

Progetto BRMCM: Bone remodelling on meshless cell method

Punto al 29-6-2010

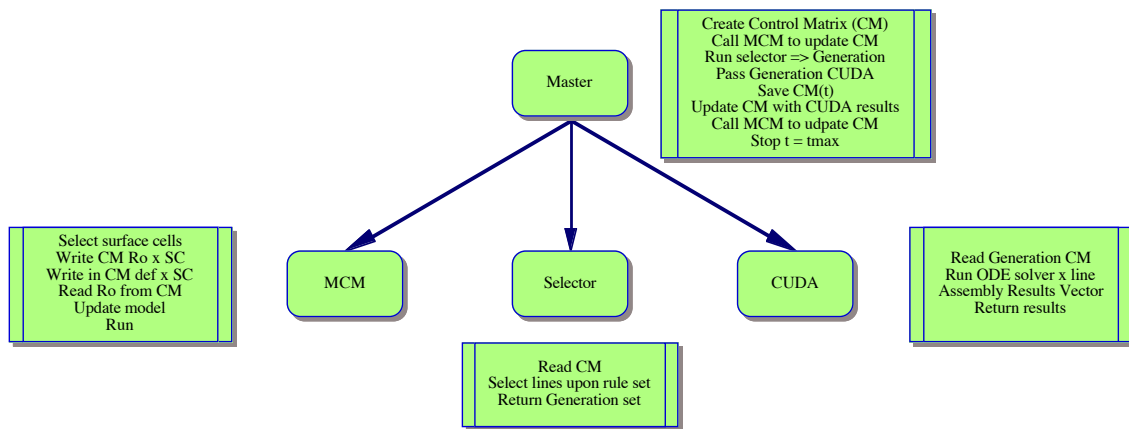
In via preliminare IOR ha proposto a UNICAM due progetti collegati e complementari:

- lo sviluppo di un solutore altamente parallelo per problemi ODE associati ad un problema PDE, con particolare riferimento alla simulazione multiscala tessuto-BMU (Bone Multicellular Unit) del processo di rimodellamento osseo
- lo sviluppo di un simulatore ad agenti di singola BMU, dove ogni cellula è modellata come una agente autonomo

Sulla base di questi suggerimenti, che sono stati formulati nel documento allegato, UNICAM ha condotto una esplorazione preliminare, che ha portato alla conferma che:

- E' possibile utilizzare sistemi GPU o GPGPU con un'architettura di calcolo parallelo CUDA per lanciare in parallelo oltre un milione di soluzioni ODE distinte. Al momento, il problema di test proposto da IOR, che prevede un singolo passo di tempo, gira in secondi. Anche immaginando un solutore ODE completo con 50-100 passi di tempo, il tempo di soluzione, per il sistema di problemi ODE associato potrebbe essere dell'ordine dei minuti.
- Esistono varie tecnologie ad agenti (o simili) che consentono in linea di principio di implementare il simulatore di BMU descritto.

Sulla base di questi risultati si è discussa la possibile architettura per il solutore ODE/PDE, denominato BRMCM:



Essenzialmente un programma master crea la struttura dati comune (la cui forma e organizzazione ottimale deve essere definita, invoca il solutore PDE (MCM) che fornisce la lista delle celle di superficie, e per ciascuna di esse il valore dei parametri da passare al modello ODE accoppiato. A questo punto il master invoca la sub-routine di selezione, che sulla base di set di regole, sceglie quali celle devono entrare nella generazione che entrerà successivo ciclo di rimodellamento. Il master passa la sottostruttura dati relativa a questa generazione al codice CUDA, che esegue per ogni cella nella generazione la soluzione ODE e ritorna al master i nuovi valori di densità al tempo $T+dT$. Sulla base di questa architettura di tentativo, IOR e UNICAM hanno concordato le seguenti azioni:

- IOR & UNICAM: Configurare HW & SW a Bologna e Camerino. IOR deve dotarsi di una macchina CUDA dove UNICAM possa replicare la parte ODE, e UNICAM deve rendere disponibile una macchina con almeno 8 vie e 32 Gb di ram sotto Linux, in cui IOR possa replicare la parte PDE.

