物理学报 Acta Physica Sinica
Chinese Physical Society
Institute of Physics, CAS

微环境促进的侵袭性肿瘤生长的元胞自动机模拟

梁龙　焦阳

Microenvironment-enhanced invasive tumor growth via cellular automaton simulations

Liang Long　Jiao Yang

引用信息 Citation: Acta Physica Sinica, 64, 058706 (2015)　DOI: 10.7498/aps.64.058706
在线阅读 View online: http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.058706
当期内容 View table of contents: http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2015/V64/I5

您可能感兴趣的其他文章
Articles you may be interested in

推荐重要节点部署防御策略的优化模型
Recommendation of important nodes in deployment optimization model of defense strategy
物理学报.2015, 64(5): 050502　http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.050502

一种基于用户相对权重的在线社交网络信息传播模型
An information spreading model based on relative weight in social network
物理学报.2015, 64(5): 050501　http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.050501

基于平均场理论的微博传播网络模型
Microblog propagation network model based on mean-field theory
物理学报.2014, 63(24): 240501　http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.240501

Frenkel-Kontorova 模型中基底势振动的影响
Effect of the oscillation of substrate potential in driven Frenkel-Kontorova chains
物理学报.2014, 63(22): 220502　http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.220502

带有层级结构的复杂网络级联失效模型
A cascading failure model of complex network with hierarchy structure
物理学报.2014, 63(22): 220501　http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.220501

专题: 癌症生物物理

微环境促进的侵袭性肿瘤生长的元胞自动机模拟

梁龙[1)] 焦阳[1)2)†]

1) (亚利桑那州立大学物理系, 坦佩 85287, 美国)

2) (亚利桑那州立大学材料工程与科学系, 坦佩 85287, 美国)

(2014 年 12 月 1 日收到; 2015 年 1 月 20 日收到修改稿)

肿瘤的侵袭和转移行为, 常常是导致病人的死亡的原因. 而人们对这些由复杂的肿瘤-宿主以及肿瘤细胞与细胞之间相互作用而产生的群体性行为知之甚少. 对这一过程了解的加深, 需要多学科间的合作. 在本篇文章中, 作者将简要回顾肿瘤物理领域的一种新手段, 即近年来由作者参与的通过元胞自动机 (CA) 模型来研究微环境促进的实体瘤侵袭性生长的研究, 该模型整合了一系列微观的肿瘤宿主相互作用, 包含了肿瘤细胞对细胞外基质的降解, 肿瘤细胞趋向养分的迁移, 肿瘤生长导致的局部组织压力累积以及该压力对局部的肿瘤-宿主界面稳定性的影响, 并且, 肿瘤生长时细胞间的粘连也被明确地考虑进来. 该元胞自动机模型能成功地重现出一系列的标志性的肿瘤侵袭行为, 这有力地表明出该模型的有效性和预测能力. 这一模型, 如果能与临床数据结合, 理论上能够拓展从医学数据中得到的现有结论, 帮助设计新的实验, 检验假说, 并且在实验难以检测到的情形下, 预测肿瘤的行为, 协助癌症的早期诊断和预后, 并针对不同病人, 提出最优的个体化医疗方案.

关键词: 异质微环境, 肿瘤侵袭, 元胞自动机模拟, 涌现行为

PACS: 87.15.A–, 87.16.A–, 05.10.–a **DOI:** 10.7498/aps.64.058706

1 引 言

癌症生物学中的一个重大问题是肿瘤宿主和肿瘤细胞间的相互作用, 以及这些相互作用如何导致肿瘤的各种涌现行为的产生, 如侵袭和扩散[1], 即肿瘤细胞脱离瘤体, 入侵到周边组织中. 当这些侵袭性细胞进入循环系统, 在其他器官安营扎寨, 这时, 继发性肿瘤就发生了. 这些侵袭性细胞难以用手术摘除, 并常常在手术摘除原发性肿瘤后的化疗时获得耐药性. 正是这种侵袭和扩散的行为, 使肿瘤常常危及患者的生命. 因而, 研究者们在探索恶性肿瘤细胞侵袭性生长[2−9], 以及相应的治疗方案[10]上下了大功夫. 一个广为接受的机理是, 肿瘤的侵袭行为包含了多个步骤: 同型细胞分离, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的酶分解, 整合素介导的异型细胞间粘连, 和主动导向性的以及随机的游走[4,11]. 侵袭性肿瘤的一个突出的结构特性是, 从母瘤伸出的, 由一串肿瘤细胞组成的树突状的侵袭枝 (见图 1 (a)).

来自宿主的微环境, 能够显著改变肿瘤的形态和表型演化, 甚至触发更加恶性的侵袭行为[2,3,12,13]. 如果肿瘤在狭小封闭的空间里生长 (譬如颅骨内), 实体瘤会压迫周边的微环境, 也同时会受到来自微环境的压力. 在该种情况下, 有证据表明, 这种压力, 可以显著地改变肿瘤生长的“动力学”[14−27]. 比如, 生长在坚硬微环境中的肿瘤, 会长出带突起的粗糙表面 (见图 1 (b))[20,26]. 在突起表面的侵袭性细胞, 由于邻近细胞的数量相比光滑瘤体表面的细胞少, 细胞-细胞间粘连较弱. 因而尽管从瘤体脱离是个包含了细胞间信号转导, 细胞膜上的粘连结构的重组等步骤的复杂过程, 我们仍有足够理由假定, 邻近细胞数量较少的细胞更容易从瘤体脱落, 迁移到周边微环境中.

† 通信作者. E-mail: yang.jiao.2@asu.edu

© 2015 中国物理学会 Chinese Physical Society

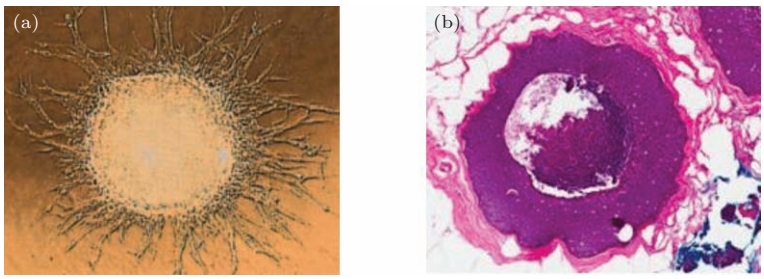


图 1 (a) 在恶性程度最高的脑部肿瘤 (glioblastoma multiforme, 多形性胶质母细胞瘤, GBM) 样本中观察到的从瘤体伸出的由肿瘤细胞构成的树突状侵袭枝 (图片引用自文献 [12]); (b) 实体瘤 (原位导管癌) 的粗糙表面, 这些突起可能导致进一步的侵袭行为 (图片由 Robert A. Gatenby 教授馈赠, 来自文献 [13])

如果联系实验和临床数据, 整合了多种不同肿瘤生长的理论/计算机癌症模型将为理解癌症的侵袭和演化提供一种有效的途径 [15,17−19,27]. 肿瘤系统, 更一般地说, 任何生命系统, 都源于大量的在不同时空尺度发生的非平衡态过程 [28]. 某类特定计算机模型常常仅用于模拟特定的空间 (时间) 尺度上发生的过程. 在这里, 我们将常用的用来模拟细胞水平的模型分成两类: 亚细胞层面的模拟以及细胞层面的模拟. 亚细胞层面的模拟常常专注于细胞内的生物物理学过程, 比如肌动蛋白纤维的多聚化, 以及还需要肌球蛋白参与的收缩 [29,30], 细胞骨架的动力学变化 [31−33], 质膜的动态变化 [34], 以及细胞骨架和质膜的动态耦合 [35−37], 是这些亚细胞层面的动态过程, 导致到了突起和黏着斑的形成. 相应地, 人们常用分子动力学 (molecular dynamics) [33,38], 动态蒙特卡罗 (kinetic Monte Carlo) [32] 以及耗散性粒子动力学方法 (dissipative particle dynamics) [39] 的方法来模拟上面提到的亚细胞过程. 另一方面, 细胞层面的方法则专注于个体细胞的增殖 [40], 迁移 [41−43], 细胞 - 细胞间信号转导 [44] 以及一系列源自细胞间相互作用以及信号沟通的群体性多细胞行为. 相关的模拟方法包括了多态 Potts 模型 (multi-state Potts model) [45,46], 基点模型 [47], 粒子堆积模型 (particle packing model) [48], 活动粒子模型 (active particle model) [49,50], 元胞自动机模型 (cellular automat on, CA 模型) [27], 以及基于偏微分方程的连续模型 (continuum model) [2,14,51,52]. 关于这些方法的回顾, 有兴趣的读者可以参考文献 [17]. 我们注意到, 尽管已经存在不少关于异质性微环境, 尤其是基于胶原蛋白的 ECM 的理论/计算模型, 有关微环境 [53] 促成的细胞 - 细胞间通讯及协同性和群体性细胞迁移的模拟研究还为数甚少. 关于肿瘤模拟, 大多数研究者专注的是系统水平的肿瘤进展, 尤其是关于肿瘤的预后和演变. 尽管研究者们目前已经提出了有许多关于非侵袭性肿瘤生长 [14,23,24,51,54−66] 的数学模型, 整合了肿瘤宿主, 肿瘤细胞 - 细胞间相互作用, 并且包含了宿主微环境促进的肿瘤侵袭模型还很少 [2,3,6,51,67−69].

本综述将集中讨论 CA 模型在侵袭性肿瘤生长中的应用. CA 的概念, 在上世纪 40 年代末由 Stanislaw Ulam 和 John von Neumann 提出, 后来在 70 年代时通过美籍英国数学家 John. H. Conway 经由他的“生命游戏 (Game of Life)”得到普及 [70]. 生命游戏让人们见识到, 一群“细胞”, 遵循少量简单的游戏规则, 经过演化, 也能在系统中产生极其复杂的行为和模式. 这一模型, 后来被广泛运用到了物理和材料科学中 [71]. 2000 年, Torquato 与其合作者开发了第一个能在多尺度下模拟少数肿瘤细胞在没有无血管生成的情况下增殖成 1cm 大小的多形性胶质母细胞瘤 (简称 GBM) 的 CA [23]. 这触发了许多用 CA 模型模拟在不同条件下实体瘤细胞增殖的研究, 其中有包含了血管的微环境, 整合了血管生成机制的实体瘤生长 [57], 或者在空间有限的情形下, 肿瘤增殖造成局部压力累积的情形 [58,59]. 甚至还有针对具体病例, 用 CA 模型模拟来优化治疗策略的案例 [23,54]. 有兴趣的读者可以参考文献 [27] 这篇关于应用 CA 模型模拟增殖性肿瘤生长的综述.

最近, 我们开发了一个能在 2D [12,13] 和 3D [72] 中有效模拟侵袭性肿瘤在异质性的宿主微环境中生长的 CA 模型. 在该模型里我们考虑到了一系列微观的肿瘤宿主相互作用, 包括恶性肿瘤细胞对 ECM (ECM) 的降解, 营养物梯度驱动的细胞迁移, 由肿瘤增殖造成微环境形变导致的局部压强增高, 以及增高的压强对肿瘤 - 宿主界面稳定性的影响. 我们的 CA 模型成功地重现了一系列无血管生长的肿瘤的形态特征, 生长动态以及涌现行为. 特别地, 我们的 CA 模型还成功地再现了侵袭性肿瘤的一些重要特性, 包括从瘤体伸出的树突状的侵袭枝 [12]

和在坚硬环境中, 瘤体表面伸出的指状突起[12], 以及观测到的侵袭性细胞迁移机理, 比如沿阻力最小的路径迁移, 和同型细胞吸引. 该篇综述中, 我们将回顾关于异质性环境促进的侵袭性肿瘤生长的最新的元胞自动机模拟技术. 特别是为了处理这类肿瘤系统而新提出的的CA规则, 以及相关的生物物理假设.

