



Метод на редуцирания базис и приложението му в моделирането на растеж и еволюция на тумори



доц. д-р Петър Рашков (изследовател, ръководител на проекта)

проф. д-р Камен Иванов (научен ръководител)

Институт по математика и информатика-БАН

Мотивация

Развитието на изчислителните възможности дава перспективи при решаването на математически модели, описващи *растежа и развитието на тумори* при различни терапии. Динамични промени в тумора при онкотерапия настъпват под влияние на екологични, еволюционни и пространствени фактори (туморна микросреда, естествен отбор между различните видове клетки в тумора и адаптацията им към терапия). Тези промени се описват с частни диференциални уравнения (ЧДУ) в дву- или тримерно пространство.

При тези модели е наличен свободен *входен параметър*, напр. *лекарствена доза* или *характеристика на тумора*.

Числени методи за решаване

Разглежданата задача се решава с подходящи *числени методи*, които я приближават (апроксимират) до дискретна задача в следните стъпки:

1. дискретизация на дефиниционната област във вид на мрежа
2. преобразуване на ЧДУ в *полудискретна задача* с помощта на *метода на крайния елемент*
3. свеждане на полудискретната задача до *дискретна* с подходяща *схема за числено интегриране*

Полученото числено решение на *дискретната задача* апроксимира *точното решение* на задачата, но за да бъде приближението задоволително, се изисква фина мрежа с много на брой възли, което води до висока размерност на дискретната задача (система с много хиляди неизвестни). Въпреки развитието на изчислителните мощности повторното решаване на задачата за различни стойности на *входния параметър* не е ефективен подход.

Метод на редуцирания базис (МРБ)

МРБ се използва за опростяване на изчислителната сложност при решаване на параметризиран задачи в инженерните науки, дискретизирани по метода на крайния елемент.

Решенията на дискретната задача за допустимите стойности на входния параметър често се намират в подпространство с размерност по-ниска от тази на пространството на крайните елементи, използвано за апроксимацията ѝ.

Ако може да се построи редуциран базис за това подпространство, решенията могат да бъдат апроксимирани от линейни комбинации от негови елементи, намалявайки изчислителната сложност на дискретната задача.

При *офлайн-етапа* се пресмята редуцираният базис.

При *онлайн-етапа* се пресмятат приближени решения за различни стойности на входния параметър в реално време.

Успехът на МРБ зависи от способността да се пресметне решението за нови стойности на входния параметър с разход, независим от размерността на дискретната задача.

Литература:

A. Quarteroni, A. Manzoni, F. Negri (2016) *Reduced Basis Methods for Partial Differential Equations*, Springer

J.S. Hesthaven, G. Rozza, B. Stamm (2016) *Certified Reduced Basis Methods for Parametrised Partial Differential Equations*, Springer

Цели на проекта

Да се приложи метода на редуцирания базис за модели на растеж и еволюция на тумори, описани с параметризиран ЧДУ с нелинейни членове

Да се направи теоретичен анализ на апроксимационните грешки при използване на метода на крайния елемент и неявни-явни схеми за числено интегриране

Пример

Разглежда се популация от туморни клетки u , структурирана по 2 фенотипа: потенциал за оцеляване ($0 \leq x \leq 1$) и потенциал за делене ($0 \leq y \leq 1$). Без терапия динамиката е определена от естествен отбор ($B(x, y)$) с нелокален логистичен закон и случайна мутация (α). Терапия с ефективна доза μ убива туморни клетки ($D(x, y, \mu)$) и предизвиква адаптация на потенциала за делене $v(x, \mu)$. Развитието на фенотипното разнообразие под влиянието на терапия е описано със следната параболична задача:

$$\partial_t u + \partial_y(v(x, \mu)u) = B(x, y)u(1 - \rho(t)) - D(x, y, \mu)u + \alpha \Delta u$$

