

**LOS EFECTOS DE AGENTES ADYUVANTES
ANTI-MIGRATORIOS Y DE SUPRESORES DE SENSORES DE
NUTRIENTES EN UN MODELO MESOSCOPICO PARA EL
CRECIMIENTO DE TUMORES CANCEROSOS**

Por

Joel D. Jiménez Gracia

Tesis sometida en cumplimiento parcial de los requerimientos para el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

en

FÍSICA TEÓRICA

UNIVERSIDAD DE PUERTO RICO
RECINTO UNIVERSITARIO DE MAYAGÜEZ

2012

Aprobada por:

Félix Fernández, PhD
Miembro, Comité Graduado

Fecha

Esoy Velázquez, PhD
Miembro, Comité Graduado

Fecha

Rafael Ramos, PhD
Presidente, Comité Graduado

Fecha

Mauricio Cabrera, PhD
Representante de Estudios Graduados

Fecha

Dorial Castellanos, PhD
Director del Departamento

Fecha

Tesis Presentada a Escuela Graduada
de la Universidad de Puerto Rico como requisito parcial de los
Requerimientos para el grado de Maestría en Ciencias

**LOS EFECTOS DE AGENTES ADYUVANTES
ANTI-MIGRATORIOS Y DE SUPRESORES DE SENSORES DE
NUTRIENTES EN UN MODELO MESOSCOPICO PARA EL
CRECIMIENTO DE TUMORES CANCEROSOS**

Por

Joel D. Jiménez Gracia

2012

Consejero: Rafael Ramos

Departamento: Departamento de Física

Resumen

En este trabajo se implemento un modelo matemático del crecimiento de tumores cancerosos por competencia de nutrientes propuesto por Scalerandi. Se estudió cómo variaciones en los parámetros afectaban la predicción la morfología y el crecimiento del tumor. Se concentró el estudio en los parámetros de migración y se encontró que éstos no afectaban considerablemente la morfología del tumor pero sí la densidad de la población de células cancerosas y el tiempo que este tomaba en alcanzar la metástasis. En el modelo se incluyó la simulación de un inhibidor de migración que entra al tejido a través de un capilar y se difunde a través del tejido por difusión simple. Dependiendo de la concentración del inhibidor en el tejido el umbral de migración P_D y la tasa de difusion de migración de las celulas cancerosas $\tilde{\alpha}$ se van a reducir. Se propusieron funciones de reducción para estos parámetros y se estudiaron como éstas cambiaban las características de crecimiento del tumor. Finalmente se encontró una función de reducción Gaussiana utilizando resultados de reducción de movilidad por un inhibidor de furina encontrados por Coppola. Con esta función se simuló para distintas concentraciones del inhibidor en la vena y se calculó como se reducía la invasión de las células cancerosas. Ésto se comparó con los resultados obtenidos por Coppola para verificar la efectividad del modelo.

Abstract

In this work a mathematical model of the growth of tumors due to nutrient competition proposed by Scalerandi was implemented. A study in how variations in the parameters affected the morphology and the growth of the tumor was done. The study concentrated in the migration parameters, it was found that these parameters did not affect considerably the morphology of the tumor but did have an effect on the cancer cell population density and the time that the tumor it takes the tumor to start metastasis. An inhibitor of migration was included in the model, this inhibitor access the tissue through the vein and diffuse by simple diffusion. This inhibitor varies threshold of migration P_D and diffusion of cancer cells $\tilde{\alpha}$ depending on the concentration. Functions of reduction of these parameters were proposed and studies on how they affect the characteristics of the tumor were done. Finally a Gaussian reduction function was found using results from Coppola on the reduction of mobility of cancers cells due to the presence of a furin inhibitor. With this function a simulation for different concentrations of the inhibitor in the vein was done and calculations on how this function reduced the invasion percent were done. This result was compared with the ones obtained by Coppola to find how effective this model is.

Copyright © 2012

por

Joel D. Jiménez Gracia

Dedicado a mi hijo Mateo Alejandro Jiménez Mendoza

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecerle a mis padres Judith Gracia y Edgardo Jiménez por el apoyo que me han dado durante toda mi vida. A mis hermanos Edgardo Jesús Jiménez y Tania Jiménez por estar siempre junto a mí en los momentos buenos y malos. A Emmanuel Gracia por ser más que un primo, ser un mejor amigo y un hermano. A mi tío Adolfo Gracia por los buenos consejos, el apoyo y la ayuda que me ha brindado durante toda mi carrera. Y al resto de mi familia por los buenos momentos que me han hecho pasar.

Quiero agradecerles a los amigos que he conocido durante mi carrera universitaria. Personas como Joel Rivera que me ayudó y me motivó a comenzar mis estudios en Mayagüez, a Carlos Anselmi un gran amigo y todo un personaje, a Emma Hidalgo quien me motivó a hacer la maestría y que me apoyó de todas las formas existentes, a Luis Rivera por los momentos jocosos que hemos pasado, José Rivera por siempre estar disponible cuando uno necesitaba ayuda, José Alberto Hernández por los momentos buenos y los difíciles que pasamos, Iveth Mendoza que fue una gran amiga y pareja por siempre estar ahí para escucharme y por ser la madre de mi hijo, Álvaro Bernal por las conversaciones tan interesantes y a Henry Holguín que siempre ha seguido cerca cuando ya todos han seguido su camino.

Quiero agradecerles a los profesores que me guiaron durante mi carrera universitaria. A Carlos Pabón por darme la motivación a seguir mis estudios cuando parecía todo perdido, a Patrick Rapp por darme la oportunidad de trabajar en mi

primera investigación, a José López por ayudarme dándome la oportunidad de trabajar en AFAMAC, a Pablo Marrero por enseñarme a cómo manejar un grupo de estudiantes, Waleska Cruz por su simpatía y alegría y a Rafael Ramos mi director de tesis por darme la oportunidad de trabajar con él, por su ayuda, por compartir su conocimiento, su paciencia y sobre todo por sus graciosos sarcasmos cuando me desaparecía.

Índice general

	<u>pagina</u>
RESUMEN EN ESPAÑOL	II
AGRADECIMIENTOS	VII
Índice de cuadros	XI
Índice de figuras	XII
LISTA DE ABREVIATURAS	XIX
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Neoplasma Maligno	1
1.1.1. Estadísticas del Neoplasma Maligno	1
1.1.2. Las Características del Neoplasma Maligno	5
1.1.3. Ciclo Celular	6
1.1.4. Propiedades de las células cancerosas: Funciones celulares reguladas inapropiadamente	8
2. MODELOS MATEMÁTICOS PREVIAMENTE PROPUESTOS DEL CRECIMIENTO DE TUMORES CANCEROSOS	15
2.1. Primeros pasos en la creación de un modelo para el crecimiento de tumores cancerosos.	15
2.2. Modelos Recientes	20
3. MODELO MATEMÁTICO DEL CRECIMIENTO DE TUMORES CAN- CEROSOS.	22
3.1. El Modelo	22
4. RESULTADOS y ANÁLISIS PARA EL CÓDIGO ORIGINAL	33
4.1. Estudio del crecimiento de los tumores cancerosos sin inhibidores	33
4.1.1. Estudio del caso ideal sin inhibidores	36
4.1.2. Estudio de cómo los parámetros afectan la morfología y el crecimiento del tumor	42
5. ANÁLISIS DE LAS FUNCIONES DE REDUCCIÓN DE LOS PARA- METROS DE MIGRACIÓN	57
5.1. Funciones de reducción de los parámetros $\tilde{\alpha}$ y P_D	57

5.2.	Análisis de la Función de Reducción Sinusoidal	61
5.3.	Análisis de la función de reducción lineal	67
5.4.	Análisis de la Función de Reducción Gaussiana	70
5.5.	Comparación de Effectividad de las Funciones de Reducción	81
6.	ANÁLISIS DE LA COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN DE REDUC- CIÓN GAUSSIANA CON RESULTADOS DEL INHIBIDOR DE FU- RINA, B3	86
6.1.	La Proproteína Furina	86
6.2.	Experimento del inhibidor de Furina, B3	87
6.3.	Análisis de la Función de Reducción de Movilidad Gaussiana en comparación con Datos Experimentales	88
7.	CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS	95

Índice de cuadros

<u>Tabla</u>		<u>pagina</u>
1-1.	Propiedades de cánceres humanos. Tabla obtenida de “Molecular Biology of Human Cancer an Advance Student Textbook” por Wolfgang Schulz, página 12.	9
4-1.	Lista de los parámetros usados para la simulación del crecimiento de un tumor canceroso para verificar el funcionamiento óptimo del código. Tabla obtenida de Simulación por Computadora del Crecimiento de Tumores Cancerosos Tratados con Inmunoterapia por G. Rivera [1].	36

Índice de figuras

<u>Figura</u>		<u>pagina</u>
1-1.	Porcentaje de Muertes en los Estados Unidos en el 2007 por causa de Muerte. Datos obtenidos del “National Vital Statistics Report by The Division of Vital Statistics” pagina 5[4]	2
1-2.	Porcentaje de muertes en los Estados Unidos en el 2007 por tipo de Cáncer. Datos obtenidos del “National Vital Statistics Report by The Division of Vital Statistics” paginas 32-33	3
1-3.	Etapas en la Epidemia Mundial del Tabaco. Figura obtenida de “Global Cancer Facts & Figures 2007 by The American Cancer Society” pagina 30	3
1-4.	Principales causas de muerte en el mundo y en paises en desarrollo y desarrollados. Figura obtenida de “Global Cancer Facts & Figures 2007 by The American Cancer Society” pagina 1	4
1-5.	Expectativa de Vida por Region. Figura obtenida de ‘Life expectancy below 40 for some African countries, global population growth rates slow’por Rhett A. Butler en mongabay.com	5
1-6.	Mortalidad de cánceres de algunos cánceres por órgano y en diferentes regiones del mundo. Figura obtenida de “Molecular Biology of Human Cancers An Advanced Student’s Textbook” por Wolfgang A. Schulz en la página 3 [5]	6
1-7.	Ciclo Celular. Figura obtenida de “Physiology or Medicine for 2001 - Press Release” en Nobelprize.org	7
1-8.	Evolución de las células Neoplásticas. Figura obtenida de “Cancer Medicine” por Holland y Frei pagina 26.	8

1-9. Metástasis de células neoplasias. Cuando en un tumor maligno comienza a ocurrir metástasis, sus células viajan a otras partes del cuerpo. Diferente a las células saludables, las células cancerosas pueden penetrar el tejido conectivo que separa diferentes tejidos (Primera flecha en la parte superior izquierda de la ilustración). Después de invadir tejidos adyacentes, el cáncer entra al torrente sanguíneo y a los vasos linfáticos o a cavidades del cuerpo. Cuando las células escapan del vaso a un tejido cercano pueden formar tumores secundarios lejos del tumor original. [Arte: Nicolle Rager Fuller] Figura obtenida de “When Tumor Cells Travel: What is metastasis-and what are researchers learning about it?” por Charlie Schmidt [2]	12
3-1. Esquema de Red del Tejido. Un Tejido de 1cm por un 1cm es dividido en una rejilla (100 por 100 nodos). Cada nodo representa un elemento de volumen compuesto por 10 por 10 células. Cada célula se aproxima a un diámetro de 10 micrometros y junto a los nutrientes e inhibidores forman un cuadrado de $10\mu m \times 10\mu m$	24
4-1. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros de la tabla 4.1. Izquierda arriba $t = 1000$, derecha arriba $t = 2000$, izquierda abajo $t = 4000$ y derecha abajo $t = 5000$	37
4-2. Concentración de células cancerosas por nodo. Tamaño de un tumor que aun no ha desarrollado un centro necrótico para $t = 1000$	38
4-3. Fracción de la población de células cancerosas y células muertas en el tiempo. Se hizo un ajuste de curva exponencial $a + be^{(x-c)^2/d}$ obteniendo constantes de $a = -2,0338$, $b = 3,375$, $c = 640,59$ y $d = 884,81$	39
4-4. Fracción de Poblaciones de Células Cancerosas Muertas y Sanas en el Tiempo. Izquierda arriba células cancerosas, derecha arriba células muertas y abajo células sanas.	41
4-5. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo del centro necrotico de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1. Izquierda arriba $t = 2000$, derecha arriba $t = 3000$, izquierda abajo $t = 4000$ y derecha abajo $t = 5000$	43

4-6. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar varias evoluciones de un tumor canceroso para los distintos parámetros de los umbrales, y las fracciones de células que van a cambiar por mitosis y muerte. Izquierda arriba $Q_M = 0,3$ en $t = 1000$, derecha arriba $r_M = 1$ en $t = 4000$, izquierda abajo $Q_D = 0,9$ en $t = 1000$ y derecha abajo $r_D = 1$ en $t = 1000$	45
4-7. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando γ^{as} . Izquierda arriba $\gamma^{as} = 0,3$ en $t = 9000$, derecha arriba $\gamma^{as} = 0,5$ en $t = 4000$, abajo $\gamma^{as} = 1$ en $t = 2000$	47
4-8. Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes γ^{as}	48
4-9. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando β^{as} . Izquierda arriba $\beta^{as} = 0,02$ en $t = 3000$, derecha arriba $\beta^{as} = 0,07$ en $t = 3000$, abajo $\beta^{as} = ,15$ en $t = 8000$	49
4-10. Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes β^{as}	50
4-11. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando P_0 . Izquierda arriba $P_0 = 1,5$ en $t = 2000$, derecha arriba $P_0 = 1$ en $t = 3000$, abajo $P_0 = 0,5$ en $t = 6000$	51
4-12. Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes P_0	52
4-13. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando $\tilde{\alpha}$. Izquierda arriba $\tilde{\alpha} = ,1$ en $t = 10000$, derecha arriba $\tilde{\alpha} = ,5$ en $t = 3000$, abajo $\tilde{\alpha} = 1$ en $t = 3000$	53
4-14. Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo para diferentes $\tilde{\alpha}$	54
4-15. Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando P_D . Izquierda arriba $P_D = 0,8$ en $t = 3000$, derecha arriba $P_D = 0,4$ en $t = 4000$, abajo $P_D = 0,2$ en $t = 5000$	55

4-16. Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes P_D	56
5-1. Funciones de reducción. La figura demuestra como para distintas funciones de reducción el porcentaje de los parámetros de migración se reduce. Si en un nodo existe una concentración del inhibidor igual a 1 (que la concentración en el nodo es igual a la concentración en la vena) el valor del umbral de migración de las células cancerosas se reduce a 0.	61
5-2. Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes coeficientes de difusión α_t para una función de reducción senosoidal del umbral de migración P_D debido a la concentración del inhibidor.	62
5-3. Proliferación de las células cancerosas para diferentes coeficientes de difusión del tratamiento para una función de reducción del umbral de migración P_D en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, arriba derecha $\alpha_t = 0,1$, abajo izquierda $\alpha_t = 0,5$ y abajo derecha $\alpha_t = 1$	63
5-4. Difusión del Inhibidor de la migración de las células cancerosas para diferentes difusiones del tratamiento en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, $\alpha_t = 0,1$, arriba derecha $\alpha_t = 0,25$, abajo izquierda $\alpha_t = 0,5$ y abajo derecha $\alpha_t = 1$	64
5-5. Población de las células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor para una función de reducción senosoidal de la tasa de migración $\widetilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.	65
5-6. Proliferación de las células cancerosas para diferentes concentración del inhibidor para una función de reducción senosoidal de la tasa de migración de las células cancerosas $\widetilde{\alpha}$ en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$	66
5-7. Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una reducción lineal de la tasa de migración de las células cancerosas $\widetilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.	67
5-8. Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una reducción lineal de la tasa de migración $\widetilde{\alpha}$ en un tiempo de $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$	68

5-9. Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una reducción lineal del umbral de migración de las células cancerosas P_D debido a la concentración del inhibidor.	69
5-10. Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una función de reducción lineal del umbral de migración de las células cancerosas P_D en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$	70
5-11. Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una reducción Gaussiana del umbral de migración P_D debido a la concentración del inhibidor.	71
5-12. Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una reducción Gaussiana de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$	72
5-13. Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes concentraciones en la vena del inhibidor T_0 para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración de las células cancerosas P_D debido a la concentración del inhibidor.	73
5-14. Proliferación de las células cancerosas para diferentes concentraciones del inhibidor en la vena para una reducción Gaussiana del umbral de migración P_D en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, derecha arriba $T_0 = 1$, izquierda abajo $T_0 = 2,5$, derecha abajo $T_0 = 5$	74
5-15. La fracción de células muertas versus el tiempo para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración P_D	75
5-16. Concentración de células cancerosas y muertas para diferentes concentraciones de inhibidor en la vena para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración P_D en un tiempo de $t=5000$. Izquierda arriba $T_0 = 2,5$ células cancerosas, derecha arriba $T_0 = 5$ células cancerosas, izquierda abajo $T_0 = 2,5$ células muertas y derecha abajo $T_0 = 5$ células muertas.	76
5-17. Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.	77

5-18. Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ en un tiempo de $t=5000$. Izquierda arriba sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$	78
5-19. Población de las células cancerosas versus el tiempo para la difusión del inhibidor $\alpha_t = 0,25$ para una reducción Gaussiana de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.	79
5-20. Proliferación de las células cancerosas para diferentes concentración del tratamiento en la vena para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ en un tiempo de $t=6000$. Izquierda arriba $T_0 = 5$, derecha arriba $T_0 = 10$, izquierda abajo $T_0 = 15$, derecha abajo $T_0 = 15$ en $t=7000$ cerca del tumor.	80
5-21. Población de las células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ y el umbral de migración P_D	81
5-22. Población de las células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ and $T_0 = 2,5$ para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$ y el umbral de migración P_D	82
5-23. Población de células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ para diferentes funciones de reducción de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$	83
5-24. Población de las células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ para diferentes funciones de reducción del umbral de migración P_D	84
6-1. Imagen de la estructura de la proteína conocida por Furina. Imagen obtenida de: http://en.wikipedia.org/wiki/Furin	87
6-2. Por ciento de movilidad versus concentración para un muestras sin inhibidor, con el inhibidor decRVKR-CMK y con el inhibidor B3. Figura obtenida de "A Small Molecule Furin Inhibitor Inhibits Cancer Cell Motility and Invasiveness" por Julia M. Coppola en la pagina 367	88
6-3. Por ciento de invasión versus concentración del inhibidor B3. Figura obtenida de "A Small Molecule Furin Inhibitor Inhibits Cancer Cell Motility and Invasiveness" por Julia M. Coppola en la pagina 368	89
6-4. Ajustes de curva para los resultados obtenidos por Coppola de la reducción de movilidad por el inhibidor B3.	90

6-5. Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo para una función de reducción Gaussiana de la razón de migración $\tilde{\alpha}$. . .	91
6-6. Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo para una función de reducción Gaussiana de umbral de migración P_D . . .	91
6-7. Por ciento de invasión versus concentración del inhibidor B3. Comparación entre el por ciento de invasión de los resultados obtenidos por Coppola y los obtenidos por el modelo para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$	92
6-8. Por ciento de invasión versus concentración del inhibidor B3. Comparación entre el por ciento de invasión de los resultados obtenidos por Coppola y los obtenidos por el modelo para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración P_D	93
7-1. Ejemplo de imagen visualización de un tumor canceroso con espectroscopía con un dominio en el tiempo de terahertz. Los distintos colores en la figura demuestran distintos tipos de células. Izquierda arriba imagen real de una sección de un cáncer pulmonar, derecha arriba imagen creada por la técnica de espectroscopia en los terahertz, abajo magnificaciones del cáncer pulmonar en las áreas identificadas en los cuadros de la imagen real del cáncer pulmonar. Figura obtenida de “Terahertz imaging applied to cancer diagnosis” por M.A. Brun página 4620.	98

