

ŽILINSKÁ UNIVERZITA V ŽILINE

Fakulta riadenia a informatiky

AUTOREFERÁT

DIZERTAČNEJ PRÁCE

Žilina, 2024

Ing. Michal Mulík

Žilinská univerzita v Žiline
Fakulta riadenia a informatiky

Ing. Michal Mulík

Autoreferát dizertačnej práce

Vývoj, validácia a aplikácia modelu zhlukov buniek

na získanie akademického titulu **„philosophiae doctor“** (v skratke **PhD.**)
v študijnom programe doktorandského štúdia
aplikovaná informatika

v študijnom odbore:
informatika

Žilina, apríl 2024

Dizertačná práca bola vypracovaná v dennej forme doktorandského štúdia na katedre softvérových technológií na Fakulte riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline.

Predkladateľ: **Ing. Michal Mulík**
 Katedra softvérových technológií
 Fakulta riadenia a informatiky
 Žilinská univerzita v Žiline

Školiteľ: **prof. Mgr. Ivan Cimrák, Dr.**
 Katedra softvérových technológií
 Fakulta riadenia a informatiky
 Žilinská univerzita v Žiline

Oponent: **prof. Ing. Ľudmila Jánošíková, PhD.**
 Katedra matematických metód a operačnej analýzy
 Fakulta riadenia a informatiky
 Žilinská univerzita v Žiline

Oponent: **doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD.**
 Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
 Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
 Univerzita Komenského v Bratislave

Oponent: **-**

Autoreferát bol rozoslaný dňa: 25. 6. 2024

Obhajoba dizertačnej práce sa koná dňa 20.8.2024 o 12:30 pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce schválenou pracovnou skupinou odborovej komisie v študijnom odbore **informatika** v študijnom programe **aplikovaná informatika**, vymenovanou dekanom Fakulty riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline.

prof. Ing. Ľudmila Jánošíková, PhD.
predsedníčka pracovnej skupiny odborovej komisie
v študijnom odbore **informatika**
v študijnom programe **aplikovaná informatika**

Fakulta riadenia a informatiky
Žilinská univerzita
Univerzitná 8215/1
010 26 Žilina

Abstrakt

Práca sa zaoberá hĺbkovým skúmaním dynamiky zhlukov rakovinových buniek v rôznych fluidných prostrediach, ktoré zahŕňajú scenáre, ako je šmykový tok, rozvetvené kanály, zúžené kapiláry a dekancké inerciálne toky. V úvodnej časti

sa uvádza biomedicínska motivácia tohto výskumu a objasňujú sa konkrétne ciele, ktoré sú základom štúdie. Komplexný prehľad súčasného stavu v príslušnej literatúre uvádza kritické pojmy, ako je šmykový tok, bifurkácie, Deanov tok, a simulačné nástroje vrátane ESPResSo a PyOIF, ktoré sa použili počas celého výskumu.

Podstatnú časť práce tvorí skúmanie správania sa zhlukov buniek v šmykovom toku pri stene a v jednoduchých bifurkačných kanáloch. Analýza zahŕňa rôzne parametre vrátane šmykovej rýchlosti, elasticity a počiatočnej rotácie a objasňuje, ako tieto faktory ovplyvňujú trajektóriu a spôsoby usadzovania zhlukov buniek. Okrem toho sa práca zaoberá prechodom zhlukov buniek cez zúžené kapiláry, pričom zavádza inovatívny model sploštených rakovinových buniek. Vykonáva sa dôkladné porovnanie výsledkov simulácie s experimentálnymi údajmi, ktoré poskytuje kritické overenie predpovedných schopností modelu.

Kľúčovým aspektom výskumu je úloha Deanových inerciálnych tokov

pri separácii zhlukov rakovinových buniek. Teoretické základy inerciálneho sústredenia

a separácie sú objasnené a výpočtové modely sú systematicky nasadené na rozbor vzorcov prúdenia v rámci počiatočnej aj rozvinutej geometrie kanála. Prezentácia výsledkov zahŕňa kvantitatívne aj kvalitatívne analýzy, ktoré umožňujú detailné pochopenie účinnosti inerciálnych tokov pri dosahovaní separácie zhlukov.

Ďalej práca rozširuje svoj záber na spoločné úsilie s výskumnou skupinou MIT, objasňuje ciele spolupráce, orientuje sa v prirodzených kompromisoch a prezentuje spoločné zistenia vyplývajúce z tohto spoločného úsilia.

Na záver tohto vedeckého skúmania práca poskytuje komplexné zhrnutie, ktoré spája poznatky, pokroky a reálne aplikácie vyplývajúce z vyvinutého modelu zhlukovania rakovinových buniek. Na samotnom konci sa nachádzajú časti venované referenciám a zoznamu publikácií, ktoré boli postupne v priebehu práce vypublikované.

Obsah

1	ÚVOD.....	6
1.1	Motivácia v oblasti biomedicíny.....	7
1.2	Ciele tejto práce.....	7
2	DYNAMIKA A PREKÁŽKY: SKÚMANIE SPRÁVANIA ZHLUKOV BUNIEK V JEDNODUCHOM ŠMYKOVOM PRÚDENÍ A V ROZVETVENÝCH KANÁLOCH	8
2.1	Modelovanie zhlukov buniek a ich dynamiky v prúde pri stene	8
2.1.1	Výsledky založené na rôznej šmykovej rýchlosti, pružnosti a počiatočnej rotácii 8	
2.1.2	Zhodnotenie.....	11
2.2	Analýza jednoduchej bifurkácie	12
2.2.1	Výsledky zo simulačných experimentov	12
2.2.2	Zhodnotenie.....	13
3	PRECHOD ZHLUKU BUNIEK CEZ ZÚŽENÚ KAPILÁRU: ANALÝZA VISKOZITY.....	13
3.1	Porovnanie medzi simulačnými a biologickými experimentami.....	13
3.2	Zhodnotenie.....	14
4	DEANOVÉ INERCIÁLNE TOKY NA SEPARÁCIU BUNIEK A ZHLUKOV	15
4.1	Výsledky s použitím počiatočnej geometrie	15
4.1.1	Kvantitatívna analýza tokov	15
4.2	Výsledky s použitím väčšej geometrie.....	17
4.2.1	Kvantitatívna analýza tokov	17
4.3	Výsledky spolupráce s výskumnou skupinou MIT	18
4.3.1	Kvantitatívna analýza tokov	19
4.4	Zhodnotenie.....	20
4.4.1	Zhodnotenie pri počiatočnej geometrii	20
4.4.2	Zhodnotenie pri väčšej geometrii.....	20
4.4.3	Zhodnotenie kolaborácie s výskumnou skupinou MIT	20
5	DISKUSIA	21
5.1	Prínos práce	21
5.2	Smerovanie výskumu	21
	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	23
	ZOZNAM PUBLIKOVANÝCH PRÁC	24

1 Úvod

V poslednom čase sa čoraz viac pozornosti venuje modelovaniu biomedicínskych procesov, najmä tých, ktoré prebiehajú v ľudskom tele. Na takéto modelovanie sa používajú rôzne metódy vrátane používania lekárskeho prístrojov, mikroskopov a mikrofluidických zariadení na zber údajov. Tento prístup je však prácny, náročný na realizáciu a prináša vysoké náklady. Alternatívou je využitie počítačových simulácií, ktoré presne odrážajú skutočné procesy. Vytvorením simulačného prostredia s prúdiacou tekutinou a objektmi, ako sú častice, červené krvinky alebo rakovinové bunky, môžeme efektívne prispôbiť vlastnosti modelu na konkrétne výskumy.