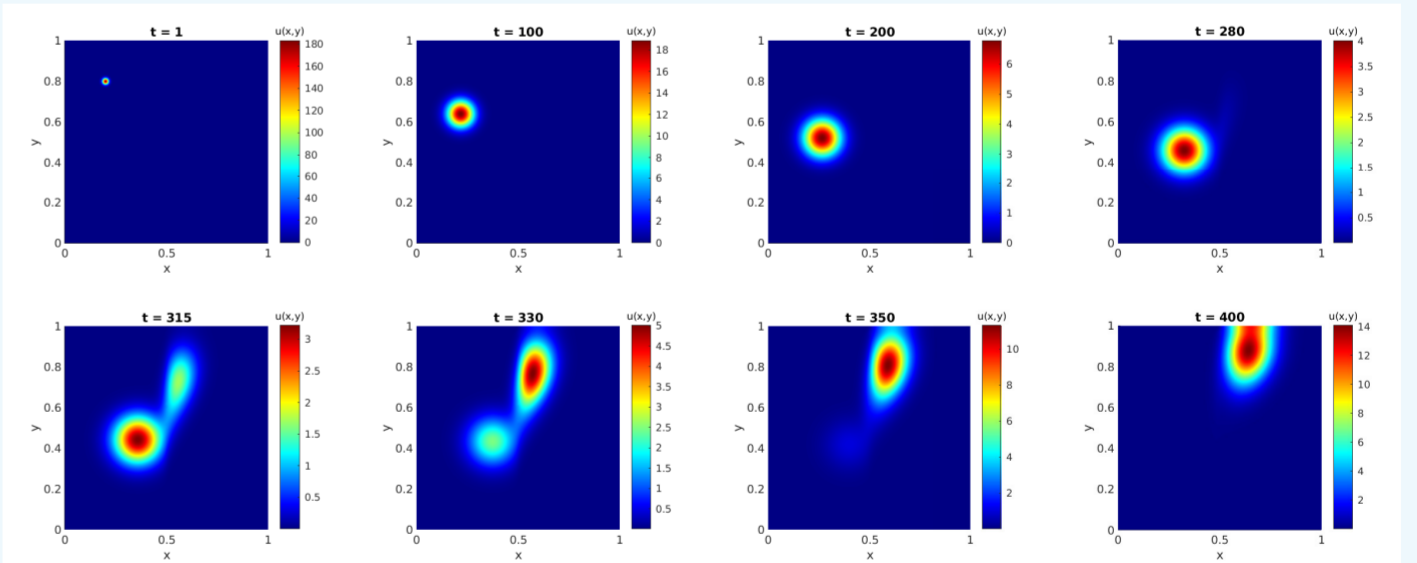
$$\rho(t) = \int_{[0,1]^2} u(x, y, t) dx dy$$

$$u(x, y, 0) = u_0 \in C_0^2([0, 1]^2),$$

$$\partial_x u(x, y, t) = \partial_y u(x, y, t) = 0, \quad x, y = \{0, 1\}$$

Моделът е базиран на статията: R.H. Chisholm, T. Lorenzi, A. Lorz, A.K. Larsen, L. Almeida, A. Escargueil, J. Clairambault (2015) Emergence of drug tolerance in cancer cell populations: an evolutionary outcome of selection, non-genetic instability and stress-induced adaptation *Cancer Res.* 75: 930.

Фигура 1: Изменение на клетъчните фенотипи в популацията $u(x, y)$ по дни.



Използван софтуер:

библиотека крайни елементи FreeFem++, P2-DG, NIPG и числено интегриране със самозапочващ IMEX- θ метод и SBDF схема

Принос за обществото

In-silico експерименти чрез математически модели в синхрон с биомедицината

Разработване на числени методи за решаване на задачи в реално време

Перспективи за разработка на персонализирани терапии

Интернет страница на проекта

<http://www.math.bas.bg/nummeth/rashkov/dogovor-NNP.html>



Проектът е финансиран от ННП „Петър Берон и НИЕ“, договор №КП-06-ДБ-5/16.12.2019 г.