

# AC/DC en vivo

**Pablo Turjanski**

2011



- 1 Introducción
- 2 Tratamiento Electroquímico de Tumores (EChT)
  - Introducción
  - Modelos
  - Resultados
  - Conclusiones Parciales
- 3 Electroporación Reversible (ECT)
  - Introducción
  - Modelos
  - Resultados
  - Conclusiones Parciales
- 4 Conclusiones y Trabajos Futuros

# Motivación

- Muertes por cáncer entre las primeras causas de muertes por enfermedad
- Alto impacto económico
- Se necesitan soluciones más integrales, más económicas y con menos efectos secundarios
- Explorar tratamientos alternativos: utilización de campos eléctricos (desde un punto de vista de Ciencia Básica)

# Motivación (la otra verdad)

*Exitoso en la industria  
(Software)*



# Motivación (la otra verdad)

## *Exitoso en la industria (Software)*

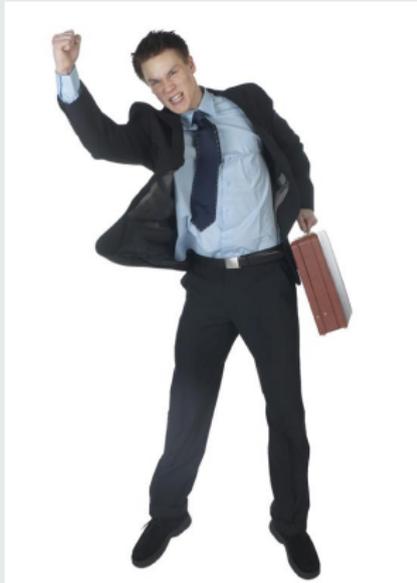


## *Alto estrés*



# Motivación (la otra verdad)

*Exitoso en la industria  
(Software)*



*Alto estrés*



*Baja satisfacción*



# Motivación (la otra verdad)

*Tema interesante + Doctorado DC + Beca (plata)*



## Objetivo

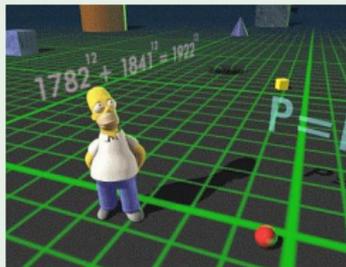
Aportar conocimiento, desde un abordaje computacional, a los tratamientos de tumores que utilizan campos eléctricos y así poder proponer estrategias que permitan optimizar dichas terapias.

# Abordaje Metodológico

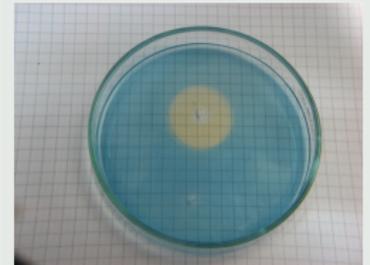
*in vivo*



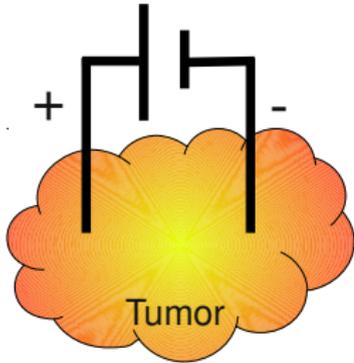
*in silico*



*in vitro*



# Tratamiento electroquímico de tumores (EChT)



## Tratamiento

- Se aplica una corriente continua constante de baja intensidad
- Esto genera una zona de pH extremo alrededor de los electrodos
- Existe una buena correlación entre los perfiles de pH extremos y las zonas de destrucción del tejido
- Esta información puede ser de utilidad en la predicción de la destrucción del tumor



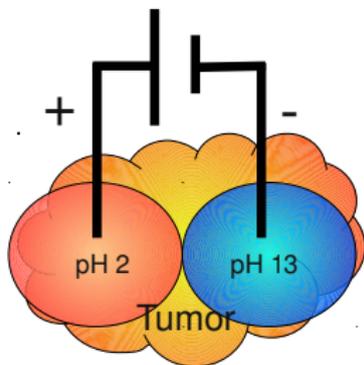


# pH





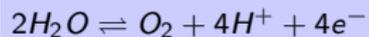
# Modelo *in silico*



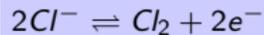
## Modelo fenomenológico

- Principales reacciones que se observan en el ánodo:

- evolución de oxígeno

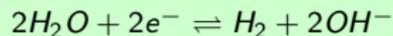


- evolución de cloro



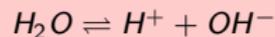
- Principal reacción que se observa en el cátodo

- evolución de hidrógeno



- Reacción homogénea en el tejido

- equilibrio de disociación del agua





# Modelo *in silico*: Primeros Principios

## Difusión



© 1998 Wadsworth Publishing Company/ITP

“Movimiento desde el lugar de mayor concentración al de menor concentración.”