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
VPH	Virus de Papiloma Humano
G0	Gap 0 fase del ciclo celular donde la célula no se divide
G1	Gap 1 primera fase del ciclo celular
M	Mitosis
G2	Gap 2 segunda fase del ciclo celular
S	Síntesis
CDK	Quinasas Dependientes de Ciclina
ATM	Ataxia Telangetaxia Mutada
PACE	Enzima Divisora Amino Acida Basica Pareada
MT1-MMP	Membrana Protease Tipo 1 matriz metaloproteinase
CHO	Chinese Hamster Ovary
COS	CV-1(simio) en Origen con material genético Sv40

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Neoplasma Maligno

1.1.1. Estadísticas del Neoplasma Maligno

Las estadísticas más recientes de la “National Vital Statistics Report” en Diciembre 2011 catalogan al neoplasma maligno como la segunda causa de muerte en los Estados Unidos en el 2008 [3]. Neoplasma maligno es el término médico como se refiere a la enfermedad popularmente conocida como cáncer. Sobre once millones de personas en los Estados Unidos están sufriendo de cáncer y se espera que anualmente se diagnostiquen sobre 1.5 millones de casos nuevos (Ver Figura 1-1)[4]. Las estadísticas no son alentadoras, casi uno de cada dos estadounidenses será diagnosticado con algún tipo de cáncer en su vida y más de una quinta parte de las muertes en Estados Unidos serán relacionadas con el cáncer. Pero; ¿por qué tantos casos de una enfermedad? El problema es que el cáncer no es una sola enfermedad es mucho más complejo. De hecho, el cáncer es sobre 200 tipos de enfermedades diferentes[5]. El cáncer puede desarrollarse en sobre 60 órganos diferentes y sus tipos de células [6]. Las causas de esta enfermedad no son claramente conocidas pero se sabe que las incidencias de esta pueden variar según la edad, el género, el país, raza, dieta, estilo de vida, etc. De los 200 tipos de cáncer conocidos los cuatro más comunes son el cáncer del pulmón con un veinte ocho por ciento de las muertes por cáncer entre ambos géneros, cáncer de la próstata con un 10% de las muertes de cáncer entre los hombres, cáncer del seno con un quince por ciento de las muertes por neoplasma maligno en las mujeres y cáncer del intestino grueso con diez por ciento de las

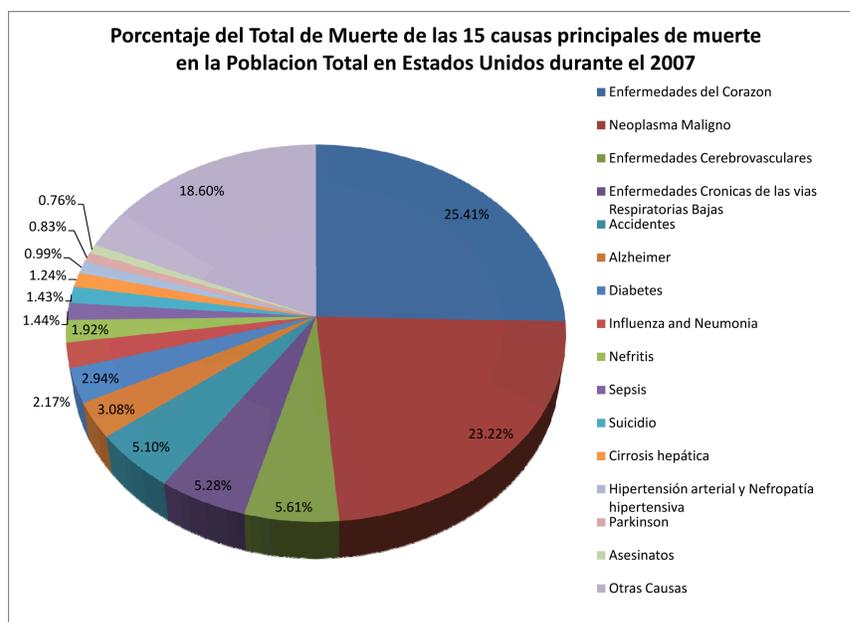


Figura 1–1: Porcentaje de Muertes en los Estados Unidos en el 2007 por causa de Muerte. Datos obtenidos del “National Vital Statistics Report by The Division of Vital Statistics” pagina 5[4]

muerres debido a este padecimiento en los Estados Unidos (Ver Figura 1–2)[3]. Hay teorías del por qué estas estadísticas son tan altas. Por ejemplo, el alza en casos de cáncer pulmonar están correlacionados a la introducción de los cigarrillos en los países industrializados [7](Ver Figura 1–3), mientras que los cánceres de seno, colon y próstata a veces son atribuidos al incremento en la expectativa de vida y a otros factores como estilo de vida, dieta y efectos ambientales [5].

Las estadísticas antes mencionadas solo cubren Estados Unidos pero el problema del cáncer es uno mundial. Así como en Estados Unidos, el cáncer es la segunda causa de muerte globalmente con sobre 7 millones de muertes (Ver Figura 1–4)[7]. Dependiendo de si el país es uno desarrollado o no, los tipos de cáncer más letales pueden variar así como a que poblaciones afectan. Por ejemplo en los países subdesarrollados la expectativa de vida promedio es de 59 años, el 78 % de los pacientes de cáncer tienen una edad mayor a los 55 años y los cánceres más comunes son el cáncer estomacal y cáncer del hígado. Se cree que estos cánceres son más comunes

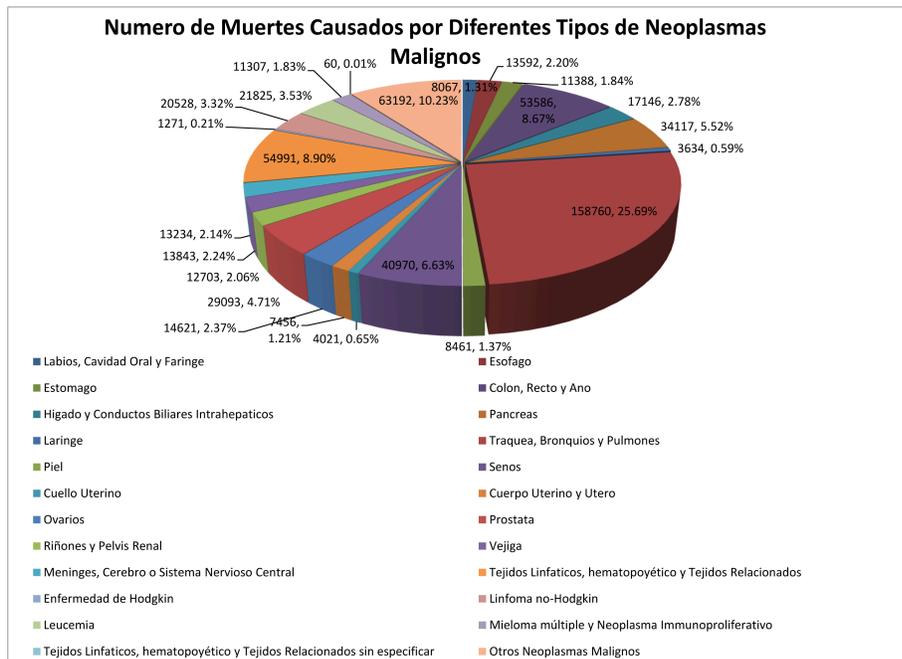


Figura 1-2: Porcentaje de muertes en los Estados Unidos en el 2007 por tipo de Cáncer. Datos obtenidos del “National Vital Statistics Report by The Division of Vital Statistics” paginas 32-33

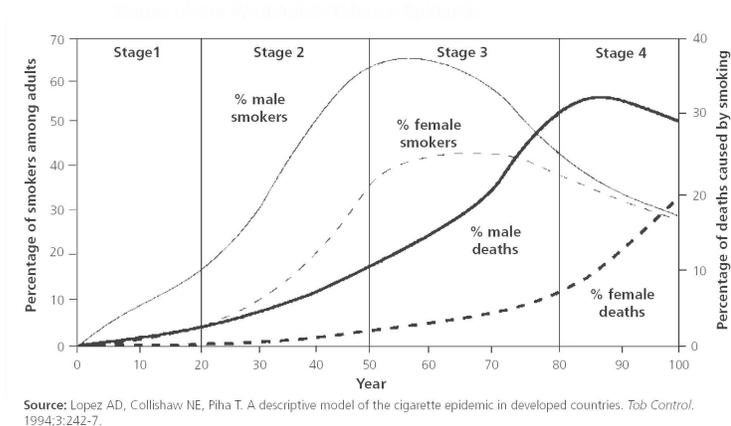


Figura 1-3: Etapas en la Epidemia Mundial del Tabaco. Figura obtenida de “Global Cancer Facts & Figures 2007 by The American Cancer Society” pagina 30

Source: Lopez AD, Mathers CO, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.

	Worldwide			Developing			Developed		
	Rank	Deaths	%	Rank	Deaths	%	Rank	Deaths	%
Heart diseases	1	11,004	19.6	1	8,746	18.1	1	2,258	28.6
Malignant neoplasms	2	7,021	12.5	3	4,955	10.2	2	2,066	26.2
Cerebrovascular diseases	3	5,390	9.6	4	4,608	9.5	3	781	9.9
Lower respiratory infections	4	3,753	6.7	5	3,408	7.0	4	345	4.4
Chronic obstructive pulmonary disease	5	2,676	4.8	8	2,378	4.9	5	297	3.8
HIV/AIDS	6	2,574	4.6	6	2,552	5.3		22	0.3
Perinatal conditions*	7	2,522	4.5	7	2,489	5.1		32	0.4
Diarrhoeal diseases	8	1,783	3.2	2	7,777	16.1		6	0.1
Tuberculosis	9	1,606	2.9	9	1,590	3.3		16	0.2
Road traffic accidents	10	1,108	2.0		1,069	2.2	9	121	1.5
Malaria	11	1,208	2.1	10	1,207	2.5		0	0.0
Diabetes mellitus	12	960	1.7		757	1.6	7	202	2.6
Suicide	13	875	1.6		749	1.5	8	126	1.6
Cirrhosis of the liver	14	771	1.4		654	1.4	10	118	1.5
Measles	15	763	1.4		762	1.6		1	0.0
All causes		56,242	100.0		48,351	100.0		7,891	100.0

The number zero in a cell indicates a non-zero estimate of less than 500 deaths.

*This cause category includes "causes arising in the perinatal period" as defined in the International Classification of Diseases, principally low birthweight, prematurity, birth asphyxia, and birth trauma, and does not include all causes of deaths occurring in the perinatal period.

Source: Lopez AD, Mathers CO, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.

Figura 1–4: Principales causas de muerte en el mundo y en países en desarrollo y desarrollados. Figura obtenida de “Global Cancer Facts & Figures 2007 by The American Cancer Society” pagina 1

en países donde la calidad de la comida y la higiene es pésima. Sin embargo en los países desarrollados donde la expectativa de vida promedio es de alrededor de los 74 años, el porcentaje de casos con cáncer de pacientes con 55 años o más, es 58 % y los cánceres más comunes son el pulmonar, seno y la próstata mientras se está notando un incremento en los casos de cánceres como el testicular, el del cuello del útero y melanomas (Ver Figura 1–5)[7]. Las razones para los cancer del pulmo, utero y prostata se discutieron anteriormente. Se cree que los cánceres testiculares y el del cuello uterino son debido a infecciones o virus cómo por ejemplo, el virus de papiloma humano (VPH). Los melanomas son asociados a estilos de vida como por ejemplo, el melanoma de la piel está asociado a estar expuesto al sol sin protector solar durante las horas más intensas y por largos periodos. Estas estadísticas demuestran lo que es el problema del neoplasma maligno en nuestra sociedad. Éstos ilustran que no hay una solución fácil al problema del cancer. Y con la anticipación de sobre 12 millones de casos nuevos[5] estudios en la prevención , crecimiento y tratamiento del cáncer son requeridos para reducir la cantidad de muertes en el futuro. Para mejorar los

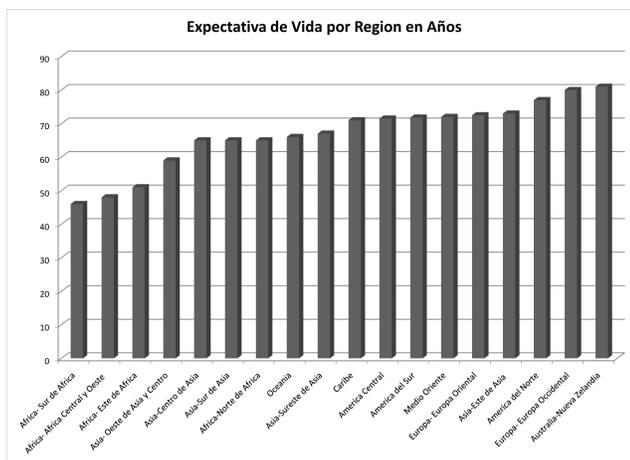
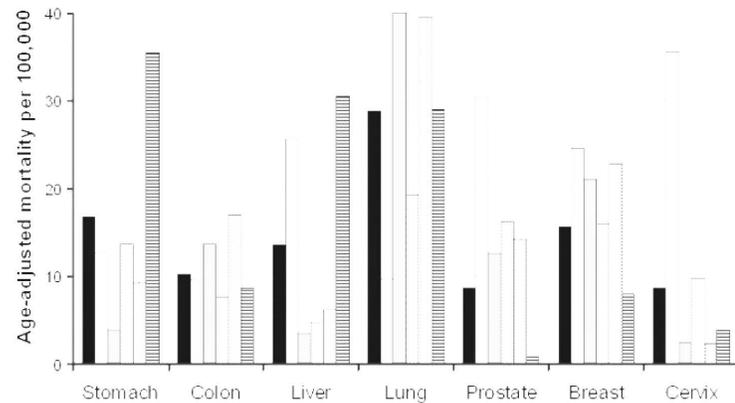


Figura 1-5: Expectativa de Vida por Region. Figura obtenida de 'Life expectancy below 40 for some African countries, global population growth rates slow' por Rhett A. Butler en mongabay.com

tratamientos del cáncer tenemos que conocer como ocurre el cáncer, como este se desarrolla y los mecanismos envueltos. (Ver Figura 1-6)

1.1.2. Las Características del Neoplasma Maligno

El cáncer es sobre 200 diferentes tipos de enfermedades pero todas tienen en común ciertas características. Las características más evidentes son el incremento y la autonomía en la proliferación de células. Pero la proliferación celular, o como biológicamente se conoce hiperplasia, puede ser observada en diferentes fenómenos biológicos como, por ejemplo, la regeneración del tejido, crecimiento del tejido adaptivo y en enfermedades como inflamaciones, lunares y tumores benignos. La diferencia entre estos fenómenos y el cáncer reside en la habilidad del tejido canceroso en desarrollar hiperplasia extensiva combinada con una diferenciación alterada del tejido esto se conoce como displasia. Algunos tumores benignos y el cáncer comparten las características de hiperplasia y diferenciación, pero muchos de esos tumores benignos si no se tratan a tiempo pueden convertirse eventualmente en neoplasmas malignos. Esto ocurre cuando hay una alteración substancial de la estructura del tejido y cuando el tumor pierde las respuestas a las señales reguladoras de crecimiento y a inhibidores. Estas características son adquiridas cuando ocurren cambios en el



Mortality of selected cancers by organ site in different regions of the World
 In each group of bars from left to right: World average, Africa, North-America, South-America, North-West Europe, China. Data source: Shibaya et al, BMC Cancer 2, 37ff

Figura 1–6: Mortalidad de cánceres de algunos cánceres por órgano y en diferentes regiones del mundo. Figura obtenida de “Molecular Biology of Human Cancers An Advanced Student’s Textbook” por Wolfgang A. Schulz en la página 3 [5]

ciclo celular y la célula pierde mecanismos importantes que regulan cómo ésta se reproduce. [5]

1.1.3. Ciclo Celular

Las células saludables tienen un ciclo perfecto en el que ellas crecen hasta cierto tamaño se duplican y luego mueren. Este ciclo celular puede ser dividido en varias fases. La primera de estas fases es llamada G1 (Gap 1), esta fase consiste en el tiempo desde que la célula nueva nace hasta que alcanza la madurez [8]. Una vez la célula alcanza cierto tamaño la célula debe decidir entre entrar en una fase en la que no se divide, llamada G0, o duplicarse. Si ciertos factores como los niveles de nutrientes y otros factores externos son ideales la célula empieza una segunda fase llamada síntesis (S)[9]. En la fase S, la sintetización del ADN comienza, es en este punto donde la célula duplica sus cromosomas para que ocurra mitosis (M) y la división celular [10]. En la siguiente fase, G2, la célula verifica que el proceso de réplica del ADN este completado. Ésta se prepara para la división celular, esta entonces se divide en dos células diferentes con un grupo idéntico de cromosomas [8]. Después que ocurre esta fase la célula nueva comienza un nuevo ciclo mientras

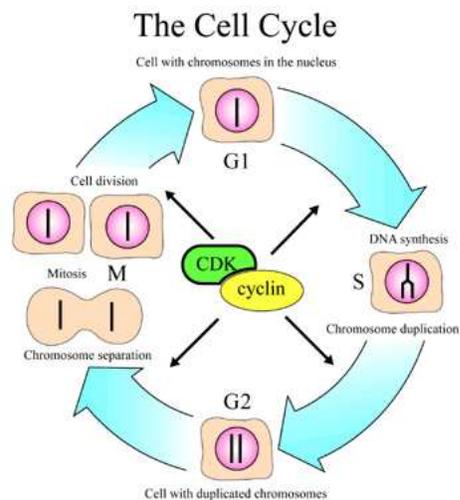


Figura 1–7: Ciclo Celular. Figura obtenida de “Physiology or Medicine for 2001 - Press Release” en Nobelprize.org

que la célula madura vuelve a la fase G0 o se autodesecha después de cierto tiempo si ciertas condiciones se cumplen. (Ver Figura 1–7) La muerte de una célula madura es lo que se conoce como apoptosis. Este proceso es regulado por diferentes señales celulares que se originan dentro y fuera de la célula. Las señales extracelulares son llamados causantes extrínsecos y la mayoría son toxinas, hormonas, citocinas, etc. estas moléculas necesitan cruzar la membrana o enlazarse con los receptores celulares de la superficie celular para inducir la apoptosis.[11]

La diferencia entre un ciclo celular saludable y uno canceroso puede variar dependiendo del tipo de cáncer, pero los mecanismos como división celular, diferenciación y apoptosis son similares. La única diferencia es que en las células cancerosas están aberrantemente desregulados. Esto es debido a deformidades en los genes que controlan la proliferación celular, lo que lleva a un crecimiento sin restricciones. Estas deformidades pueden ocurrir por muchas causas, pero hay cuatro funciones celulares que tienden a estar reguladas inapropiadamente en las células cancerosas: limitaciones en la proliferación celular, programa de diferenciación, organización de los cromosomas y el material genético, movilidad o producción de enzimas y una apoptosis desregulada [5].

