente nel tessuto in quanto tale. Mentre la diffusione delle cellule tumorali, delle cellule necrotiche e sane è contenuta nel limite del volume epatico disponibile, la specie chimica relativa alla terapia può essere assorbita all'interfaccia dell'organo, e smaltita. Questi meccanismi di base sono illustrati in Fig. 3.

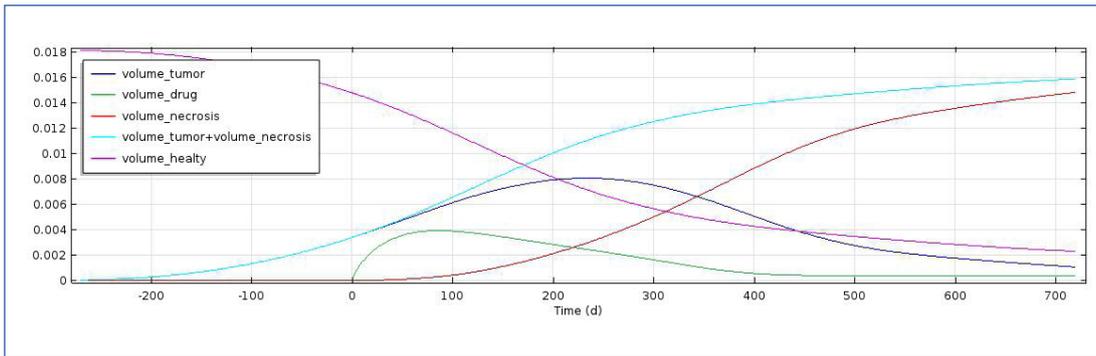


Fig. 5 - Caso 1) - proliferazione tumorale in assenza di terapia per il Paziente A

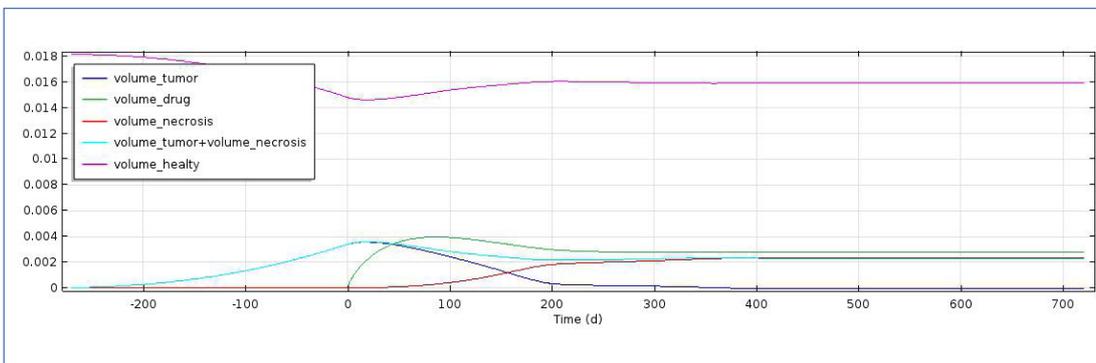


Fig. 6 - Caso 2) - un outcome positivo per il Paziente A

• Livello 2: la modellazione è esperita mediante una combinazione completa di fenomeni fisici, chimici e biologici (alla base di qualsiasi fenomeno di trasporto in molte applicazioni di bioingegneria, si veda “Introduction to Transport Phenomena Modeling” di G. Ruocco, Springer International Publishing 2018) per il caso in esame. Seguendo la procedura di Tanget al. PLOS ONE 9 (2014) 1-12, la diffusione delle cellule tumorali è il risultato di una combinazione di pressione interstiziale locale nel tessuto in esame, e della distribuzione di nutrienti e metaboliti delle cellule. Inoltre, vengono presi in considerazione alcuni parametri di base del cancro (come l’effetto delle cellule tumorali che secernono sostanze diffusibili o il Fattore di Angiogenesi Tumorale - TAF) e l’effetto della terapia locale. In breve: 1) la distribuzione dei nutrienti è rappresentata dalla concentrazione di ossigeno locale c_{O_2} . Poiché glucosio, amminoacidi, acidi grassi, vitamine e micronutrienti sono idrofili, non si diffondono facilmente attraverso la membrana plasmatica delle cellule. Per semplicità, la c_{O_2} potrebbe essere il nutriente locale rappresentativo per la