# Modelo *in silico*: Primeros Principios

## Migración





# Modelo *in silico*: Primeros Principios

## Reacción



“Aparición de especies iónicas debido a reacciones químicas .“

# Modelo *in silico*

Ecuaciones de dominio ( $H^+$ ,  $OH^-$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ )

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \underbrace{-D_i \nabla^2 C_i}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\frac{z_i}{|z_i|} u_i \nabla(C_i \nabla \phi)}_{\text{Migración}} + \underbrace{R_i}_{\text{Reacción}}, \quad \underbrace{\nabla^2 \phi = -\frac{F}{\epsilon} \sum_i z_i C_i}_{\text{Poisson}}$$

Condiciones de borde

$$\underbrace{-D_i (\nabla C_i \cdot \mathbf{n}) - \frac{z_i}{|z_i|} u_i C_i (\nabla \phi_i \cdot \mathbf{n})}_{\text{Transporte de masa}} = \underbrace{\frac{\nu_{i,j} I_j}{n_j F}}_{\text{Transferencia de carga}}, \quad \sum_j I_j = I$$

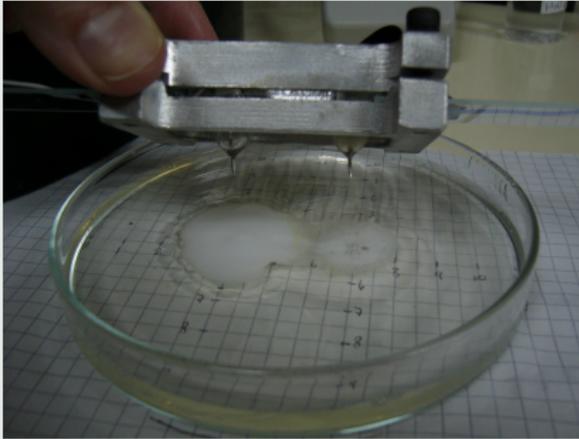
Discretización

Se utilizó el método de diferencias finitas. Malla equiespaciada de 1000 nodos.

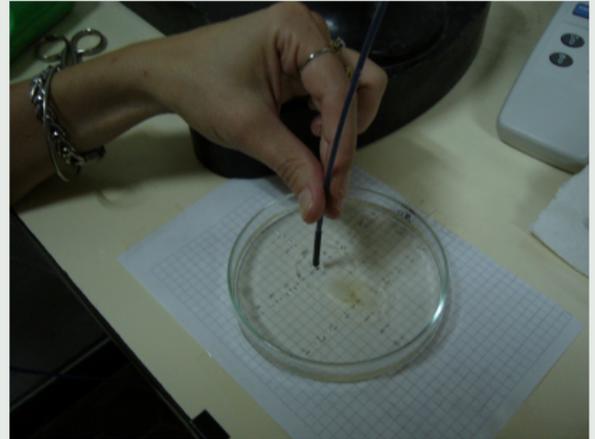
L. Colombo, G. González, G. Marshall, F. Molina, A. Soba, C. Suárez, and P. Turjanski. *Ion transport in tumors under electrochemical treatment: in vivo, in vitro and in silico modeling*. *Bioelectrochemistry*, 71(2):223–232, July 2007.