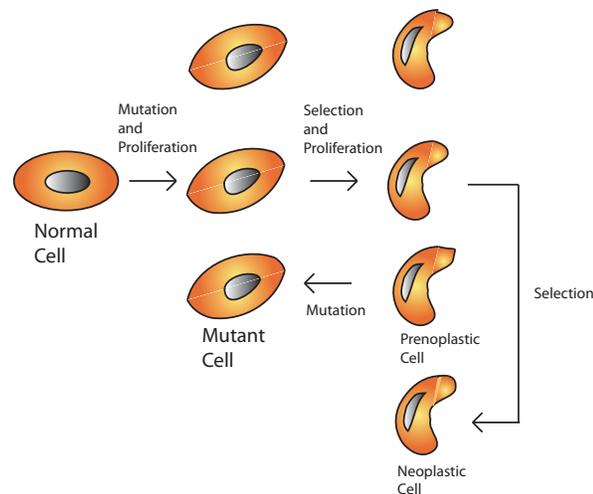


Figura 1–8: Evolución de las células Neoplásticas. Figura obtenida de “Cancer Medicine” por Holland y Frei pagina 26.

1.1.4. Propiedades de las células cancerosas: Funciones celulares reguladas inapropiadamente

Los aberrantes controles de proliferación celular en las células cancerosas son lo más perjudicial para el portador del cáncer. Los tratamientos tratan de controlar el número de células cancerosas para prevenir acumulación, invasión y metástasis. Debido a la rapidez con que las células cancerosas se reproducen y la ventaja que tienen sobre las células saludables se sugiere que el cáncer proviene de la continua evolución genética de células mutantes por el proceso de selección natural. Células anormales son creadas debido a errores cuando se replican o por interacciones con agentes externos. Algunas de estas células sobreviven los controles normales de proliferación e incrementan en número. Mientras estas células mutantes continúan reproduciéndose desarrollan variantes que les dan una ventaja selectiva sobre las otras células. Después de múltiples mutaciones estas se convierten en malignas. (Ver Figura 1–8) Uno de los factores principales para que estas mutaciones ocurran en células saludables proviene de errores en el orden del ciclo celular. Las transiciones en el ciclo celular son dependientes de distintos circuitos reguladores que activan y desactivan cada una de las fases del ciclo celular. Estos circuitos reguladores fuerzan puntos de cotejo que limitan los ciclos no permitiendo que una nueva fase comience

Propiedades de las Células Cancerosas

Aumento en la proliferación de células

Insuficiente apoptosis

Diferenciación alterada de la célula y el tejido

Metabolismo alterado

Inestabilidad Genómica

Inmortalización

Invasión de diferentes capas de tejido

Metástasis hacia nodos linfoides o tejidos lejanos

Cuadro 1–1: Propiedades de cánceres humanos. Tabla obtenida de “Molecular Biology of Human Cancer an Advance Student Textbook” por Wolfgang Schulz, página 12.

hasta que la anterior no se haya completado satisfactoriamente. Hay dos tipos de circuitos reguladores; extrínsecos e intrínsecos. Los primeros surgen en respuesta a condiciones del ambiente y ocurren en respuesta a defectos en el ciclo celular, en el segundo son iniciados dentro de la célula y ocurren cuando, por ejemplo, hay desequilibrios en la cantidad de cromosomas. Falta de regulación en estas vías puede crear problemas en los ciclos celulares causando cambios en las características de la célula. En el cáncer, problemas en las regulaciones extrínsecas son más comunes. Por ejemplo, problemas en la regulación de las enzimas de quinasas dependientes de ciclina o CDK (por sus siglas en ingles) pueden causar problemas en el ciclo celular debido a que estas enzimas regulan las transiciones entre ciclos. Si la célula pierde la habilidad de reaccionar cuando inhibidores de esta enzima están presentes la regulación del ciclo celular se perdería y daría paso a mutaciones y/o diferenciaciones de la célula nueva.

Otro factor que puede crear problemas en la regulación de los mecanismos del ciclo celular es daños al ADN. Normalmente cuando hay daños al ADN la célula

tiene los mecanismos para detectarlo. En ese momento alguno de sus circuitos reguladores actúa previniendo que la célula se replique manteniendo su ciclo celular en la fase G1. Inclusive, si aún la célula continúa a una nueva fase hay otros mecanismos para prevenir que se replique con errores. Por ejemplo, durante la fase S circuitos reguladores se activan haciendo la replicación del ADN más lenta para que haya tiempo para que se repare el ADN. Proteínas como p53 y ATM están asociadas con esas regulaciones. Cuando hay un daño en el ADN un incremento en la actividad de p53 es observado. Esta proteína regula proteínas como p21cp1 que es un inhibidor de CDK. Cualquier falta de respuesta a estas proteínas causaría problemas en el ciclo celular lo que llevaría a mutaciones y diferenciaciones con respecto al tejido saludable. Aunque daño al ADN es raro en células saludables, factores externos como la radiación pueden afectar la composición del ADN y dañarlo. [12].

Otra característica en algunos cánceres es una diferenciación alterada con respecto al tejido saludable. El cáncer puede tener distintos grados de diferenciación. Algunos se parecen a las células precursoras mientras otros su diferenciación es extrema ayudándolas a proliferarse con mas facilidad. Esta diferenciación a veces expresa características que no ocurren en las células precursoras. Algunas de estas características se pueden observar en células fetales. Otras diferenciaciones causan que la célula exprese proteínas que no son sintetizadas en las células originales. Otras veces, en vez de expresar proteínas algunas células cancerosas cambian su fenotipo primario y se asemejan a células de otros tipos de tejidos. Este proceso se conoce como metaplasia. Esto no es común en el cáncer pero casi siempre ocurre en las etapas finales de este cuando el cáncer es avanzado. Este tipo de diferenciación puede arrasar con el fenotipo de la célula original a tal extensión que es difícil distinguir la celula precursora. En algunos casos la diferenciación es tan extensiva que pueden inclusive perder la habilidad de replicarse y pueden hasta morir. Este proceso se

conoce como diferenciación terminal. [5] Este mecanismo es de interés y está bajo estudio debido a que sería beneficioso al portador. Crear drogas que induzcan a las células cancerosas a que lleguen a esta etapa podría ser un tratamiento más eficaz y menos tóxico que la quimioterapia. [12]

Otro problema que surge debido a la extensa proliferación de las células cancerosas, al metabolismo agresivo de estas y la pérdida de mecanismos como la apoptosis es que los nutrientes empiezan a escasear en ciertas áreas del tumor. Esta reducción en nutrientes logra que las células mueran por que no pueden satisfacer su metabolismo acelerado. En la mayoría de los tumores cancerosos se puede observar que después de crecer cierto tamaño se comienza a formar un centro necrótico. Este centro necrótico, a diferencia de las células sanas que mueren por el mecanismos de apoptosis, crea desechos debido a que las células cancerosas explotan liberando todo su contenido en los alrededores de manera no controlada. Esto crea áreas en los tumores desprovistas de nutrientes y con concentraciones de oxígeno muy bajas. Esto produce inflamación lo cual puede ser beneficioso al portador porque produce una respuesta del sistema inmune que no solo ataca el centro necrótico sino también el tumor. Pero no siempre resulta en un beneficio al portador: a veces esta infamación contribuye a la destrucción del tejido saludable y facilita la invasión y la metástasis [5].

Finalmente, unas de las etapas postrímeras de la progresión del cáncer y la más letal para el portador son la invasión y la metástasis. La invasión y la metástasis ocurren cuando el cáncer invade tejido distante del lugar donde se origina. La invasión envuelve múltiples pasos, reconstrucciones de la estructura del tejido por el tamaño del tumor canceroso destruyen células sanas, y como respuesta a esto una gran concentración de células inmunológicas y células inflamatorias se acumula para

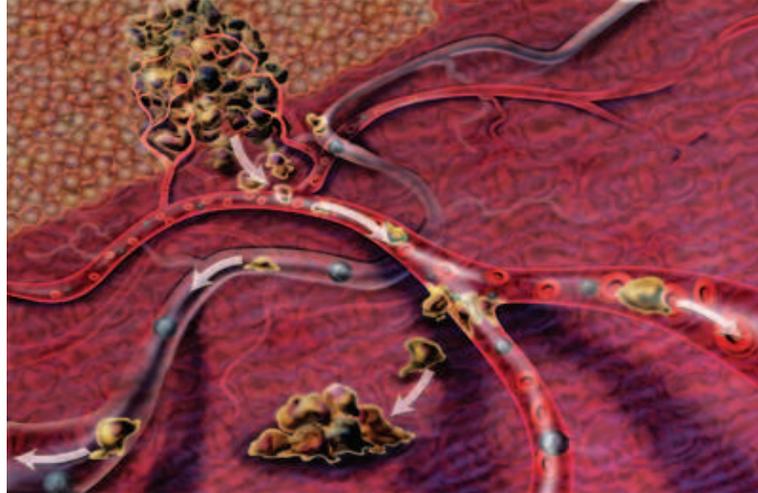


Figura 1–9: Metástasis de células neoplasias. Cuando en un tumor maligno comienza a ocurrir metástasis, sus células viajan a otras partes del cuerpo. Diferente a las células saludables, las células cancerosas pueden penetrar el tejido conectivo que separa diferentes tejidos (Primera flecha en la parte superior izquierda de la ilustración). Después de invadir tejidos adyacentes, el cáncer entra al torrente sanguíneo y a los vasos linfáticos o a cavidades del cuerpo. Cuando las células escapan del vaso a un tejido cercano pueden formar tumores secundarios lejos del tumor original. [Arte: Nicolle Rager Fuller] Figura obtenida de “When Tumor Cells Travel: What is metastasis-and what are researchers learning about it?” por Charlie Schmidt [2]

atacar el tumor esto crea presiones sobre capas del tejido que ayudan a la invasión. A veces la invasión puede ocurrir por una sola célula, un grupo, o células en forma de fila india que se separan del tumor principal y migran a través de tejidos vecinos. Estas células invasivas pueden empujar a través de tejido conectivo y capas de músculos. Estas invasiones muchas veces son acompañadas de inflamación debido a la presencia de linfocitos, granulocitos y macrófagos que combaten la invasión. La mayoría de los cánceres invasivos también desarrollan una característica llamada angiogénesis [5]. Angiogénesis es la creación de vasos sanguíneos nuevos. Normalmente cuando hay un tejido lastimado y vasos sanguíneos dañados las células emiten proteínas que promueven a la creación de vasos sanguíneos para remplazar los afectados. Algunas células neoplásticas pueden desarrollar estas señales cuando los nutrientes empiezan a escasear en el tejido. También pueden hacer algo similar con los vasos linfáticos en un proceso conocido como linfo-angiogénesis (Ver Figura 1–9). Un tumor con una masa mayor de $0,125mm^2$ ha crecido lo suficiente para no mantener

la capacidad de adquirir nutrientes por difusión simple. Es en este momento que las células del centro del tumor comienzan a morir y estas adquieren la característica de iniciar el proceso de angiogénesis. [12] Debido a la angiogénesis se crean nuevos vasos sanguíneos o linfáticos y estos son alcanzados por las células cancerosas entonces empieza ocurrir otro método de invasión llamado metástasis. La metástasis ocurre cuando la células cancerosas empiezan a migrar a tejidos distantes a través de los vasos sanguíneos. Estas células se adhieren a otros tejidos y forman nuevos tumores que continúan proliferándose a través de todo el cuerpo. La eficiencia de este proceso es muy baja: sólo 0,01 % de las células cancerosas que viajan a través de los vasos puede iniciar un foco metastático. El problema es que la angiogénesis es un evento temprano en el crecimiento del cáncer. Esto aumenta la probabilidad de que estos focos ocurran. Si el cáncer no es detectado a tiempo metástasis ocultas pueden hacer que este se prolifere a otras partes del cuerpo lo que puede hacer el tratamiento inefectivo en algunos pacientes. Otro un proceso que está relacionado con la invasión por angiogénesis y metástasis es la migración del tumor. La migración del tumor es debida a agentes como movilidad, factores de crecimiento, componentes de la matriz celular externos y secreciones de los tumores. Algunas células cancerosas secretan estimulantes de movilidad que proveen propulsión para la locomoción, otros son movidos por el crecimiento y algunos adquieren movilidad a través de estimulaciones endocrinas o paracrinas por componentes de la matriz [12].

Teniendo una idea de la magnitud y la complejidad del problema creado por el cáncer en la sociedad, y conociendo algunos de los mecanismos más importantes que regulan el crecimiento del cáncer, se proponen modelos matemáticos del crecimiento tumoral para ayudar a entender mejor y combatir esta enfermedad. Para poder entender el crecimiento del cáncer muchos científicos han optado por estudiar a fondo las interacciones moleculares, pero debido a lo complejo de estas, la gran cantidad

de estas interacciones y a las tantas incógnitas sobre los papeles que cada una juega en las etapas del cáncer, proponer un modelo que incluya todas estas interacciones es algo difícil de alcanzar. Es por esto que se han propuesto modelos mas simples que estudian los mecanismos principales de crecimiento y migración estudiando más la estructura del cáncer en sus distintas etapas. Un modelo mesoscópico que incluye las interacciones de las células cancerosas con las células sanas y cómo estas migran a través del tejido basado en la competencia por nutrientes es propuesto por Scale-randi. Implementando a este modelo con interacciones de distintos nutrientes, con linfocitos y tratamientos antitumorales puede ayudar a encontrar mejores y más eficientes maneras de cómo atacar el cáncer. Estos modelos pueden ser de gran ayuda para producir tratamientos que controlen el crecimiento del cáncer reduciendo la probabilidad de que el cáncer alcance un punto donde le pueda causar la muerte al paciente.

Con los avances en la tecnología de la visualización del cáncer, un modelo que con imágenes de una biopsia, un MRI u otra tecnica, pueda calcular y predecir el comportamiento del cáncer podria ayudar a escoger la forma mas efectiva de atacar el cáncer sin causarle muchos efectos secundarios al paciente.

Capítulo 2

MODELOS MATEMÁTICOS PREVIAMENTE PROPUESTOS DEL CRECIMIENTO DE TUMORES CANCEROSOS

2.1. Primeros pasos en la creación de un modelo para el crecimiento de tumores cancerosos.

Mayneord en el 1932 fue el primero en encontrar un patrón matemático para el crecimiento de tumores cancerosos. Él notó que en las etapas finales de crecimiento los tumores crecían linealmente después de ser irradiados con rayos X. Él modeló diferentes distribuciones de células activas dividiéndose. Cuando el volumen del tejido completo está creciendo se espera que haya un crecimiento exponencial. Mientras el tumor crece la tasa de crecimiento se reduce a medida que la región activa de células en crecimiento se restringe al cascarón superficial que va decreciendo en grosor a medida que el tamaño del tumor crece, lo cual lleva a este a una razón de crecimiento lineal [13]. Él demostró que un crecimiento del tumor en el tiempo tenía forma de raíz cúbica y podía ser descrito en términos matemáticos si la región de crecimiento activa se limita a una capa superficial fina de células en la superficie del tumor. Pero en la mayoría de las observaciones de crecimientos tumorales estos no crecían solo superficialmente. En la mayoría de los tumores estudiados todas las células cancerosas vivas tenían la habilidad de proliferarse [14]. Se ha observado que tumores en las etapas tempranas de crecimiento crecen en el tiempo a una tasa de crecimiento exponencial, estos se proliferan por difusión simple mientras tengan suficientes nutrientes [15]. Este crecimiento es raro y solo es observado por

un pequeño periodo debido a que luego ocurre necrosis.[14]. La razón por la cual este crecimiento es de poca duración se cree que es porque la concentración de nutrientes en un tumor decrece hacia el centro debido al consumo de las células cancerosas mientras este crece. Esto eventualmente hace que los nutrientes en el centro del tumor escaseen y estén por debajo del nivel crítico para sostener vida, lo que ocasiona que se forme un centro necrótico. Es en este momento donde la razón de crecimiento del tumor se reduce debido a la dificultad en obtener nutrientes y la inhabilidad de las células de deshacerse de sus desechos unicamente por difusión [15]. Mientras el crecimiento del tumor aumenta de 100 a 1000 veces su tamaño roigina, el tumor comienza a crecer mas lento sin un periodo de crecimiento apreciable, a una tasa de crecimiento específica constante y no como se esperaría de un crecimiento exponencial simple [14]. Para resolver estas variantes otros modelos como el de Casey, en 1934, fueron propuestos basados en la Ley de Mortalidad de Gompertz [1]. El ajustó datos de crecimiento de tumores para calcular el volumen de un tumor como:

$$N(t) = pe^{-ae^{-kt}} \quad (2.1)$$

donde p , a y k son parámetros positivos determinados por los ajustes experimentales de los datos [16].

Años después (1955), Thomlison y Gray propusieron un modelo que consideraba la difusión y el consumo de oxígeno para suplementar una investigación experimental de algunos tipos de carcinomas bronquiales [13]. Ellos notaron de un estudio de 160 tumores que el grosor de la capa de células cancerosa vivas no podía ser más grande de 200μ en radio sin que se observara algún tipo de necrosis central. Y en tumores con un radio de menos de 160μ no se observarba necrosis. Ellos también notaron que una vez se formaba el centro necrotico, el radio del centro necrótico era independiente del grosor de la capa de células cancerosas vivas la cual nunca

excedía los 180μ [17]. De esta relación y usando una teoría desarrollada por Hill en el 1928 sobre la difusión de oxígeno en un tejido [13] ellos calcularon la difusión de una masa cilíndrica de tejido metabolizándose como

$$C = C_0 - \frac{M}{4D} \left[(R^2 - r^2) - a^2 \ln\left(\frac{R^2}{r^2}\right) \right] \quad (2.2)$$

donde a es definido

$$a^2 \left[1 + \ln\left(\frac{R^2}{r^2}\right) \right] = R^2 - R_{crit}^2 \quad (2.3)$$

y

$$R_{crit} = \sqrt{\frac{4DC}{M}} \quad (2.4)$$

donde C , C_0 son concentraciones de los metabolitos (nutrientes como glucosa) en un radio r y R respectivamente, M es el consumo de metabolitos por unidad de volumen por segundo, D es el coeficiente de difusión, R_{crit} es el valor crítico del radio R el cual es de tal manera que la concentración de metabólicos alcanza cero justamente en el centro (radio antes de que comience la necrosis en el centro) y a es el radio donde esa concentración es cero.

El modelo de Thomlison y Grey demuestra que la escala del grosor de la capa exterior de células cancerosas observada en los patrones de histología (169μ) es del orden que se espera si el suministro de oxígeno fuera el factor limitante (149μ) que determina la necrosis [13]. Pero debido a la incertidumbre en el conocimiento de varias de las constantes usadas en los cálculos [17] y considerando que el rol de los metabolitos no está tomado en consideración, el hecho de que las escalas del tamaño del tumor observadas sean del mismo orden no garantiza que la falta de oxígeno sea el factor principal para la necrosis [13].