接下来本文的组织结构如下: 在第2节中, 我们会为之前没有接触过CA模型的读者, 先简要回顾一下通用的CA模型. 在第3节中, 我们会讨论该模型用于肿瘤模拟的生物物理理论基础, 并详细介绍我们使用的CA规则. 在第4节中, 我们具体描述用于模拟侵袭性肿瘤生长的CA规则. 在第5节和第6 节中, 我们将分别用CA模型模拟无血管肿瘤在二维 (2D) 和三维 (3D) 不同微环境中的增殖和侵袭性生长. 并在第6节中, 给出一个基于模拟结果, 有关肿瘤恶性程度的"相图". 在第7节中, 我们会讨论CA模型在癌症诊断, 预后和治疗中的意义, 并展望的未来的研究方向.

2 CA模型简介

CA模型是一种用于离散数学, 物理, 材料科学和生物学的离散模型[73]. 在一般的阐释中, CA是一个由细胞 (或元胞) 组成的规则网格, 每格有有限多种状态 (比如, 生物细胞的生存, 死亡; 磁性系统的自旋方向: 上或下). 规则网格可以是在任何维度, 可以有任何几何和拓扑结构. 每一个格点与一个重复单元联系 (通常是正多面体), 叫做自动机元胞, 简称元胞. 这个元胞是CA模型的结构单元, 与被模拟的生物的细胞不同 (虽然英文都称cell). 基于网格结构, 每一个元胞的所有邻居都是清楚固定的.

一开始, 每个元胞的初始状态是指定好的. 每个元胞接下来的状态则由其当前状态, 以及所有邻居的当前状态, 根据制定的规则决定. 通常, 这一规则适用于每一个元胞, 并且不随时间改变. 这使得系统得以从其初始状态, 根据规则逐步演化. 这一规则通常反映的是元胞之间的物理相互作用, 而元胞, 则可以是真实的生物细胞, 或材料的物态.

2.1 著名例子: Conway生命游戏

为了更好地理解CA模型的工作机理, 我们先来考察Conway的生命游戏. 在这个例子中, 我们在一个没有边界的方格网上进行我们的模拟. 在这个网络上, 每一个CA元胞可能被一个生物细胞占据或不被占据. 被占据的CA元胞处在"活"的状态, 无细胞占据的CA元胞处在"死"的状态. " 活"的细胞的状态根据"存活的"邻居的数量一代代变化, 即

1) 仅有少于2个存活邻居的细胞将因孤独而死去;

2) 有超过3个存活邻居的细胞会因为过于拥挤而死去;

3) 细胞当且仅当有2或3个邻居的时候, 才能存活到下一代;

4) 死去的细胞, 在刚好有3个邻居的时候能复活 (重生) ;

5) 所有的死亡和出生同时发生.

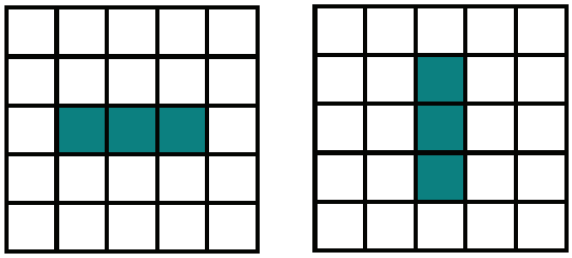


图2 一种根据文中的CA规则生成的以二代为周期的重复模式

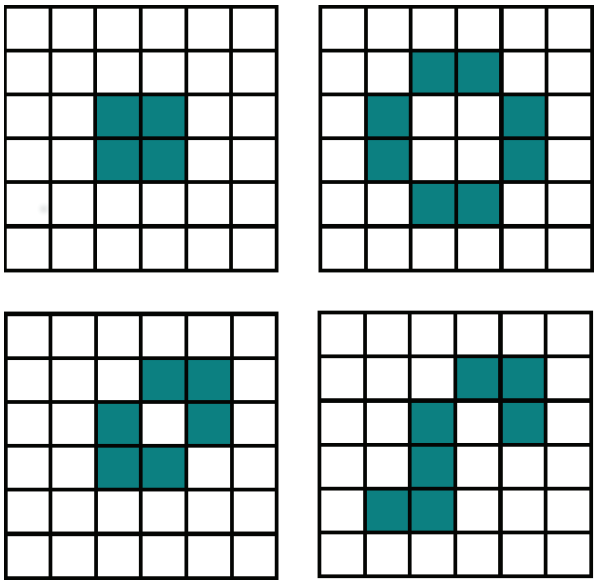


图3 一些根据文章中的CA规则生成的处于稳定模式细胞构型的例子

用前文描述的CA规则, 可以生成许多不同的进化模式. 比如, 图2表示了一种以2代为周期的周期性模式. 具体来说, 从一行3个细胞开始, 顶上和底下的细胞会因为孤独死去, 只有中间的细胞能

活下来. 此外, 在中间细胞左右会有新的细胞重生, 因为这些格点周围有刚好 3 个邻居. 所有这些事件导致的结果是, 第二代是一纵行三个细胞, 紧接着变成第三代的一横行三个细胞, 并如此循环往复, 永不停歇. 而图 3 所示的细胞构型, 因为其种特殊的邻居分布 (通常十分对称), 而达到静止的模式: 活的细胞会一直处于活着的状态, 死的细胞将永远死去.

3 CA 模型的生物物理机理

在本节中, 我们将总结侵袭性 CA 模型主要的生物物理学机理, 以及这样的机理是怎样整合进 CA 规则, 并通过 CA 模拟实现的. 我们考虑的肿瘤细胞与肿瘤细胞间, 和肿瘤细胞与 ECM 间的相互作用包括: 细胞表型的确定; ECM 的降解; 局部组织压力的升高; 瘤体表面的不稳定性以及细胞 - 细胞间的粘连.

3.1 异质性的微环境

我们使用了由小球随机顺序加入 (random sequential addition, RSA) 填充而生成的 Voronoi 分割来模拟肿瘤细胞和宿主微环境, 见图 4 (b). 不重叠的球被挨个儿加入一个事先准备好的 3D 空间中 (即一个立方体的模拟盒子), 直到没有空间再容纳更多球. 接着, 按照哪个点离哪个球心比较近就将它归入该球心所在的区域中的原则将盒子划分成多面体. 这样得到的 Voronoi 多面体就成为了我们的元胞. 我们的模型中, 每个自动机元胞要么代表一个肿瘤细胞 (直径约 15—20 μm), 要么代表一块大小与细胞相近的宿主微环境. 这使得得我们能够将肿瘤与其周边的微环境同时考虑进来.

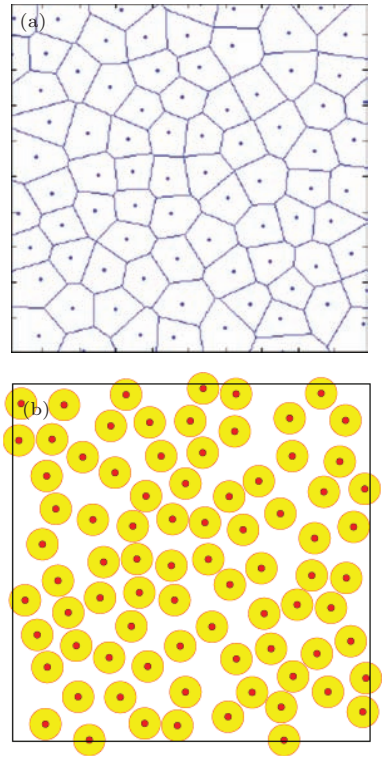


图 4 二维 Voronoi 分割极其相关的点阵排布 (a) 由 Voronoi 分割将二维平面分隔成我们元胞自动机模型的元胞; (b) 通过在指定区域内随机添加刚性圆盘构成的点阵分布 [74]

肿瘤的异质性宿主微环境由不同的基质细胞以及 ECM 构成. ECM 则由为组织提供机械支持 (比如胶原蛋白) 的和与细胞间粘连及细胞运动相关 (比如层粘连蛋白和纤维连接蛋白) 的蛋白质组成 [2,75,76]. 在当前的模型中, 我们只明确考虑了 ECM 生物大分子的密度, ECM 被恶性肿瘤细胞的降解, 以及 ECM 形变导致的对瘤体生长造成的压迫. 因而, 我们将把宿主微环境统统简称为 ECM. 我们将与每个元胞相对应的 ECM 的密度赋值为 ρ_{ECM}, 表示元胞中 ECM 分子的密度. 肿瘤细胞只能占据 $\rho_{\mathrm{ECM}} = 0$ 的元胞, 这表示元胞中的 ECM 可以被降解, 或者被生长的肿瘤推向一边.

3.2 细胞表型和 ECM 降解

侵袭性 CA 模型中, 肿瘤细胞有两种表型 [12,13]: 侵袭性的和非侵袭性的. 非侵袭性的细胞滞留在瘤体 (primary tumor) 中, 根据它们的营养供应, 可以是增殖性的, 静息性的或坏死的. 对于无血管的肿瘤 (本文的关注点), 肿瘤细胞的营养, 完全依靠从瘤体表面扩散进去的养分. 随着瘤体长大, 养分供应随着表面积增加, 将逐渐满足不了随瘤体体积增长而增加细胞数量, 这将导致静息性细胞和坏死性细胞的出现. 非侵袭性细胞的状态, 由其到瘤体表面 (即, 养分的来源) 的距离决定. 比方说, 离表面距离达到 δ_n 的静息性细胞将步入坏死阶段 (细节请见下节). 养分有效扩散距离 δ_n 的值 (存活肿瘤细胞层的特征性厚度), 取决于瘤体的大小.

随着增殖性的细胞分裂, 它的子细胞推开或降解周围的 ECM, 并占据 ECM 所处的元胞 [77−79]. ECM 的密度越小 (即软 ECM 区域), 其所处的元胞越容易被肿瘤细胞占据, 从而, ECM 的异质性通过局部的机械相互作用 (物理接触) 影响肿瘤的生长. 如果增殖性细胞周围一定距离内的空间被子细胞完全占据, 没法再容纳新的子细胞, 增殖性细胞将进入静息状态.

侵袭性细胞, 作为增殖性细胞的突变的子细胞[80], 能获得不同程度的ECM 降解能力(通过各种基质降解酶), 并且它们的机动性使得它们能够离开瘤体, 侵入周边的微环境中[81], 我们认为, 侵袭性细胞仅当目标元胞里的ECM被完全降解后($\rho_{\mathrm{ECM}}=0$)才能迁移至目标元胞. 细胞的每一次侵袭性移动, 都包含了邻近元胞的ECM降解, 并只在降解完全后才能迁移至其中. 另外注意到, ECM的降解实际上是一个动态过程, 而在这里我们将其作为一个等效效果来考虑. 因为我们的CA模型在时间上是离散的, 即两个时间点所对应的系统状态间隔为24 h (见下文具体说明). 在这24 h内发生的动态过程的细节无须在模型中考虑, 而只需要根据这些过程对系统产生影响的等效效果对系统状态进行更新即可. 具体来说, 虽然ECM既包含降解也包含合成, 而经过24 h以后的等效效果是降解. 因而本模型中只考虑了等效降解. 营养物的梯度是侵袭性细胞远离瘤体迁移的驱动力之一[82], 它们在侵袭中消耗了大多数的营养物. 另外, 我们假定在迁移途中, 侵袭性细胞不会分裂.

3.3 窄小空间里压力的积聚

在狭小封闭的空间里生长的肿瘤能让周边的ECM发生形变, 这反过来又导致肿瘤受到来自外界的压迫[21,77,78]. 根据文献[13], 在与ECM相比肿瘤是刚性的这一假定下, 我们明确地考虑了在ECM压缩导致的压强对肿瘤生长的影响[13]. 压缩的ECM密度增加, 假定这一密度与压强水平成正比[13]. 如文献[13]所述, 肿瘤细胞分裂的可能性由于压缩导致的ECM密度增加而减少, 即

$$p_{\mathrm{div}}\sim\left[1-\omega^{*}(\xi-1)\right], \tag{1}$$

其中ω是ECM的硬度, 与ECM的体积模量成正比, ξ是ECM的压缩系数, 由以下公式决定:

$$\xi=\frac{M-\chi_0\sum_i^n\rho_{\mathrm{ECM}}(i)\,v(i)}{V-\sum_i^n v(i)}\frac{V}{M}, \tag{2}$$

其中, M 和V分别是ECM的初始质量和体积; n是被新的肿瘤细胞占据的ECM元胞数量, $\rho_{\mathrm{ECM}}(i)$和$v(i)$分别是第i个元胞中的大分子密度和体积. χ_0是增殖细胞降解ECM的能力参数. 换句话说, 方程(2)意味着原先由ECM大分子占据的空间被生长的肿瘤占据, 这些大分子并未降解, 而是被挤进更狭小的空间里, 这会导致ECM的密度(以及硬度)增加. 这些剩余的ECM所处的第j个元胞中的大分子所的密度由公式

$$\rho_{\mathrm{ECM}}(j)=\xi\rho^{0}_{\mathrm{ECM}}(j) \tag{3}$$

给出. 即ECM的密度增加与原密度成正比, 需要了解更详细的方程(1), (2), (3)推导的读者请参考相关文献[13].