Rakovina, najmä jej metastatický proces, vystupuje ako široko diskutovaná a kritická téma na celom svete. Vzhľadom na to, že rakovine každoročne podľahne nespočetné množstvo ľudí, aktívna účasť na celosvetovom výskume jej liečby je nevyhnutná. Potenciálna stratégia prevencie metastáz zahŕňa minimalizáciu kontaktu medzi zhlukmi a stenami ciev. Keďže sa uznáva, že zhluky rakovinových buniek predstavujú väčšie nebezpečenstvo ako jednotlivé cirkulujúce rakovinové bunky (CTC), medzi alternatívy patrí zabránenie spájaniu zhlukov po prechode zúženými kapilármi alebo navrhnutie zariadení na oddelenie červených krviniek a krvnej plazmy od zhlukov rakovinových buniek. Hoci prototypy môžu existovať, ďalší vývoj je časovo a finančne náročný.

Skupina pre biomedicínske modelovanie a výpočty buniek v tekutine (Cif-BMCG) na Žilinskej univerzite v Žiline [3] sa venuje neustálemu zdokonaľovaniu modelu rozdeleného na tekutinu a elastické objekty. Tekutinu (predstavujúcu krvnú plazmu alebo fyziologický roztok) modeluje Lattice-Boltzmannovou metódou, ktorá zahŕňa Navier-Stokesove rovnice. Objekty, ako sú častice a bunky, možno vkladať do kvapaliny a trojuholníková sieť tvoriaca bunkovú membránu umožňuje deformáciu v kvapaline.

Práca sa zameriava na analýzu rakovinových buniek alebo zhlukov, pričom sa skúmajú ich vlastnosti a správanie v rôznych prostrediach. Skúmanie zahŕňa pohyb cez zúžené kapiláry, pevnosť adhézie a veľkosť kontaktnej plochy s modelovými stenami pri šmykovom prúdení. Okrem toho sa skúmajú dekantské toky, pričom sa pozoruje separácia buniek. V úvode sa rozoberá biomedicínska motivácia a uvádzajú sa hlavné ciele dizertačnej práce. V ďalších častiach sú uvedené výsledky simulácií doplnené tabuľkami, obrázkami a grafmi spolu s návrhmi na ďalší rozvoj. Vedecké články podporujú dizertačnú prácu, poskytujú inšpiráciu a teoretické poznatky. Výskum je aktuálny, zosúladený s celosvetovými snahami využívajúcimi mikrofluidické zariadenia. Začlenenie bunkových modelov do simulácií má za cieľ prispieť k cenným výsledkom pri riešení náročných otázok v tejto oblasti.

1.1 Motivácia v oblasti biomedicíny

Mikrofluidické kanály sú významné pre štúdium biologických procesov, najmä pre oddelenie rakovinových buniek na jednotlivé entity. Ľudské telo má komplexnú sieť krvných ciev, ktoré bunky musia prejsť. Zúžené kapiláry môžu deformovať bunky a rozložiť zhluky rakovinových buniek na jednotlivé bunky, čím sa znižuje riziko metastázovania. Výskum ukázal, že slabé väzby medzi bunkami zvyšujú pravdepodobnosť ich rozdelenia v kapiláre. Skúmanie silnejšieho kontaktu zhluku s kapilárnymi stenami prispieva k porozumeniu vzniku rakovinových nádorov. Výskum Deanovho efektu sa zameriava na segregáciu buniek v tokoch, čo poskytuje možnosti oddelenia rôznych typov buniek. Spolupráca s MIT sa zaoberá skúmaním Deanovho efektu na rozšírenie využitia pri separácii zložiek krvi.

1.2 Ciele tejto práce

Naším hlavným cieľom bolo skúmať a využiť rôzne modely bunkových zhlukov v mikrofluidickom prostredí. Na simulácie sme použili ESPResSo s modulom PyOIF na základe vstupných parametrov. Proces zahŕňal vytvorenie modelu mikrofluidického zariadenia, vloženie tekutiny a objektov reprezentujúcich bunkové zhluky. Kalibrácia parametrov bola nevyhnutná pre presnosť modelu. Naša práca sa delila na tri hlavné časti:

1. Analýza prechodu zhlukov cez úzke kapiláry.
2. Meranie kontaktnej plochy v priamych kanáloch a bifurkáciách.
3. Analýza separácie v zakrivených kanáloch v tvare písmena S.

Na dosiahnutie nášho sme stanovili konkrétne čiastkové úlohy, ktoré nás usmerňovali k úspechu:

1. Modelovanie mikrofluidických zariadení:
 - a. Vytvorenie presného modelu mikrofluidického zariadenia s vhodnými vlastnosťami pre simulácie.
 - b. Zabezpečenie schopnosti modelu napodobňovať pohyb tekutiny a integrovať bunky a zhluky buniek.
2. Vývoj modelu bunkových zhlukov:
 - a. Výber reprezentatívneho modelu jednotnej rakovinej bunky a implementácia interakcií na vytvorenie rôznych geometrií zhlukov.
 - b. Kalibrácia modelu pre presnosť a spoľahlivosť pri simuláciách.
3. Spúšťanie simulácií:
 - a. Využitie softvéru ESPResSo s modulom PyOIF na simulácie s danými parametrami.
 - b. Vykonanie simulácií pre rôzne geometrie kanálov a podmienky s cieľom dôkladne preskúmať správanie zhlukov buniek.

Tieto časti nám umožnili systematicky študovať dynamiku bunkových zhlukov v mikrofluidickom prostredí a dosiahnuť naše výskumné ciele.

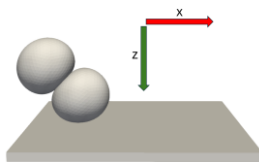
2 Dynamika a prekážky: skúmanie správania zhlukov buniek v jednoduchom šmykovom prúdení a v rozvetvených kanáloch

2.1 Modelovanie zhlukov buniek a ich dynamiky v prúdení pri stene

2.1.1 Výsledky založené na rôznej šmykovej rýchlosti, pružnosti a počiatočnej rotácii

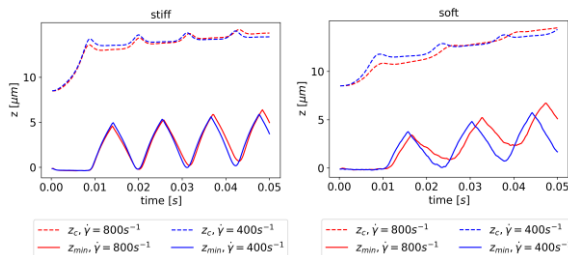
Výsledky pri použití rôznych šmykových rýchlostí

Šmyková rýchlosť na stene nádoby sa mení v závislosti od priemeru nádoby. Vo väčších cievach, ako je koronárna artéria (priemer 2 až 8mm), sa rýchlosť strihu pohybuje od 100 do 500s⁻¹. Stredne veľké mezenterické tepny (priemer 410-660μm) majú strihovú rýchlosť 170-330s⁻¹. Menšie žily, ako napríklad submukózne žily (priemer 120μm), majú až 200s⁻¹, zatiaľ čo kapiláry (priemer 8μm) dosahujú až 1000s⁻¹ [1].