# Modelo *in vitro*

## Tratamiento

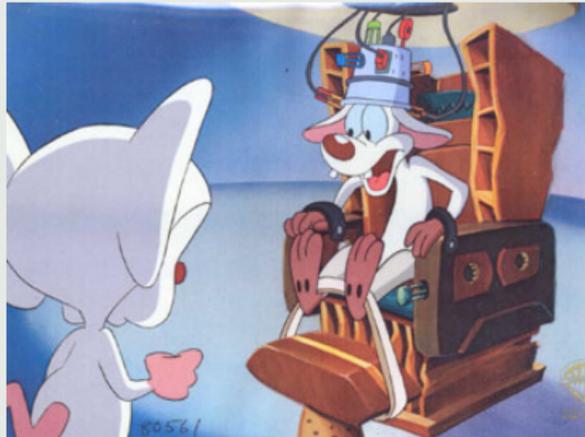


## Mediciones

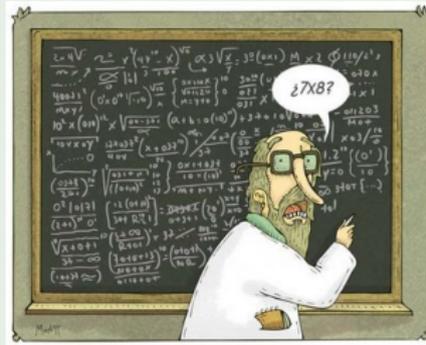


# Modelo *in vivo*

## Tratamiento

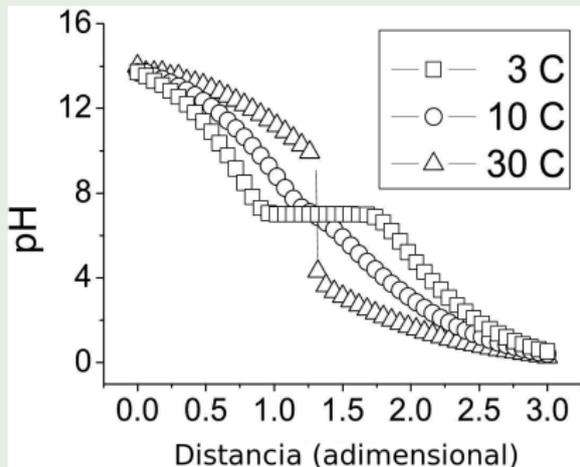


## A trabajar con los resultados



## Perfil pH - *in silico*

### cátodo-ánodo



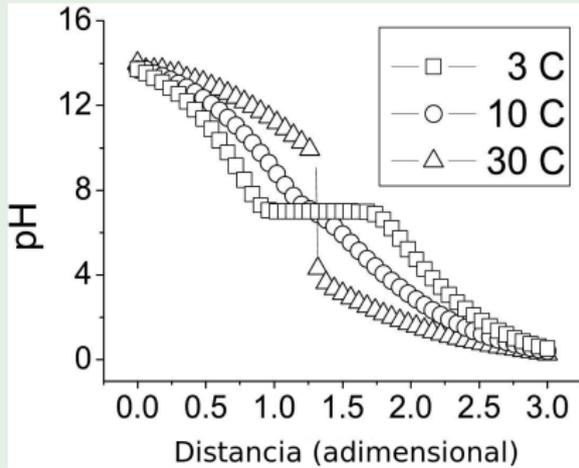
### Variación del pH

Luego del tratamiento se observa la aparición de una zona de pH extremo cercano a los electrodos:

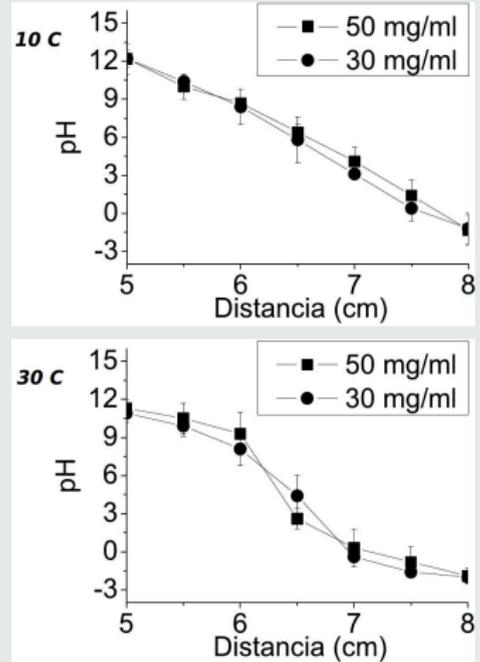
- pH básico extremo cercano al cátodo
- pH ácido extremo cercano al ánodo
- Una baja dosis de corriente eléctrica (3 C) deja al descubierto una zona sin tratar (pH neutro)