3.4 肿瘤宿主界面的稳定性

当肿瘤在刚性的微环境里生长时, 局部光滑的肿瘤表面会导致很强的压力积聚, 这对肿瘤十分不利. 另一方面, 肿瘤表面可以通过伸出的小突起释放压力[20], 小突起因而获得生长优势, 得以侵入周边的ECM. 通过考虑小突起局部的几何性质, 这些效应得以整合进我们的模型中. 具体说来, 突起顶端的宽度w被设为元胞的大小, 突起的长度则由

$$l=|x_{\mathrm{c}}-x_i|-|x_{\mathrm{c}}-\bar{x}| \tag{4}$$

给出, 其中x_{c}是肿瘤的几何中心, x_i是突起顶部元胞的位置,

$$\bar{x}=\sum_i^M x_i/M$$

是突起处周边肿瘤细胞的平均位置, 突起顶部细胞的生长优势则与$\xi l/w$成正比这导致了以下细胞分裂概率的表达式的出现:

$$p_{\mathrm{div}}\sim(1+\xi l/w), \tag{5}$$

其中ξ是由方程(2)给出的ECM密度, 我们注意到, l可以是正或者负, 取决于生长尖端的曲率. 另外值得说明的是, (1)和(5)式所给出的细胞分裂概率分别反映了压力积聚以及肿瘤粗糙表面突起对生长动态的影响. 目前这些公式还没有实验验证.

3.5 细胞-细胞间粘连

突变的侵袭性细胞要侵入周围的ECM, 首先得断开和自己周围的非侵袭性细胞的粘连. 如果粘连过强, 突变的细胞将无法与周边细胞脱离, 它们只能待在瘤体中, 和非侵袭性细胞一样正常生长代谢. 为明确考虑细胞-细胞间粘连, 我们采用了与Anderson[2] 相似的方法: 每个突变细胞有个固有的粘连数A_i, 即保持其在瘤体原位需要的邻近细胞的数量. 换句话说, 如果与该细胞相邻的细胞数量A_N小于A_i, 该突变细胞将能离开瘤体. 如果突变细胞无法离开瘤体, 则会变为增殖细胞. 注意到在文献[2,3]中, 他们使用了另一种细胞迁移的标准. A_i的值越大, 需要将突变细胞留在原位所需的邻居

细胞越多, 说明细胞-细胞间粘连越弱. 同样地, A_i 值越小, 细胞-细胞间粘连越强. 尽管我们用到的方法只是一种细胞-细胞间粘连的的粗浅近似, 正如文献 [2] 中提到的那样, 但它的确反映了细胞间粘连的显著特征, 并使得真实的侵袭性肿瘤形态得以在我们的模型中重现 [2].

4 侵袭性肿瘤生长的元胞自动机规则

我们现在根据前面提到的肿瘤侵袭模型的生物物理机理来指定模型的CA规则. 在用Voronoi分割生成了自动机元胞后, 每个生长区域内的元胞的ECM密度 $\rho_{\rm ECM}$ 被随机赋值成一个介于到1之间的随机数, 这个生长区域是在模拟中, 肿瘤能够生长的空间, 我们认为其外边界是刚性的. 随机数的使用体现了宿主微环境的异质性. 然后, 我们将一个或多个自动机元胞指定为增殖的肿瘤细胞. 并把时间单位离散, 一个单位代表一天, 在每一步(天)中:

1) 检查每一个自动机元胞的类型: 侵袭性, 增值性, 静息性, 坏死性或ECM. 侵袭性细胞降解并侵入周边包围在生长的肿瘤外部的ECM. 增值性细胞是活跃分裂的肿瘤细胞, 静息性细胞是那些仍活着, 但没有足够营养物来支持生长与分裂的细胞, 坏死细胞则是死去的癌细胞.

2) 所有坏死肿瘤细胞均为惰性 (即它们的细胞类型不会变化).

3) 离肿瘤界面一定距离 δ_n 之外的静息细胞会坏死. ECM和肿瘤的边界, 由包围肿瘤体的ECM元胞组成, 是瘤体氧气和营养物的来源. 静息到坏死的临界距离 δ_n 由以下公式计算:

$$\delta_n = aL_t^{(d-1)/d}, \tag{6}$$

其中 a 是一个提前设定好的参数(见表1), d 是欧几里得空间维度, L_t 是瘤体的几何中心 $x_{\rm c}$ $\left(x_{\rm c}=\sum_i^N x_i\Big/N\right.$, 其中 N 是瘤体中细胞的数量$\left.\right)$, 到我们考虑的离静息细胞最近的瘤体边界细胞之间的距离.

4) 增殖细胞能在离母细胞距离 $\delta_{\rm p}$ 的地方分裂产生子细胞, $\delta_{\rm p}$ 由以下公式给出:

$$\delta_{\rm p} = bL_t^{(d-1)/d},$$

其中 b 是个营养参数(见表1), d 是空间维度, L_t 是瘤体的几何中心 $x_{\rm c}$ 和我们考虑的离增殖细胞最近的瘤体边界细胞之间的距离. 另外, 综合以上分析, 我们认为细胞分裂概率 $p_{\rm div}$ 取决于局部的ECM密度 [12,13], ECM施加的压力[见方程(1)], 以及肿瘤-宿主界面的局部几何形态[见方程(5)], 即

$$p_{\rm div} = p_0\left[1-\rho_{\rm ECM}-\omega^*(\xi-1)+\xi l/\omega\right]. \tag{7}$$

当空间不能在 $\delta_{\rm p}$ 范围内容纳更多子细胞的时候, 增殖细胞会进入静息状态.

5) 增值细胞分裂中, 有可能产生具有侵袭性的突变子细胞. 发生这一事件的概率是 γ (即突变率). 而所产生的侵袭性细胞具有ECM降解能力值 χ_i 以及移动能力值 μ. 这使得侵袭性细胞能脱离瘤体, 进入到周边的ECM中. 与突变细胞相关的规则由下面的6), 7)小点给出. 如果子细胞是非侵袭性的, 它们将被指定为新的增殖细胞.

6) 每一个具有侵袭性的突变细胞 i, 会被分配一个粘连值 A_i (见表1). 如果该粘连值大于突变细胞的非侵袭性相邻细胞(元胞与该细胞的元胞共面)的数量, 即 $A_i \geqslant A_N$, 该突变细胞就会被指定为侵袭性细胞, 否则, 会被指定为增殖性细胞(因粘连过大而无法离开瘤体).

表1 CA模型中使用的参数和物理量

	时间依赖的量
L_t	局部肿瘤半径(随细胞位置变化)
$L_{\max}$	局部肿瘤的最大范围
$\delta_{\rm p}$	增殖环的特征性厚度
δ_n	存活细胞层特征性厚度(决定坏死细胞的比例)
$p_{\rm div}$	细胞分裂概率(随细胞位置变化)
$\rho_{\rm ECM}$	ECM的密度(随ECM的压缩程度和位置变化)
ξ	当前ECM密度与初始ECM密度的比值
ω^*	衡量 $p_{\rm div}$ 随压强增大而减小的参数, 数值为 $2\rho^0_{\rm ECM}$
	生长参数
p_0	基础细胞分裂概率, 与细胞倍增时间有关(0.192)
a	基础坏死细胞厚度, 受营养需求控制(0.58 $\rm mm^{1/2}$)
b	基础增殖细胞层厚度, 受营养需求控制(0.30 $\rm mm^{1/2}$)
l	局部突起的长度
w	局部突起的宽度
χ_0	增殖细胞ECM降解能力(0.15)
	侵袭参数
γ	突变率(决定侵袭性细胞的数量, 值为0.05)
χ_1	侵袭性细胞的ECM降解能力(0.95)
μ	细胞运动能力, 移动性(细胞从一个元胞"跳"到另一元胞的次数, 2)
A_i	细胞间粘连值(将细胞维持原位的最少邻近细胞数量, 2—8)

7) 侵袭性细胞能降解周围的ECM(位于相邻的元胞中的ECM), 从而在ECM完全降解后该细

胞能从一个元胞移动到另一个元胞. 一个移动能力值为μ, ECM降解能力值为χ_1的细胞会对周边元胞中的ECM发动m次尝试性降解, 其中m可以是0到μ的任意整数. 每次尝试性降解时, 周围的ECM密度$\rho_{\rm ECM}$会降低$\delta\rho$, 其中$\delta\rho$是0到χ_1之间的随机值. 用随机数来表征ECM降解能力和细胞移动能力体现了侵袭过程的随机性. 如果有不止一个相邻的ECM元胞被完全降解(即$\rho_{\rm ECM}=0$), 侵袭性细胞将沿着让养分和氧气最大化的方向移动. 在这里, 我们假定迁移细胞不会分裂. 降解的ECM元胞的空间分布可以展示出肿瘤的侵袭路径.

8) 剩余ECM元胞的密度根据方程(3)来更新.

图5展示了CA模型中肿瘤增殖和侵袭的主要规则. 以上提到的重要参数总结在表1中. 如果没有另外说明, 我们将在之后模拟中使用表中的参数值. 虽然我们在这里考虑的是球形的生长区域, 其他形状的生长区域也很容易考虑. 在接下来的章节中, 我们将会给出CA模型在恶性肿瘤的生长和形态模拟中的应用的各种示例, 并分二维和三维两种情况分别讨论.

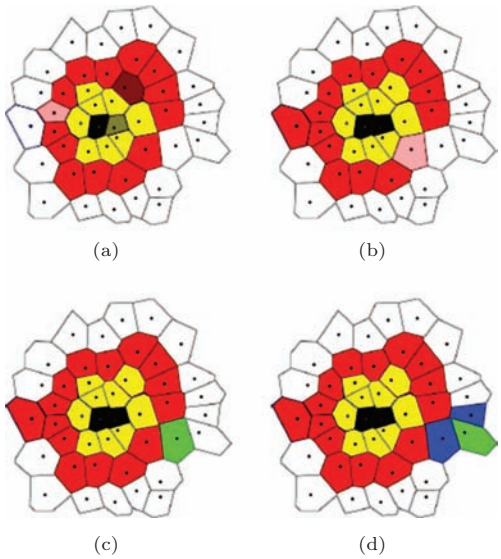


图5 元胞自动机规则展示(黑色的是坏死细胞, 黄色的是静息细胞, 红色的是增殖细胞, 绿色的是侵袭细胞, 白色的是ECM相关的元胞, 蓝色是被降解的ECM元胞) (a)中, 增殖性细胞(暗红色)因离肿瘤边界太远得不到足够的养分和氧气而变成(b)中黄色的静息性细胞, 静息性细胞(暗黄色)因离肿瘤边界太远, 将在(b)中成为坏死细胞; (b), (a)中的深红色的增殖细胞和深黄的静息性细胞在(b)中分别变成静息性和坏死细胞; (a)中的淡红色的增殖性细胞产生了一个子细胞, 另一个增殖细胞(淡红色)将产生一个突变的侵袭性子细胞; (c), (b)中的淡红色的增殖性细胞产生了一个侵袭性细胞; (d)侵袭性细胞降解了周围的ECM, 迁移到之前ECM占据的元胞中, 留下蓝色的降解了的ECM

表中总结的是肿瘤生长和侵袭参数的定义, 以及其他所有模拟所需的量, 括号中的数字表示的是参数值或者相关参数的取值范围. 这些参数的选择, 是为了重现医学报道过的GBM的生长动态数据.