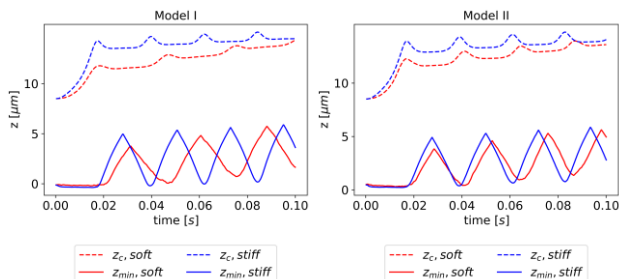
Obrázok 1: Znázornenie orientácie osí x a z

V nasledujúcich častiach sa zameriame na os z, pretože je potrebné zohľadniť len jednu stenu s ktorou sa môže zhluk stretnúť (Obrázok 1). Súradnica ťažiska (z_c) aj minimálna súradnica (z_{min}) sa správajú podobne, čo je zrejme najmä v [1], keď sa bunky považovali za úplne tuhé.



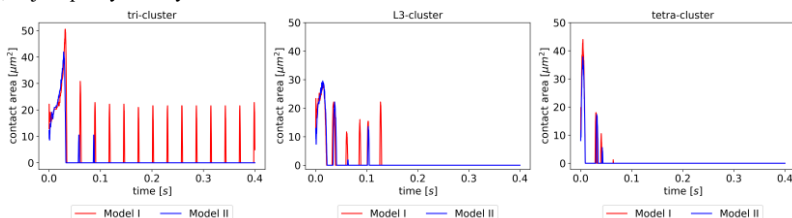
Obrázok 2: Model I. stredová súradnica zhluky z_c a minimálna súradnica z_{min} zobrazené po zmene mierky pre (vľavo) tuhý dvojzhluk, (vpravo) mäkký dvojzhluk

Obrázok 2 ilustruje dôležitosť zvažovania rôznych modelov zhlukov, ako je inšpirované [1]. Pre dve rýchlosti strihu (400s⁻¹ a 800s⁻¹) pozorujeme konzistentné správanie v tuhom modeli I so silnou adhéziou (vľavo). V prípade mäkkého modelu zhluky I (vpravo) je však zhoda menej presná, čo naznačuje, že mäkká membrána spomaľuje celkový pohyb zhluky. Zhluky Modelu I sú teda vhodné len vtedy, keď sú modelované adhézne väzby buniek veľmi silné.

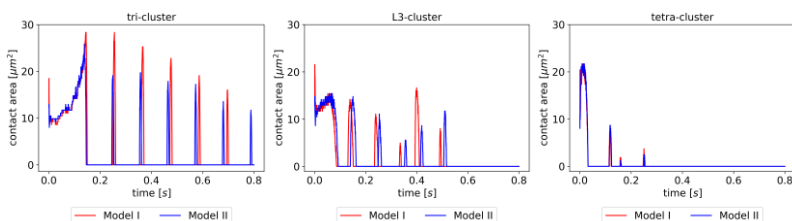


Obrázok 3: Dvojzhluk z_c a $z_{\min}$ pri strihovej rýchlosti 400s^{-1} . (vľavo) Silná adhézia (model I) (vpravo) Slabá adhézia (model II)

Ak sa umožní, aby sa bunky navzájom posúvali (Model II), zmení sa model toku (Obrázok 3). Skúmanie kontaktnej plochy v priebehu času pri presných rýchlostiach strihu 400s^{-1} , čo vedie k rýchlosti zhluku približne $5\text{mm}\text{s}^{-1}$ (Obrázok 4), ukazuje, že zhluky majú tendenciu vzdďaľovať sa od steny, najmä pri vyšších rýchlostiach strihu.



Obrázok 4: Kontaktná plocha tuhých zhlukov tri (vľavo), L3 (uprostred), tetra (vpravo) pri smykovej rýchlosti 400s^{-1}



Obrázok 5: Kontaktná plocha tuhých zhlukov tri (vľavo), L3 (uprostred), tetra (vpravo) pri smykovej rýchlosti 100s^{-1}

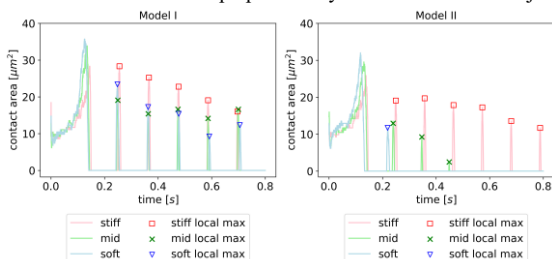
Pri nižších šmykových rýchlostiach (100s^{-1} , simulovaných počas $0,8\text{s}$) sa zhluky, okrem štvorzhlukov, častejšie stretávajú so stenou (Obrázok 5). Pohyb trojzhlukov je najpravideľnejší, zatiaľ čo nepravidelný tvar L3-zhlukov spôsobuje sporadické kontakty so stenou.

Súhmnne možno povedať, že zhluky pružnejších buniek vrátane buniek so slabou adhéziou alebo mäkkou elasticitou majú pri vysokých rýchlostiach strihu tendenciu vzdďaľovať sa od stien. Hoci počet kontaktov nie je samostatnou metrikou z dôvodu obmedzeného počtu pozorovateľných

kontaktov počas simulácie, porovnanie modelov trojzhlukov ukazuje, že model II vedie k mierne vyššej frekvencii rotácie a väčšiemu počtu kontaktov ako model I.

Výsledky pri použití rôznych elastických vlastností

Obrázok 6 znázorňuje kontaktné plochy zhľukov s rôznymi elasticitami, pričom všetky ostatné parametre modelu zostávajú konštantné. V modeli II je zmena elasticity výraznejšia ako v modeli I. Tuhé zhľuky sa pravidelne dotýkajú steny, zatiaľ čo mäkké zhľuky po počiatočných interakciách kontakt ukončia. L3-zhľuk a štvorzhľuk sa po počiatočných kontaktoch vzdávajú od steny.



Obrázok 6: Trojzhľuk s rôznou tuhosťou v prúde so strihovou rýchlosťou 100s^{-1} . (vľavo) Model I silná adhézia, (vpravo) Model II slabá adhézia

Meranie plochy kontaktu sa začína po ukončení počiatočného kontaktu. Mäkké bunky v modeli II vykazujú kratšie časy kontaktu a menšie plochy kontaktu ako v modeli I. Modely tuhých buniek sa správajú podobne, s mierne menšími celkovými plochami kontaktu v modeli II ako v modeli I. V prípade tuhých zhľukov sú teda výsledky porovnateľné, ale v prípade mäkkých zhľukov je na určenie vhodnosti potrebné rozlišovanie modelov.

Okrem toho sférickejšie geometrie zhľukov (štvorzhľuk a dvojzhľuk) opúšťajú kontaktnú stenu skôr, čo je v súlade s modelmi I a II.

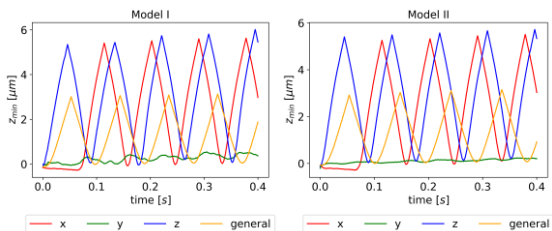
Tieto pozorovania zdôrazňujú dôležitosť zohľadnenia elasticity a geometrie zhľukov v mikrofluidických simuláciách, pretože významne ovplyvňujú interakcie medzi zhľukom a stenou a dynamiku toku.

Výsledky pri použití rôznych počiatočných rotácií

Na Obrázok 7 sú zobrazené štyri rôzne orientácie použité na skúmanie ich vplyvu na kontakt bunkovej steny. Tieto orientácie - x, y, z a všeobecná - sa líšia počiatočnou polohou vzhľadom na stenu, čo ovplyvňuje počiatočnú kontaktnú plochu. Všeobecná orientácia predstavuje vektor rotácie $[\pi/4, \pi/6, 2\pi/5]$, ktorý označuje rotácie v osiach X, Y a Z.