# Validación *in vitro*

## perfil pH - *in silico*

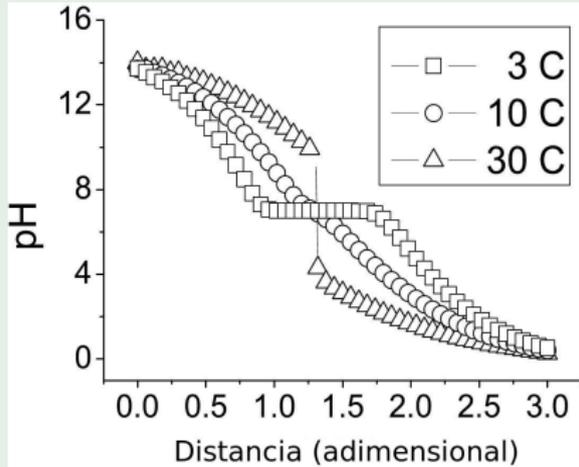


## perfil pH - *in vitro*

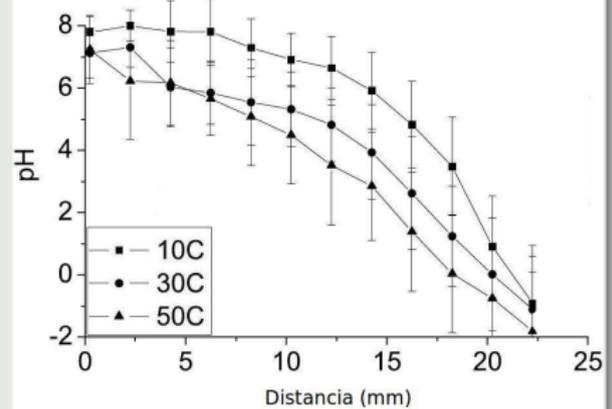


# Validación *in vivo*

## perfil pH - *in silico*

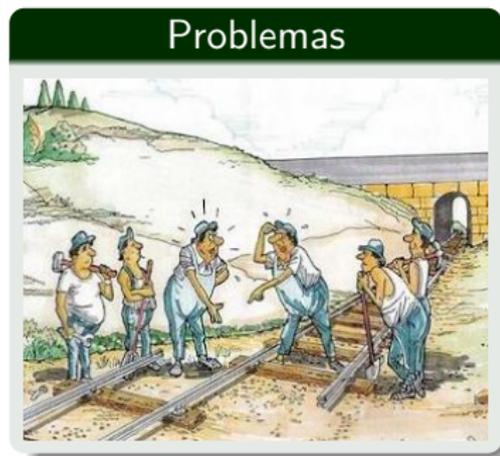


## perfil pH - *in vivo*



# Problemas *in silico*

- Buenos resultados cualitativos (cuantitativos no tanto)
- Imposibilidad de utilizar valores de parámetros más realistas





### Ecuaciones de dominio ( $H^+$ , $OH^-$ , $Na^+$ , $Cl^-$ )

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \underbrace{-D_i \nabla^2 C_i}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\frac{z_i}{|z_i|} u_i \nabla (C_i \nabla \phi)}_{\text{Migración}} + \underbrace{R_i}_{\text{Reacción}}, \quad \cancel{\nabla^2 \phi = -\frac{F}{\epsilon} \sum_i z_i C_i}_{\text{Poisson}}$$

$$\underbrace{\sum_i z_i C_i = 0}_{\text{Electroneutralidad}}, \quad \underbrace{\left( \sum_i z_i D_i \nabla^2 C_i \right) + \nabla \left( \sum_i |z_i| u_i C_i \nabla \phi \right)}_{\text{Conservación de la carga eléctrica}} = 0$$

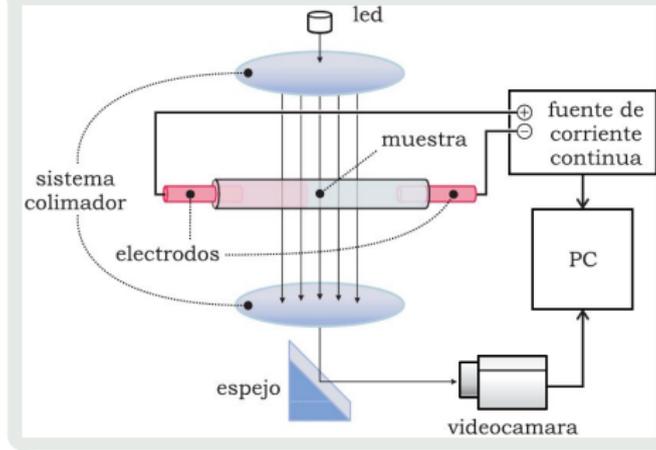
### Tipo de Malla

Se utilizó el método de diferencias finitas. Malla no equiespaciada de 1500 nodos con mayor definición cerca de los electrodos.