5 CA模型的应用: 二维模拟

在该节中, 我们用CA模型来模拟在二维(2D)异质性微环境中无血管生成的实体瘤侵袭性生长. 尽管2D模型与临床实际相去甚远, 2D的研究仍然能够揭示许多肿瘤侵袭的机理, 以用来证实我们CA规则的可靠性和预测能力. 在接下来的2D模拟结果的图示中, 我们使用以下着色方案: 红色代表增殖细胞, 黄色代表静息细胞(因为缺氧), 黑色代表坏死细胞, 绿色代表侵袭细胞. 白色代表ECM元胞, 蓝色代表被降解的ECM元胞, 被降解的ECM可以显示侵袭性细胞的迁移路径, 灰色的部分是没有细胞占领的生长区域.

5.1 模型验证

为了验证模型的正确性, 容错性和预测能力, 我们先用其来定量地重现体外GBM的多细胞肿瘤球状体(GBM multicellular tumor spheroid, MTS)的生长过程[3]. 特别地, 我们认为生长的肿瘤能从生长区获得氧气和养分. 从生长区域的边界开始, 我们生成一个径向对称(即旋转对称)的养分/氧气梯度, 以边界处的浓度最高. 该假设最早在文献[12]中给出, 并根据Anderson等人(见文献[2,3])对真实营养物/氧气浓度随肿瘤生长的变化模拟结果而简化得到. 当考虑到营养物/氧气真实空间分布时, Anderson等人发现侵袭枝的空间分布呈现出某种与营养物/氧气浓度分布对应的各向异性. 在我们的模型中, 由于营养物/氧气浓度场是径向对称的, 所以没有出现这样的各向异性.

最初始, 在生长区中央的均匀ECM中引入近250个增殖性细胞, 并让其开始分裂. 这对应于直径$D_{\rm DMT}=310$ μm的MTS, 与体外实验的设定相符合[4]. 以下是我们使用的生长和侵袭参数: $p_0=0.384$, $a=0.58$ mm$^{1/2}$, $b=0.30$ mm$^{1/2}$, $\gamma=0.05$, $\chi=0.55$, $\mu=3$. 其中, p_0的值对应于细胞倍增时间40 h, 这与报道的实验上的数据符合[3]. 我们采用了较小的ECM密度$\rho_{\rm ECM}=0.15$, 来反映实验中使用的软性DMEM培养基.

图 6 (a) 和 (b) 分别显示了模拟的 MTS 和它的侵袭枝的放大图像. 根据图像显示, 越靠近增殖中心, 侵袭枝越宽. 特别地, 我们可以看见在这些侵袭枝中细胞排列成链状 [4] (见图 1). 这与实验观察非常符合. 该结构的出现, 是因为由“先锋”侵袭细胞通过降解 ECM 形成了已有的侵袭路径, 其他细胞倾向于一个接一个地 (即同型吸引), 沿着已开辟的侵袭路径迁移. 换句话说, 侵袭性细胞倾向于沿着最小阻力的路径迁徙. 我们注意到, 并没有任何 CA 规则规定细胞的这种行为, 这些结果是我们模拟中涌现出来的新性质.

我们比较了从模拟中算出的侵袭面积与瘤体面积之比 $\beta = A_{\rm I}/A_{\rm T}$ 随时间变化的函数与实验得到的数据 (见图 6 (c)). 从图中我们可以清晰地看到模拟的结果和实验符合得很好. 并且, $\beta(t)$ 偏离 t 的线性函数表明瘤体的生长和侵袭枝的延伸存在强耦合的关系 [4]. 除此之外, 我们还在开始生长 24 h 后, 计算了其他的描述肿瘤侵袭枝的参量, 比如侵袭枝表面的比表面积 s, 瘤体的球度 α 以及角度各向异性标度 ψ. 这些值与实验测量符合很好 [12]. 因而, 我们的结果表明, 在选择合适的参数后, 我们的 CA 模型的正确性和可靠性都令人满意.

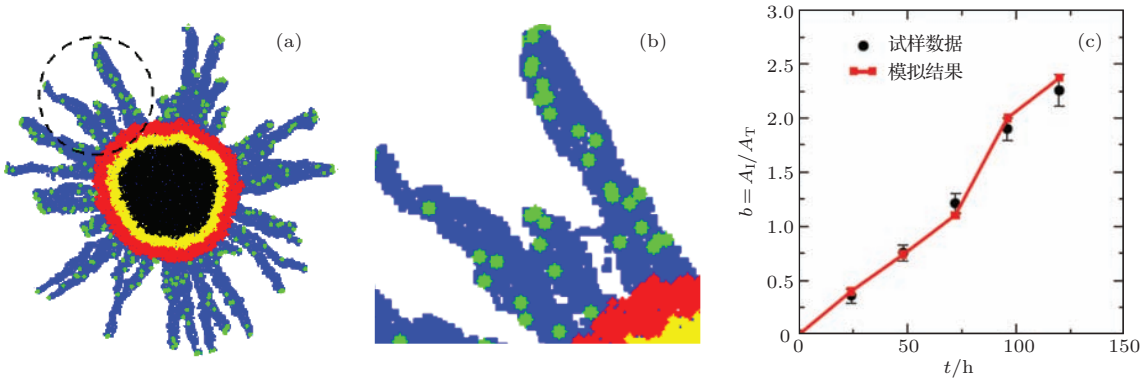


图 6 模拟的体外 MTS 侵袭性生长 (a) 模拟生长 24 h 后的 MTS, 圆形区域中放大的区域见 (b); (b) 为 (a) 图中圆形区域处的放大, 从图上可以看出, 在枝状侵袭分枝里, 侵袭性细胞 (绿色) 呈现一个接一个的分布, 这与实验里观察到的分布情况一致 [4]; (c) 模拟的 MTS 与实验观察结果的几何参数 $\beta = A_{\rm I}/A_{\rm T}$ 随时间的变化 [3] 比较

5.2 在异质性的微环境中模拟的侵袭性生长

我们已经验证了 CA 模型的正确性和可靠性, 现在我们来系统性地研究在三种不同的 ECM 密度分布 (即均匀分布, 随机分布和类正弦分布) 的情形下, 宿主微环境对侵袭性肿瘤生长的影响. 不同的 ECM 密度能更好地代表着肿瘤生长时真实的宿主微环境 (关于这三种 ECM 的细节, 请见下文). 与上节相同, 我们认为肿瘤生长区域边界有血管生成, 并提供的指向瘤体中心成放射状分布的营养物/氧气梯度. 我们注意到, 虽然活体内营养物/氧气的浓度分布比这里考虑的对称梯度更复杂, 有前人的数值研究表明, 营养物/氧气浓度朝向瘤体中心逐渐衰减 [2,3]. 考虑到细胞的迁移是沿着营养物/氧气的梯度方向, 我们简单的梯度近似是合理的.

在模拟的初期, 我们在生长区的中心, 引入一个增殖细胞, 并让肿瘤开始生长. 各项生长参数与表 1 所列相同. 侵袭性参数和 ECM 密度是我们的控制变量, 将会单独指定. CA 模型中的生长参数值根据医学文献中 GBM 的数据 [13] 选取. 具体地,

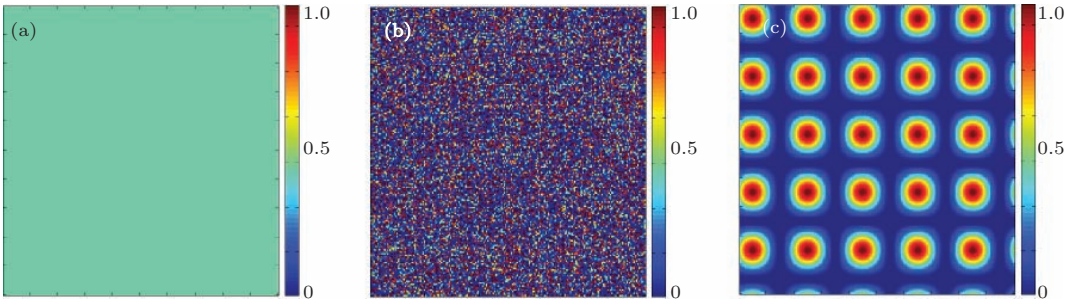
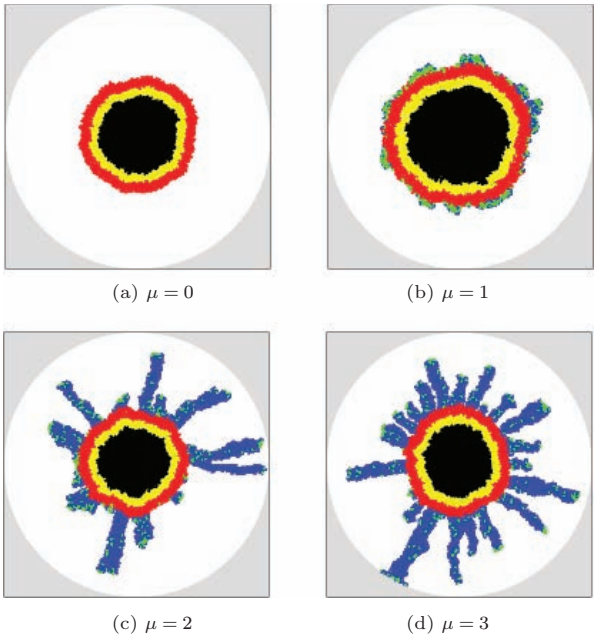


图 7 ECM 密度的不同分布 (a) 均匀分布; (b) 随机分布, 即每个元胞中 $\rho_{\rm ECM}$ 都与其他元胞的 $\rho_{\rm ECM}$ 无关 (独立); (c) 类正弦的 ECM 密度分布, 由 (3) 式定义, 以模拟肿瘤生长遇到的阻碍

基础分裂率是$p_0 = 0.192$, 这对应于细胞倍增时间4天. 由于我们CA模型考虑的是一般情况下的肿瘤宿主相互作用的情形, 我们认为模型所预测的生长动力学和涌现出来的行为对其他实体瘤同样适用.

5.2.1 细胞移动性对肿瘤侵袭的影响

我们先在密度为$\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.45$的均匀ECM内模拟侵袭性不同的恶性肿瘤的生长. 特别地, 我们考虑了三种突变率均为$\gamma = 0.05$, ECM降解能力均为$\chi = 0.9$, 但细胞移动性分别为$\mu = 1$, 2, 3的不同肿瘤. 作为对照, 我们同时考虑了非侵袭性肿瘤($\mu = 0$)在同种微环境($\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.45$)中生长的情况.



(a) $\mu = 0$ (b) $\mu = 1$ (c) $\mu = 2$ (d) $\mu = 3$

图8 肿瘤在$\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.45$的ECM里生长的模拟: 第100天(侵袭性生长的突变率$\gamma = 0.05$, ECM降解能力$\chi = 0.9$) (a) 非侵袭性肿瘤细胞, 即$\mu = 0$; (b) 细胞运动能力$\mu = 1$的侵袭性肿瘤; (c) 细胞运动能力$\mu = 2$的侵袭性肿瘤; (d) 细胞运动能力$\mu = 3$的侵袭性肿瘤(我们注意到有由侵袭性细胞形成的同心圆壳状结构促进生长的瘤体(b)比其他情况下瘤体大得多. 运动能力强的侵袭性细胞会导致更多枝状侵袭枝的形成. 另外, 尽管我们考虑的生长区域是球形, 我们的肿瘤生长模型能够整合任意形状的生长区域)

图8显示的是在肿瘤生长了100天后的情形. 侵袭性和非侵袭性肿瘤的瘤体均产生坏死和静息的区域(见图8(b), (c) 和 (d)). 对于侵袭性的肿瘤(图8(a)), 在细胞的移动性较低($\mu = 1$)的情况下侵袭性的细胞未能形成树突状的侵袭枝, 而是在增殖环外缘形成了包块, 形成了凹凸不平的侵袭性同心圆状的壳, 且比表面积较小(如第100天时, $s = 1.09$). 不过, 这些侵袭性细胞显著增强了瘤体的生长. 图8(b) 中的瘤体大小远大于图8(a) (c) 和 (d) 中的肿瘤.