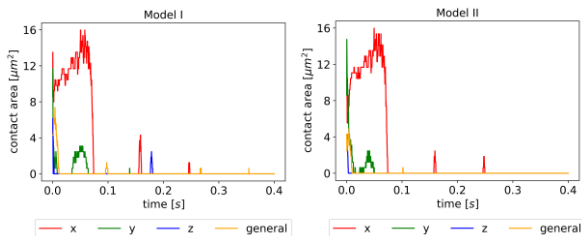
Obrázok 7: Orientácie dvojzhľuku x, y, z a všeobecná ($\pi/4, \pi/6, 2\pi/5$)



Obrázok 8: Minimálna Z súradnica toho istého tuhého dubletu so štyrmi rôznymi počiatočnými orientáciami

Na Obrázok 8 je znázornená minimálna Z súradnica zhlukov zo štyroch počiatočných rotácií. Zhluky začínajúce s orientáciami x a z vykazujú podobné rolovacie pohyby, pričom orientácia x dosahuje svoje prvé lokálne maximum o niečo neskôr v dôsledku počiatočných orientačných rozdielov. Každá perióda predstavuje pohyb po obvodě zhluku, čo znamená úplnú rotáciu.

Frekvencia otáčania pre orientácie x a z je v oboch modeloch takmer rovnaká ($0,175\text{s}$, $5,71\text{s}^{-1}$ v modeli I a modeli II). Všeobecná orientácia vykazuje podobné správanie, ale zostáva bližšie k stene, s mierne dlhšími periódami ($0,182\text{s}$ v modeli I a $0,188\text{s}$ v modeli II) a mierne nižšími frekvenciami rotácie ($5,49\text{s}^{-1}$ v modeli I a $5,32\text{s}^{-1}$ v modeli II). Orientácia y vykazuje výrazný pohyb pozdĺž steny, podobný pohybu kolies na náprave, s plynulejším pohybom v modeli II.



Obrázok 9: Kontaktná plocha toho istého tuhého dvojzhluku zo štyroch rôznych orientácií: x, y, z a všeobecnej pri smykovom toku 100s^{-1}

Obrázok 9 znázorňuje rozdiel medzi modelom I a modelom II z hľadiska kontaktov pre orientácie y, z a všeobecnú orientáciu. Model I vykazuje viac kontaktov pre tieto orientácie v porovnaní s modelom II, čo poukazuje na rozdiely v interakciách medzi zhlukom a stenou medzi týmito dvoma modelmi.

2.1.2 Zhodnotenie

V práci boli predstavené dva rôzne modely na simuláciu správania sa bunkových zhlukov pri rôznych podmienkach prúdenia, ktoré sa zameriavajú predovšetkým na reprezentáciu adhézie buniek. Model I zabezpečil, aby bunky zostali spojené, zatiaľ čo model II umožnil posúvanie a oddeľovanie buniek. Konštrukcia geometrie zhlukov pre oba modely bola podrobne opísaná, pričom v modeli II sa na modelovanie slabšej adhézie použil potenciál LJ.

Experimenty simulujúce oddelenie buniek prostredníctvom mikropipety a tekutinových síl sa uskutočnili zmenou potenciálu LJ s cieľom upraviť silu adhézie. Výsledky ukázali, že nepružné zhluky mali tendenciu vzdŕaľovať sa od stien pri vyšších rýchlostiach strihu, čo je v rozpore s očakávaním, že vysoko elastické bunky prilnú k stenám nádoby skôr, ako sa pohnú. Toto správanie sa pripisovalo skôr hydrodynamickým efektom než proteínovej väzbe medzi bunkovou membránou a stenami nádoby.

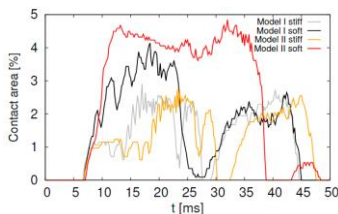
Zhluky mäkkých, slabo adhéznych buniek prilnuli k stenám aj pri nižších šmykových rýchlostiach, hoci zvýšená elasticita vo všeobecnosti znížila adhézny potenciál. To sa prejavilo znížením celkového počtu kontaktov a plochy kontaktu so stenou.

Zistilo sa, že počiatočná orientácia zhlukov ovplyvňuje následný adhézny potenciál, najmä v rozdvojeniach ciev. Rôzne orientácie pri vstupe do vetiev viedli k rôznym výsledkom adhézie.

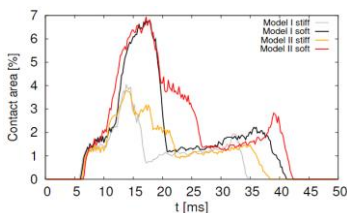
2.2 Analýza jednoduchjej bifurkácie

2.2.1 Výsledky zo simulačných experimentov

Obrázok 10 znázorňuje kontaktnú plochu zhluku so stenou (ako percento celkovej plochy povrchu) pre oba dvojbunkové modely. Je pozoruhodné, že mäkkšie zhluky vykazujú výrazne väčšiu kontaktnú plochu v porovnaní s tuhými, pričom model II vykazuje najvýraznejší efekt, ktorý dosahuje viac ako štyri percentá celkovej plochy zhluku pre väčšinu prechodu pozdĺž steny bifurkácie.

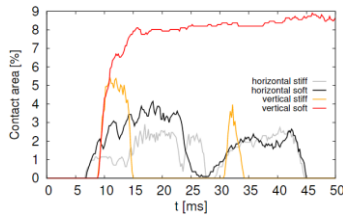


Obrázok 10: Kontaktná plocha zhlukov dvoch typov - dvojzhluk, s rôznou elasticitou



Obrázok 11: Kontaktná plocha zhlukov dvoch typov - L4, s rôznou elasticitou

Na Obrázok 11 je zobrazená kontaktná plocha (ako percento celkovej plochy) pre dva modely zhlukov L4. Mäkkšie zhluky opäť vykazujú väčšie kontaktné plochy v porovnaní s tuhými zhlukmi. Model II má za následok pretiahnuté väčšie kontakty v dôsledku pevnej relatívnej polohy buniek.



Obrázok 12: Horizontálna a vertikálna počiatková poloha dvojzhluku

Na Obrázok 12 sa porovnáva kontaktná plocha v priebehu času pre dvojzhluk Modelu I s rôznymi počiatkovými orientáciami. Mäkký zhluk s vertikálnou počiatkovou polohou strávi podstatne viac času v hornej časti bifurkácie, pričom sa prispôbuje tak, aby sa zmestil do jednej z dcérskych vetiev.

2.2.2 Zhodnotenie

Ukázali sme, že hoci Model I a Model II majú spoločné črty, ich správanie sa výrazne líši. Model I dokáže presne simulovať pohyb jednotlivých buniek a rozdelenie zhlukov, čo naznačuje vyššiu presnosť. Je však potrebný ďalší výskum, pretože niektoré experimenty s zhlukmi CTC nevykazujú žiadne oddelenie na vstupoch do bifurkácie.

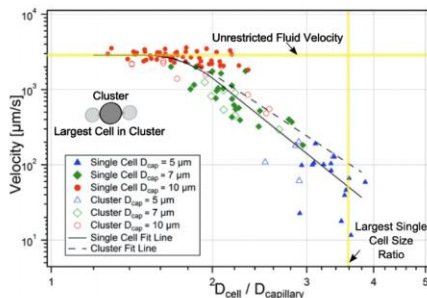
V oboch modeloch si mäkkšie zhluky udržiavajú v priebehu času väčšie kontaktné plochy bunkových stien ako tuhé, čo zdôrazňuje dôležitosť presných biologických meraní vlastností membrán CTC.