Otro modelo similar al discutido es el de Burton (1966) [1]. Este examina las distribuciones de oxígeno y el radio relativo de la zona central con respecto al

radio total . Las suposiciones básicas de este modelo son las siguientes: el tumor tiene una simetría esférica en todo momento, las células cancerosas mueren cuando la concentración de nutrientes está por debajo de un punto crítico y que los nutrientes son consumidos por las células vivas de manera que el consumo depende de la concentración del nutriente, proliferación de células u otros factores [15]. Burton usó sus resultados para explicar cómo la curva de crecimiento podía ser ajustada a una expresión Gompertziana.

Para el mismo tiempo (1964) Laird usó satisfactoriamente una curva de Gompertz para ajustar data del crecimiento de tumores [18]. Ella notó que la mayoría de los tumores reportados tenían una desaceleración continua desde los primeros periodos de observación. Ella propuso que este crecimiento podía ser descrito con una función de Gompertz del tipo

$$W/W_0 = e^{\frac{A}{\alpha}(1-e^{-\alpha t})} \quad (2.5)$$

donde W y W_0 son el tamaño del tumor, a un tiempo t y el tamaño inicial del tumor respectivamente, α es el efecto retardante en el crecimiento del tumor y A es una constante exponencial de crecimiento. Esto implica que el crecimiento de los tumores progresa hasta llegar a un tamaño límite. Laird estipuló que la retardo observada aparenta aumentar debido al aumento en la tasa de crecimiento. Ella enfatiza la importancia de esto porque el control de estos factores de retardo podría ayudar a reducir la incidencia de cáncer clínico y la muerte del portador.

Años más tarde, Glass (1973) modela el crecimiento de un tumor con un inhibidor de crecimiento [1]. Él desarrolla un modelo esquemático en una dimensión que describe los patrones de actividad de la mitosis en un tumor. Inhibidores de mitosis llamados calonas son producidos uniformemente a través del tejido y decaen cuando

se difunden más allá de las fronteras del tejido. La mitosis solamente puede ocurrir cuando la concentración de calonas está por debajo de cierto valor crítico. De lo contrario la mitosis es inhibida. En 1976, en colaboración con Shymko extendieron este modelo a dos y tres dimensiones y trató de encontrar los efectos geométricos en el patrón y la estabilidad del crecimiento [13].

Para el mismo tiempo, Greenspan (1972) extendió los modelos de Thomlison y Burton. Él asumió que el centro necrótico se desintegraba en un compuesto químico más simple que se permeaba a través de la membrana [13], y postuló una tensión de superficie y adhesión de las células cancerosas que produce una presión hacia el centro del tumor. La pérdida en el volumen celular por necrosis es remplazada por células que empujan hacia dentro del tumor por adhesión y tensión de superficie, explicando así como la proliferación continuaba aún cuando el tumor estaba en un estado estático. Él también propuso un inhibidor de crecimiento de mitosis que es producido dentro del tumor (estos inhibidor son los desechos metabólicos de las células, restos de las células muertas y la baja cantidad de nutrientes). Él propuso que si la densidad de la masa de las células vivas era constante y es igual a la densidad de los desechos necróticos, la conservación de masa tiene que ser equivalente a la conservación de volumen,

$$A = B + C - D - E \quad (2.6)$$

donde A es el volumen total de las células vivas en un tiempo t , B es igual al volumen total de las células vivas en un tiempo $t = 0$, C es el volumen total de las células producidas, D es el volumen total del centro necrótico en un tiempo t y E es el volumen total perdido en el centro necrótico [15]. Él definió cada componente en la ecuación en términos del radio del tumor y el radio del centro necrótico y resolvió el problema dividiéndolo en tres fases. Una primera fase de crecimiento exponencial, una segunda fase donde hay un crecimiento retardado por la muerte de células y

por inhibidores de mitosis hasta llegar a una tercera fase donde los inhibidores y las células muertas pasan por un punto crítico [15]. Él primero modeló el problema para un inhibidor debido a necrosis y luego modeló para un inhibidor asociado con el metabolismo. Él encontró similitudes en las tres fases pero cada modelo predecía un patrón de crecimiento distinto [13].

2.2. Modelos Recientes

Durante los años 80, los modelos tendieron a tener un enfoque en la dinámica del crecimiento, como el modelo de Landry (1982), que consideró la geometría y las propiedades físicas de un esferoide multicelular que relacionaba la tasa de crecimiento con parámetros de crecimiento como el tiempo de replicación de las células, “Cell Shedding”, y la proliferación de las células en la capa externa. Adam (1986) demostró la sensibilidad del crecimiento en un tejido con respecto a una fuente no uniforme de un inhibidor. Otros como Liapis (1982), Arve (1988) y King (1986) se enfocaron en un modelo relacionando la oxigenación y la sensibilidad a los rayos x de los tumores sólidos [13].

En los años 90, hubo una explosión de publicaciones en modelos de crecimiento de tumores. De todos estos artículos dos de los más sobresalientes son los de Chaplain (1993) y Scalerandi(1998). Chaplain fue uno de los más ávidos contribuidores durante esta década, con seis publicaciones. Él atacó el problema de la vascularización de los tumores y de su crecimiento. También trabajo en colaboración con Sleeman en una teoría de invasión que suponía que el grado de diferenciación del tumor puede ser caracterizado por una función de restricción de energía. En 1994 él introdujo un coeficiente de difusión no lineal dependiente del espacio para describir la difusión de los inhibidores de crecimiento. En el 2001 trabajó con Sheratt para

desarrollar un modelo que considera las densidades continuas de proliferación, inactividad y células necróticas con un nutriente genérico y factores de crecimiento [13].

El trabajo de Scalerandi es basa en la competencia por nutrientes disponibles. El formuló unas reglas que gobiernan las interacciones microscópicas que llevan a un sistema de ecuaciones de iteración no lineales acopladas [19].

Capítulo 3

MODELO MATEMÁTICO DEL CRECIMIENTO DE TUMORES CANCEROSOS.

3.1. El Modelo

Como se mencionó anteriormente el crecimiento de las células y la formación del cáncer son eventos complejos que son regidos por interacciones moleculares y de proteínas, dentro y fuera de la célula. Estas interacciones están siendo estudiadas con detenimiento por biólogos para comprender cuales son esenciales para el crecimiento del cáncer. Pero debido a que estas interacciones dependen del tipo de célula, sus nutrientes, exposiciones a factores del ambiente, etc. el número de interacciones moleculares que pueden causar cáncer es inmenso. Si además tomamos en cuenta las limitaciones en la capacidad de estudiar estos eventos *in vivo*, hacen que el camino a encontrar una cura del cáncer sea cuesta arriba. La complejidad de la dinámica de estos sistemas hace imprácticos crear modelos matemáticos del crecimiento de tumores. Muchas de estas interacciones son vitales en las funciones celulares y son factores decisivos en el crecimiento de tumores cancerosos pero, una vez las primeras etapas de mutación y replicación ocurren y el neoplasma maligno comienza a proliferarse muchas de estas interacciones pasan a un segundo plano. Es entonces donde interacciones entre las células vecinas y sus alrededores pasan a ser factores importantes en la propagación del cáncer. Scalerandi propone un modelo donde el mecanismo principal para el crecimiento de tumores cancerosos se basa en estas interacciones, y en el cual la competencia por nutrientes es el factor más importante

para la proliferación. Él propone unas reglas para estas interacciones basadas en los mecanismos como movilidad, absorción y consumo de nutrientes, mitosis y muerte. Este modelo propone un tejido saludable donde una semilla cancerosa es depositada en un cierto tiempo, y esta compite con las células sanas para obtener nutrientes. A medida que los nutrientes escasean debido a lo agresivo de su metabolismo las células comienzan a migrar a través del tejido a áreas donde hay una fuente mayor de nutrientes. A medida que se proliferan células en áreas donde hay menos nutrientes comienzan a morir y crean un centro necrótico. A continuación se explicara más a fondo cada uno de los componentes de este modelo.

Tejido Saludable

En promedio el cuerpo humano posee aproximadamente 10^{13} de células [8]. Cada uno de los 23 órganos en el cuerpo humano posee diferentes tipos de células que suman alrededor de 210 distintos tipos de células humanas [18]. Un gramo de tejido en promedio tiene un billón de células [8] y cada una de estas tiene un diámetro que puede variar entre $10\mu m$ a $50\mu m$ [18]. Es esta diferenciación entre células lo que lleva a mutaciones de las células saludables que una vez estas adquieren variantes que le dan ventaja para sobrevivir los procesos regulatorios del ciclo celular se propagan y forman tumores malignos. Estos tumores malignos pueden crecer desde micrómetros hasta centímetros e inclusive en ciertos casos poco comunes llegan a tener tamaños que pueden pesar libras. El tamaño del tumor es importante porque si el tumor es detectado en sus comienzos la probabilidad de que sobreviva el paciente es mucho más alta. La mayoría de estos tumores una vez alcanzan el área de $0,125mm^2$ pierden su capacidad de adquirir nutrientes por difusión y muchos comienzan a migrar o inician angiogénesis [12]. Para la simulación, la escala eficiente para observar estos eventos en el crecimiento de un tumor tiene que ser entre los milímetros y centímetros. Sería ideal crear un tejido de $1cm \times 1cm$ de área para observar el crecimiento del tumor, migración y necrosis. Por esto es conveniente crear una rejilla

Esquema del Tejido en una Red Cuadrada

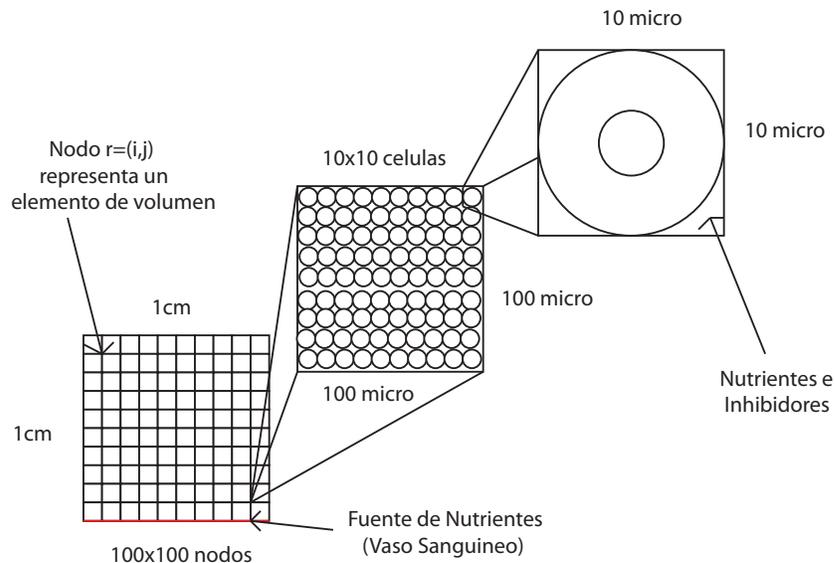


Figura 3-1: Esquema de Red del Tejido. Un Tejido de 1cm por un 1cm es dividido en una rejilla (100 por 100 nodos). Cada nodo representa un elemento de volumen compuesto por 10 por 10 células. Cada célula se aproxima a un diámetro de 10 micrometros y junto a los nutrientes e inhibidores forman un cuadrado de $10\mu m \times 10\mu m$

con estas dimensiones donde cada punto en la rejilla representa un nodo y cada nodo representa un elemento de volumen que contiene un numero específico de células y nutrientes. Si cada célula en el tejido es de alrededor de $10\mu m$ en diámetro y se aproxima que las células tienen una forma esférica, y si cada célula se confina en un cuadrado con dimensiones $10\mu m \times 10\mu m$ donde el espacio que la célula no ocupa en este cuadro es ocupada por los nutrientes y/o inhibidores. Si dividimos este tejido de $1cm \times 1cm$ en cien nodos, en cada nodo debe haber alrededor de 100 células(Ver Figura 3-1). En este tejido saludable se va a depositar una semilla de cáncer en uno de los nodos. Para hacer esto cierta cantidad de las células en ese nodo se van a convertir en células cancerosas. Para que esta semilla cancerosa se prolifere tiene que pasar una cantidad de mutaciones y desarrollar variantes que le den ventaja sobre las células saludables. Una célula mutante que haya aumentado su población

100 veces tiene las variantes necesarias para convertirse en un neoplasma maligno y que los sistemas reguladores del ciclo celular no tengan control sobre su crecimiento.

Difusión de Nutrientes

Una vez definimos el tejido saludable y depositamos la semilla cancerosa tenemos que considerar cómo los nutrientes se difunden a través de este tejido. El modelo de Scalerandi propone que este tejido esté permeado de una cantidad M de nutrientes que se originan de una fuente. Estos nutrientes se difunden y son consumidos por las células saludables. Los nutrientes se difunden homogéneamente a través del tejido de manera que todas las células puedan absorber y consumir la cantidad necesaria como para sobrevivir. La concentración en cada nodo es dada por $p_k(\vec{i}, t)$ donde k representa el nutriente k de los M nutrientes disponibles, \vec{i} representa el nodo (i, j) en el tejido y t el tiempo. La concentración debe satisfacer la ecuación de difusión de reacción y la difusión en el espacio debe ser discretizada usando la rejilla de dos dimensiones discutida en la sección anterior. Si definimos α_k como la tasa de difusión del nutriente k , γ_k como la tasa de absorción de las células saludables y S_k como la razón de entrada del nutriente k de una fuente externa, podemos escribir la expresión de la concentración de nutrientes en un nodo como

$$\frac{\partial p_k(\vec{i}, t)}{\partial t} = \sum_{\vec{i}'} \alpha_k \left[p_k(\vec{i}', t) - p_k(\vec{i}, t) \right] - \gamma_k p_k(\vec{i}, t) h + S_k(\vec{i}, t) \quad (3.1)$$

El primer término está asociado a nutrientes que pasan de los nodos vecinos (NN) a otro, el segundo término es la reducción de nutrientes libres debido a la absorción de nutrientes por h células saludables y el último término es la fuente de nutrientes. Si no hay vascularización la fuente de nutriente es fija en el tiempo. Por simplicidad todos los nutrientes son suplidos de un solo capilar localizado en la parte inferior de la rejilla. La concentración en el capilar es constante y es $P[\vec{i} = (i, 0), t] = P_0$.

La ecuación 3.1 debe seguir las siguientes reglas para ser válida. Primero la difusión de nutrientes tiene que ser homogénea e isotrópica y segundo la absorción de los nutrientes debe ser independiente de la presencia de otros nutrientes. Si una de estas reglas son violadas, la primera causaría que se introdujera una dependencia local o direccional de α y la segunda requeriría términos acoplados entre las ecuaciones de los diferentes nutrientes.

Reglas del Crecimiento del Cáncer

En este tejido una semilla de cáncer va a ser depositada en un tiempo $t = 0$ en el nodo central $\vec{i}(L_x/2, L_y/2)$ donde L_x y L_y son los tamaños de los lados de la rejilla cuadrada. A medida que el cáncer prolifera su metabolismo agresivo va lograr que los nutrientes no sean los suficientes para complacer la necesidad de nutrientes de las células cancerosas. Una vez los nutrientes escaseen en lugares donde las células cancerosas no tienen los nutrientes suficientes van a empezar a morir. En este momento tres tipos de células van a ocupar un nodo en cierto tiempo. Usando una regla de conservación similar a la de Greenspan, pero conservando el número de células en el nodo, la población total en el nodo va a consistir de h células saludables, c células cancerosas y d células muertas, lo que se puede escribir como

$$n = h(\vec{i}, t) + c(\vec{i}, t) + d(\vec{i}, t) \quad (3.2)$$

Como este modelo es uno basado en la competencia por nutrientes y la proliferación y el metabolismo de las células cancerosas es más agresivo que el de las células saludables se tienen que crear ecuaciones para la absorción y el consumo de nutrientes por las células cancerosas que le den ventaja a estas.

■ *Absorción*

En un nodo la cantidad de nutrientes libres disponibles es $p_k(\vec{i}, t)$. Parte de estos nutrientes van a ser absorbidos y consumidos por las células saludables, otra parte va a ser absorbido y consumido por las células cancerosas. La cantidad de nutrientes

absorbidos por las células cancerosas por nodo va a ser dado por $q_k(\vec{i}, t)$. La tasa de absorción en el nodo va a ser dada por

$$\tilde{\gamma}_k(\vec{i}) = \tilde{\gamma}_k^{as} \left[1 - e^{-\frac{\tilde{\Gamma} p_k(\vec{i})}{P_N}} \right] \quad (3.3)$$

donde $\tilde{\gamma}_k^{as}$ es la cantidad máxima de nutrientes enlazados por células cancerosas en el caso que haya suficientes nutrientes en el nodo (cuando $p_k \rightarrow \infty$), $\tilde{\Gamma}$ es la afinidad de nutrientes de las células cancerosas y P_N es un valor de normalización escogido para simplificar la afinidad. Para las células saludables una expresión similar puede ser producida, pero la ecuación se puede simplificar porque la afinidad de las células saludables es mucho menos que la afinidad de las células cancerosas ($\tilde{\Gamma} \gg \Gamma$) y la ecuación se puede reducir, en una primera aproximación de

$$\gamma_k(\vec{i}) = \gamma_k^{as} \left[1 - e^{-\frac{\Gamma p_k(\vec{i})}{P_N}} \right] = \gamma_k^{as} \left[1 - (1 - p_k(\vec{i})) \right] = \gamma_k^{as} p_k(\vec{i}) \quad (3.4)$$

■ *Consumo*

Las células saludables consumen lo mismo que absorben mientras que las células cancerosas van a absorber los nutrientes enlazados a cierta razón

$$\tilde{\beta}_k(\vec{i}) = \tilde{\beta}_k^{as} \left[1 - e^{-\frac{q_k(\vec{i})}{c(\vec{i})}} \right] \quad (3.5)$$

donde $\tilde{\beta}_k^{as}$ es el consumo máximo, $q_k(\vec{i})$ es la concentración de nutrientes enlazados. El factor $c(\vec{i})$ es incluido porque las células pueden consumir sus nutrientes enlazados en promedio de $\frac{q_k(\vec{i})}{c(\vec{i})}$ mientras tienen acceso a $p(\vec{i})$ nutrientes libres.

■ *Muerte*

Cuando los nutrientes enlazados por la células ($q_k(\vec{i})/c_k(\vec{i})$) en el nodo cae por debajo del umbral $Q_{k,D}$, un número de células cancerosas $r_k(\vec{i}) < c(\vec{i})$ van a morir por falta de nutrientes. Dependiendo de la importancia del nutriente el número de células puede variar mientras se satisfaga la conservación y la equidad.

■ *Mitosis*

Similar a las condiciones de muerte para las células en el nodo, cuando los nutrientes enlazados en la célula cancerosa en un nodo está por encima a un umbral $Q_{k,M}$ un número de células cancerosas va a remplazar las células saludables mientras se satisfaga la condición de que el número de células que hacen mitosis sea menor que el número total de células saludables en el nodo ($r'(\vec{i}) < h(\vec{i})$). Este número de células es una fracción del total de células saludables en el nodo y puede ser expresado como

$$r'(\vec{i}) = h(\vec{i}) + \left[r_M c(\vec{i}) - h(\vec{i}) \right] \Theta(h(\vec{i}) - r_M c(\vec{i})) \quad (3.6)$$

donde Θ es una función de Escalón Unitario y r_M una constante que tiene que ver con la agresividad de las células cancerosas en reproducirse.