当细胞移动性增大时(例如, 当$\mu = 3$时), 瘤体更容易长出细长的侵袭枝. 我们还观察到, 在侵袭枝内部, 细胞迁徙时一个连着另一个, 成为一串. 这个现象和之前文献[3]报道的实验观察非常符合. 要注意, 在我们CA规则里, 没有让细胞一个挨一个的要求. 这种同型吸引完全来自侵袭性细胞之间和侵袭性细胞与ECM之间的相互作用, 即, 一旦一个“先锋”侵袭性细胞通过降解ECM, 开拓出一条侵袭路径, 其他侵袭性细胞只需要沿着这条阻力最小的侵袭路径迁移. 而且我们可以看到, 细胞移动性(肿瘤恶性)越强, 形成的侵袭枝越多(见图8(c)和(d)). 这会导致侵袭性肿瘤具有更大的比表面积, 从而获得更大的生长优势.

5.2.2 ECM的硬度对肿瘤侵袭的影响

在低密度均匀ECM中, 具有不同ECM降解能力的侵袭性肿瘤细胞体系能形成各种各向同性的瘤体形状和侵袭模式. 然而, 真实情况下, 鲜见有各向同性的肿瘤. 这与宿主的微环境的软硬程度有关. 在本小节中, 我们将具体研究这种情况.

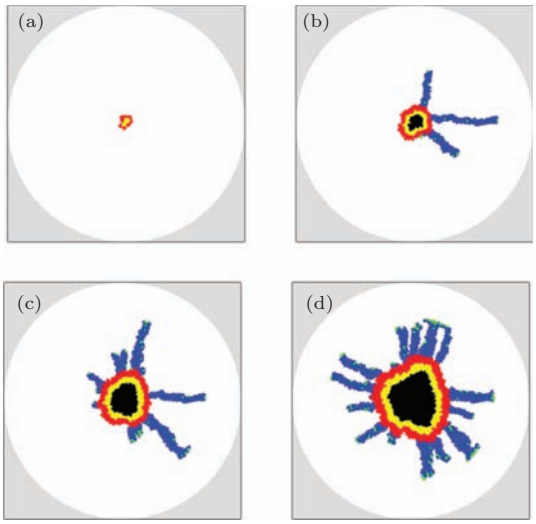


图9 肿瘤在$\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.85$的ECM里生长的模拟(该组中, 突变率$\gamma = 0.05$, ECM降解能力$\chi = 0.9$, 细胞移动性$\mu = 3$) (a) 长到第50天的肿瘤; (b) 长到第80天的肿瘤; (c) 长到第100天的肿瘤; (d) 长到第120天的肿瘤(我们注意到尽管ECM是各向同性的, 由于较高的硬度, 瘤体上伸出的侵袭枝生成的突起会导致瘤体的形状成非各向同性. 另外, 我们注意到侵袭性细胞往往集中在某些侵袭枝的顶端, 这也是由ECM的硬度导致的. 尽管我们考虑的生长区域是球形, 我们的肿瘤生长模型能够整合任意形状的生长区域)

现在来考虑侵袭性细胞在比之前更硬的ECM中生长情况, 即$\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.85$. 侵袭性参数为$\gamma = 0.05$, $\chi = 0.9$, $\mu = 3$. 图9展示了肿瘤生长的不同阶段. 从图中我们可以清楚地看到瘤体的大小和侵袭枝的伸展程度都远远小于长在较软的ECM的肿瘤(见图8). 重要的是, 尽管ECM仍然是各向同性的, 瘤体却因为侵袭枝的形成, 在增殖层处长出突起而形成非各向同性的外观. 侵袭性细胞沿着侵袭枝迁移, 全部或部分地降解了沿途的ECM, 随后而来的瘤体中增殖细胞更容易占据这些薄弱区域, 而不必自己去推开较硬的ECM. 我们再次强调, 细胞的这些行为, 都不是我们强加在CA规则里, 而完全来自肿瘤和宿主间的相互作用, 以及侵袭性细胞和非侵袭性细胞之间的生长耦合[83].

5.2.3 异质性ECM的影响: 随机分布的ECM密度

真正的肿瘤微环境远不是同质性这么简单. 为了搞清ECM的异质性怎样影响肿瘤的生长, 我们首先使用随机分布的ECM密度, 即每个ECM相关元胞的密度ρ_{ECM}被赋值为一个0到1之间的随机数(见图7(b)). 我们设定肿瘤的侵袭性参数分别是$\gamma = 0.05$, $\chi = 0.9$, $\mu = 3$. 肿瘤的不同生长阶段见图10. 在肿瘤生长的早期, 我们能看见瘤体表面开始变得粗糙, 形状有少许各向异性. 这种生长模式反映了ECM的异质性(图10(a)和(b)). 随着时间推移, 由于各向异性ECM的特征长度与细胞的大小相当, 随着肿瘤越来越大(图10(c)和(d)), 各向异性的效果便越来越不显著. 换句话说说, 在大尺度下, 密度随机分布的ECM仍然可以认为是等效均匀的. 然而, 尽管瘤体基本保持各向同性的的形状, 在侵袭模式里, 各向异性(即, 从瘤体伸出的侵袭枝向不同方向)仍然存在.

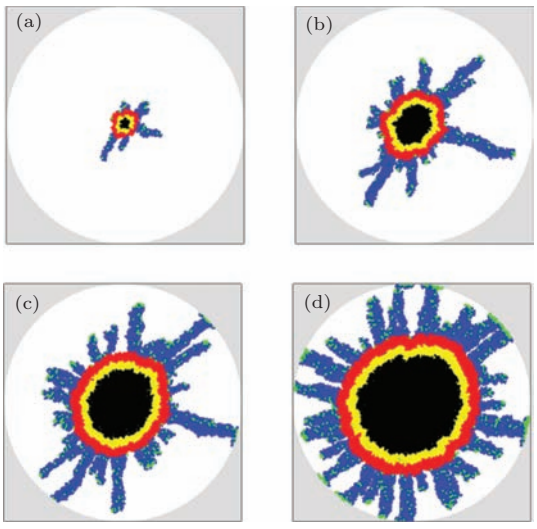


图10 肿瘤在密度随机分布ECM里生长的模拟(突变率$\gamma = 0.05$, ECM降解能力$\chi = 0.9$, 细胞移动性$\mu = 3$) (a) 长到第50天的肿瘤; (b) 长到第80天的肿瘤; (c) 长到第100天的肿瘤; (d) 长到第120天的肿瘤(注意, 在生长早期, 瘤体和侵袭模式都受到影响(即, 变得不再各向同性), 同时注意, 和图6(b)不同, 侵袭性细胞全都因为到达生长区的边界, 而集中在侵袭枝尖端, 尽管这里考虑的是球形的生长区, 我们的模拟可以集成任意形状的生长区)

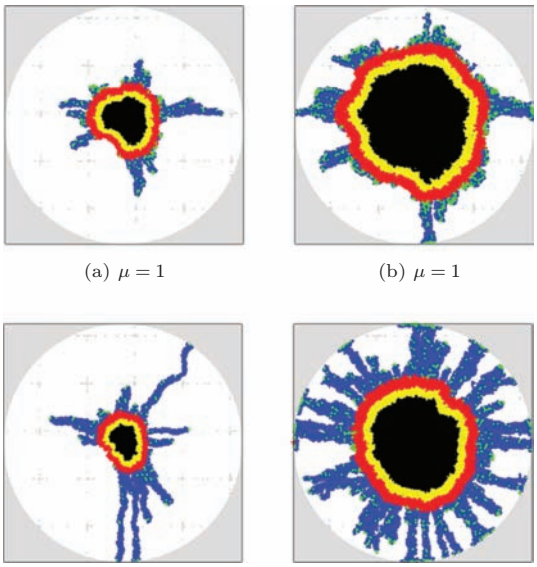
5.2.4 异质性ECM的影响: 类正弦分布的ECM密度

为了表征大尺度下的ECM异质性, 我们使用类正弦的EMC密度分布, 即对于每个中心点在$(x_1, x_2, \cdots, x_d)$的元胞, 相关的ECM密度由以下公式给出:

$$\begin{aligned}&\rho_{\mathrm{ECM}}(x_1, x_2, \cdots, x_d)\\ &= \frac{1}{2^d}\left[\sin\left(\frac{2\pi x_1}{L}\right)+1\right]\left[\sin\left(\frac{2\pi x_2}{L}\right)+1\right]\cdots\\ &\quad\times\left[\sin\left(\frac{2\pi x_d}{L}\right)+1\right],\end{aligned} \tag{8}$$

其中d是空间维度, L是该d维立方体的边长, 2维的正弦样密度分布见图7(c). 红色区域表示ρ_{ECM}的值较高, 对应于刚性的ECM, 它们可被视作是肿瘤生长的等效障碍(如颅腔中的脑室).

图11(a), (b), (c)和(d)展示了侵袭性肿瘤在这种ECM里生长了80天和120天情况. 两种肿瘤的侵袭性参数分别为$\gamma = 0.05$, $\mu = 1$与$\chi = 0.9$和$\gamma = 0.05$, $\mu = 3$与$\chi = 0.9$. 我们能看到, 在早期阶段, 两种情况下的瘤体形态和侵袭模式都因ECM异质性不同而受到显著影响. 尤其是, 瘤体形状呈现出很高的各向异性, 侵袭枝也明显倾向于向两个垂直的, 密度较低的方向伸展. 对于细胞运动性较强的肿瘤, 各向异性随着肿瘤生长而逐渐消失. 而细胞运动性较差的肿瘤, 其形态和侵袭模式始终保持着较高的各向异性. 并且我们再次看到, 运动性较差的侵袭性细胞显著地促进了瘤体的生长. 然而, 与在均质的ECM中生成瘤体的粗糙的同心圆壳不同, 侵袭性细胞组成大的侵袭锥, 伸入周围的ECM中. 这些侵袭锥末端是红色的增殖环形成小突起, 这导致瘤体有粗糙的表面. 这些复杂的结构仅在异质性的ECM中出现, 这突出了了解ECM的物理异质性在肿瘤研究中的重要作用.



(a) $\mu=1$ (b) $\mu=1$

(c) $\mu=3$ (d) $\mu=3$

图 11 在类正弦密度分布的 ECM 里模拟不同运动能力的肿瘤细胞的生长 ($\mu=1,3$, $\gamma=0.05$, ECM 降解能力 $\chi=0.9$) (a) $\mu=1$ 时, 细胞在第 80 天的生长情况; (b) $\mu=1$ 时, 细胞在第 120 天的生长情况; (c) $\mu=3$ 时, 细胞在第 80 天的生长情况; (d) $\mu=3$ 的时, 细胞在第 120 天的生长情况 (注意到瘤体和侵袭模式都被 ECM 的异质性所影响, 即在生长初期, 瘤体各向同性十分低. 侵袭枝明显偏好两个 ECM 密度较低的方向. 另外, 请注意尽管我们这儿只考虑了球状的生长区, 我们的模型可以模拟任何形状的生长区)

6 CA 模型的应用: 三维模拟

在本节中, 我们使用 CA 模型系统地研究在三维空间中, 微环境对恶性肿瘤侵袭行为的促进性作用. 这相比于二维模型, 计算量显著增大[13,14]. 特别地, 在我们的 Dell 工作站 (Precision T3600) 上, 模拟 2D 肿瘤从几个细胞增殖至肉眼可见的 $\sim 10^4$ 个细胞, 仅需几分钟, 而在 3D 模型中, 生长至同等大小的肿瘤 ($\sim 10^6$) 却需要几个小时. 如果我们对肿瘤生长的微环境有足够的了解, 3D 模型能让我们更精确的重现瘤体和侵袭枝形态, 这对于肿瘤的诊断, 预后和治疗, 都有重要的意义.