Skúmali sme dve geometrie zhlukov, základnú a zložitú, pomocou modelov schopných zachytiť ich dotyky so stenou. Budúce analýzy by mali zahŕňať erytrocyty v toku, pretože ich prítomnosť by ovplyvnila kontakt zhluku s bunkovou stenou a orientáciu pred kontaktom. Okrem toho skúmanie rôznych geometrií bifurkácie môže prehĺbiť naše chápanie správania sa zhlukov CTC, čo môže byť potenciálne prínosom pre stratégie liečby rakoviny.

3 Prechod zhluku buniek cez zúženú kapiláru: Analýza viskozity

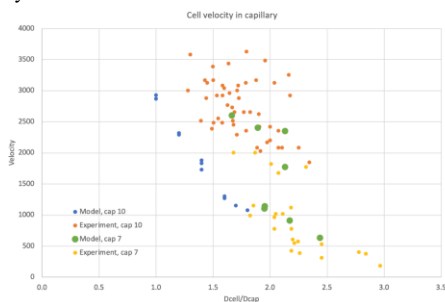
3.1 Porovnanie medzi simulačnými a biologickými experimentami

Naším cieľom bolo zosúladiť výsledky simulácie s biologickými experimentmi z [2], porovnať rýchlosť buniek (os Y) a veľkosť buniek v závislosti od šírky kapiláry (os X), ako je znázornené na Obrázok 13. Vyplnené značky predstavujú jednotlivé bunky, s ktorými sme sa snažili porovnať.



Obrázok 13: Porovnanie rýchlosti buniek a zhlukov buniek v závislosti od ich veľkosti a veľkosti zúženej kapiláry - biologický experiment

Na Obrázok 14 zelené a modré body znázorňujú naše experimentálne výsledky, ktoré kontrastujú so žltými a oranžovými bodmi. Je pozoruhodné, že pôvodný model so šírkou kapiláry $10\mu\text{m}$ sa rozchádzal s biologickými experimentmi, zatiaľ čo model zmenšený na šírku $7\mu\text{m}$ smeroval k podobným výsledkom.



Obrázok 14: Porovnanie rýchlosti buniek a zhlukov buniek v závislosti od ich veľkosti a veľkosti zúženej kapiláry - náš model

Na osi Y je použitá lineárna stupnica pre lepšie rozloženie bodov, zatiaľ čo označenie osi X zodpovedá Obrázok 13. Hoci bunky rôznych veľkostí úspešne prechádzali cez $7\mu\text{m}$ kapiláru požadovanou rýchlosťou, upravený model vyžadoval podstatne viac času. Preto sme vyvinuli model buniek s vnútornými časticami napodobňujúcimi biologické správanie pri prechode kapilárou širokou $7\mu\text{m}$.

3.2 Zhodnotenie

V súhrne bol náš výskum zameraný na prepojenie počítačových simulácií s biologickými experimentmi z [2], pričom sme sa zamerali na vzťah medzi rýchlosťou buniek (os Y) a veľkosťou buniek vo vzťahu k šírke kapilár (os X), ako je znázornené na Obrázok 13. Porovnanie údajov o jednotlivých bunkách (vyplnené značky) s našimi experimentálnymi výsledkami na Obrázok 14

(zelené a modré body) spolu s referenčnými bodmi (žlté a oranžové) odhalilo nesúlad spočiatku so šírkou kapiláry $10\mu\text{m}$. Zmenšenie na $7\mu\text{m}$ však prinieslo užšiu zhodu s experimentálnymi údajmi. Náš model sa prispôbil bunkám rôznych veľkostí, ktoré prechádzali zúženou kapilárou požadovanou rýchlosťou, a to aj napriek zvýšenému výpočtovému času. Nakoniec náš vylepšený model úspešne odrážal správanie biologických buniek v kapiláre širokej $7\mu\text{m}$ prostredníctvom integrácie vnútorných častíc.

4 Deanové inerciálne toky na separáciu buniek a zhlukov

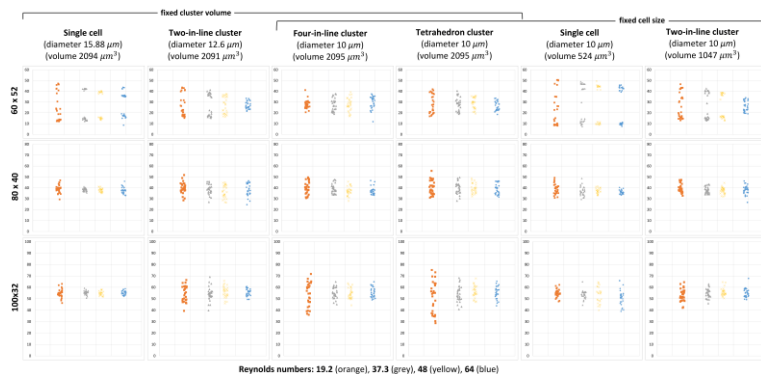
4.1 Výsledky s použitím počiatočnej geometrie

V tejto časti skúmame správanie zhlukov buniek v kanáloch v tvare písmena S, pričom analyzujeme štyri rôzne zhluky vrátane jednej bunky, ktorá sa v určitých súvislostiach považuje za zhluk. Porovnali sme štyri modely: jednu bunku, zhluk s dvomi bunkami, štvoricu v rade a štvorstenný zhluk, ktoré pokrývajú rôzne scenáre prúdenia kvapaliny. Modely buniek a zhlukov boli vybrané tak, aby reprezentovali bežné prípady a rôzne tvary. V našej štúdii sme uvažovali o dvoch scenároch: jeden s jednotnou veľkosťou buniek (priemer $10\mu\text{m}$) a druhý, v ktorom boli veľkosti jednoduchej bunky a dubletu upravené tak, aby zodpovedali objemu ostatných zhlukov.

V našich simuláciách sme použili definované geometrie kanálov s prierezmi $60\times 52\mu\text{m}$, $80\times 40\mu\text{m}$ a $100\times 32\mu\text{m}$. Vzhľadom na väčšie rozmery zhlukov sme ich na začiatku umiestnili blízko stredovej roviny kanála, čo si v porovnaní s jednotlivými bunkami vyžadovalo odlišný prístup k výsevu. Zhluky "štyri v rade" boli zarovnané so smerom toku a po vytvorení polohy sa mierne naklonili. Na sledovanie zhlukov mimo vizualizačného úseku sme zaznamenávali ich polohy v rámci kanála. Každá bunka alebo zhluk prešiel 21 priechodmi a každá simulácia obsahovala 28 objektov, náhodne rozdelených v rámci konkrétnej simulácie, aby sa efektívne spravovali výpočtové zdroje.

4.1.1 Kvantitatívna analýza tokov

Naše počiatočné skúmanie sa zameralo na rozmer Y, aby sme pochopili pohyb objektov v rámci toku. Obrázok 15 ukazuje, že väčšina zhlukov mala tendenciu sústrediť sa v strede kanála, čo bolo ovplyvnené zvolenými rozmermi kanála. Uvádza sa podrobná analýza správania modelu v rôznych objemoch a priemeroch pozdĺž súradnice Y. Skúmali sa rôzne rýchlosti kvapaliny, od najpomalšej (oranžová) po najrýchlejšiu (modrá). Každý graf predstavuje 21 behov, pričom riadky zodpovedajú konkrétnym geometriám kanálov: $60\times 52\mu\text{m}$, $80\times 40\mu\text{m}$ a $100\times 32\mu\text{m}$, usporiadané vo vzostupnom poradí. Celkovo sa porovnávalo šesť rôznych modelov.