- UNICAM: Codice master che crea struttura dati e chiama MCM Selector e CUDA. In particolare bisogna scegliere la giusta struttura dati per un calcolo distribuito in cui almeno in linea di principio Master, MCM, Selector e CUDA potrebbero girare su macchine diverse. In linea di principio, concettualmente possiamo immaginare questa come una struttura dati globale, che ogni sotto programma può leggere e scrivere, almeno per la sua parte di interesse. In pratica potrebbe essere più efficiente che ogni sotto programma mantenga una struttura dati locali per la sua parte di dati, e il master si assicuri che queste siano tra loro sincronizzate.
- IOR: Scrivere routine selezione celle superficie. Concettualmente condurre un'analisi sui valori delle celle in modo da identificare quelle che giacciono al confine tra osso e "non-osso". Questa lista cambia ad ogni ciclo di rimodellamento.
- UNICAM: Codice modulo Selector per selezione celle attive secondo set di regole. Qui ci sono due problemi, ciascuno che potrebbe diventare un argomento di ricerca per conto suo.
 - o IOR: In teoria esiste un passo di tempo, tipico del problema ODE (dell'ordine del giorno) su cui i due modelli (ODE e PDE) dovrebbero essere accoppiati, quindi idealmente ogni giorno di simulazione dovremmo far girare una soluzione PDE (5 anni sarebbero oltre 1500 soluzioni). Per adesso la soluzione (cruda) è di considerare una costante di tempo di accoppiamento di 200 giorni. Una soluzione migliore è quella usata da Ton vander Bogert che usa il metodo Lazy Learning per disaccoppiare il PDE ed il ODE, in modo che ciascuno giri con le "sue" costanti di tempo.
 - o UNICAM: Il secondo problema è quello di gestire efficientemente set di regole molto complesse. UNICAM ha usato Alloy, un linguaggio inferenziale per logiche del primo ordine per questo tipo problemi. Se le regole di selezione sono sempre del prim'ordine, si potrebbe pensare di usare un motore inferenziale in grado di riconoscere rapidamente il sottoinsieme di celle che soddisfa il complesso set di regole. Un'altra strada, che consentirebbe di usare anche regole semi-quantitative e parzialmente contraddittorie e quella di usare la logica fuzzy.
- UNICAM: Porta solutore ODE generico su CUDA. Ho già contattato Hunter per vedere se ci danno la loro libreria. Intanto UNICAM verifica che un loro collega abbia già fatto un porting per un Runge Kutta.
- IOR: Definire problema di prova, con identificazione parametri, e esperimento di validazione. A questo scopo credo sia necessario affiancare a Martino, che lavorerà sulla simulazione PDE a livello di tessuto, una persona dedicata a questo scopo, da selezionare e formare.

Questo piano di azione dovrà essere discusso nei dettagli dai due gruppi al più presto. Nel quadro di questa collaborazione, fino a quando non avremo finanziamenti dedicati, è possibile che IOR supporti una piccola parte dei costi sostenuti da UNICAM con un contributo ad una borsa/assegno. Emanuela e Marco esploreranno questa idea alla luce delle rispettive burocrazie.

Modello BMU

UNICAM ha condotto una serie di prove sulle varie tecnologie che potrebbero essere utilizzate per risolvere il problema proposto, dove ogni cellula viene modellata come un agente autonomo. Queste prove preliminari su cui è stata prodotta una relazione tecnica, suggeriscono che l'idea è fattibile. Si tratta comunque di investire una quantità significativa di lavoro da entrambi i lati della collaborazione. Al momento sul lato IOR non ci pare possibile collocare più di una persona, che almeno per un po' sarà full-time sull'altro problema. Quindi abbiamo proposto che questa linea di ricerca si metta in serie alla prima, e ripresa quando la prima sarà a buon punto.