为了正确地抓住肿瘤侵袭的显著特征, 比如产生的树枝状侵袭枝, 生长区至少需要 1000000 个自动机元胞 (该数目远大于二维的情况), 这相当于一个 1 mm^3 的组织. 最初, 中心一小部分元胞被指定为增殖性细胞, 而后, 我们让这原初肿瘤根据制定 CA 规则生长并迁移. 瘤体的统计信息 (如, 体积, 半径, 不同种类的细胞数量) 和形态信息 (即, 肿瘤细胞的几何中心, 以及降解掉的 ECM 元胞) 每 T_c 天收集一次.

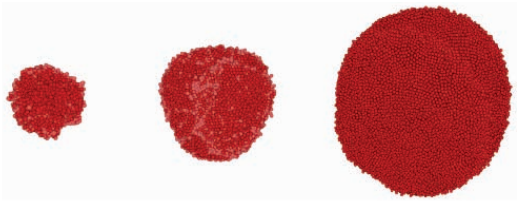
为体现肿瘤生长微环境的异质性, ECM 的密度被如上随机赋值. 即第 i 个元胞的密度为 $\rho^i_{\mathrm{ECM}}=2\bar{\rho}_{\mathrm{average}}*z$, 其中 z 是 0 和 1 之间的随机数, $\bar{\rho}_{\mathrm{average}}$ 是指定的 ECM 平均密度. 另外, 我们认为生长的肿瘤能从生长区域的边界源源不断获得养分. 在接下来的模拟中, 我们仍然认为养分的浓度梯度在生长区域内成径向对称, 以靠近血管壁的边界处浓度最高.

我们仍然使用比表面积 s, 即肿瘤表面积与体积的比值[13], 作为描述肿瘤的瘤体表面粗糙程度和“指状突起”程度的指标. 在三维情况中, 我们使用了比表面积与 $3/R$ (即球体的比表面积) 的比值来表征瘤体表面的粗糙程度. 比值越接近于 1, 肿瘤就越近似球形. 否则, 我们就认为瘤体有一个粗糙的表面. 因而, 我们这儿使用 $s/(3/R_{\mathrm{T}})$ 作为有效半径为 R_{T}(肿瘤内部到边界的平均距离) 的任意形状肿瘤的比表面积. 另外, 我们也记录了肿瘤体积 V_{T} 以生长区的容积 V_0 为参照归一化后, 随时间变化的图像.

在图示肿瘤生长结果时, 我们只展示了瘤体最外层的增值性细胞 (红色) 和由被降解的 ECM 组成的侵袭枝结构 (蓝色). 由于三维体系的复杂性, 我们无法在三维里清楚地展现所有细胞. 因此, 坏死细胞, 静息性细胞和侵袭性细胞没法像在二维情况中一样在图示中展示出来. 我们将给出细胞类型的数量随时间的变化来定量反映肿瘤的生长情况.

6.1 增殖性肿瘤生长模拟

同 2D 情形一样, 我们先来考虑一下在柔软的 ECM 中的增值性肿瘤生长. 这种情形已经被前人广泛地研究过[2,14,23,24,54,57–66]. 肿瘤的生长的遵循 Gompertzian 动力学: 刚开始的速率很低并且为线性增殖, 然后中期进入指数增长阶段, 最后以平台期告终[24].



(a) 20 天 (b) 60 天 (c) 100 天

图 12 3D 肿瘤在 $\rho_{\mathrm{ECM}}=0.15$ 的柔软 ECM 中增殖性生长的不同阶段

图 12 展示了在柔软的 ECM($\rho_{\mathrm{ECM}}=0.15$) 中模拟肿瘤生长的不同阶段. 从图中我们可以清楚地

看到肿瘤基本呈现出对称的球形. 这一点也从较小的比表面积中反映出来(见图 13 (a)). 肿瘤体积(与细胞数成正比) 随时间变化的情况见图 13(b). 该图清楚地显示出肿瘤的 Gompertzian 生长[23]. 尽管 ECM 最初很柔软, 而肿瘤在有限空间内的生长无可避免地导致积聚的压力升高. 尤其在生长的后期, 由于肿瘤对 ECM 的压缩导致肿瘤受到很大压力, 肿瘤能通过在表面形成突起释放局部压力, 同时导致比表面积的增加(见图 13 (a), 注意到这里的比表面积是以半径为 $R_{\rm T}$ 的球体比表面积, 即 $3/R_{\rm T}$ 进行归一化处理的).

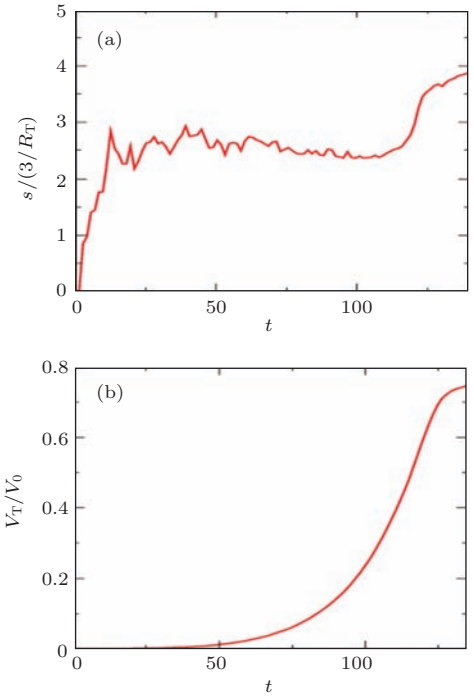
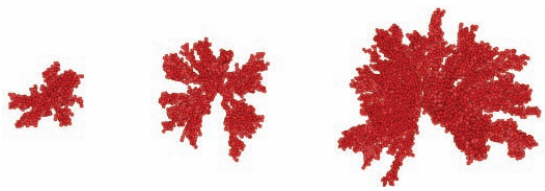


图 13 图 12 中的 3D 肿瘤在 $\rho_{\rm ECM}=0.15$ 的柔软 ECM 中的增值性生长中的统计数据 (a) 比表面积随时间的变化, 其中 $R_{\rm T}$ 是肿瘤的有效半径; (b) 与 V_0 归一化后, 生长区域中肿瘤体积 $V_{\rm T}$ 随时间的变化



(a) 20 天 (b) 60 天 (c) 100 天

图 14 3D 肿瘤在 $\rho_{\rm ECM}=0.65$ 的坚硬 ECM 中增殖性生长的不同阶段

我们现在来考虑肿瘤在密度为 $\rho_{\rm ECM}=0.65$ 的坚硬的 ECM 中的生长. 我们讨论过, 肿瘤生长过程中对坚硬的 ECM 的压缩会导致瘤体受到很高的压力. 因而, 局部突起的肿瘤表面在突起处能够释放局部压力并且接触到更远处的 ECM(更多营养物质) 而获得生长优势. 这些优势会导致肿瘤表面突起的持续生长. 如图 14 所示, 在肿瘤早期, 我们就观察到表面伸出的指状突起. 与之相关的比表面积随着肿瘤生长而单调增加. 这一结果来源于突起的出现, 也反映了肿瘤体表面的不稳定性(见图 15 (a)).

在生长时间相同的情况下, 较硬 ECM 里生长的肿瘤的实际体积显著小于生长在较软 ECM 里的肿瘤; 而其有效体积(即, 能将整个肿瘤完全包含在内的最小的球体体积) 却与长在软 ECM 里的肿瘤相当(见图 14 与图 12). 另外, 从图 15 (b) 里能看到, 在模拟结束(生长的第 15 天) 的时候, 在较硬 ECM 里生长的肿瘤仍旧处于线性增长区, 而在软 ECM 里的肿瘤却已经到达生长的平台期. 这些结果反映出, 在较硬 ECM 里(即, 更加不利的微环境里), 肿瘤的有效体积可能远超过在较软 ECM 里生长的肿瘤. 该效应可以大大增加了肿瘤的侵袭性.

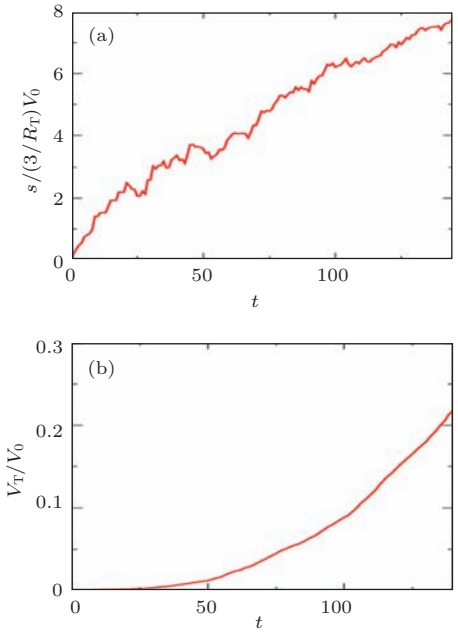


图 15 图 14 中的 3D 肿瘤在 $\rho_{\rm ECM}=0.65$ 的坚硬 ECM 中的增值性生长中的统计数据 (a) 比表面积随时间的变化, 其中 $R_{\rm T}$ 是肿瘤的有效半径; (b) 与 V_0 相比, 生长区域中归一化的肿瘤体积 $V_{\rm T}$ 随时间的变化

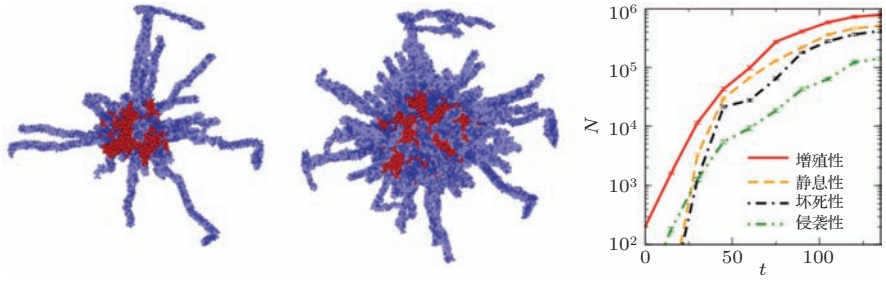
6.2 侵袭性肿瘤生长模拟: ECM 硬度与细胞 - 细胞间粘连的影响

在本节中, 我们来考虑侵袭性肿瘤的生长过程, 包括子细胞从瘤体脱落并迁移至周围的 ECM 中. 具体来说, 我们将着重探讨 ECM 硬度(即微

环境的恶劣程度) 以及细胞 - 细胞间粘连对肿瘤生长动力学以及形态的影响. 我们注意到, 细胞 - 细胞间粘连在之前二维 CA 模型的讨论中并未涉及 [54,59,84,85].

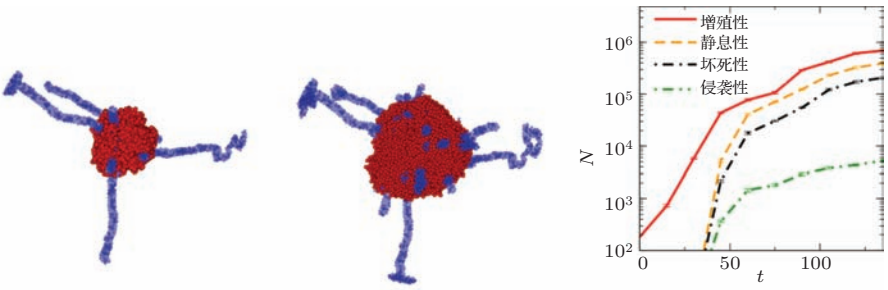
我们先来考虑肿瘤在密度为 $\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.15$ 的柔软 ECM 中的生长情况. 我们观察到当细胞细胞间仅有较弱的粘连 (即 $A_i = 8$) 时, 瘤体表面光滑紧凑 (见图 16). 之前我们提过, A_i 表示把侵袭性的肿瘤细胞固定在原位所需要的最少的邻近细胞数目. 因而, A_i 值越大, 说明细胞 - 细胞间粘连越弱, 因为这样需要有更多的相邻的细胞, 才能将突变的细胞控制在原位.

