



---

## CELLULAR POTTS MODEL E APPLICAZIONI BIOMEDICHE

DI MARCO SCIANNA

---

Gli individual cell-based models (IBM) sono modelli matematici che riproducono individui biologici, caratterizzati dalle dimensioni tipiche di una cellula, come un'unica o un insieme di unità discrete, definite dalla geometria della griglia con cui è discretizzato il dominio della simulazione. Rispetto ai modelli continui, gli IBM preservano l'identità dei singoli individui, riproducendo il loro specifico comportamento e le loro proprietà biofisiche, come le variazioni di forma o di motilità intrinseca, e possono esplicitare dinamiche e relazioni locali. Tali metodi sono capaci di analizzare i meccanismi per i quali semplici comportamenti e interazioni tra individui riescono collettivamente a portare a dinamiche macroscopiche e, viceversa, a inferire come fenomeni macroscopici si ripercuotono sulla fenomenologia dei singoli elementi. Gli IBM sono inoltre in grado di rivelare come comportamenti anomali di singole cellule possono portare a malformazioni di interi aggregati. Gli approcci puramente discreti riducono però complessi processi microscopici in semplici regole fenomenologiche, tralasciando la descrizione delle dinamiche molecolari che regolano la specificità fenotipica degli individui biologici. Inoltre il loro costo computazionale cresce rapidamente col numero di elementi considerati, limitandone l'efficacia nel fornire una visione generale dell'intero sistema.

Recentemente si è cercato di ovviare a tali problematiche integrando gli IBM con approcci continui. Gli ambienti computazionali generati sono costruiti in verticale, ossia in modo che le informazioni fluiscano tra modelli continui microscopici (che trattano quindi l'evoluzione di elementi chimici) e modelli discreti mesoscopici (ovvero che trattano l'evoluzione delle cellule) o viceversa. Uno di questi approcci è il Cellular Potts Model (CPM). Il CPM è un metodo stocastico di tipo Monte Carlo, in cui l'evoluzione del sistema biologico in esame è guidata da un principio di minimizzazione di energia. Il CPM rappresenta ogni elemento biologico alla scala mesoscopica/cellulare (ad esempio cellule o fibre di matrice extracellulare) come oggetto discreto spazialmente esteso e definito, dato da un insieme di pixel contingui. Gli elementi biologici alla scala microscopica/subcellulare (quindi ioni, molecole, o geni) sono invece descritti da campi continui, dati dalla soluzione di equazioni di reazioni-diffusione (il che conferisce al CPM una caratterizzazione ibrida). L'energia del sistema in esame contiene potenziali che modellizzano forze reali e generalizzate

e definiscono le caratteristiche degli oggetti discreti presenti nel dominio, le loro interazioni adesive e le loro interazioni con gli elementi continui. La minimizzazione dell'energia è implementata attraverso una versione modificata dell'algoritmo di Metropolis, costruito per termodinamiche di Boltzmann-Monte Carlo, che evolve attraverso ripetuti aggiornamenti probabilistici della configurazione del sistema.

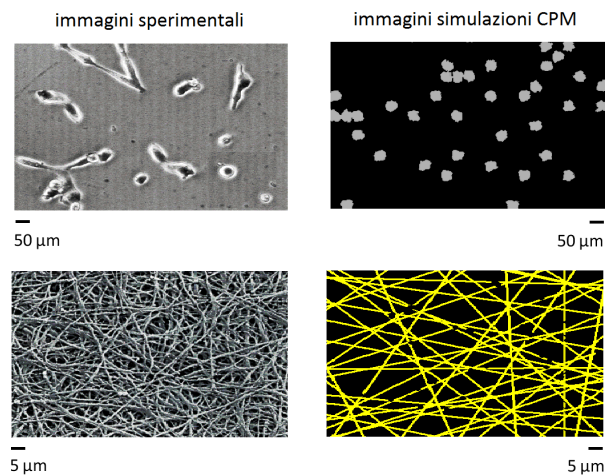


Figura 1: Singole cellule e fibre di matrice fotografate al microscopio e riprodotte dal Cellular Potts Model. Come si può vedere nelle immagini a destra, ogni cellula e ogni fibra di matrice è rappresentata individualmente nel CPM, come elemento discreto spazialmente esteso formato da un numero definito di pixel. In questo modo è possibile riprodurre fedelmente ed accuratamente sistemi biologici di interesse.