Obrázok 15: 72 simulácií po 21 priechodoch, kde každý stĺpec predstavuje inú rýchlosť kvapaliny ($Re = 19,2, 37,3, 48, 64$)

Je pozoruhodné, že jednotlivé bunky a zhluky s dvoma líniami vykazovali pri určitých rýchlostiach dva odlišné toky, čo je zrejme najmä z diagramov pre prierez $60 \times 52 \mu m$. Je dôležité poznamenať, že zachovanie priemeru bunky $10 \mu m$ viedlo k výraznejším dvojitém tokom pre modely s jednou bunkou a s dvoma v rade v porovnaní so zachovaním objemu.

Štúdia ponúka pohľad na správanie rôznych modelov týkajúcich sa rôznych objemov a priemerov, najmä vo vzťahu k súradnici Y. Každý diagram v štúdiu zachytáva pozorovania z 21 priechodov.

V rámci skúmania sa skúmali štyri rôzne rýchlosti kvapaliny, usporiadané do riadkov predstavujúcich rýchlosti od najpomalšej po najrýchlejšiu, počnúc prvým riadkom. Táto konfigurácia umožňuje pozorovanie šiestich rôznych modelov, pričom všetky využívajú geometriu kanála $60 \times 52 \mu m$.

Následne sa skúmalo, ako sa objekty pohybujú v rámci rozmeru Z kanála vo vzťahu k jeho rozmeru Y. Dva odlišné toky neboli obmedzené na jeden rozmer. Najmä pri geometrii kanála $60 \times 52 \mu m$ boli pozorované najvariabilnejšie výsledky.

Zvýšenie priemeru buniek alebo počtu buniek v zhluku viedlo k tomu, že objekty sa opäť sústredili v strede kanála. Tento vzorec odráža zistenia pozorované v predchádzajúcej štúdiu o rozmere Y.

Pri skúmaní geometrie kanála s rozmermi $80 \times 40 \mu m$ s užšou šírkou sa objekty sústredili len v dvoch polohách pre jednotlivé samostatné bunky a v strede pre zhluky. Napokon geometria $100 \times 32 \mu m$ s najužším kanálom preukázala rovnomernú koncentráciu objektov v strede alebo v jeho blízkosti bez výraznejšej diferenciácie. Je pozoruhodné, že so zvyšujúcou sa rýchlosťou kvapaliny majú bunky tendenciu hromadiť sa viac v strede.

V geometrii $80 \times 40 \mu m$ pri $Re 37,3$ ukazujú tri diagramy pohyb zhlukov pozdĺž osí Y a Z. V súradnici Y chýba jasné rozdelenie do dvoch prúdov, zatiaľ čo v súradnici Z sa prejavuje jemné oddelenie. Kľúčové zistenia zahŕňajú:

- I. Zhluky majú tendenciu agregovať sa v blízkosti centra súradnice Y.
- II. Vyššia rýchlosť kvapaliny vedie k zvýšenej centrálnej koncentrácii.
- III. Väčšie zhluky nemôžu kvôli veľkosti vyvolávať víry.

IV. Štvorbunkové zhluky vykazujú podobné správanie, v analýze nerozlišiteľné.

Toto zhrnutie zachytáva správanie rôznych modelov v rôznych objemoch a priemeroch vo vzťahu k súradniciam Y a Z, čo poskytuje pohľad na dynamiku zhlukov v kanáli.

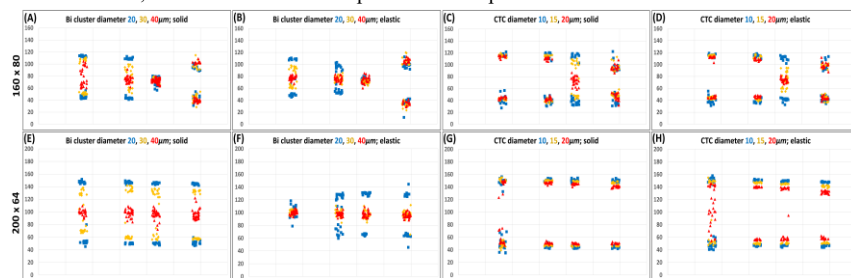
4.2 Výsledky s použitím väčšej geometrie

V tejto časti sa skúmajú simulácie v zakrivenom kanáli v tvare písmena S so zameraním na základné zoskupenie "dva v rade". Veľkosti zhlukov sa menili s priermi 20, 30 a $40\mu\text{m}$. Jednobunkové zhluky zodpovedali najmenším veľkostiam zhlukov typu "dva v rade". Uvažovalo sa aj o pružnosti, pričom "pevné" bunky predstavovali tuhé bunky a "pevné-pružné" označovali deformovateľné bunky. Kľúčový parameter k_s , ktorý predstavuje tuhosť okrajov, sa porovnával medzi pevnými elastickými zhlukmi ($k_s = 0,5$) a pevnými zhlukmi ($k_s = 1,0$). Pri nízkych rýchlostiach strihu dochádzalo k minimálnej deformácii, zatiaľ čo pri vysokých rýchlostiach strihu sa elastické zhluky v porovnaní s tuhými výrazne deformovali. Simulácie sa uskutočnili pri $Re=64$.

Použili sa dve veľkosti kanálov s prierezními $160 \times 80\mu\text{m}$ a $200 \times 64\mu\text{m}$. Pre každú geometriu boli vygenerované náhodné pozície zhlukov, pričom počiatočné natočenie zhlukov bolo náhodné, aby sa minimalizovalo skreslenie. Keďže tieto zhluky boli jednoduché, pozostávajúce z jednej alebo dvoch buniek, počiatočné otáčanie nebolo významným cieľom.

4.2.1 Kvantitatívna analýza tokov

Kvantitatívna analýza sa zamerala na päť kľúčových parametrov: geometriu kanála, rýchlosť tekutiny, typ zhluku, veľkosť zhluku a elasticitu zhluku. Každá simulácia zahŕňala 28 zhlukov vybraných náhodne kvôli výpočtovým obmedzeniam. Simulácia trvala dovtedy, kým každý zhluk neprešiel pozorovacou čiarou 40-krát, s výnimkou najvyššej rýchlosti kvapaliny a špecifickej veľkosti kanála, kde sa kvôli stabilizácii predĺžila na 80 prechodov.



Obrázok 16: 96 simulácií po 40 priechodoch a 80 priechodoch (zelené obdĺžniky), kde každý stĺpec predstavuje inú rýchlosť kvapaliny ($Re = 19,2, 37,3, 48, 64$)

Pri následných porovnaníach sa použili výsledky z 80 priechodov. Na Obrázok 16 každý graf obsahuje 12 simulácií usporiadaných do 4 stĺpcov predstavujúcich Reynoldsove čísla od najmenšieho po najväčšie. V každom stĺpci sú znázornené výsledky troch simulácií s rôznou veľkosťou zhlukov, ktoré sú označené modrými štvorcami pre najmenšie zhluky, žltými kosoštvorcami pre stredne veľké a červenými trojuholníkmi pre najväčšie zhluky.

Skrátené grafy predstavujú posledný priechod zhlukov buniek v simuláciách, extrahovaný z posledného priechodu všetkých buniek. Riadok 1 (A-D) zobrazuje kanály s prierezom $160 \times 80 \mu\text{m}$, zatiaľ čo riadok 2 (E-H) zobrazuje kanály s prierezom $200 \times 64 \mu\text{m}$. Grafy (A), (B), (E) a (F) zobrazujú stabilizáciu zhlukov v dvoch radoch, zatiaľ čo (C), (D), (G) a (H) sa zameriavajú na cirkulujúce nádorové bunky (CTC). Pevná elasticita zhlukov je zobrazená v (A), (C), (E) a (G), zatiaľ čo (B), (D), (F) a (H) zobrazujú elastické zhlinky.