在我们的模拟中, 肿瘤的瘤体表面出现线状侵袭枝伸出表面. 最开始, 这些侵袭枝均匀地分布在肿瘤表面. 在细胞间粘连很强的时候 (即 $A_i = 2$ 时), 表面的侵袭枝数量比起较弱粘连的情况急剧减少 (见图 17). 尽管两种情况的突变率相当, 因为强大的细胞间粘连, 从瘤体分离并侵入周边组织的细胞数目要少得多. 这能从图 16 (b) 和图 17 (b) 的比较中看出来. 这些结果显示, 当细胞间粘连很强时, 在柔软的组织中生长的侵袭性肿瘤的恶性程度会降低.



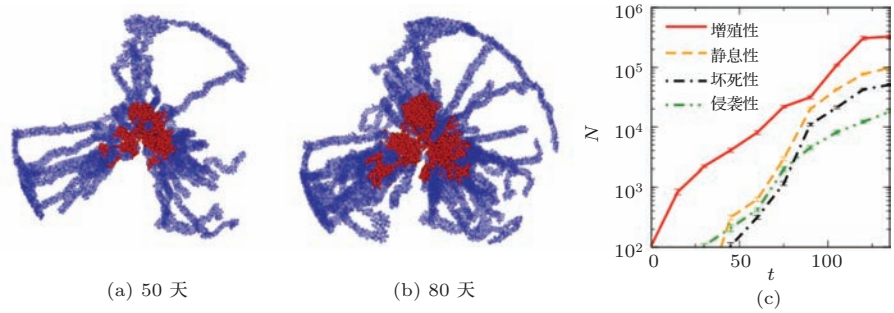
(a) 50 天 (b) 80 天 (c)

图 16 在低密度 $\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.15$ 柔软的 ECM 中具有较弱的细胞 - 细胞间粘连的肿瘤 ($A_i = 8$) 生长情况以及统计数据 (瘤体中伸出线状的侵袭枝, 在肿瘤表面均匀摊开); (c) 不同类型细胞的数量随时间变化的统计数据



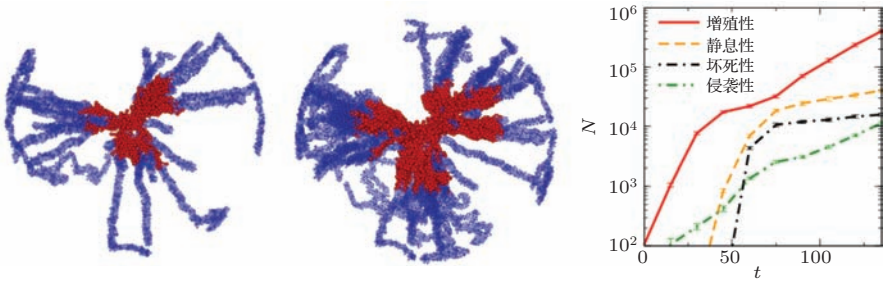
(a) 50 天 (b) 80 天 (c)

图 17 在低密度 $\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.15$ 柔软的 ECM 中具有较强细胞 - 细胞间粘连的肿瘤 (A_i=2) 时的生长情况以及统计数据 (瘤体中伸出的侵袭枝数量远远小于较弱细胞间粘连的肿瘤); (c) 不同类型细胞的数量随时间变化的统计数据



(a) 50 天 (b) 80 天 (c)

图 18 在高密度 $\rho_{\mathrm{ECM}} = 0.65$ 坚硬的 ECM 中具有较弱细胞间粘连的肿瘤 ($A_i = 8$) 的生长情况以及统计数据. 线状的侵袭枝从瘤体表面的突起处冒出 (注: 虽然图中未必能看清, 侵袭枝从突起顶部冒出, 我们是转动 3D 模型, 经过仔细检查后才得出了这样的结论); (c) 不同类型细胞数量随时间变化的统计数据



(a) 50 天 (b) 80 天 (c)

图 19 在高密度 $\rho_{\mathrm{ECM}}=0.65$ 的坚硬 ECM 中具有较强细胞间粘连的肿瘤 ($A_i=2$) 的生长情况以及统计数据. 突起尖端处伸出的侵袭枝数量与弱粘连的情况相当 (见图 18) (注: 虽然图中未必能看见侵袭枝从突起顶部冒出, 我们是转动 3D 模型, 经过仔细检查才得出了这样的结论的); (c) 不同类型细胞数量随时间变化的统计数据

如前一节所述, 在较硬 ECM ($\rho_{\mathrm{ECM}}=0.65$) 里生长的肿瘤瘤体表面会出现指状突起, 以应对压缩的 ECM 带来的升高的局部压力. 在指状突起顶端的细胞, 由于邻近细胞量少, 而更容易从瘤体上脱离. 图 18 和图 19 分别显示了在较硬 ECM 中, 侵袭性肿瘤在细胞细胞间粘连 ($A_i=8$) 较弱和细胞 - 细胞间粘连 ($A_i=2$) 较强的两种情况下生长的不同阶段以及相关统计数据. 从图中可以清楚地看到, 侵袭的程度 (侵袭枝和侵袭性细胞的数量) 并未受到细胞间粘连强弱的显著影响, 侵袭行为在两种情况下都很显著. 这与在较软的 ECM 中肿瘤的生长情况呈现出鲜明的对比. 这暗示着恶劣的微环境 (较硬) 能显著增加侵袭性肿瘤的恶性程度.

6.3 表征肿瘤恶性行为的相图

我们的模拟结果表明, ECM 的硬度增加会加剧肿瘤的恶性程度, 而细胞 - 细胞间粘连增加的影响则与之相反, 即会减弱肿瘤的恶性程度. 这两种因素互相制衡, 导致恶性程度不同的机理可以用一个定性的相图来描述, 见图 20. 相图的纵轴代表 ECM 的硬度 (即环境的恶劣程度), 横轴代表细胞 - 细胞间粘连的强度. 相图中的实曲线将侵袭性和非侵袭性行为分隔开来. 这样我们就可以划定非侵袭性到侵袭性的“相变”[27].

我们还发现, 对于很微弱的细胞间粘连, 即便在 ECM 硬度很高的情况下, 任何有侵袭性表型的突变细胞都能离开瘤体进而侵入周边组织. 这对应于相图上的低细胞 - 细胞间黏性 - 侵袭性区域 (即相图的左边部分). 随着粘连性的增加, 我们的模拟表明, 只有相邻的细胞较少的细胞 (肿瘤表面指状突起内的细胞) 才能离开瘤体. 这部分中等粘度 (与相图中部的区域对应) 的细胞才会发生从非侵袭性到侵袭性的“相变”. 而该相变对 ECM 的硬度相对敏感. 在黏度很强的情况下, 侵袭行为对 ECM 硬度 (即密度) 的敏感程度下降, 但仍能被较硬的 ECM 增强这对应于相图中高粘度的区域 (相图右侧).

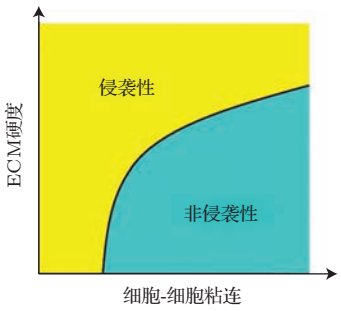


图 20 描述肿瘤恶性程度的定性相图, 相图的纵轴代表 ECM 的硬度 (即环境的恶劣程度), 横轴代表细胞 - 细胞间粘连的强度, 相图中的实曲线将侵袭性和非侵袭性行为分隔开来 (肿瘤恶性程度随 ECM 硬度增加而增加, 却随细胞 - 细胞间粘连的增强而减弱. 两种因素的协同作用, 形成了相图中区分侵袭性和非侵袭性行为的实线)

上面的相图表明, 当一个肿瘤以一定的细胞 - 细胞间粘连强度在一个封闭的柔软微环境中生长时, 最初可能是非侵袭性的. 随着肿瘤体积增大, 从而压缩周围的 ECM, 这使得微环境越来越硬. 这有可能最终导致侵袭性行为的出现. 以上提到的过程, 对应于相图中的一根竖线, 即从非侵袭相始, 最终穿过相图上的分隔线而进入侵袭性区间的过程.

最后, 我们注意到, 目前三维 CA 模型只能让我们探寻相图上有限的区域. 例如, 从理论上讲, 在 ECM 密度非常高的情况下, 侵袭性应该会有一个上限, 即肿瘤在极硬的 ECM 很难于侵袭周边组织. 而目前我们的模拟还无法研究这一区域. 我们期望今后的研究这能让我们绘制出更量化更接近于真实情况的相图.

7 结 论

本文中, 我们简要回顾了一种近年来开发的用于模拟侵袭性肿瘤在复杂微环境中生长的元胞自

动机(CA)模型. 该CA模型整合了一系列的微观的肿瘤宿主相互作用, 包括恶性肿瘤细胞对ECM的降解, 营养物驱动的细胞迁移, ECM压缩造成的压力增加以及其对局部肿瘤宿主界面稳定性的影响, 以及细胞-细胞间粘连对侵袭性肿瘤生长的影响. 文中给出了该模型在不同二维和三维ECM中肿瘤生长以及侵袭情况中的应用实例. 这些实例一方面肯定了CA模型的准确性和预测能力, 另一方加深了我们对肿瘤侵袭机制的认识. 例如, CA模拟研究发现, 很强的细胞-细胞间粘连能够显著抑制肿瘤在柔软ECM中生长时的侵袭性行为. 相反地, 肿瘤的恶性程度能被坚硬的ECM强化, 导致瘤体表面指状突起的形成. 而这些突起协助了突变的侵袭性细胞脱离瘤体, 扩散到周边组织中. 这些结果凸显了了解复杂的肿瘤宿主相互作用在癌症基础研究和临床实践中的重大作用.

此外, 我们从模拟的结果中推断出通过ECM硬度和细胞-细胞间粘连程度来预测肿瘤恶性程度的定性的相图. 该相图阐明, 当肿瘤在有限的空间里生长(实体瘤通常都是这种情况)时, 即便开始的时候ECM较软, 随着肿瘤体积的增大仍无可避免地产生局部高压. 这种情形下, 本来恶性程度较低的肿瘤可能产生高恶性程度的侵袭性行为. 这提示我们, 如果能调整肿瘤微环境的参数, 或许能让肿瘤保持在低恶性程度的非侵袭性相里. 这样的话, 针对宿主微环境的靶向治疗, 或许比针对肿瘤本身的治疗更有益于病人的康复.

尽管目前的CA模型模拟的是体外肿瘤的生长, 我们认为, 从体外情形得出的结论仍然定性地适用于体内的情况. 为了定量地预测临床情况中肿瘤的发展, 我们需要考虑更符合实际情况的宿主微环境模型. 比如在模型中加入成纤维细胞, 血管和淋巴管等组分, 这些都是临床肿瘤的重要因素, 还有更多的相关机理(如, 肿瘤与正常细胞表型的可塑性和免疫反应). 这样一个高仿真模型将使我们能够在虚拟的3D水平, 在统计上重现从组织学切片上观察到的肿瘤细胞群的空间构型[86], 使得癌症的诊断更加精确, 治疗更加有效. 这种能够量化ECM运输和力学特性的微观模型的提出, 阐释了ECM在传输生物力学/生物化学信号, 调控细胞运动性, 增殖, 分化和凋亡等关键步骤中的重要作用, 是癌症研究中的里程碑. 此外, 逼真, 容错性高的肿瘤模型将使得人们能够有效地设计, 测试和优化针对患者的个体化肿瘤治疗方案[54,84,85,87].

作者感谢普林斯顿大学陈杜宇同学与作者的讨论和提出的建议.