Negli ultimi anni il CPM è stato applicato a specifici problemi biologici e biomedici, originati dalla collaborazione con centri sperimentali. In particolare, sono stati riprodotti esperimenti di tubulogenesi tumorale. Lo studio, prodotto con il Dipartimento di Scienza della Vita e di Biologia dei Sistemi dell'Università degli Studi di Torino, è riuscito a riprodurre ed isolare i meccanismi molecolari e cellulari chiave per la formazione della rete di capillari utile al tumore per crescere e svilupparsi ulteriormente. Inoltre, l'analisi ha testato specifiche terapie anti-angiogeniche, provando a confermare l'efficacia di strategie farmacologiche già in uso o in prova e a proporre nuovi interventi terapeutici, che possono sembrare anti-intuitivi o almeno non ancora studiati, ma che possono essere potenzialmente efficienti.

Questo approccio è stato inoltre applicato per riprodurre la migrazione transmesoteliale di cellule di carcinoma dell'ovaio, singole o aggregate in sferoidi, e l'evoluzione di glioblastoma multiformi. In particolare, con il supporto delle conoscenze sperimentali fornite dal Laboratorio di Immunogenetica dell'Azienda Ospedaliera delle Molinette di Torino, è stata quantificata l'influenza di specifici cambiamenti nei meccanismi molecolari sulla pericolosità dei diversi tipi di tumore, ad esempio alterazioni delle proprietà di adesione o inibizioni della loro capacità di rimodellarsi e della loro attività proteolitica. Anche in questo caso la ricerca si è dedicata ad approcci terapeutici innovativi, potenzialmente efficaci nel controllare la morfologia delle masse cancerogene, che è un fattore fondamentale per determinare il loro potere invasivo.

Infine, il modello è stato applicato per caratterizzare quantitativamente la motilità di cellule incubate sia su matrici planari che in matrici tridimensionali, formate da un reticolo di fibre di collagene e da una componente fluida omogenea, in stretta collaborazione con il Department of Cell Biology del Radboud Institute of Molecular Life Sciences, Nijmegen, Olanda.

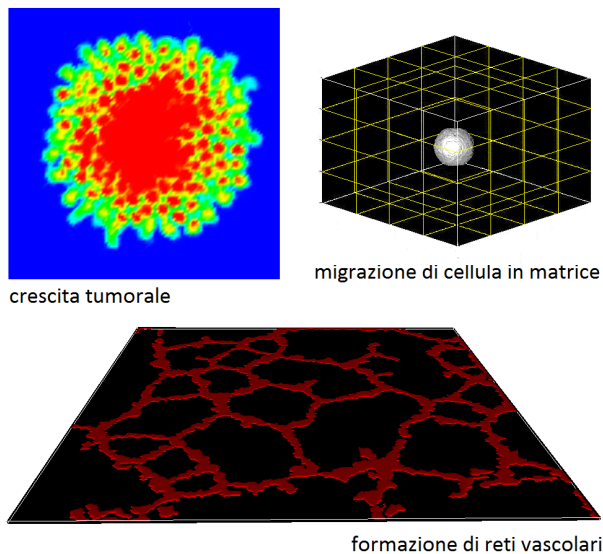


Figura 2: Il CPM può essere applicato ad innumerevoli fenomeni biologici e biomedici: ne sono esempi, la crescita di sferoidi tumorali, la migrazione di cellule in matrici fibrose e la formazione di reti vascolari. Nel primo caso, il CPM permette di seguire non solo l'espansione di una massa tumorale, ma anche di prevedere il distacco di singole cellule metastatiche. Nel secondo caso, è possibile analizzare le proprietà elastiche e strutturali delle matrici fibrose capaci di migliorare e direzionare opportunamente la migrazione di cellule (aspetto importante nella medicina rigenerativa). Nel terzo caso, il CPM permette di collegare dinamiche caratteristiche della scala sovracellulare (ovvero la formazione del reticolo di capillari) a processi della scala cellulare (il comportamento delle singole cellule) e meccanismi del livello subcellulare (cascate proteiche).

---

#### PER APPROFONDIRE:

M. Scianna, L. Munaron, L. Preziosi.

*A multiscale hybrid approach for vasculogenesis and related potential blocking therapies.*  
*Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 106 (2011), 450–462.

[leggi preprint](#)

M. Scianna, L. Preziosi.

*Cellular Potts Models: multiscale extensions and biological applications.*  
 Chapman & Hall/CRC Press, 2013.

M. Scianna, L. Preziosi, K. Wolf.

*A Cellular Potts Model simulating cell migration on and in matrix environments.*  
*Mathematical Biosciences and Engineering*, 10 (2013), 235–261.

[leggi preprint](#)

---

#### SULL'AUTORE:

Marco Scianna è Ricercatore in Fisica Matematica presso il Dipartimento di Scienze Matematiche "G. L. Lagrange" del Politecnico di Torino. Si occupa di modelli matematici in biologia e medicina.

E-mail: [marco.scianna@polito.it](mailto:marco.scianna@polito.it)