■ *Migración*

Cuando los nutrientes empiezan a escasear las células cancerosas van a migrar a nodos vecinos buscando un nodo donde haya nutrientes disponibles. Las células van a migrar dependiendo en su tasa de difusión $\tilde{\gamma}_k$ y la eficiencia en detectar la abundancia mínima de nutrientes para sobrevivir ($p_k(\vec{i})/c(\vec{i}) < P_D$). Si la abundancia de nutrientes está por debajo de P_D un numero de células $r''(\vec{i}) < c(\vec{i})$ va a migrar a nodos con un ambiente más favorable llevandose sus nutrientes enlazados. Las células cancerosas sólo van a migrar a nodos donde hay células saludables con nutrientes disponibles y estas van a remplazar las células saludables cuando migren al nodo vecino porque estas tienen un metabolismo más agresivo y de esta manera se mantiene la conservación de células en el tejido. Si comparamos las condiciones de mitosis, migración y muerte, notamos que las tres dependen de los nutrientes disponibles de manera de que cuando hay muchos nutrientes la mitosis va a ocurrir, a medida de que el número de células cancerosas crece y los nutrientes empiezan a disminuir, las células van a empezar a migrar a otros nodos en busca de más nutrientes, pero cuando los nutrientes son muy bajos las células van a empezar a morir de manera que las condiciones deben seguir la igualdad $Q_{k,D} < P_D < Q_{k,M}$.

Cambios en la población de células

Una vez las condiciones de mitosis, migración y muerte son cumplidas un número de células cancerosas va a cambiar. Las modificaciones en la población pueden ser escritas como

$$c(\vec{i}, t) \rightarrow c(\vec{i}, t) \left\{ 1 - \sum_k r_k(\vec{i}) \Theta[Q_{k,D}c(\vec{i}) - q_k(\vec{i})] + \prod_k r'_k(\vec{i}) \Theta[q_k(\vec{i}) - c(\vec{i})Q_{k,M}] \right\} \quad (3.7)$$

Los últimos dos términos de la ecuación son cambios en la población de células cancerosas debido a la muerte y mitosis, respectivamente. Mientras el primer término es sólo el número de células muertas que habían en ese nodo inicialmente, debido a que sólo una fracción de las células cancerosas muere el total de las células muertas es la suma de las células muertas del nodo inicialmente más la fracción que murió, la reproducción es un producto debido al hecho que la fracción de células se va a dividir de manera que su crecimiento sea exponencial debido a la mitosis. El número en la muerte de células muertas va a tener una expresión similar y puede ser descrita por

$$d(\vec{i}, t) \rightarrow d(\vec{i}, t) + c(\vec{i}, t) \sum_k r_k(\vec{i}) \Theta[Q_{k,D}c(\vec{i}) - q_k(\vec{i})] \quad (3.8)$$

esta ecuación nos dice que las células que mueren en el sistema y van a dejar un material necrótico van a ser células cancerosas, mientras células saludables van a morir pero van a ser reemplazadas por células cancerosas como si estas murieran debido a apoptosis de manera que no dejan ningún material una vez mueren. Para calcular la población de células saludables la ecuación de conservación de células puede ser usada para obtener

$$h(\vec{i}, t) = n - c(\vec{i}, t) - d(\vec{i}, t) \quad (3.9)$$

estos cambios van a ser calculados mientras progresa el tiempo y van a seguir ciertas reglas.

Crecimiento del cáncer en el tiempo

A medida que el tiempo progresa una población de células y nutrientes debe ser actualizada siguiendo las reglas de difusión en el sistema y las condiciones impuestas. Estas actualizaciones en las ecuaciones de población y concentración de nutrientes van a ser para cada uno de los cambios de la siguiente manera.

- *Población de las células cancerosas*

La migración cambia la población de las células cancerosas en el nodo al que migran y en el nodo del que migraron. Esta migración debe ser proporcional a la población de las células saludables en el nodo al que migran. La razón con la que las células migran de nodo a nodo va a ser $h(\vec{i})\widetilde{\alpha}_1 c(\vec{i}')$ y cada una de las células que migran de nodo tiene que llevar sus fracción de nutrientes enlazados $q_k(\vec{i}')/c(\vec{i}')$ de manera que el cambio en la población en el nodo después de un tiempo τ es

$$c(\vec{i}, t + \tau) = c(\vec{i}, t) + \tau \left[h(\vec{i}) \sum_{i'}^{NN} \widetilde{\alpha}_1(\vec{i}') c(\vec{i}') - \widetilde{\alpha}_1(\vec{i}) c(\vec{i}) \sum_i^{NN} h(\vec{i}) \right] \quad (3.10)$$

donde $\widetilde{\alpha}_1(\vec{i}) = \widetilde{\alpha}\Theta[c(\vec{i})P_D - p_1(\vec{i})]$ y τ es la discretización del tiempo. El segundo término en la ecuación representa las células cancerosas llegando al nodo de un nodo vecino y el tercer término representa las células que migran a otro nodo. Como la difusión de las células cancerosas de nodo a nodo depende de la disponibilidad de las células saludables en los otros nodos esta ecuación no es homóloga a una ecuación de difusión simple.

- *Población de células muertas*

Mientras el cáncer acaba con los nutrientes disponibles las células van a empezar a morir por falta de nutrientes pero en vez de empezar la apoptosis estas se van a inflamar, explotar y liberar su contenido a los alrededores de manera descontrolada. Esto crea un centro necrótico compuesto de células muertas y que es estático en el tiempo. Estas no migran ni se difunden de manera que el único crecimiento es

debido a la muerte de células cancerosas.

$$d(\vec{i}, t + \tau) = d(\vec{i}, t) \quad (3.11)$$

■ *Cambios en nutrientes libres en el tiempo*

Los nutrientes se difunde a través de los nodos y es reducida por la absorción de células cancerosas y células saludables. La ecuación que describe los nutrientes libres en cada nodo puede ser descrita como

$$p_k(\vec{i}, t + \tau) = p_k(\vec{i}, t) + \tau \left\{ \alpha_k \sum_{\vec{i}'}^{NN} [p_k(\vec{i}') - p_k(\vec{i})] + S_k(\vec{i}) - \gamma_k p_k(\vec{i}) h(\vec{i}) - \tilde{\gamma}_k(\vec{i}) c(\vec{i}) \right\} \quad (3.12)$$

Esta ecuación tiene implícita la competencia por nutrientes entre tipos de células. La razón de absorción exponencial para células cancerosas $\tilde{\alpha}_k$ le da la ventaja sobre la dependencia lineal de las células saludables. La fuente de nutrientes en esta ecuación es el capilar en la parte inferior del tejido y es constante. Esto hace que los nodos cerca de la vena sean los más favorables para la sobrevivencia de las células debido a la constante difusión de nutrientes y el hecho que toma menos tiempo a los nutrientes llegar a este nodo que a los que están más lejos de esta.

■ *Concentración de nutrientes ligados en el tiempo*

Después de la absorción de los nutrientes por las células cancerosas y saludables algunos de los nutrientes se mantendrán enlazados y otros serán consumidos. También las células cancerosas van a migrar de nodo a nodo y van a llevar con ellas los nutrientes enlazados al nuevo nodo. La ecuación de nutrientes enlazados tiene que tener en cuenta todas estas contribuciones, de manera que esta se puede escribir como

$$q_k(\vec{i}, t + \tau) = q_k(\vec{i}, t) + \tau \times \left[\tilde{\gamma}_k(\vec{i}) c(\vec{i}) - \tilde{\beta}_k c(\vec{i}) + h(\vec{i}) \times \sum_{\vec{i}'}^{NN} \tilde{\alpha}_1(\vec{i}') q_k(\vec{i}') - \tilde{\alpha}_1(\vec{i}) q_k(\vec{i}) \sum_{\vec{i}'}^{NN} h(\vec{i}') \right] \quad (3.13)$$

donde los primeros dos términos en el corchete son, la absorción y el consumo de nutrientes por las células cancerosas, y el tercer término representan la entrada de nutrientes enlazados que llegan al nodo por la migración de células cancerosas. Las células saludables no enlazan nutrientes que no vayan a consumir, de manera que no contribuyen a los nutrientes enlazados.

Una vez establecido el modelo matemático es imperativo hacer un estudio de los parámetros que rigen el modelo y cómo estos afectan el crecimiento del tumor. Además, es necesario comprobar si el modelo sigue los comportamientos que otros [1, 20, 21] han observado. Se pasa entonces añadirle las influencias de otros agentes externos que creen cambios en los parámetros originales, como es el caso de inhibidores de movilidad y supresores de sensores de nutrientes.

Capítulo 4

RESULTADOS Y ANÁLISIS PARA EL CÓDIGO ORIGINAL

En este trabajo un código escrito por Jair Zapata [20] en lenguaje C++ fue usado para simular el crecimiento del tumor. Para la visualización y el análisis gráfico se utilizó el programa Matlab. El servidor Charma del Departamento de Física en la Universidad de Puerto Rico Recinto de Mayagüez fue usado para los cálculos y simulaciones del crecimiento. El código está basado en el modelo de crecimiento tumoral propuesto por Scalerandi. Este modelo difiere de otros previamente discutidos porque en vez de tratar de obtener analíticamente soluciones que imiten la cinética del crecimiento de la población de células cancerosas brinda más atención a los eventos locales de evolución y los roles de un grupo de parámetros relevantes que caractericen la proliferación celular.[19]. Para probar la validez de este código se estudió el crecimiento de los tumores cancerosos bajo unos parámetros propuestos por Scalerandi y se compararon resultados.

4.1. Estudio del crecimiento de los tumores cancerosos sin inhibidores

Como se discutió, el tejido es representado por una red cuadrada con dimensiones de $1\text{cm} \times 1\text{cm}$ dividida por 100 por 100 nodos, donde cada nodo representa una unidad de volumen compuesta de 100 células, cada una con un diámetro de $10\mu\text{m}$. En la parte inferior de este tejido se encuentra un vaso sanguíneo que suple a este con nutrientes como glucosa, lípidos, aminoácidos, etc. Para simplificar el problema se trabajará con glucosa como el único nutriente difundido desde la vena debido a que este es esencial para la producción de energía. La fuente de nutrientes

va a ser constante en el tiempo con un valor P_0 , de la vena se difundirán la glucosa a una razón α y las células sanas consumirán cierta cantidad de nutrientes siguiendo la ecuación 3.4 tomando en cuenta que solo se difunde un nutriente (glucosa) de manera que $k = 1$. Además, si consideramos que el borde superior del tejido es absorbente y en los bordes izquierdo y derecho se escogen condiciones de frontera periódicas, se limita el área de computación, lo que estabiliza las aproximaciones de las ecuaciones diferenciales. Entonces, si inicialmente la distribución de nutrientes en el tejido es estacionaria, podemos escribir la ecuación de difusión de nutrientes libres para un tejido sano como:

$$\dot{p}(x, t) = \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial x^2} - \gamma p(x, t) \quad (4.1)$$

Para conocer la concentración de nutrientes libres en cada nodo se encontró la solución a la ecuación diferencial lineal homogénea de segundo orden de la cual obtenemos:

$$p(x) = P_0 e^{-\sqrt{\frac{\gamma}{\alpha}} x} \quad (4.2)$$

La solución es una estacionaria porque no depende de t , pero para poder obtener la solución discretizada tenemos que tener en cuenta que cada nodo es una unidad de volumen compuesta por 100 células de manera que la distancia entre nodos es $\Delta = 100, \mu m$ lo que hace que $y = \Delta j$ donde j es el número del nodo con respecto al eje de y . Si reescribimos la ecuación 4.2, y sustituimos $D = -\sqrt{\frac{\gamma}{\alpha}}$ obtenemos:

$$p(y) = P_0 e^{-D \Delta j} \quad (4.3)$$

donde $j = 0, \dots, L_x + 1$ corre a través de la red. Una vez implantadas las condiciones iniciales para el tejido sano debido a la discretización espacial de la red se debe discretizar el tiempo de manera que no cree problemas en las ecuaciones antes expuestas. Se escoge que cada iteración es $\Delta t = 8h = 28800s$ o que cada 3 pasos son

un día [1, 20].

Una vez las condiciones iniciales para un tejido sano y su discretización están instituidas se pasaría a situar la semilla cancerosa en una posición céntrica en el tejido. Para hacer esto se necesitan añadir parámetros para la posición, cantidad de células en el nodo y nutrientes enlazados que esta semilla tiene. Estas condiciones vienen dadas por

$$c(\vec{i}, 0) = c_0 \delta(\vec{i} - \vec{i}(L_x, L_y)) \quad (4.4)$$

$$d(\vec{i}, 0) = 0 \quad (4.5)$$

$$q(\vec{i}, 0) = q_0 \delta(\vec{i} - \vec{i}(L_x, L_y)) \quad (4.6)$$

donde c_0 y q_0 son respectivamente el número de células cancerosas inicial en el nodo y la concentración de nutrientes enlazados por estas. La primera de las ecuaciones significa que una semilla nueva se coloca a una distancia L_x y L_y con un número constante de células c_0 , la segunda que inicialmente no hay células muertas y la tercera que inicialmente el número de nutrientes en el nodo que se encuentran las células cancerosas es q_0 .

Las células cancerosas se van a multiplicar dependiendo de la cantidad de nutrientes enlazados, van a migrar dependiendo de la cantidad de nutrientes libres y van a morir si la cantidad de nutrientes enlazados es muy baja. Inicialmente debemos escoger un valor para q_0 de manera que no se cumplan ninguna de estas condiciones. Es por esto que es necesario que se siga la igualdad $Q_D < \frac{q_0}{c_0} < Q_M$. Si la semilla cancerosa tiene suficientes nutrientes va a multiplicarse y aumentar su población en el nodo, pero a medida que aumenta la población en el nodo los nutrientes empiezan a escasear y esto va a llevar a que los nutrientes se reduzcan por debajo del umbral P_D , lo que hará que estas comiencen a migrar. Una vez comiencen a migrar estas

P_0	c_0	q_0	α	γ	$\tilde{\gamma}$	$\tilde{\beta}$	$\tilde{\alpha}$	Q_D	P_D	Q_M	r_M	r_D
0.7	0.2	0.01	0.25	0.0002	0.52	0.08	0.1	.057	0.4	0.3	0.2	0.25

Cuadro 4–1: Lista de los parámetros usados para la simulación del crecimiento de un tumor canceroso para verificar el funcionamiento óptimo del código. Tabla obtenida de Simulación por Computadora del Crecimiento de Tumores Cancerosos Tratados con Inmunoterapia por G. Rivera [1].

se moverán a áreas donde haya más nutrientes invadiendo nodos aledaños. La difusión de estas va a seguir condiciones similares a la de los nutrientes pero estas solo podrán migrar a nodos donde hayan células sanas. Las condiciones de borde de la difusión de las células cancerosas van a seguir las similares a reglas que las condiciones de nutrientes pero van a incluir una condición absorbente en la parte inferior del tejido [20]. Esta condición en la parte inferior del tejido es lo que se conoce como metástasis, una vez las células cancerosas llegan al vaso sanguíneo estas comienzan a penetrar el vaso buscando otras áreas lejanas donde depositarse para continuar con su proliferación.

Para poder verificar que el código, se utilizaron parámetros ideales propuestos por Rivera [1].

4.1.1. Estudio del caso ideal sin inhibidores

Si vemos la figura 4–1 podemos observar como el tumor canceroso evoluciona en el tiempo para los párametros antes mencionados. Las tonalidades de rojo a azul simbolizan la concentración de células cancerosas donde el azul significa ausencia de células cancerosas y el rojo representa nodos donde las células cancerosas han acabado con las células sanas. Las tonalidades entre rojo y azul son nodos en donde hay poblaciones de los tres tipos de células(cancerosas, sanas y muertas). Para un tiempo igual a $t = 1000$ podemos observar que el tumor es esférico y la población de células cancerosas a través de este es homogénea. A medida que este evoluciona para

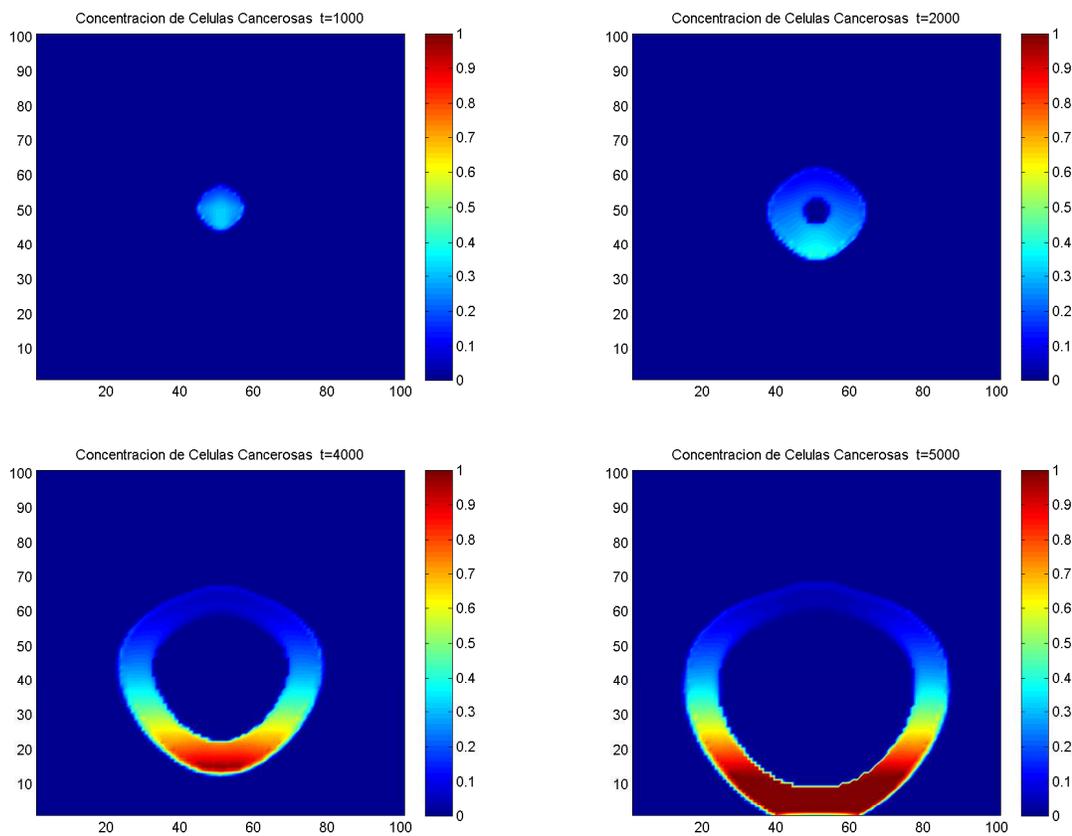


Figura 4-1: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros de la tabla 4.1. Izquierda arriba $t = 1000$, derecha arriba $t = 2000$, izquierda abajo $t = 4000$ y derecha abajo $t = 5000$.