Analýza cirkulujúcich rakovinových buniek

Na grafoch (C), (D), (G) a (H) sa cirkulujúce nádorové bunky (CTC) zdržiavajú prevažne po stranách kanála. V grafoch (C) a (D) pre geometriu kanála $160 \times 80 \mu\text{m}$, rýchlosť tekutiny $Re = 64$ a priemer $20 \mu\text{m}$ však pevné a elastické CTC vykazujú tendenciu koncentrovať sa viac smerom k stredu kanála, čo je v kontraste s menšími CTC s priemerom $10 \mu\text{m}$. Graf (H) ukazuje, že najväčšie CTC pri najpomalejšej rýchlosti sú rozložené po celej šírke kanála, pravdepodobne v dôsledku nedostatočného času na usadenie.

Analýza zhliku s dvomi bunkami

V prípade dvoj bunkových zhlukov sa ich správanie v toku vyznačuje rôznorodým vzorom. Väčšie zhlinky majú tendenciu sústreďovať sa v strede kanála, podobne ako jednobunkové zhlinky, s výnimkou najvyššej rýchlosti ($Re = 64$) a špecifických scenárov, keď sa hromadia na okrajoch kanála. Naopak, menšie zhlinky majú tendenciu pravidelne sa usadzovať na okrajoch kanála, s občasnými výnimkami zaznamenanými pri určitých rýchlostiach. Stredne veľké zhlinky vo všeobecnosti vykazujú podobné správanie ako väčšie, s určitou pozorovanou variabilitou. Zavedenie elasticity ako faktora pre dvojzhlinky umožňuje potenciálnu diferenciáciu, ktorá je zrejme najmä pri porovnávaní pevných a elastických zhlukov pri rôznych rýchlostiach.

Porovnanie medzi cirkulujúcou rakovinovou bunkou a zhliku s dvomi bunkami

Pri porovnávaní CTC a dvojzhlukov v rámci tých istých geometrií sa za špecifických podmienok objavujú odlišné možnosti separácie. V geometrii $160 \times 80 \mu\text{m}$ sa najmenšie dvojzhlinky (priemer $20 \mu\text{m}$) dali odlíšiť od CTC (priemer $10 \mu\text{m}$) pri $Re = 48$, čo sa pripisuje ich stabilizácii v strede oproti bokom kanála. Podobné možnosti oddelenia existujú aj pre stredne veľké a najväčšie dvojzhlinky (priemer 30 a $40 \mu\text{m}$) pri rôznych rýchlostiach. Geometria $200 \times 64 \mu\text{m}$ ponúka jasnejší separačný potenciál vďaka svojej väčšej šírke. V prípade elastických dvojzhlukov je separácia od CTC možná pri nižších rýchlostiach ($Re = 19,2$), zatiaľ čo väčšie zhlinky vykazujú separačný potenciál pri všetkých rýchlostiach.

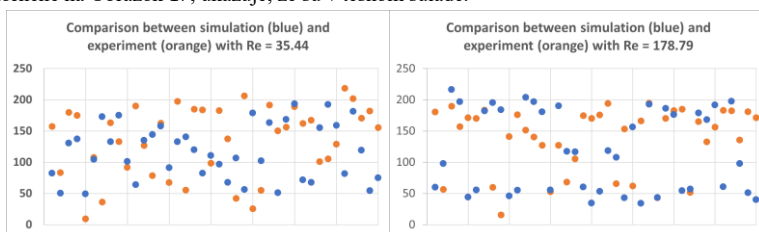
4.3 Výsledky spolupráce s výskumnou skupinou MIT

Výskumná skupina z MIT prezentovala videá, na ktorých je vidieť záverečnú časť vetvenia po 8 priechodoch S-prierezom v mikrofluidickom kanáli s prierezom $250 \times 48 \mu\text{m}$. Pri $Re = 35,44$ bol pozorovaný minimálny rozdiel medzi polohami buniek pri minimálnej a maximálnej dosiahnutej rýchlosti, čo naznačuje obmedzené usadzovanie buniek pri zotrvačnom prúde, ktoré bráni účinnej

separácii. Pri $Re = 178,79$ však odhalil zreteľné prúdy buniek pozdĺž stien kanála, ktoré ponúkajú možnosť segregácie, najmä menších buniek od väčších. Na overenie týchto zistení sa vykonali simulácie, ktoré kopírovali geometriu kanála a rýchlosti prúdenia. Sledovanie pozícií buniek odhalilo rovnomerné rozloženie pri nižších rýchlostiach, ale zhlukovanie pri stenách pri vyšších rýchlostiach, čo naznačuje zvýšený potenciál separácie.

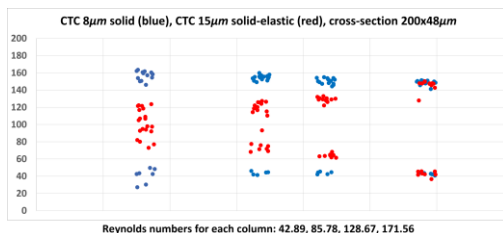
4.3.1 Kvantitatívna analýza tokov

Porovnanie našich simulačných údajov so zisteniami biologického experimentu, ktoré je znázornené na Obrázok 17, ukazuje, že sú v tesnom súlade.



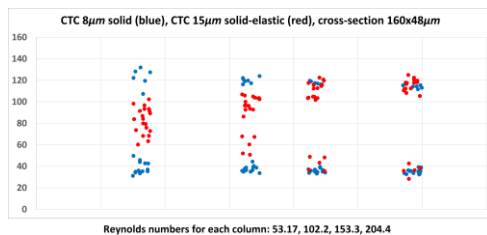
Obrázok 17: Porovnanie našich simulácií (modrá) a experimentov MIT (oranžová) po 8 S-priechodoch s použitím $8\mu m$ pevných CTC

Pri $Re = 35,44$ distribúcia buniek po celej šírke kanála naznačuje obmedzený separačný potenciál, zatiaľ čo pri $Re = 178,79$ majú bunky tendenciu koncentrovať sa bližšie k stenám kanála, čo naznačuje čiastočnú možnosť separácie. Následne boli na základe vzájomnej dohody vyrobené kanály s prierezmi $200 \times 48\mu m$ a $160 \times 48\mu m$ s príslušnými rýchlosťami kvapaliny, ktoré sa premietajú do Reynoldsových čísel. Boli zavedené bunky dvoch veľkostí, $8\mu m$ s pevnými vlastnosťami a $15\mu m$ s pevnými a pružnými vlastnosťami, pričom každá veľkosť mala dvadsať buniek.



Obrázok 18: Porovnanie rôznych buniek s použitím prierezu $200 \times 48\mu m$ po 40 priechodoch S-prierezom

Výsledky simulácie pre prierez $200 \times 48\mu m$ (Obrázok 18) a prierez $160 \times 48\mu m$ (Obrázok 19) znázorňujú polohu buniek po 40 priechodoch prierezom S. V oboch prípadoch stĺpce predstavujú rôzne rýchlosti kvapaliny (a Reynoldsove čísla), postupujúce od najnižšej po najvyššiu rýchlosť. Je pozoruhodné, že prierez $200 \times 48\mu m$ vykazuje koncentrovanejšie rozloženie buniek, čo naznačuje potenciál účinnej separácie, najmä pri nižších rýchlostiach, v porovnaní s prierezom $160 \times 48\mu m$.