Allegato A: proposta iniziale di progetto

Ipotesi #1: simulazione del rimodellamento osseo mediante agenti (rate equation model)

Lo scheletro è soggetto continuamente a forze esterne ed interne (trasmesse da muscoli, legamenti e articolazioni) la cui intensità dipende dal movimento che stiamo compiendo, e tanti altri fattori. Queste forze deformano il tessuto osseo, e questa deformazione è necessaria al metabolismo di questo tessuto: se siamo immobili a letto o in assenza di gravità, il nostro scheletro inizia a perdere massa ossea mineralizzata, e solo quando riprendiamo a sollecitare lo scheletro, questa massa lentamente si riforma. Inoltre, esistono evidenze di rimodellamento osseo positivo anche negli adulti, che si ritiene sia anch'esso modulato dalle condizioni biomeccaniche: se sottoponiamo lo scheletro a sollecitazioni strenue o comunque superiori all'usuale, il nostro scheletro cerca di adattarsi rinforzando ed addensando le ossa interessate. Il ciclo di rimodellamento avviene in tempi dell'ordine delle settimane; è chiaro quindi che il rimodellamento è modulato non tanto dalle condizioni istantanee di sollecitazione ma piuttosto dalla storia di carico sostenuta in un arco di tempo; questo problema riguarda però la scala dimensionale organismo-organo, e non viene qui discussa. Qui assumeremo che ad un tempo t il tessuto osseo sia soggetto ad un campo tensoriale determinato dai modelli organismo-organo e organo-tessuto, e che tale campo moduli il processo di rimodellamento osseo. Per lo stesso motivo ipotizzeremo anche che mentre il processo di rimodellamento osseo si svolge, le condizioni al contorno imposte dal modello organo-tessuto non cambino. Le precise costanti di tempo dei vari processi andranno determinate come parte dello studio; Si può anticipare che la periodicità caratteristica delle storie di carico è il giorno, quindi possiamo immaginare che il passo base di tempo sia questo. Una volta attivato il rimodellamento osseo dura nell'ordine delle settimane, anche se poi esiste una fase di mineralizzazione del tessuto neoformato che può durare anche dei mesi.

Il nostro Meshless Cells Method (MCM) se applicato a livello di tessuto opera su lattici 3D con celle di 20-100 microns, su cui calcola il campo tensoriale delle deformazioni meccaniche che le forze agenti inducono nel tessuto.

Il lattice rappresenta il tessuto associando ad ogni nodo uno scalare che rappresenta la densità del tessuto. Il tessuto osseo è distinto dai tessuti molli/liquidi attraverso una soglia del valore di densità, sotto la quale si presume che il tessuto non sia più mineralizzato.

Tipicamente una cella ha otto nodi, ciascuno con un valore di densità. Se la cella è sulla superficie del tessuto osseo, almeno un nodo avrà densità sotto la soglia; assumendo un andamento trilineare dei gradienti di densità dentro la cella, possiamo calcolare la faccetta triangolare o quadrangolare che separa in quel volumetto il tessuto osseo dal tessuto non osseo.

Si propone di scrivere un agente di cui viene eseguita una istanza per ogni cella di superficie. Questo perché il rimodellamento osseo avviene solo sulla superficie libera della matrice extracellulare (tessuto osseo). In realtà come vedremo il modello cellulare esegue su un dominio spaziale che comprende una porzione di matrice extracellulare, ed una porzione di tessuto non mineralizzato circostante.

L'agente prende in input:

- i valori di densità ed il tensore delle deformazione agli otto vertici di cella
- Tassi sistemici di replicazione, attività, e apoptosi per Osteoblasti (Ob) e Osteoclasti (Oc)

L'agente contiene:

- un modello matematico che predice, sulla base dei parametri di densità la posizione spaziale, orientazione, e area, della superficie ossea entro la cella;

- un modello matematico che predice, sulla base dei tensori di deformazione, il segnale meccanico biologico di modulazione dell'attività osteoclastica e osteoblastica
- un modello matematico che sulla base di questi risultati e dei parametri di input calcola di quanto si è spostata, parallela a se stessa, in positivo o in negativo, la superficie ossea durante il ciclo di rimodellamento, ed i nuovi otto valori di densità che derivano da questo spostamento sempre assumendo gradienti di densità trilineari.

La modifica dei valori di densità della cella fa ripartire il calcolo a livello di tessuto, perché le deformazioni dipendono dalla densità in ogni punto. Si crea quindi uno schema iterativo di accoppiamento del modello di tessuto con quelli di rimodellamento.