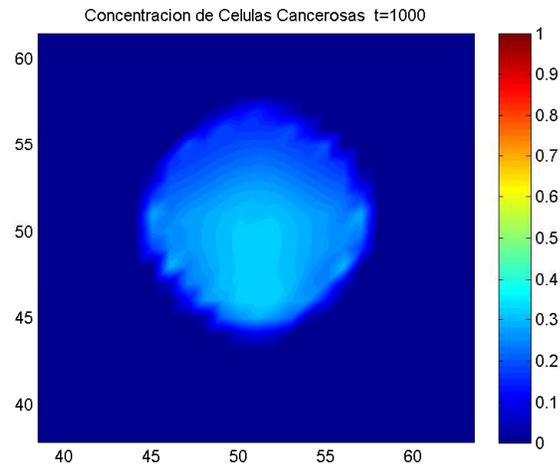


Figura 4–2: Concentración de células cancerosas por nodo. Tamaño de un tumor que aun no ha desarrollado un centro necrótico para $t = 1000$

$t = 2000$ podemos notar que toma una forma de dona, donde se puede observar una ausencia de células cancerosas en el centro del tumor. Esto es debido a que a medida que el tumor crece y la población de células cancerosas crece, células en el centro del tumor no pueden alimentarse con los nutrientes que llegan por difusión simple, esto hace que migren a áreas con mayor cantidad de nutrientes libres, pero las células que no pueden migrar se mueren de hambre y empiezan a morir. Como las células cancerosas no tienen el mecanismo de regulación llamado apoptosis estas mueren dejando sus desechos en el centro del tumor. A medida que progresa el tumor, $t = 4000$, podemos observar que la densidad poblacional varía a través de este, en áreas lejanas a la fuente de nutrientes se puede observar una densidad baja mientras que en áreas mas cercanas a la vena se vé que hay una densidad mayor de células (color rojo). Podemos también notar que el grosor del área donde las células cancerosas se encuentran no varía mucho una vez se forma el centro necrótico. Finalmente, $t=5000$ observamos que este alcanza la vena, es aquí donde ocurre metástasis y el cáncer comienza a entrar al torrente sanguíneo y con el tiempo este podría llegar a otros tejidos lejanos. En este modelo se pueden observar varios comportamientos similares a tumores reales, si vemos la figura 4–2, vemos que el tamaño del tumor (donde la densidad es mayor) es de alrededor de 4 a 5 nodos, si en cada nodo hay 10 células

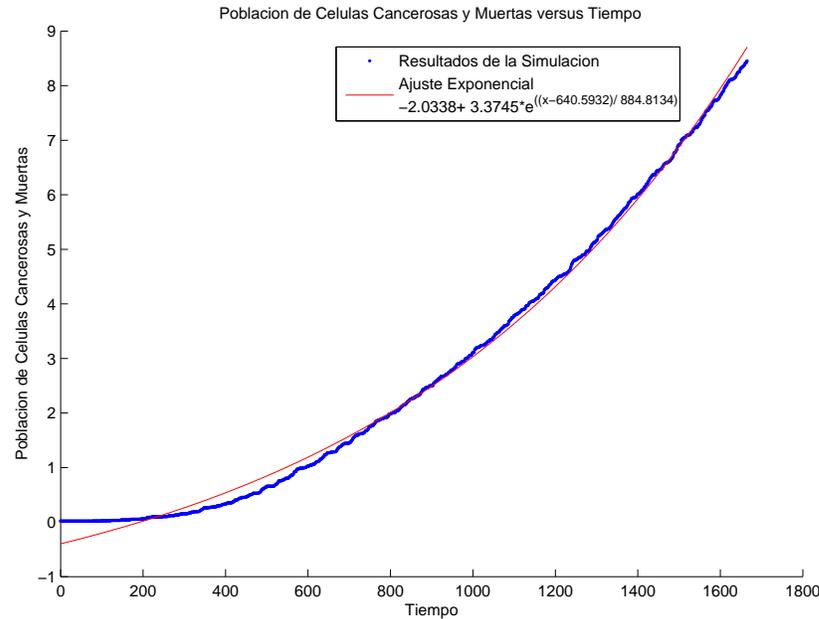


Figura 4–3: Fracción de la población de células cancerosas y células muertas en el tiempo. Se hizo un ajuste de curva exponencial $a + be^{(x-c)^2/d}$ obteniendo constantes de $a = -2,0338$, $b = 3,375$, $c = 640,59$ y $d = 884,81$

en una dirección axial y cada una mide $10\mu m$, el diámetro del tumor va variar entre 400 a $500\mu m$, si se calcula el área de este aproximándolo a que este es un círculo, obtenemos que el área del tumor es de alrededor de $.1256mm^2$ a $.196mm^2$. Estas áreas concuerdan con lo encontrado en estudios de tumores cancerosos [12, 17], que una vez el tumor crece a más de un área cercana a $.125mm^2$, han crecido lo suficiente como para poder mantener la capacidad de adquirir nutrientes por difusión simple.

Otro comportamiento que se ha observado en tumores es que inicialmente tiene un crecimiento exponencial. En la figura 4–3 podemos observar que nuestro modelo inicialmente tiene un comportamiento exponencial. Si hacemos un ajuste de curva obtenemos un resultado similar al obtenido por [21], las discrepancias con sus resultados son debido al tamaño de la red. Además, la selección de la discretización espacio temporal crea una variación inicial que a su vez produce que en los primeros pasos no se observe un aumento considerable en el número de células cancerosas.

Finalmente, otro de los comportamientos que se observa en tumores reales que se puede apreciar en el modelo es el tiempo que el tumor tarda en crecer y llegar a la vena para que ocurra metástasis. En el modelo observamos que el tumor alcanza la vena cuando pasan alrededor de 5000 pasos. Si cada tres pasos es un día, 5000 son 4.5 años. El tiempo promedio en que los tumores crecen en pacientes hasta que ocurra metástasis es de alrededor de unos cinco años. En promedio una vez diagnosticado el cáncer pacientes que no llevan un tratamiento tienden a ser diagnosticados con canceres en otras áreas debido a metástasis ocultas o pacientes diagnosticados con cancer terminal viven un promedio de dos años [22]. Si tomamos en cuenta que el tiempo en lo que el cáncer causara los primeros síntomas y el tiempo en lo que el paciente fuera diagnosticado el cáncer desde sus comienzos hasta que ocurre metástasis debe ser alrededor de 5 años aunque esto puede variar mucho dependiendo el tipo de cáncer donde, por ejemplo, canceres como el de la próstata, pacientes pueden vivir 16 años después del diagnostico y pacientes jóvenes con cáncer que una vez son diagnosticados duran solo meses. Pero, promedio el comportamiento del modelo concuerda con lo observado en pacientes. [22].

Si graficamos el comportamiento en el tiempo de las distintas poblaciones de células (Figura 4-3) podemos describir distintas fases del crecimiento del tumor. Si observamos la gráfica de la fracción de la población de las células cancerosas versus el tiempo podemos observar que esta se divide en tres fases, primero una fase de crecimiento exponencial como antes discutido, luego una fase de crecimiento lineal hasta alcanzar un máximo, le sigue un tiempo en el que el tumor se mantiene variando con respecto al primer máximo hasta alcanzar un segundo pico, le procede un decaimiento rápido hasta llegar a un punto donde se mantiene constante. Esto se puede explicar observando el crecimiento de la figura 4-1, inicialmente el tumor crece exponencialmente en todas las direcciones, una vez sobre pasa el tamaño máximo para

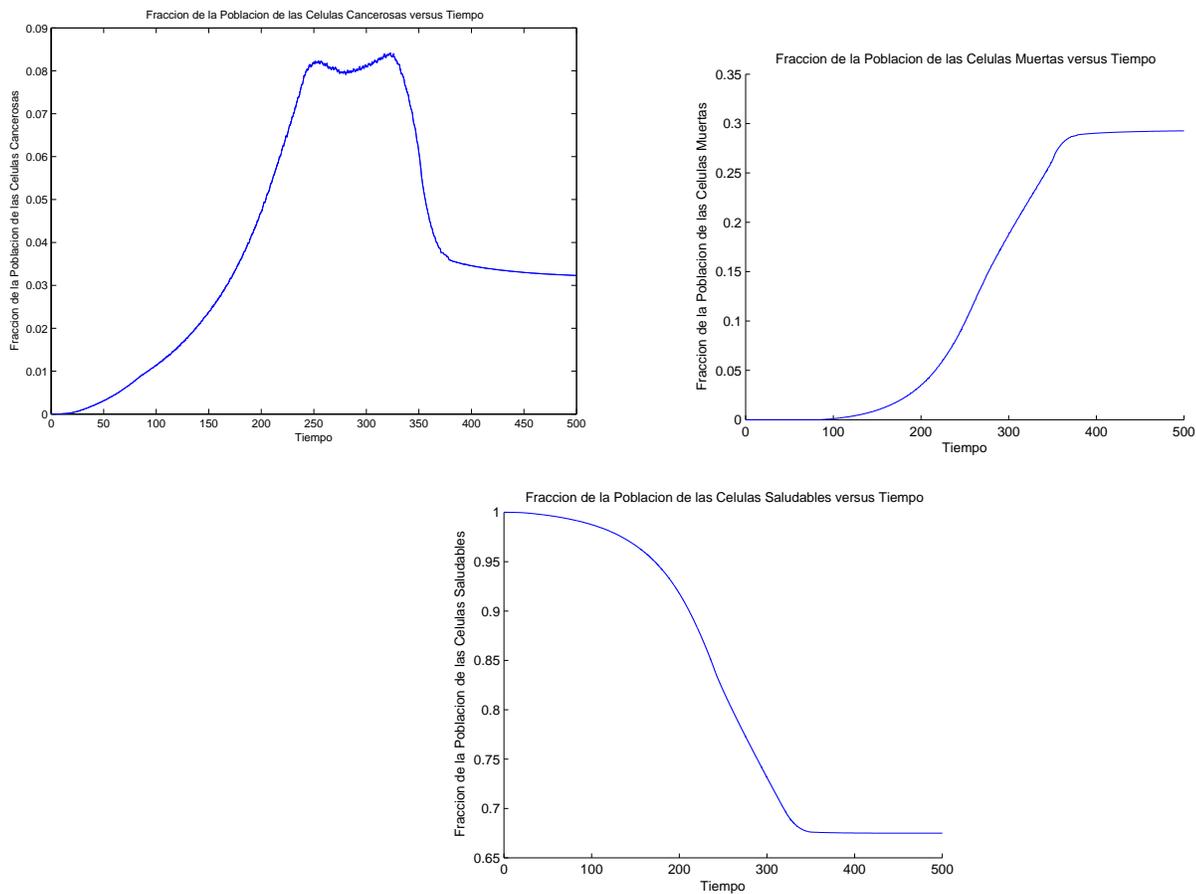


Figura 4-4: Fracción de Poblaciones de Células Cancerosas Muertas y Sanas en el Tiempo. Izquierda arriba células cancerosas, derecha arriba células muertas y abajo células sanas.

poder alimentarse por difusión simple se comienza a crear un centro necrótico, en este momento debido a la competencia de la mitosis y la migración versus la muerte el crecimiento se vuelve uno lineal. Cuando llega al máximo las células cancerosas alcanzan la vena ($t=5000$ o alrededor de 250 semanas), estas comienzan a arropar la vena llegando a un punto donde cubren toda la vena una vez cubren la vena las células comienzan a migrar al torrente sanguíneo, la reducción por metástasis y por muerte comienza a reducir la población hasta que llega a un estado cuasiestático en donde el tumor tiene suficientes nutrientes para sobrevivir pero no crece porque las células no tienen la necesidad de migrar y tienen los nutrientes suficientes para no morir. Si observamos cómo se comportan las poblaciones de células sanas y células muertas estas tienen comportamientos similares pero mientras uno es de reducción (células sanas) el otro es de aumento (muertas). Ambos terminan al igual que el cáncer con poblaciones constantes. Si comparamos la gráfica de la población de células muertas con la figura 4-5 observamos que el aumento de las células muertas es uno rápido y se concentra más en nodos cercanos a la vena. También podemos notar que las células muertas mantienen una forma más esférica cuando se compara con la forma del tumor en sus capas exteriores, esto se debe a que las células cancerosas activas tienen más grados de libertad para buscar nodos con mayor cantidad de nutrientes mientras que las células muertas están confinadas al espacio céntrico debido a que eran células cancerosas sin libertad de migrar que murieron por la falta de nutrientes.

4.1.2. Estudio de cómo los parámetros afectan la morfología y el crecimiento del tumor

Este modelo posee una cantidad sustancial de parámetros que pueden afectar el crecimiento del tumor canceroso. Por ejemplo, un umbral de mitosis Q_M muy alto y las células cancerosas perderían la habilidad de replicarse quedándonos sólo con la semilla inicial del cáncer, sólo se multiplicarían si se cumplen las condiciones de

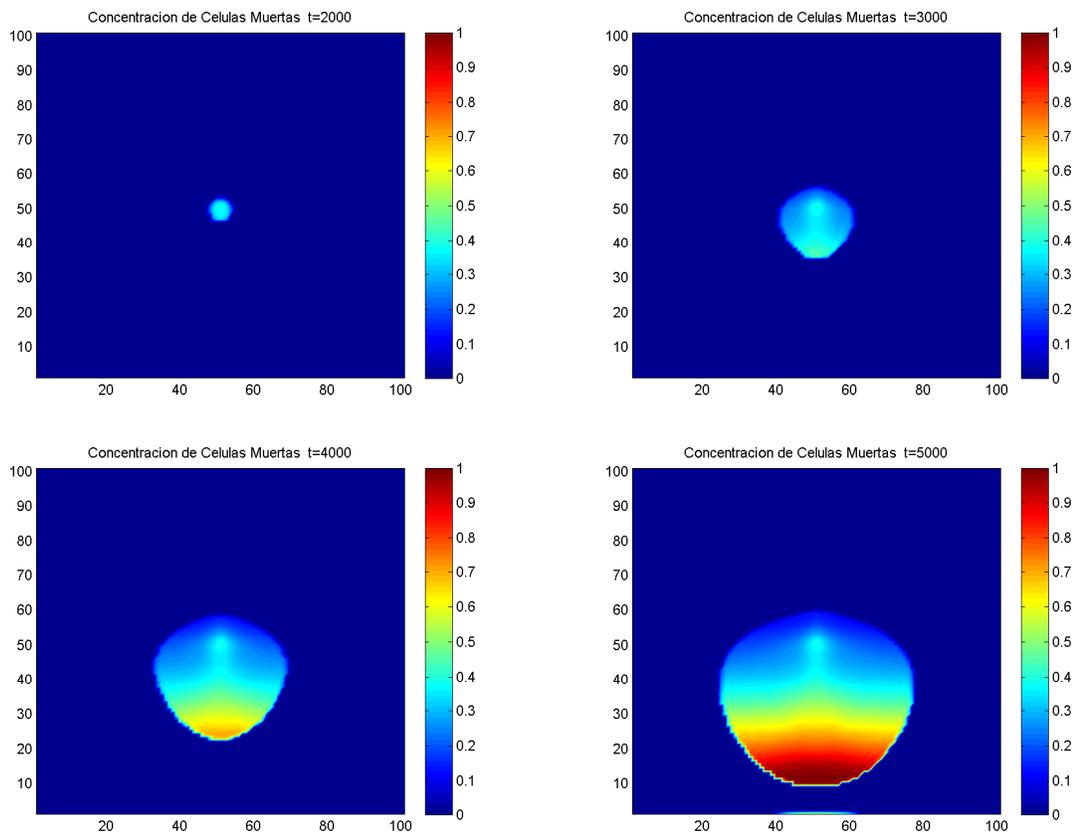


Figura 4-5: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo del centro necrotico de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1. Izquierda arriba $t = 2000$, derecha arriba $t = 3000$, izquierda abajo $t = 4000$ y derecha abajo $t = 5000$.

migración. Sí por el contrario fuera muy bajo se replicarían tan rápido que llenarían los nodos y acabarían con los nutrientes esto podría llevar a un aumento en la densidad de células muertas en el centro necrótico y/o a una mayor densidad de células cancerosas por nodo. Si el umbral de muerte Q_D se analiza de la misma forma con un umbral alto las células morirían sin poderse replicar y un umbral muy bajo llevaría a las células a sobrevivir en nodos donde no hallan nutrientes lo cual no se observa en la naturaleza y sería un error. Parámetros como la fracción de las células sanas que se convierten en células cancerosas cuando se cumplen las condiciones de mitosis r_M y la fracción de células cancerosas que se convierten en células muertas cuando se cumplen las condiciones de muerte r_D afectarían cuan rápido un nodo se llena de las poblaciones de células cancerosas y células muertas, respectivamente. Esto afectaría mayormente la densidad poblacional de estas en el tumor. Valores muy altos de r_M y r_D llevan al tumor a tener una densidad de células cancerosas mayor, en caso de una fracción de mitosis alta, y a que el tumor muera en caso de una fracción de muerte alta (Ver Figura 4–6).

Los cuatro parámetros antes mencionados no afectan el modelo al cambiar sus valores resulta en resultados como que eliminan por completo el cancer o crean problemas en las densidades de células cancerosas como nodos con densidades altas de células cancerosas que migran a nodos que los nutrientes son pocos. Sin embargo, hay otra serie de parámetros que son más esenciales y cambios en estos producen cambios sustanciales en la morfología, la densidad poblacional y la rapidez de propagación del tumor. Estos parámetros se pueden dividir en dos tipos, el primer tipo son los parámetros relacionados al metabolismo de la célula y el segundo tipo son parámetros relacionados con la migración.

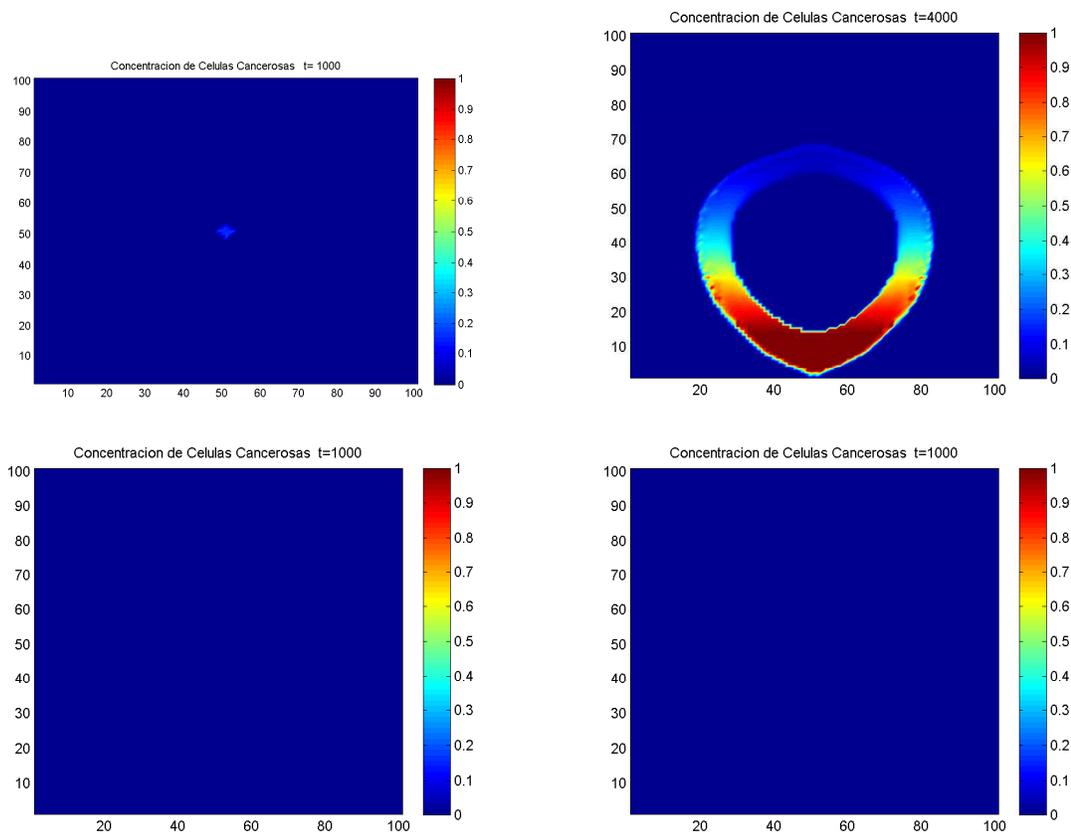


Figura 4-6: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar varias evoluciones de un tumor canceroso para los distintos parámetros de los umbrales, y las fracciones de células que van a cambiar por mitosis y muerte. Izquierda arriba $Q_M = 0,3$ en $t = 1000$, derecha arriba $r_M = 1$ en $t = 4000$, izquierda abajo $Q_D = 0,9$ en $t = 1000$ y derecha abajo $r_D = 1$ en $t = 1000$.