sintesi del DNA, dell’RNA e delle proteine, che influenza il metabolismo delle cellule tumorali, l’angiogenesi, la crescita e le metastasi; 2) la distribuzione dei metaboliti è rappresentata dalla concentrazione locale di anidride carbonica c_{CO_2} . L’accumulo di rifiuti metabolici si verifica durante il processo di crescita del tumore a causa di un drenaggio inefficiente, causando una riduzione dell’attività cellulare e della biosintesi fino alla necrosi; 3) la distribuzione dei parametri distintivi (*hallmark*) del cancro è rappresentata dalla concentrazione locale c_{TAF} . Nella presente modellazione, c_{TAF} è alla base di una varietà di capacità biologiche, qualificate come condizione razionale per le malattie neoplastiche. Poiché le cellule tumorali consumano rapidamente sostanze nutritive, si verifica ipossia nel centro di questi tumori una volta raggiunta una determinata soglia di c_{TAF} . A questo punto, avviene una secrezione locale di TAF tale da favorire la nascita di nuovi vasi da quelli esistenti, verso le regioni di ipossia; 4) la distribuzione della terapia è rappresentata da c_d . L’effetto dei farmaci anti-angiogenici è quello di raggiungere una concentrazione locale al di

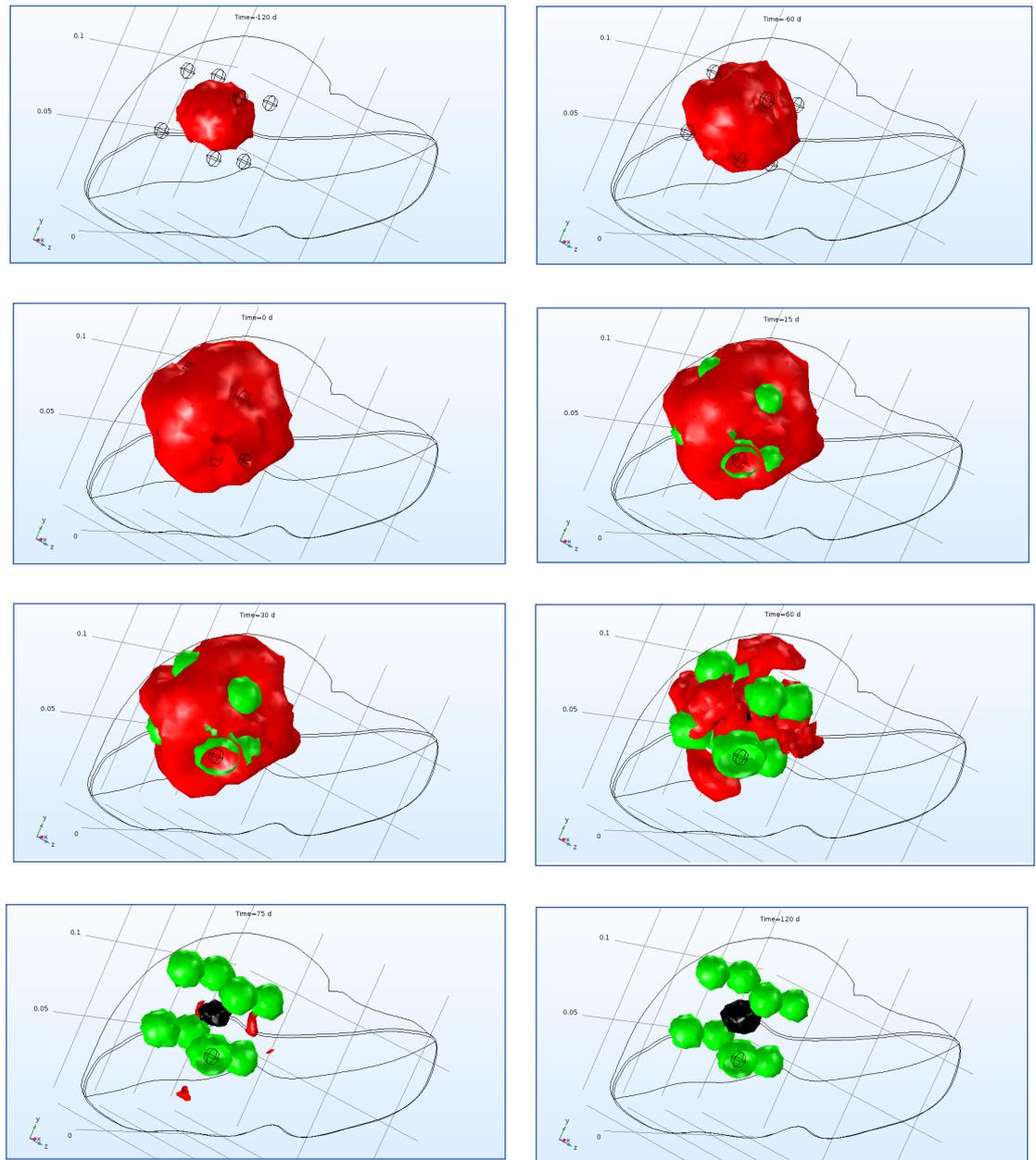


Fig. 7 – Caso 2) – outcome favorevole: una sequenza temporale (con indicazione del tempo in giorni, dove la terapia è somministrata al tempo 0) per il Paziente A. La crescita 3D delle cellule tumorali è evidente nella Rol in Rosso, mentre la diffusione della terapia amministrata mediante gli 8 punti di iniezione è in Verde, e la formazione di un core necrotico è in Nero.

sopra di una data soglia al fine di abbassare la velocità di rilascio del TAF o indurre l'apoptosi diretta; mentre i farmaci citotossici sopra una determinata soglia inducono danni al DNA alle cellule tumorali al fine di prevenire o limitare la replicazione cellulare. Allo stesso modo che per l'approccio di Livello 1, devono essere forniti i valori di *source* e *sink* S^+ e S^- , per ciascuna delle 4 specie in competizione. L'integrazione del set di equazione mediante la tecnica degli

elementi finiti, una volta raggiunta (sulla base delle intrinseche difficoltà dovute alla non-linearità del set di equazioni, e la loro interdipendenza), può essere interrogata per fornire valutazioni quantitative e per visualizzazioni in realtà aumentata. Innanzitutto, si esegue la validazione di prammatica, come riportato in Fig. 4, per un modello di Livello 1.