Obrázok 19: Porovnanie rôznych buniek s použitím prierezu 160x48 μ m po 40 priechodoch S-prierezom

4.4 Zhodnotenie

4.4.1 Zhodnotenie pri počiatkovej geometrii

Pri výpočtových analýzach toku častíc a buniek v kanáloch v tvare S sa zohľadnili rôzne veľkosti buniek a typy zhlukov, čím sa získali komplexné výsledky. Skúmali sa štyri rôzne zhluky v dvoch scenároch: jeden s zhlukmi rovnakého objemu a druhý s zhlukmi zloženými z buniek rovnakej veľkosti. Prekvapujúco, štvorzhluky vykazovali podobné správanie vo všetkých scenároch, čo bolo obzvlášť viditeľné v priereze 60x52 μ m. Toto jednotné správanie možno pripísať úzkemu kanálu pre relatívne veľké zhluky, čo obmedzuje ich schopnosť rotovať. Odlišné správanie pozorované v priereze 60x52 μ m podporuje toto vysvetlenie, pretože v porovnaní s ostatnými prierezmi poskytuje viac priestoru na rotáciu zhlukov.

4.4.2 Zhodnotenie pri väčšej geometrii

Štúdia sa zaoberá zotrvačnými tokmi, najmä dekanovými tokmi, ktoré ovplyvňujú stabilizáciu bunkových zhlukov v mikrofluidických kanáloch. Spočiatku sme sa zamerali na model kanála v tvare písmena S, neskôr sme zaviedli väčšie geometrie kanálov, ktoré umožňujú lepšiu stabilizáciu zhlukov. Naše skúmanie sa sústredilo predovšetkým na jednobunkové zhluky a zhluky typu "dva v rade", pričom sme menili rýchlosti tekutín a veľkosti zhlukov a skúmali rôzne elasticity. Každá simulácia prebiehala 3 až 7 dní, kým zhluky neprešli určeným počtom priechodov, často 40 alebo 80 pre lepšiu stabilizáciu. Grafická analýza pozícií zhlukov poskytla poznatky o ich tendenciách smerom k okrajom alebo stredu kanála, čo naznačuje potenciál pre separáciu, najmä pri špecifických veľkostiach a elasticitách CTC.

4.4.3 Zhodnotenie kolaborácie s výskumnou skupinou MIT

Spolupráca so skupinou MIT nám umožnila overiť naše simulácie prostredníctvom biologických experimentov. Zosúladiť sme naše návrhy mikrofluidických kanálov s ich možnosťami, pričom sme zvolili prierezy 250x48 μ m, 200x48 μ m a 160x48 μ m a prispôbili sme rýchlosti tekutín rýchlostiam v ľudských cievach. Pri skúmaní správania rakovinových buniek sme zvažili variácie priemeru (8 μ m až 15 μ m) a elasticity. Porovnaním našich simulácií s experimentmi skupiny MIT

sme zistili tesnú zhodu, najmä v priereze $250 \times 48 \mu\text{m}$. Pri nižších rýchlostiach bol tok buniek rovnomerný, zatiaľ čo pri vyšších rýchlostiach sa bunky stabilizovali bližšie k stenám kanála, čo naznačuje možnosť separácie. Pri prierezoch $200 \times 48 \mu\text{m}$ a $160 \times 48 \mu\text{m}$ sme vychádzali zo simulácií, ktoré ukázali, že väčšie a pružnejšie bunky sa sústreďujú smerom k stredu kanála, zatiaľ čo menšie bunky sa hromadia pozdĺž stien kanála, pričom zvyšujúca sa rýchlosť kvapaliny vytláča bunky k okrajom.

5 Diskusia

Práca sa zaoberá problémami rakoviny a navrhuje mikrofluidické zariadenia ako revolučné nástroje na liečbu. Výskum sa zameriava na pochopenie zhukov rakovinových buniek v mikrofluidickom prostredí, najmä na ich správanie pri rôznych tokoch. Úsilie je rozdelené na štúdium dynamiky kontaktu so stenami nádob a vplyvu na steny kanálikov. Spolupráca s MIT rozširuje poznatky a zdôrazňuje význam pokračujúcej spolupráce pre pokrok vo výskume bunkových zhukov.

5.1 Prínos práce

Hlavný prínos tejto dizertačnej práce pre aplikovanú informatiku možno zhrnúť do nasledujúcich bodov:

- Návrh a vytvorenie nasledujúcich modelov zhukov rakovinových buniek:
 - Dvojzhluk
 - Trojzhluk v tvare reťaze
 - Štvorzhluk v tvare reťaze a štvoruholníka
- Podrobná analýza správania rakovinových buniek a zhukov buniek v
 - strihovom prúde
 - zúžených kapilárach
 - rozvetvených kanáloch
 - inerciálnom prúde
- Podstatná kalibrácia koeficientov týkajúcich sa:
 - Elasticita bunkovej membrány
 - Lennard-Jonesove interakcie medzi bunkami
- Návrh a vývoj vhodných modelov kanálov:
 - so zúženými kapilármi
 - s jednoduchou bifurkáciou
 - v tvare písmena S so zaoblenými okrajmi
- Grafické, kvantitatívne alebo kvalitatívne znázornenie a vzájomné porovnanie všetkých získaných výsledkov

5.2 Smerovanie výskumu

Informatika zohráva v biomedicíne dôležitú úlohu, pretože je hnacou silou inovácií a pokroku. Integrácia informatiky do biomedicínskeho výskumu zmenila obe oblasti a otvorila možnosti

interdisciplinárnych prepojení a nových prístupov. Naša výskumná skupina skúma rôzne témy v tejto oblasti, pričom sa riadi rozvíjajúcimi sa možnosťami softvéru ESPResSo. V spolupráci s MIT sa zameriavame na mikrofluidické zariadenia na deformáciu buniek a separáciu rakovinových buniek, pričom využívame inerciálne prúdenie na separáciu suspenzie. Spoločné úsilie zahŕňa výskum, stretnutia a diskusie, ktoré obohacujú naše chápanie a usmerňujú budúce kroky. Naším cieľom je publikovať naše zistenia, aby sme posunuli obe oblasti dopredu, pričom plánujeme modelovať mikrofluidné kanály a zhľuky buniek na získanie hlbších poznatkov. Podporou spolupráce predpokladáme významný pokrok smerom k vyliečeniu rakoviny.

Zoznam Použitej Literatúry

1. K. J. Anderson, A. de Guillebon, A. D. Hughes, W. Wang and M. R. King, “Effect of circulating tumor cell aggregate configuration on hemodynamic transport and wall contact,” *Mathematical Biosciences*, no. 294, pp. 181-194, 2017.
2. S. H. Au, B. D. Storey, J. C. Morre, Q. Tang and et. al., “Clusters of circulating tumor cells traverse capillary-sized vessels,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, no. 113, p. 4947–4952, 2016
3. Cell-in-fluid Biomedical Modelling and Computation Group, *Research group webpage*, January, 2020, <http://cellinfluid.fri.uniza.sk>.

Zoznam Publikovaných Prác

I. Jančigová, M. Mulík and I. Cimrák, “Contact area of cell cluster in a simple bifurcation,” 2022 ELEKTRO (ELEKTRO), pp. 1-5, 2022.

I. Jančigová, A. Bohiníková, M. Mulík and I. Cimrák, “Modelling cell clusters and their near-wall dynamics in shear flow,” Computational Particle Mechanics, no. 10, pp. 991-1004, 2023.

M. Mulík and Cimrák Ivan, “Particle and Cell Cluster Separation Based on Inertial Effects in Rectangular Serpentine Channels,,” In Proceedings of the 17th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, vol. 1, pp. 553-560, 2024.