Variación de parámetros metabólicos

Los parámetros metabólicos son los que tienen que ver con la absorción, consumo y disponibilidad de nutrientes. Estos son la asíntota de la tasa de absorción de nutrientes de las células cancerosas ($\gamma^{\tilde{as}}$), la asíntota de la tasa de consumo de nutrientes ($\beta^{\tilde{as}}$), la concentración de nutrientes en la vena (P_0), la tasa de difusión de nutrientes (α) y la tasa de absorción de nutrientes de las células sanas (γ). Los últimos dos están más relacionados a la distribución de nutrientes en el tejido sano, variar estos valores crearía distribuciones de nutrientes iniciales en los nodos que no serían homogéneas y podrían decaer rápidamente con respecto a la distancia de la vena. Es por esto, que estos parámetros no se van a estudiar con detalle. Sin embargo, los demás son esenciales para el crecimiento del tumor, y es imperativo estudiarlos y compararlos con otros resultados para validar el modelo y el código utilizado para la simulación.

El primero de los parámetros que estudiaremos será la asíntota de la tasa de absorción de nutrientes de las células cancerosas ($\gamma^{\tilde{as}}$). Si observamos la figura 4–7 podemos apreciar que para valores bajos de $\gamma^{\tilde{as}} = 0,3$ la morfología es en forma de campana y la densidad poblacional en el hemisferio norte es muy baja y el tumor se concentra en las áreas más cercanas a la vena. Esto se debe a que con una habilidad limitada de absorción las células cancerosas necesitan tener a disponibilidad suficientes nutrientes libres para poder absorber una cantidad de nutrientes que satisfaga su consumo. Como para que ocurra mitosis se necesita cierta cantidad de nutrientes enlazados y el máximo de nutrientes que puede enlazar es pequeño, cuando el cáncer se encuentra en nodos lejanos a la vena el consumo de las células cancerosas no deja que ocurra mitosis, por esto, la densidad en el hemisferio norte es tan baja. Una vez llega a áreas de mayor cantidad de nutrientes entonces se dan las condiciones para que la densidad poblacional aumente. Podemos notar que para

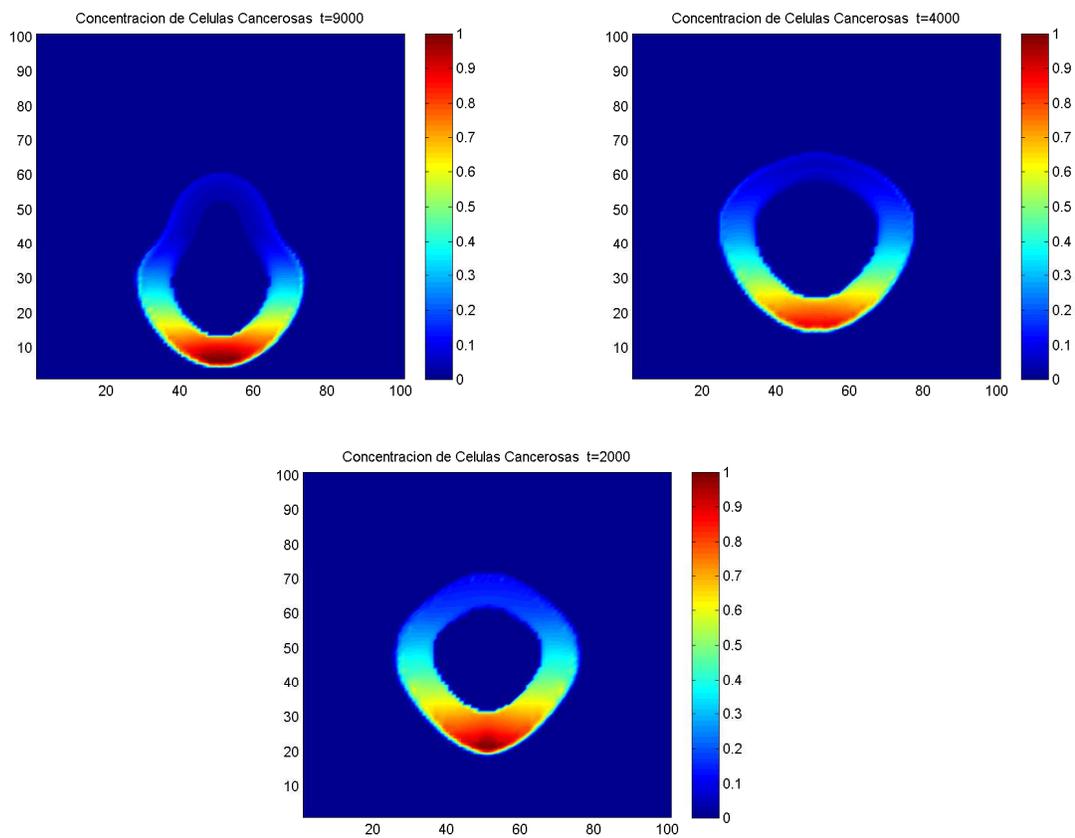


Figura 4-7: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando $\tilde{\gamma}^{as}$. Izquierda arriba $\gamma^{as} = 0,3$ en $t = 9000$, derecha arriba $\gamma^{as} = 0,5$ en $t = 4000$, abajo $\gamma^{as} = 1$ en $t = 2000$.

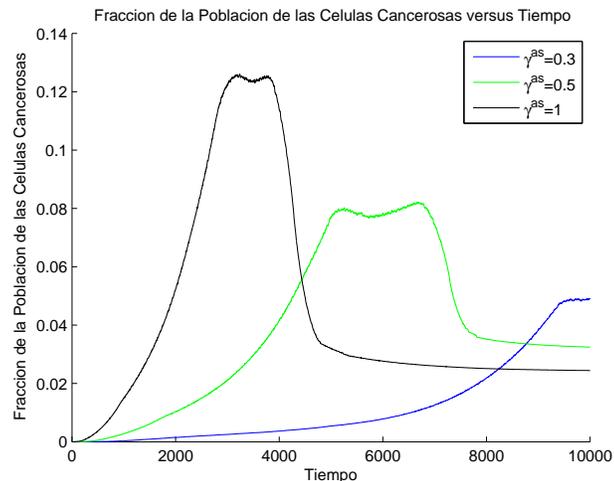


Figura 4–8: Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes γ^{as}

los tres γ^{as} la estructura cercana a la fuente de nutrientes es similar pero las densidades poblacionales son diferentes. Si notamos para los distintos γ^{as} el tiempo de madurar del cáncer es distinto mientras menor sea la absorción mayor va a ser el tiempo en que el cáncer llegue a la vena. Esto se puede notar más claro en la figura 4–8 vemos como mientras más grande γ^{as} el tiempo que tarda la población de células cancerosas en alcanzar un máximo aumenta. Podemos también observar que la población máxima de células se reduce en más de un 50% entre $\gamma^{as} = 0,3$ y $\gamma^{as} = 1$. Finalmente, si observamos el decaimiento final de las células cancerosas podemos llegar a la conclusión de que mientras mayor sea γ^{as} más células cancerosas serán absorbidas por la vena, esto quiere decir que cánceres con la habilidad de absorber muchos nutrientes podrían ser más metastáticos.

El próximo parámetro en ser estudiado es el consumo de nutrientes por las células cancerosas β^{as} . Si observamos la figura 4–9 podemos observar que el consumo de nutrientes afecta grandemente la morfología del tumor canceroso. Cuando β^{as} es pequeño el metabolismo del tumor es poco agresivo y se asemeja al de la célula, por esto, la cantidad de nutrientes en los nodos va a ser suficiente para que todas sobrevivan, esto forma un tumor con un grosor grande y con un centro necrótico pequeño

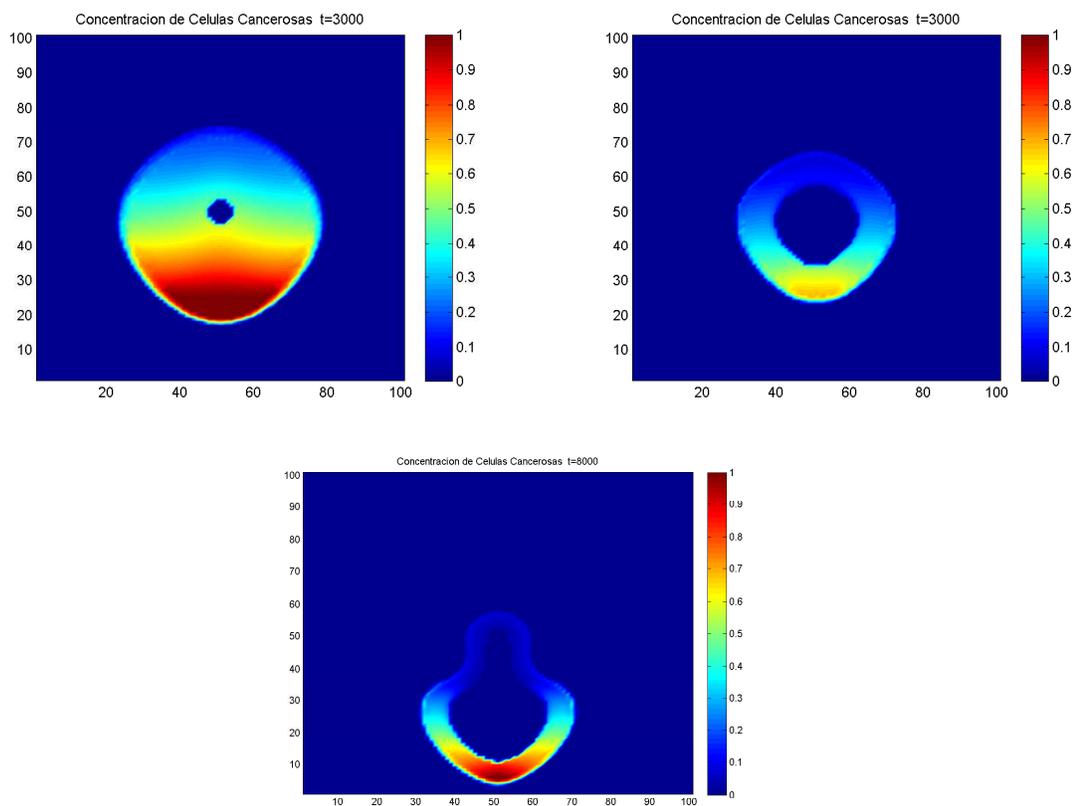


Figura 4–9: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando β^{as} . Izquierda arriba $\beta^{as} = 0,02$ en $t = 3000$, derecha arriba $\beta^{as} = 0,07$ en $t = 3000$, abajo $\beta^{as} = ,15$ en $t = 8000$.

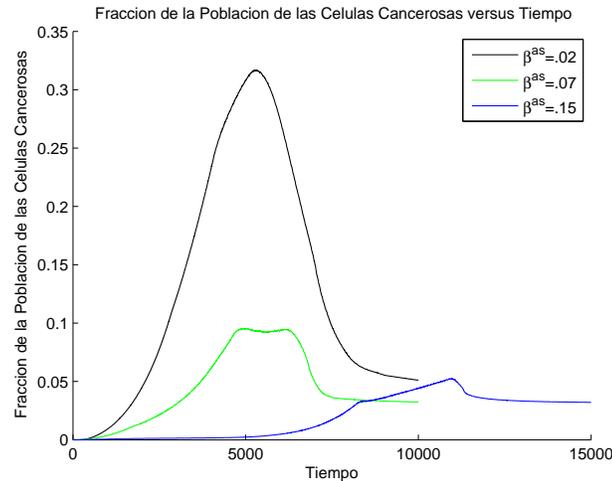


Figura 4–10: Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes β^{as}

y con una densidad de población alta. Mientras se aumenta el parámetro de consumo podemos ver cómo pasa de tener una forma esférica a una forma de campana, para consumo alto la competencia entre absorción y consumo causa esta morfología como vimos en el caso de absorción baja. Observando la figura 4–10 podemos notar que el máximo de $\tilde{\beta}^{as} = ,15$ es más de tres veces el máximo de $\tilde{\beta}^{as} = ,07$, y este tiene un sólo pico y luego cae rápidamente. Su comportamiento inicial sigue uno exponencial por más tiempo que ninguno de los otros tumores simulados. Además podemos notar que mientras más grande el $\tilde{\beta}^{as}$, más tarda el tumor en alcanzar la vena lo que podría significar que tumores mucho más agresivos metabólicamente podrían tener problemas en el crecimiento debido a la competencia entre la disponibilidad de nutrientes, la absorción y el consumo.

Finalmente si estudiamos la variación en disponibilidad de nutrientes en la vena P_0 (Ver figura 4–11) podemos notar que la morfología del tumor es similar para las distintas concentraciones de nutrientes en la vena. Pero podemos observar que la densidad de población de células cancerosas es mucho mayor cuando P_0 aumenta y la rapidez con que el tumor alcanza la vena aumenta de la misma forma que la densidad poblacional. Si observamos con detenimiento se puede también observar

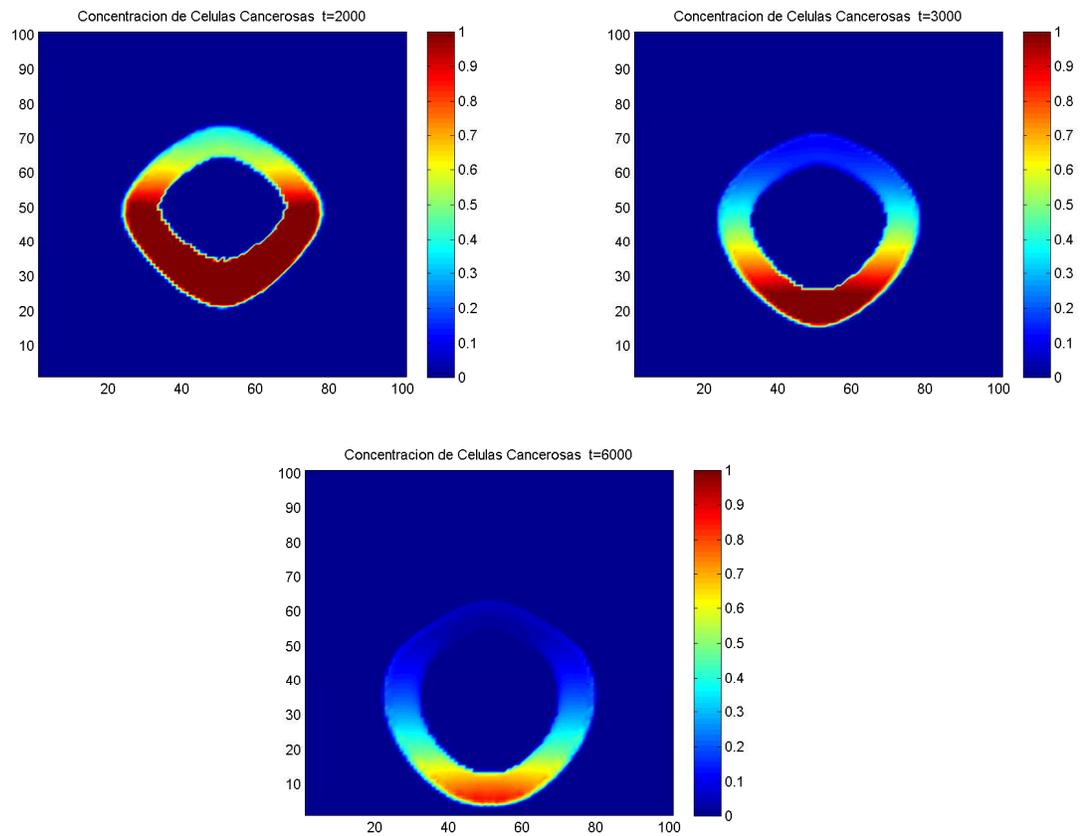


Figura 4–11: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando P_0 . Izquierda arriba $P_0 = 1,5$ en $t = 2000$, derecha arriba $P_0 = 1$ en $t = 3000$, abajo $P_0 = 0,5$ en $t = 6000$.

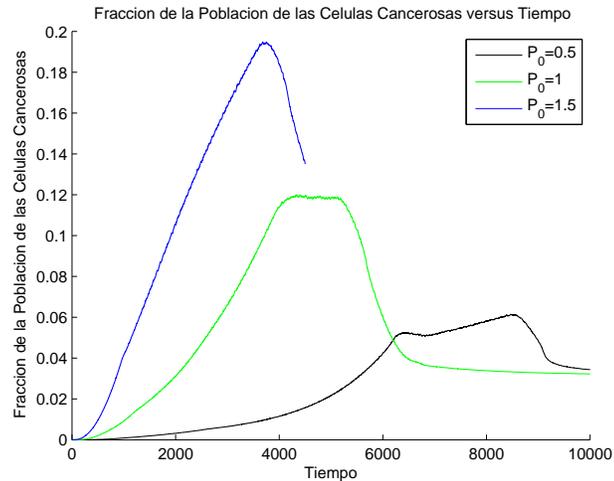


Figura 4–12: Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes P_0

que el grosor del tumor se reduce con una reducción en P_0 . Si vemos la figura 4–12, el crecimiento para el caso de $P_0 = 1,5$, este empieza exponencial por un corto tiempo y pasa a uno lineal con una pendiente alta, esto es debido a que la alta densidad en la población hace que las células empiezen a morir más rápido que en los otros casos. Es interesante notar que para el caso de $P_0 = 1$ una vez llega al máximo de población el tumor entra en un estado estático donde su tamaño se mantiene constante. Ya estudiado como los parámetros metabólicos afectan el crecimiento del tumor ahora pasaremos a estudiar los parámetros de migración que son de mayor interés para este trabajo.