Turjanski et al. *pH front tracking in the electrochemical treatment (EChT) of tumors: Experiments and simulations*. *Electrochimica Acta*, 54:6199-6206, May 2009.

# Modelo *in vitro*

## Esquema experimental

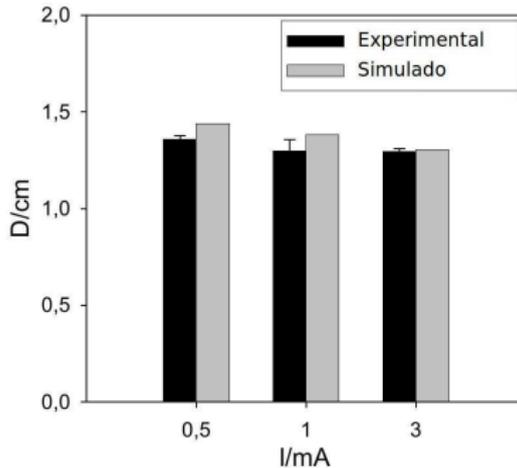


## Resultado experimental

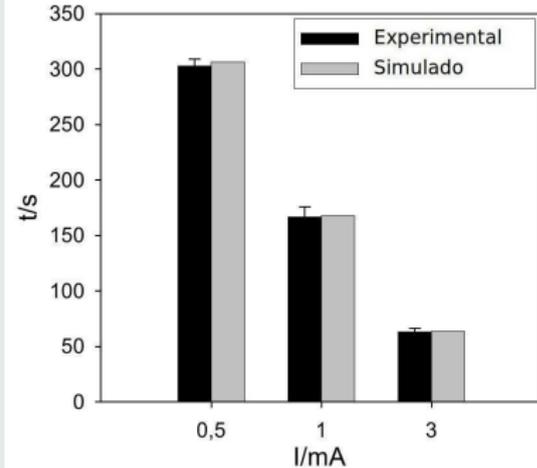


# Colisión de frentes de pH *in silico* y validación *in vitro*

Distancia colisión de frentes

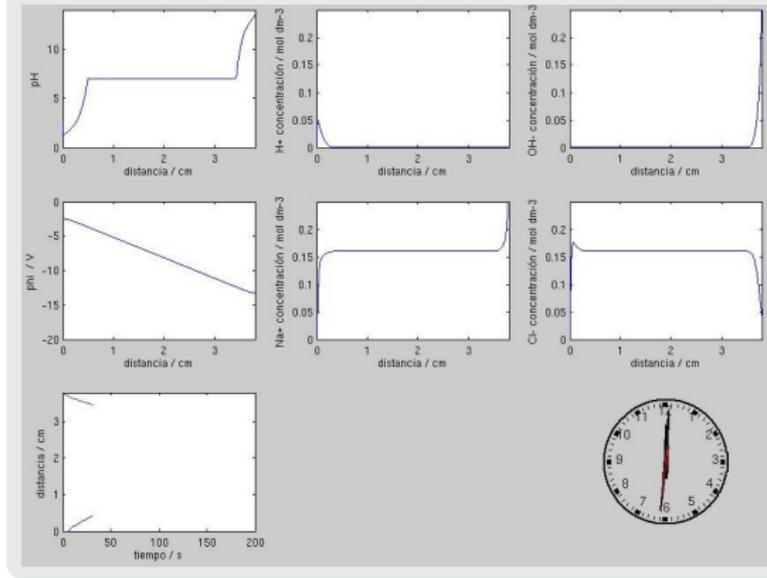


Tiempo colisión de frentes



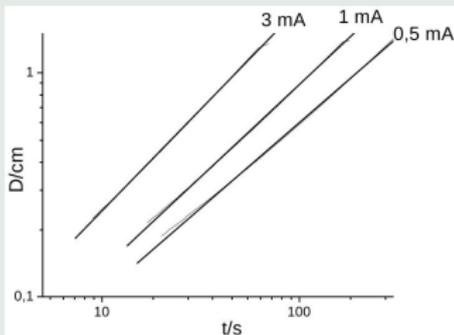
# Visualización resultados *in silico*

Corriente: 1mA - Distancia entre electrodos: 3.8 cm  
Duración: 3 min 20s

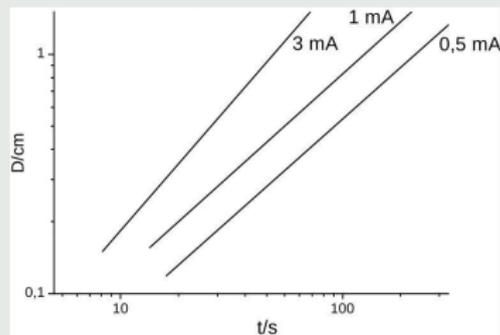


# Frentes de pH gobernados por la migración

Linealización del frente de avance de pH *in silico*  
(escala log-log)

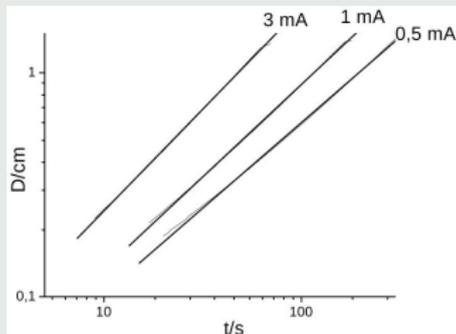


Linealización del frente de avance de pH *in vitro*  
(escala log-log)

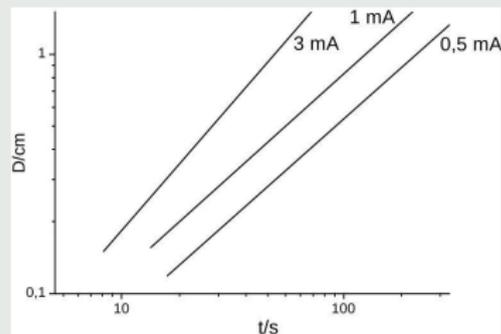


# Frentes de pH gobernados por la migración

Linealización del frente de avance de pH *in silico*  
 (escala log-log)



Linealización del frente de avance de pH *in vitro*  
 (escala log-log)



Pendientes estimadas *in silico*