In un modello di tessuto ad alta risoluzione ci sono 10^7 - 10^8 celle, di cui 10^5 - 10^6 sono di superficie; Se però si assume che il rimodellamento si attiva nella cella solo se le deformazioni sono al di fuori di un intervallo di omeostasi (lazy zone), allora il numero di agenti che deve essere eseguito per ogni passo di calcolo è considerabilmente inferiore. Il calcolo può essere però eseguito o su un architettura CUDA (GPU, o GPGPU), o su sistema HPC a 5000 core presso CINECA, dove esegue già il modello MCM. Il fatto che tutte le celle eseguano lo stesso algoritmo, ma con risultati diversi, e il fatto che l'esecuzione del modello di ogni cella dipende solo dai valori iniziali (non esiste comunicazione tra celle, se non attraverso il master (modello di tessuto), rende questo calcolo adatto sia all'architettura CUDA che a quelle a cluster.

Se non si mettono dei controlli, al tempo $t=1$ tutte le celle di superficie in rimodellamento si attiverebbero simultaneamente, creando una condizione non fisiologica. Per evitare questo, si propone di creare una lista di attivazione secondo un criterio predefinito (randomizzato, o basato sull'intensità dello stimolo), e di introdurre una soglia per cui ad ogni unità di tempo solo k agenti possono essere posti in esecuzione. Un approccio più sofisticato determina la soglia k spazialmente, e quindi il limite si applica per le celle che stanno entro una data regione (tenendo così conto dei limiti del sistema di trasporto vascolare).

Da un punto di vista generale l'algoritmo funzionerebbe così:

- il modello organismo-organo determina le sollecitazioni per vari tipi di attività e la frequenza media giornaliera di ciascuna, fornendo uno spettro probabilistico di carico
- da questo il modello organo-tessuto determina lo spettro probabilistico di deformazione nel continuo
- da questo il modello tessuto-bmu determina l'amplificazione dovuta alla micro morfologia tissutale, e calcola per ogni punto della matrice extracellulare il determinante integrale dello spettro probabilistico di deformazione (ad esempio un parametro integrale di danno della matrice)
- questo parametro viene preso come stimolo per guidare il modello bmu-cella descritto qui sopra, che modifica nelle celle di superficie la posizione della faccetta di separazione tra mineralizzato e non.
- Da questo spostamento della faccetta ricalcoliamo i valori densità agli otto nodi (eventualmente tenendo conto che il tessuto neoformato si mineralizza lentamente, quindi la densità ritorna con una progressione nel tempo)
- Facciamo rigirare il modello tessuto-bmu in modo da capire come questi cambi di densità abbiano influenzato il campo delle deformazioni. Il vantaggio del metodo MCM qui è che non necessita del concetto esplicito di boundary, e quindi possiamo gestire spostamenti del boundary senza fare degli update topologici, il lattice di calcolo è sempre quello.

Ipotesi #2: simulazione del rimodellamento osseo mediante modello della BMU

Il processo di rimodellamento osseo avviene in un comparto spaziale denominato Bone Multicellular Unit (BMU)¹.

Questo comparto può essere schematicamente rappresentato da due parti, separate da un piano che taglia in due la BMU, che assumeremo rettangolare. Per comodità di illustrazione assumiamo che il piano si parallelo a due delle facce.

La porzione da una parte del piano è la matrice extracellulare mineralizzata. Questa può essere rappresentata con un lattice regolare, ai cui nodi collochiamo gli osteociti (Oy). Ogni Oy è collegato ai suoi sei primi vicini con cui scambia n messaggeri biochimici. Questi segnali sono modulati dal campo tensoriale di deformazione del tessuto, che otteniamo dal modello di continuo definito alla scala dimensionale soprastante. Il modello della parte solida del comparto è un semplice modello di trasporto di questi messaggeri stimolati dal campo tensoriale.

I nodi che stanno sul piano di separazione sono speciali; il numero di messaggi biochimici che arriva a loro sono rilasciati nella seconda parte del comparto, che è quella fluida. In questo sotto-comparto stanno svariate cellule: osteoblasti (Ob), osteoclasti (Oc), e i loro precursori (Pb e Pc). Inoltre possono essere inserite anche cellule macrofaghe, ecc. I messaggeri biochimici possono essere rilasciati dai Oy sulla superficie, e dalle cellule nella sezione fluida.