Come esempi applicativi, per questo modello, si possono esaminare due casi alternativi di



base: 1) la proliferazione in mancanza di terapia, e 2) un *outcome* clinico positivo. Nelle Figure 5 e 6, si riportano appunto i volumi occupati dalle 4 specie biochimiche interagenti per i due casi. Da questi risultati, si può prontamente verificare l'avvenuta conservazione di trasporto di materia, ed è evidente che la dinamica del fenomeno è correttamente rappresentata.

Come per i comuni progetti di CAE, una grande varietà di post-elaborazione dei risultati computazionali è alla portata dell'utente. Ad esempio, per il decorso clinico del Caso 2), in Fig. 7 si riporta una sequenza di visualizzazioni, che informa l'oncologo o il ricercatore farmaceutico sull'esito della **terapia virtuale**. In primo luogo, per circa 7 mesi il tumore è stato seguito nella sua progressione libera nel fegato; quindi al giorno 0 è stata somministrata la terapia, per un totale di 8 siti attorno alla massa tumorale.

A questo punto, in linea di principio, in seguito alla valutazione clinica su tutti i parametri caratterizzati dal livello di modello adottato, si può esperire una **replicazione orizzontale**

(per una determinata serie di pazienti B, C, D e così via) sia **verticale** (per un altro accoppiamento paziente/cancro avascolare). Questa replicazione, che è al centro del concetto di medicina personalizzata e agevolata, può essere attaccata a basso costo data l'inferenza relativamente bassa del tempo e dei costi relativi all'intervento dell'ingegnere sui vari modelli generati alla stregua di quanto qui riportato.

Con queste brevi note si è fornito un quadro rappresentativo di alcune tecniche CAE per il complesso scenario della predizione oncologica. La speranza è che con questa tecnologia dirompente si possano prognosticare ed analizzare i dati clinici della lotta al cancro, verso la creazione del paziente *in-silico*, con il quale virtualizzare il trattamento clinico in modo totalmente sostenibile, creando esperienze coinvolgenti. Costruita per gli oncologi negli ospedali e ricercatori nell'industria farmaceutica, questa nascente tecnologia si propone come uno strumento rivoluzionario, ispirato alla fisiopatologia umana. ■