I (mA)	Pendiente estimada (cm/s)	IC 95 % inferior	IC 95 % superior
0.5	0.764	0.763	0.765
1	0.825	0.823	0.827
3	0.907	0.904	0.910

Pendientes estimadas *in vitro*

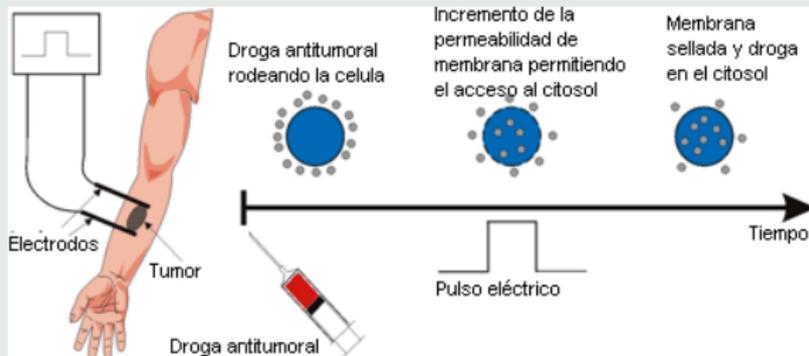
I (mA)	Pendiente estimada (cm/s)	IC 95 % inferior	IC 95 % superior
0.5	0.825	0.823	0.827
1	0.835	0.832	0.838
3	1.069	1.064	1.074

# Conclusiones Parciales

- Se desarrolló un nuevo modelo *in silico* para el EChT
- Se pudo observar la existencia de frentes de pH y realizar el seguimiento de los mismos
- Existe una buena concordancia cualitativa y cuantitativa entre el modelo *in silico* y el modelo experimental
- El aumento de la corriente suministrada, disminuye el tiempo de colisión de los frentes de pH, sin embargo, la ubicación espacial casi no se ve alterada
- El modelo obtenido es un aporte importante para el estudio de la terapia debido a que puede predecir los frentes de pH y por consiguiente el área de destrucción del tumor

# Introducción

## Electroporación Reversible (ECT)



## Protocolo de aplicación de una terapia típica de ECT

Tren de 8 pulsos de onda cuadrada de  $100 \mu\text{seg}$  y aproximadamente  $1000 \text{ V/cm}$  aplicados a  $1 \text{ Hz}$  (un pulso por segundo)