参考文献

[1] Coffey D S 1998 *Nat. Med.* **4** 882
[2] Anderson A R A 2005 *Math. Med. Biol.* **22** 163
[3] Anderson A R A, Weaver A M, Cummings P T, Quaranta V 2006 *Cell* **127** 905
[4] Deisboeck T S, Berens M E, Kansal A R, Torquato S, Stemmer-Rachamimov A O, Chiocca E A 2001 *Cell Prolif.* **34** 115
[5] Fidler I J 2003 *Nat. Rev. Cancer* **3** 453
[6] Frieboes H B, Zheng X, Sun C-H, Tromberg B, Gatenby R, Cristini V 2006 *Cancer Res.* **66** 1597
[7] Hanahan D, Weinberg R A 2000 *Cell* **100** 57
[8] Kerbel R S 1990 *Adv. Cancer Res.*, edited by George F. Vande Woude and George Klein (Waltham, Massachusetts: Academic Press) pp87–132
[9] Liotta L A, Kohn E C 2003 *Nat. Genet.* **33** 10
[10] Gatenby R A 1996 *Eur. J. Cancer* **32A** 722
[11] Fearon E R, Vogelstein B 1990 *Cell* **61** 759
[12] Jiao Y, Torquato S 2011 *PLoS Comput. Biol.* **7** e1002314
[13] Jiao Y, Torquato S 2012 *AIP Adv.* **2** 011003
[14] Anderson A R A, Chaplain M a J 1998 *Bull. Math. Biol.* **60** 857
[15] Anderson A R A, Quaranta V 2008 *Nat. Rev. Cancer* **8** 227
[16] Brú A, Casero D 2006 *J. Theor. Biol.* **243** 171
[17] Byrne H M 2010 *Nat. Rev. Cancer* **10** 221
[18] Byrne H M, Alarcon T, Owen M R, Webb S D, Maini P K 2006 *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* **364** 1563
[19] Gatenby R A, Maini P K 2003 *Nature* **421** 321
[20] Guiot C, Pugno N, Delsanto P P, Deisboeck T S 2007 *Phys. Biol.* **4** P1
[21] Helmlinger G, Netti P A, Lichtenbeld H C, Melder R J, Jain R K 1997 *Nat. Biotechnol.* **15** 778
[22] Hogan M C, Lee A, Solberg L A, Thomé S D 2002 *Am. J. Hematol.* **70** 55
[23] Kansal A R, Torquato S, Harsh IV G R, Chiocca E A, Deisboeck T S 2000 *J. Theor. Biol.* **203** 367
[24] Kansal A R, Torquato S, Chiocca E A, Deisboeck T S 2000 *J. Theor. Biol.* **207** 431
[25] T P Padera, Kadambi A, Di Tomaso E, Carreira C M, Brown E B, Boucher Y, Choi N C, Mathisen D, Wain J, Mark E J, Munn L L, Jain R K 2002 *Science* **296** 1883
[26] Paszek M J, Zahir N, Johnson K R, Lakins J N, Rozenberg G I, Gefen A, Reinhart-King C A, Margulies S S, Dembo M, Boettiger D, Hammer D A, Weaver V M 2005 *Cancer Cell* **8** 241
[27] Torquato S 2011 *Phys. Biol.* **8** 015017
[28] Schrödinger E 1992 *What Is Life?: With Mind and Matter and Autobiographical Sketches* (Cambridge, UK: Cambridge University Press)

[29] Fernandez-Gonzalez R, Simoes S de M, Röper J-C, Eaton S, Zallen J A 2009 *Dev. Cell* **17** 736

[30] Wozniak M A, Chen C S 2009 *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10** 34

[31] Boey S K, Boal D H, Discher D E 1998 *Biophys. J.* **75** 1573

[32] Coughlin M F, Stamenović D 2003 *Biophys. J.* **84** 1328

[33] Gordon D, Bernheim-Groswasser A, Keasar C, Farago O 2012 *Phys. Biol.* **9** 026005

[34] Totsukawa G, Wu Y, Sasaki Y, Hartshorne D J, Yamakita Y, Yamashiro S, Matsumura F 2004 *J. Cell Biol.* **164** 427

[35] Friedl P, Bröcker E-B 2000 *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **57** 41

[36] Grinnell F, Petroll W M 2010 *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **26** 335

[37] Vaziri A, Gopinath A 2008 *Nat. Mater.* **7** 15

[38] Carlsson A E 2006 *Biophys. J.* **90** 413

[39] Yamaoka H, Matsushita S, Shimada Y, Adachi T 2012 *Biomech. Model. Mechanobiol.* **11** 291

[40] Lecuit T, Lenne P-F, Munro E 2011 *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **27** 157

[41] Carlsson A E 2011 *New J. Phys.* **13** 073009

[42] Buenemann M, Levine H, Rappel W J, Sander L M 2010 *Biophys. J.* **99** 50

[43] Zaman M H, Kamm R D, Matsudaira P, Lauffenburger D A 2005 *Biophys. J.* **89** 1389

[44] Cirit M, Krajcovic M, Choi C K, Welf E S, Horwitz A F, Haugh J M 2010 *PLoS Comput Biol* **6** e1000688

[45] Kabla A J, 2011 arXiv11084286 Phys. Q-Bio.

[46] Sun L, Chang Y F 2003 *Journal of Huazhong Normal University: Natural Sciences* **37** 491 (in Chinese) [孙亮, 常云峰 2003 华中师范大学学报:自然科学版 **37** 491]

[47] Manning M L, Foty R A, Steinberg M S, Schoetz E-M 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107** 12517

[48] Drasdo D, Höhme S 2005 *Phys. Biol.* **2** 133

[49] Szabó B, Szöllösi G J, Gönci B, Jurányi Z, Selmeczi D, Vicsek T 2006 *Phys. Rev. E* **74** 061908

[50] Yang X, Manning M L, Marchetti M C 2014 *Soft Matter* **10** 6477

[51] Gatenby R A, Gawlinski E T 1996 *Cancer Res.* **56** 5745

[52] Owen M R, Byrne H M, Lewis C E 2004 *J. Theor. Biol.* **226** 377

[53] Zhou Y 2012 *Ph. D. Thesis* (Shanghai: Fudan University) (in Chinese) [周瑜 2012 博士学位论文 (上海: 复旦大学)]

[54] Schmitz J E, Kansal A R, Torquato S 2002 *Comput. Math. Methods Med.* **4** 223

[55] Alarcón T, Byrne H M, Maini P K 2004 *J. Theor. Biol.* **229** 395

[56] Gavaghan D J, Brady J M, Behrenbruch C P, Highnam R P, Maini P K 2002 *Comput. Math. Methods Med.* **4** 3

[57] Gevertz J L, Torquato S 2006 *J. Theor. Biol.* **243** 517

[58] Gevertz J L, Gillies G T, Torquato S 2008 *Phys. Biol.* **5** 036010

[59] Gevertz J, Torquato S 2009 *Phys. Rev. E* **80** 051910

[60] Bellomo N, Preziosi L 2000 *Math. Comput. Model.* **32** 413

[61] Scalerandi M, Sansone B C, Condat C A 2001 *Phys. Rev. E* **65** 011902

[62] Scalerandi M, Sansone B C 2002 *Phys. Rev. Lett.* **89** 218101

[63] Kim Y, Friedman A 2010 *Bull. Math. Biol.* **72** 1029

[64] McElwain D L S, Pettet G J 1993 *Bull. Math. Biol.* **55** 655

[65] Chen C Y, Byrne H M, King J R 2001 *J. Math. Biol.* **43** 191

[66] Roose T, Netti P A, Munn L L, Boucher Y, Jain R K 2003 *Microvasc. Res.* **66** 204

[67] Gatenby R A, Gawlinski E T, Gmitro A F, Kaylor B, Gillies R J 2006 *Cancer Res.* **66** 5216

[68] Gerisch A, Chaplain M A J 2008 *J. Theor. Biol.* **250** 684

[69] Macklin P, Lowengrub J 2007 *J. Theor. Biol.* **245** 677

[70] Gardner M 1970 *Sci. Am.* **223** 120

[71] Raabe D 1998 *in Comput. Mater. Sci.* (Weinheim Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) pp201—224

[72] Jiao Y, Torquato S 2013 *Phys. Rev. E* **87** 052707

[73] Wolfram S 1983 *Rev. Mod. Phys.* **55** 601

[74] Torquato S 2002 *Random Heterogeneous Materials: Microstructure and Macroscopic Properties* (Berlin, Heidelberg: Springer Science & Business Media) pp189–192

[75] Gevertz J L, Torquato S 2008 *PLoS Comput Biol* **4** e1000152

[76] Burridge K, Chrzanowska-Wodnicka M 1996 *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **12** 463

[77] Sarntinoranont M, Rooney F, Ferrari M 2003 *Ann. Biomed. Eng.* **31** 327

[78] Gordon V D, Valentine M T, Gardel M L, Andor-Ardó D, Dennison S, Bogdanov A A, Weitz D A, Deisboeck T S 2003 *Exp. Cell Res.* **289** 58

[79] La L, Cn R, Sh B 1983 *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* **49** 636

[80] Boyle J O, Hakim J, Koch W, van der Riet P, Hruban R H, Roa R A, Correo R, Eby Y J, Ruppert J M, Sidransky D 1993 *Cancer Res.* **53** 4477

[81] Stetler-Stevenson W G, Aznavoorian S, Liotta L A 1993 *Annu. Rev. Cell Biol.* **9** 541

[82] Lawrence J A, Steeg P S 1996 *World J. Urol.* **14** 124

[83] Cai Y 2011 *Ph. D. Thesis* (Shanghai: Fudan University) (in Chinese) [蔡彦 2011 博士学位论文 (上海:复旦大学)]

[84] Gevertz J L 2011 *Comput. Math. Methods Med.* **2011** e830515

[85] Enderling H, Chaplain M A J, Anderson A R A, Vaidya J S 2007 *J. Theor. Biol.* **246** 245

[86] Jiao Y, Berman H, Kiehl T-R, Torquato S 2011 *PLoS One* **6** e27323

[87] Gevertz J 2012 *Phys. Rev. E* **85** 041914

SPECIAL ISSUE — Cancer biophysics

Microenvironment-enhanced invasive tumor growth via cellular automaton simulations

Liang Long[1)] Jiao Yang[1)2)†]

1) (*Department of Physics, Arizona State University, AZ 85287, USA*)

2) (*Materials Science and Engineering, Arizona State University, AZ 85287, USA*)

(Received 1 December 2014; revised manuscript received 20 January 2015)

Abstract

Emergence of invasive and metastatic behavior in malignant tumors can often lead to fatal outcomes for patients. The collective malignant tumor behavior resulting from the complex tumor-host interactions and the interactions between the tumor cells are currently poorly understood. Progress towards such an understanding necessarily requires an interdisciplinary and collaborative effort. In this paper, we review a state-of-art simulation technique, i.e., a cellular automaton (CA) model which has been developed by the authors over the past few years to investigate microenvironment-enhanced invasive growth of avascular solid tumors. This CA model incorporates a variety of microscopic-scale tumor-host interactions, including the degradation of the extracellular matrix by the malignant cells, nutrient-driven cell migration, pressure build-up due to the deformation of the microenvironment by the growing tumor and its effect on the local tumor-host interface stability. Moreover, the effects of cell-cell adhesion on tumor growth are also explicitly taken into account. A number of bench-mark collective invasion behaviors have been successfully reproduced via the CA model, including the emergence of elongated invasion branches characterized by homotype attraction and least resistance path, development of rough tumor surface in a high-pressure confined environment, as well as reduced invasion due to strong cell-cell adhesion. Such simulated bench-mark behaviors strongly indicate the validity and predictive power of the CA model. In addition, the CA model allows one to investigate the role of various different microenvironment factors in the progression of the neoplasm, in particular, the promotion and enhancement of tumor malignancy. As an example, a "phase diagram" that summarizes the dependency of tumor invasive behavior on extracellular matrix (ECM) rigidity (density) and strength of cell-cell adhesion is constructed based on comprehensive simulations. In this simple phase diagram, a clear transition from non-invasive to invasive behaviors of the tumor can be achieved by increasing ECM rigidity and/or decreasing the strength of cell-cell adhesion. This model, when properly combined with clinical data, in principle enables one to broaden the conclusions drawn from existing medical data, suggest new experiments, test hypotheses, predict behavior in experimentally unobservable situations, be employed for early detection and prognosis, and to suggest optimized treatment strategy for individual patient.

Keywords: heterogeneous microenvironment, invasive solid tumor, cellular automaton, emergent behavior

PACS: 87.15.A–, 87.16.A–, 05.10.–a **DOI:** 10.7498/aps.64.058706

† Corresponding author. E-mail: yang.jiao.2@asu.edu