Questi messaggeri sono spesso trasportati da vescicole, e quindi potrebbero anch'essi essere trattati con agenti discreti. Altrimenti si può considerarli come un campo multi-scalare sovrapposto alla sezione fluida, dove ogni scalare rappresenta la concentrazione in quel punto al tempo t , di quel dato messaggero. Tutte le cellule sono sia pozzi che sorgenti per questo campo, assorbendo o rilasciando i vari messaggeri.

Credo sia comunque opportuno in entrambi i casi, dato che non si sa quasi nulla sulle quantità di messaggeri che vengono assorbite o rilasciate ad ogni evento cellulare, immaginare questi come dei quanti finiti, quindi con una scala discreta.

A questo punto si devono scrivere delle leggi che regolano il rapporto tra campo tensoriale e messaggeri secreti da ogni Oy, e quelle che regolano il comportamento delle cellule nella sezione fluida in termini di messaggeri, di nascita, attivazione, replicazione, e apoptosi (morte), nonché di loro motilità. Queste leggi tipicamente implicano relazione di tipo spaziale tra cellule, la superficie di separazione solido-fluido, e messaggeri.

I meccanismi di rimodellamento sono essenzialmente due:

- Rimodellamento negativo: in assenza di campo tensoriale, o di sua insufficiente intensità, gli Oy cominciano a soffrire e mandano sulla superficie dei messaggeri relativi. Questi attirano Pc e Pb nella sezione fluida; i Pb emettono dei messaggeri che fanno trasformare k cellule Pc in una cellula Oc, dove $k = 10-20$. Ovviamente la coalescenza cellulare avviene dove ci sono 10-20 cellule Pc vicine tra loro. Gli Oc sono attratti sulla superficie, e quando la toccano diventano attivi, trasformando fase solida in fase liquida, spostando quindi il piano di separazione verso la fase solida. Una serie di Oy vengono così distrutti, i segnali di sofferenza calano, e si torna in omeostasi.
- Rimodellamento nullo o positivo: Il meccanismo è lo stesso ma in questo caso il campo tensoriale è intenso. Oy mandano fuori lo stesso tipo di segnale di sofferenza, attivando il riassorbimento, ma anche un altro segnale di differenziazione delle cellule Pb in cellule Ob, che quando gli Oc hanno finito di mangiare la fase solida e muoiono, sono attirati sul piano di separazione, e cominciano a secernere fase solida. A secondo dello stimolo possono

¹ <http://courses.washington.edu/bonephys/physremod.html>

secernere la stessa quantità che e' stata rimossa, quindi alla fine non è cambiato nulla, oppure di più nel qual caso la fase solida alla fine si è espansa a spese della fase liquida.

Una volta realizzato questo simulatore di BMU dovrebbe essere fatto girare in migliaia di istanze, una per ogni cubetto BMU per cui riusciamo a calcolare il campo di deformazioni nella scala soprastante. Ogni agente BMU, alla fine di ogni ciclo di rimodellamento, modificherebbe la densità minerale del modello di tessuto, agli 8 nodi che lo limitano. Questo creerebbe l'accoppiamento tra il modello cellulare, con un agente per ogni BMU che contiene n agenti, uno per ogni cellula o messaggero.

L'accoppiamento tra il modello tessuto-bmu, ed il presente modello bmu-cella sarebbe di tipo *loose*. Data la drastica differenza di scala temporale (giorno contro mesi) si può ipotizzare che le condizioni al contorno non cambino nel periodo di simulazione del presente modello, ma neanche il quello del modello soprastante.

In realtà per molto tempo il simulatore di BMU sarebbe usato da solo, per capire come si deve configurare, quali parametri serve misurare, e quali leggi di interazione tra gli agenti è in grado di riprodurre le osservazione biologiche. In particolare si può usare il simulatore di BMU per identificare i parametri dei rate equation model dell'ipotesi #1.

Una volta che le cose saranno definite, dato che la maggior parte dei parametri sono definiti a livello sistemico, quindi hanno lo stesso valore per tutte le BMU, credo sarebbe possibile precalcolare tutte le possibili simulazioni di BMU parametrizzando la posizione del piano di separazione nel comparto, ed i valori del campo di deformazione agli otto vertici del comparto.