# Modelo *in silico*

*ON Time*  
 (duración aprox. 100  $\mu$ s)



*OFF Time*  
 (duración aprox. 1 s)

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \underbrace{-D_i \nabla^2 C_i}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\frac{z_i}{|z_j|} u_j \nabla(C_i \nabla \phi)}_{\text{Migración}} + \underbrace{R_i}_{\text{Reacción}}$$

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \underbrace{-D_i \nabla^2 C_i}_{\text{Difusión}} + \underbrace{R_i}_{\text{Reacción}}$$

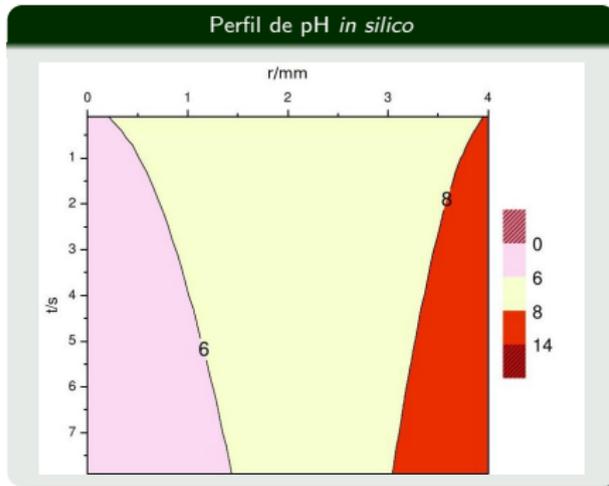
## Discretización

Se utilizó el método de diferencias finitas. Malla equiespaciada de 800 nodos.  
 $\Delta t = 1 \cdot 10^{-12}$ s (submodelo *ON Time*) ,  $\Delta t = 1 \cdot 10^{-5}$ s (submodelo *OFF Time*)

Turjanski et al. *The Role of pH Fronts in Reversible Electroporation*. PLoS ONE, 2011. En prensa.

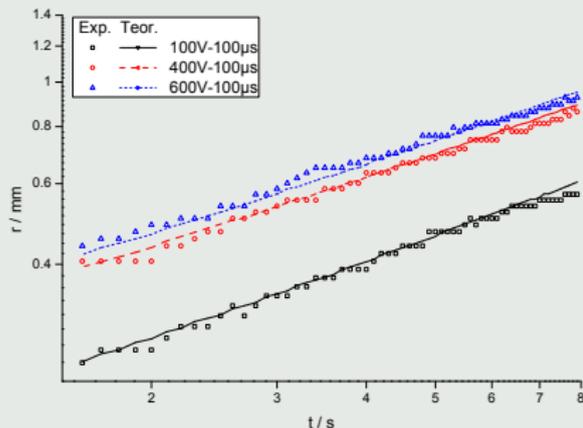


# Frente ácido mas rápido que el básico



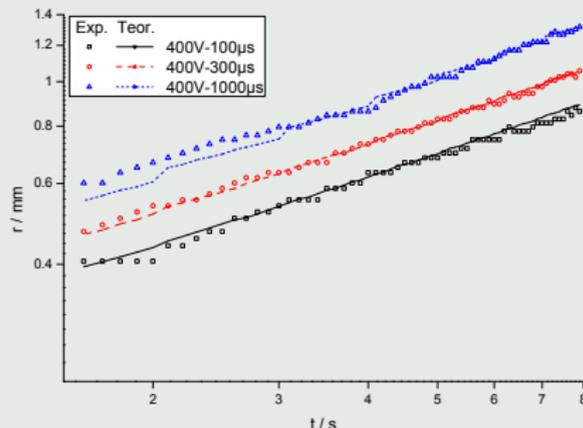
# Frentes de pH gobernados por la difusión

Linealización frente avance de pH (log-log)  
 Ánodo



V	Pendiente estimada (cm/s)	std. error
100	0.557	0.006
400	0.508	0.005
600	0.477	0.005

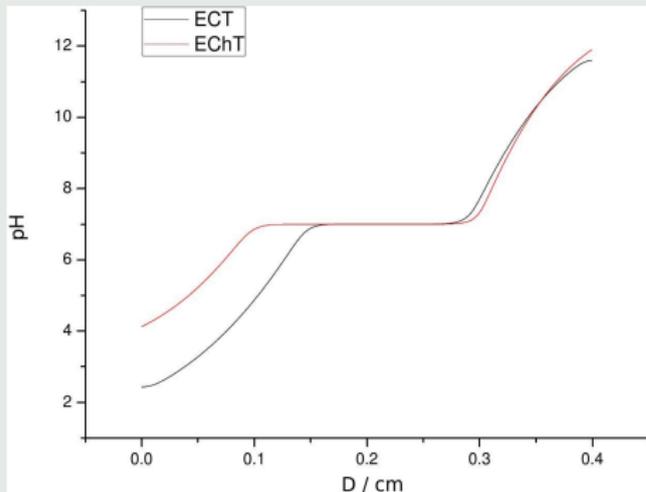
Linealización frente avance de pH (log-log)  
 Ánodo



$\mu\text{s}$	Pendiente estimada (cm/s)	std. error
100	0.508	0.005
300	0.498	0.004
1000	0.496	0.007

# Mayor acidificación en la ECT que en el EChT

Distribución espacial de pH - *in silico*  
(misma dosis de corriente eléctrica)



- **Observación**

Mayor acidificación en la ECT que en la EChT

- **¿Por qué?**

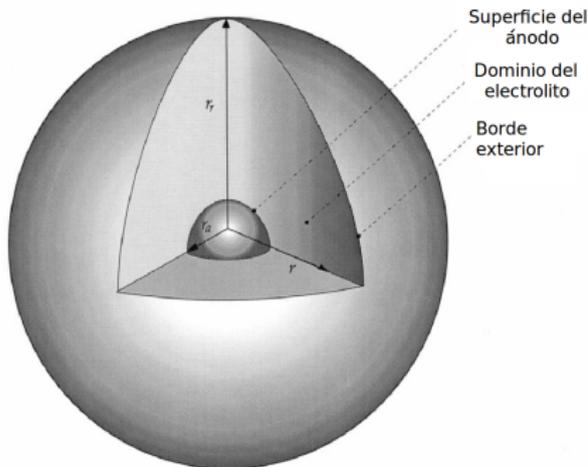
La cantidad de corriente durante el pulso es 4 órdenes de magnitud mayor que en la EChT. Esto implica una mayor cantidad de reacciones de manera local e instantánea y como consecuencia una generación mayor de protones.

- **Relevancia**

Permite pensar que se podría disminuir la acidificación “acercando” el tratamiento a la EChT. Es decir, disminuyendo la amplitud y el número de pulsos, y aumentando al máximo posible la duración del pulso.

## Modelo radial esférico *in silico*

### Geometría del modelo



- Sólo se puede representar un electrodo (debido a la simetría)
- Se eligió representar el ánodo
- Se conserva el esquema *ON Time/OFF Time*

### Discretización

Se utilizó el método de diferencias finitas. Malla equiespaciada de 7600 nodos.  
 $\Delta t = 1 \cdot 10^{-12} \text{s}$  (submodelo *ON Time*) ,  $\Delta t = 1 \cdot 10^{-5} \text{s}$  (submodelo *OFF Time*)



# Conclusiones Parciales

- Se desarrolló un nuevo modelo *in silico* de la ECT
- Se pudo observar la existencia de frentes de pH **no deseados** y realizar el seguimiento de los mismos
- Existe una buena concordancia cualitativa y cuantitativa entre el modelo *in silico* y el experimental
- Una comparación entre los modelos *in silico* de la ECT y el EChT permitió extraer información de cómo optimizar el tratamiento de electroporación reversible

## Conclusiones Generales

- Se desarrollaron modelos *in silico* del EChT y de la ECT que presentan una buena concordancia cualitativa y cuantitativa con sus respectivos modelos experimentales
- Todos estos modelos permiten el seguimiento de los frentes de pH producidos por ambas terapias
- La comparación entre ambos modelos *in silico* permite pensar una posible optimización de la terapia de ECT

## Algunos trabajos a futuro

- Construir, para el cátodo, un modelo *in silico* análogo al radial esférico presentado para la ECT y realizar su validación con un modelo experimental
- Extender los modelos unidimensionales a geometrías bi y tridimensionales
- Agregar otras especies a los modelos que describan de forma más realista el tejido a tratar, por ejemplo, aquellas que actúan como buffer
- Extender el estudio a otras terapias, como la Electroporación Irreversible y la Supraporación, entre otras.