Variación de parámetros migratorios

Los parámetros migratorios tienen que ver con la facilidad de las células en moverse a través del tejido y con cómo estas reaccionan a cambios externos para llevar a cabo estos movimientos. Para que haya un movimiento migratorio necesitan ocurrir varios eventos, primero que haya una merma en la cantidad de nutrientes disponibles, segundo que haya espacio para las células migrar y tercero que la habilidad de la célula para moverse sea la necesaria para migrar en el tejido. Las células altamente diferenciadas ganan la habilidad de migrar, pero dependiendo de los mecanismos de migración, sea por estimulantes de movilidad secretados para la propulsión para la

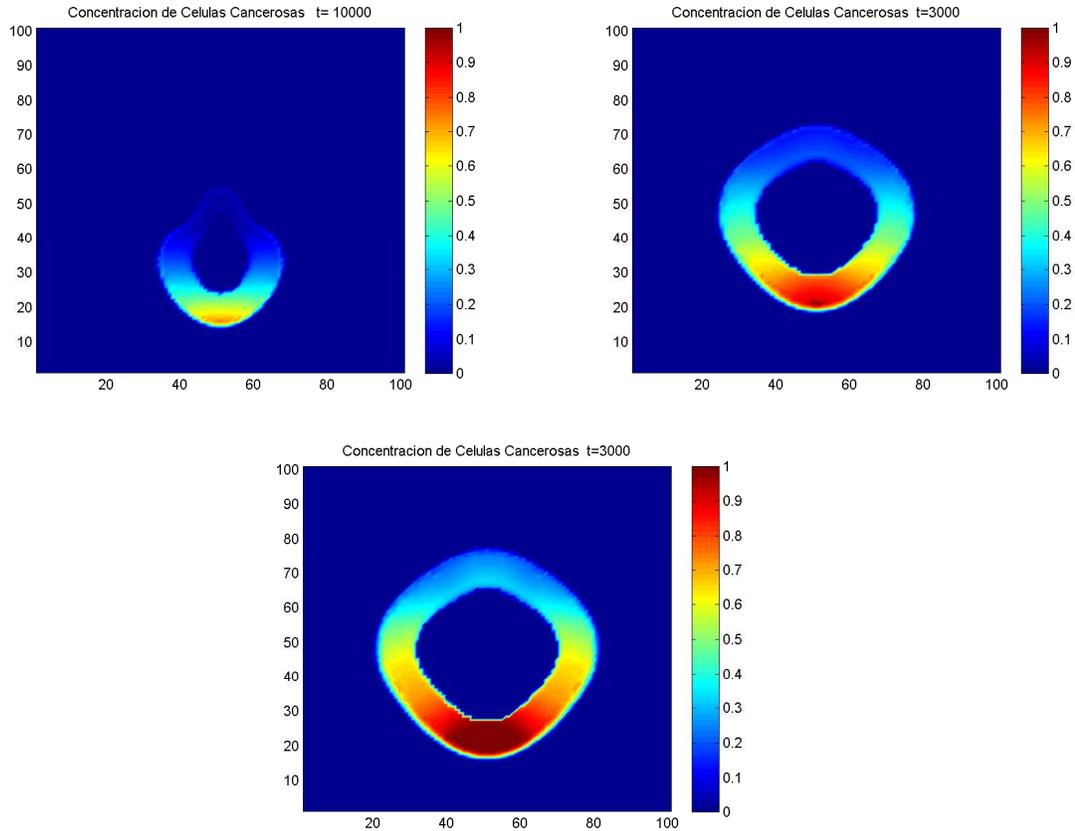


Figura 4–13: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando $\tilde{\alpha}$. Izquierda arriba $\tilde{\alpha} = ,1$ en $t = 10000$, derecha arriba $\tilde{\alpha} = ,5$ en $t = 3000$, abajo $\tilde{\alpha} = 1$ en $t = 3000$.

locomoción, factores de crecimiento, componentes de la matriz celular externos y/o secreciones tumorales estas van a poder moverse con más facilidad. El factor en este modelo matemático que tiene que ver con la facilidad de las células tienen para que se difundan a través del tejido es $\tilde{\alpha}$. Pero para que ocurra la migración tienen que cumplirse ciertas condiciones que lleven a la célula a migrar. Las condiciones para que migren las células son dos, primero que no esté rodeada de células cancerosas y segundo que los niveles de nutrientes estén por debajo de un umbral de migración P_D . Este umbral de migración esta asociado a la habilidad de las células cancerosas de detectar nutrientes en sus alrededores. Si vemos la figura 4–13 vemos cómo para distintos parámetros de la tasa de difusión la morfología del tumor cambia. Podemos notar que para valores pequeños de la constante de difusión el tumor se

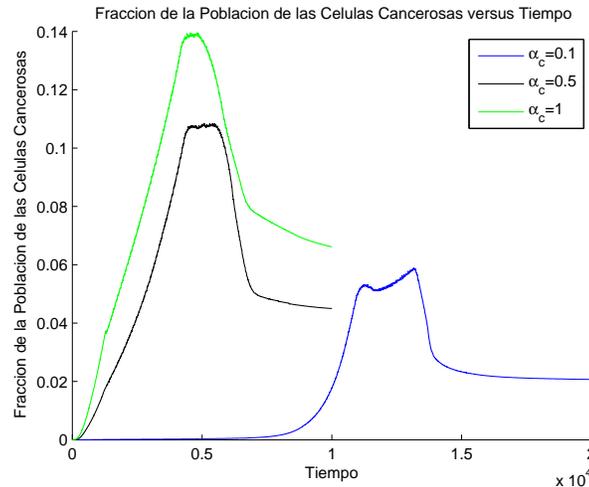


Figura 4–14: Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo para diferentes $\tilde{\alpha}$

tarda mucho en crecer, la densidad poblacional de las células cancerosas es baja y su forma es como una gota. Sin embargo, a medida que se aumenta $\tilde{\alpha}$ la densidad poblacional crece considerablemente y toma una forma más esférica. Se puede apreciar que para $t=3000$, $\tilde{\alpha} = 0,5$ y $\tilde{\alpha} = 1$, el tamaño del tumor se reduce con la reducción del parámetro $\tilde{\alpha}$. La tasa de difusión tiene una relación marcada con la rapidez en la que el tumor alcanza la vena, inhibir estos movimientos podría ser beneficioso para pacientes cancerosos para reducir la metástasis en distintos tipos de cáncer. En la figura 4–14 vemos la población de células cancerosas en el tiempo, en esta gráfica podemos apreciar que para tumores con una migración agresiva ($\tilde{\alpha} = 1$) se ve bien marcada la transición de un crecimiento exponencial a un crecimiento lineal. Además, se puede apreciar como para distintos $\tilde{\alpha}$, el tiempo del tumor en llegar a su población de células cancerosas máxima se reduce cuando se aumenta el valor de difusión, y no solamente alcanza mas rapido la población máxima mientras mas alto es el $\tilde{\alpha}$ sino que alcanza una población mayor de células cancerosas que es el alrededor de cerca 3 veces mas para un $\tilde{\alpha} = 1$ que para un $\tilde{\alpha} = 0,1$.

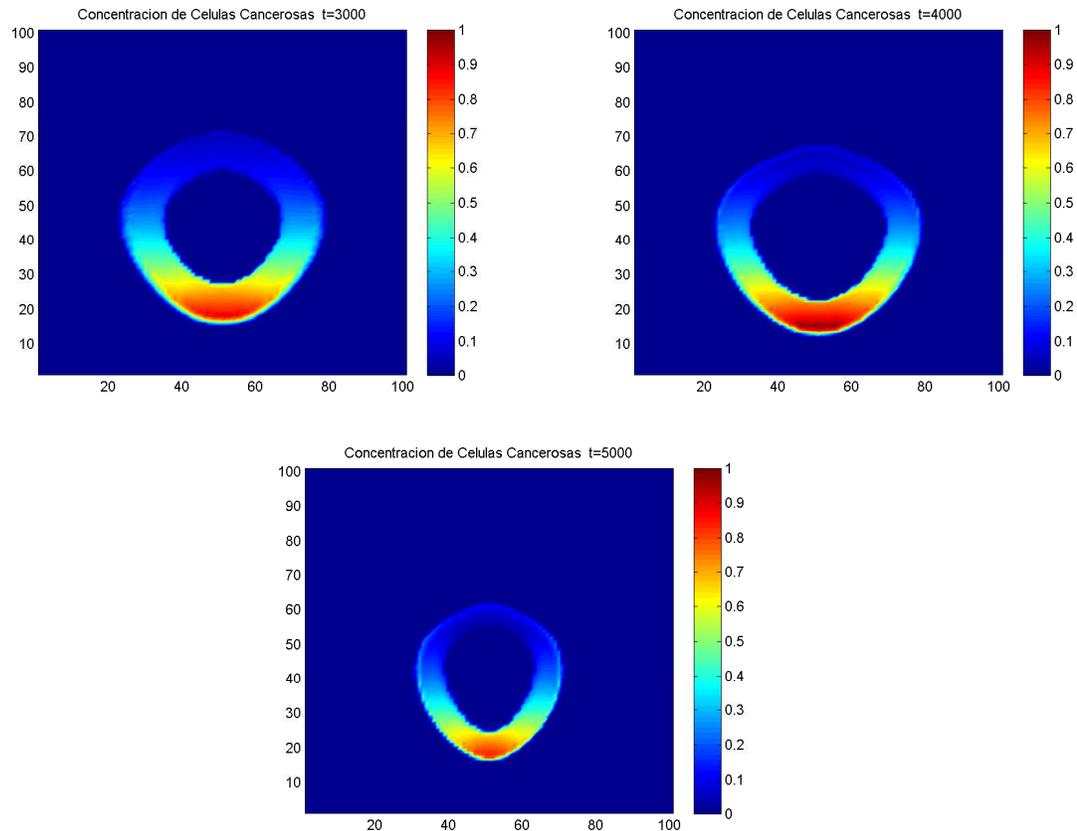


Figura 4–15: Concentración de células cancerosas por nodo. En la gráfica se puede apreciar la evolución en el tiempo de un tumor canceroso para los parámetros en la tabla 4.1 variando P_D . Izquierda arriba $P_D = 0,8$ en $t = 3000$, derecha arriba $P_D = 0,4$ en $t = 4000$, abajo $P_D = 0,2$ en $t = 5000$.

Otro parámetro importante en el comportamiento del crecimiento del tumor canceroso es el umbral de migración P_D . Para distintos valores de este umbral podemos ver (Ver figura 4–15) que con una reducción de este parámetro se reduce el movimiento hacia los extremos izquierdo y derecho, y el tumor crece directamente hacia la vena. Además, podemos observar una reducción marcada de la densidad poblacional, aunque el número de células muertas también es menor. Notamos que el tiempo que le toma al tumor llegar al vaso sanguíneo es mayor con una reducción del umbral como se esperaba. Si pasamos a la figura 4–16 podemos notar que la reducción en población es algo proporcional a la reducción en el umbral de migración, además se aprecia que todas las gráficas terminan con una cantidad similar de células una vez arroja la vena y que las gráficas parecen la misma pero con una

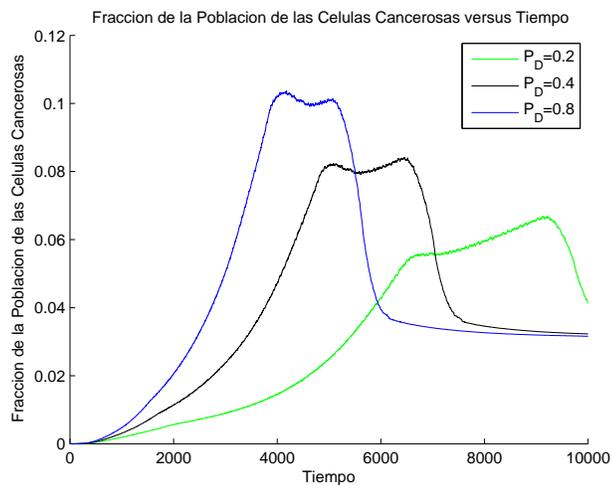


Figura 4–16: Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo. Población para diferentes P_D

ampliación en el tiempo y una reducción en la población. Sería interesante tratar ver si entre estas hay una escala dinámica. Ya conocido como afecta la migración cambios en los parámetros P_D y $\tilde{\alpha}$ sería interesante estudiar como estos parámetros actuarían si un inhibidor estuviera presente que dependiendo de la concentración de este, éstas constantes cambiarían en el tiempo.

Capítulo 5

ANÁLISIS DE LAS FUNCIONES DE REDUCCIÓN DE LOS PARAMETROS DE MIGRACIÓN

5.1. Funciones de reducción de los parámetros $\tilde{\alpha}$ y P_D

En este capítulo estudiaremos cómo se comporta un tumor que crece bajo los parámetros establecidos por [1, 19, 20] cuando un inhibidor de movilidad es añadido en el sistema. El inhibidor va a ser añadido por intra venoso después de 5.5 meses del cáncer haber comenzado. Este inhibidor va a difundirse a través del tejido similarmente como lo haría un nutriente libre. La ecuación que describe este movimiento es similar a la ecuación de nutrientes libres pero debido a que este no es absorbido, ni consumido por células cancerosas o sanas la ecuación de difusión del inhibidor está dada por

$$\dot{I}(\vec{i}, t) = \sum_{i'}^{NN} \alpha_t \left[I(\vec{i}', t) - I(\vec{i}, t) \right] + S_t(\vec{i}, t) \quad (5.1)$$

donde α_t es la tasa de difusión del inhibidor, $I(\vec{i}, t)$ es la concentración del inhibidor en un nodo \vec{i} y $S_t(\vec{i}, t)$ es una fuente externa del inhibidor. En este caso la única fuente del inhibidor que existe es el capilar en la parte inferior del tejido o sea que similar a los nutrientes el capilar va a tener una concentración inicial constante del inhibidor $I(0, t) = T_0$. En un tiempo $t = 0$ la concentración del inhibidor va a ser cero en todo el tejido después de un tiempo $t = 500$ el inhibidor comienza a difundirse por difusión simple. A medida que este se difunde por el tejido la concentración de este va a aumentar en los nodos. Nodos donde sólo haya una población de células

sanas no se verán afectados por el inhibidor debido que las células sanas no tienen las habilidades de migración que le dan la habilidad de movilidad. Sin embargo, cuando células cancerosas alcancen nodos donde haya cierta concentración del inhibidor o el inhibidor se difunda a nodos donde se encuentren células cancerosas, la tasa de difusión $\tilde{\alpha}$ de estas se va a reducir en cierta medida. Las condiciones de frontera van a ser las mismas que para los nutrientes, periódicas en el extremo izquierdo y derecho y absorbentes en la parte superior.

Teóricamente este sistema se podría explicar de varias formas, por ejemplo, si el inhibidor reduce la tasa de difusión de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ sin este ser consumido, ni absorbido, el inhibidor puede estar, o cambiando la estructura de la matriz celular, neutralizando secreciones tumorales o bloqueando otros nutrientes que ayudan a la célula a migrar [12]. El caso del bloqueo de nutrientes no representaría el modelo propuesto debido a que requeriría añadir términos acoplados entre las ecuaciones de nutrientes y las del inhibidor [19], eliminando la posibilidad de que este sea el evento que explique cómo funciona este inhibidor. En este modelo tampoco se toma en cuenta secreciones provenientes de las células cancerosas, ni el centro del tumor porque se tendrían que añadir ecuaciones de difusión localizadas que variarían con el crecimiento del tumor y la cantidad de células en el nodo. Es por esto que la mejor forma de describir este modelo en forma teórica es que el inhibidor cambie la estructura de la matriz celular haciéndole más difícil a las células cancerosas moverse de nodo a nodo. No se conoce una forma exacta de cómo los inhibidores propuestos van a reducir los parámetros de migración. Y la literatura se enfoca más en cómo son las reacciones entre moléculas más que observar los movimientos de las células cancerosas. Lo cual nos imposibilita de encontrar funciones teóricas que describan la reducción de la tasa de migración de las células cancerosas

$\tilde{\alpha}$ o el umbral de migración P_D .

Por esto vamos a proponer funciones para describir como se reducen los parámetros de migración por la presencia de cierta concentración del inhibidor en el nodo. Al escoger nuestras funciones tenemos que seguir tres reglas importantes. Primero que la función dependa de la concentración del inhibidor en el nodo, segundo que la reducción mínima que la función nos pueda dar sea un valor de $\tilde{\alpha} = 0$, y la concentración máxima en cualquier nodo después de cierto tiempo $t \rightarrow \infty$ va a ser la concentración del inhibidor en el capilar, se puede utilizar este valor para normalizar las funciones. Vamos a empezar proponiendo una función de reducción lineal ya que es una sencilla, esta viene dada por

$$\tilde{\alpha}(\vec{i}, t) = \tilde{\alpha}_0(\vec{i}, t) * \left(1 - \frac{I(\vec{i}, t)}{T_0}\right) \quad (5.2)$$

donde $\tilde{\alpha}_0(\vec{i}, t)$ es la tasa de migración inicial, $I(\vec{i}, t)$ es la concentración de inhibidor en el nodo y T_0 es la concentración del inhibidor en el capilar. Dividimos la concentración en el nodo entre la concentración en el capilar para asegurarnos la migración no lleguen a valores negativos. Se puede notar de la ecuación que en caso donde la concentración en el nodo alcance la concentración de el capilar la tasa de difusión de las células cancerosas va a ser cero. Esta función va a depender considerablemente de cómo se difunde el medicamento ya que si la difusión es muy pequeña el aumento lento de $I(\vec{i}, t)$ va a reducir la efectividad de la reducción de $\tilde{\alpha}$.

La segunda ecuación de reducción propuesta va a ser una sinusoidal. Esta función tiene que empezar en un máximo hasta llegar a cero sin pasar por amplitudes negativas. Por esto se escogió una función de coseno con un dominio de $(0, \frac{\pi}{2})$. Usando

lo antes dicho obtenemos que la ecuación de reducción es:

$$\tilde{\alpha}(\vec{i}, t) = \tilde{\alpha}_0(\vec{i}, t) * \cos\left(\frac{\pi I(\vec{i}, t)}{2T_0}\right) \quad (5.3)$$

Similar a la ecuación lineal se dividió entre la concentración en el capilar para prevenir negativos y asegurarnos que cuando la concentración en el nodo es máxima, $\tilde{\alpha}(\vec{i}, t) = 0$. Esta reducción es algo más lenta que la lineal y probablemente sea menos efectiva pero al igual que la lineal va a depender cuantiosamente de la difusión del medicamento debido a que necesitaría más tiempo para que el efecto de reducción sea considerable.

Finalmente se escogió una función Gaussiana para modelar la reducción de la migración. Esta función es algo más compleja y tiene un número mayor de posibles constantes, si vemos la forma general de una función Gaussiana

$$y = Aa(e^{-\frac{(x-b)^2}{2c^2}}) \quad (5.4)$$

En este caso queremos que la función Gaussiana comience en el valor máximo de la tasa de difusión de las células cancerosas, lo cual nos hace escoger a $A = \tilde{\alpha}_0$, la constante b es una traslación en el eje de x , lo cual no nos interesa y podemos decir que es cero, la constante c está relacionada con la varianza, escogemos esta como $c = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}$, esto hace que la constante $a = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}$ sea igual a 1 de manera que si $x = I(\vec{i}, t)$ obtenemos

$$\tilde{\alpha}(\vec{i}, t) = \tilde{\alpha}_0(\vec{i}, t) * (e^{-\pi I^2(\vec{i}, t)}) \quad (5.5)$$

En este caso podemos ver que esta reducción es algo más rápida que las otras dos y no depende de la concentración en el capilar. Para postular las funciones de reducción de umbral de migración P_D se utilizó el mismo enfoque que para la tasa de difusión $\tilde{\alpha}$. Las ecuaciones van a ser exactamente las mismas pero se sustituye el $\tilde{\alpha}$ por el P_D . Esta se puede explicar teóricamente como un supresor de los sensores de nutrientes,

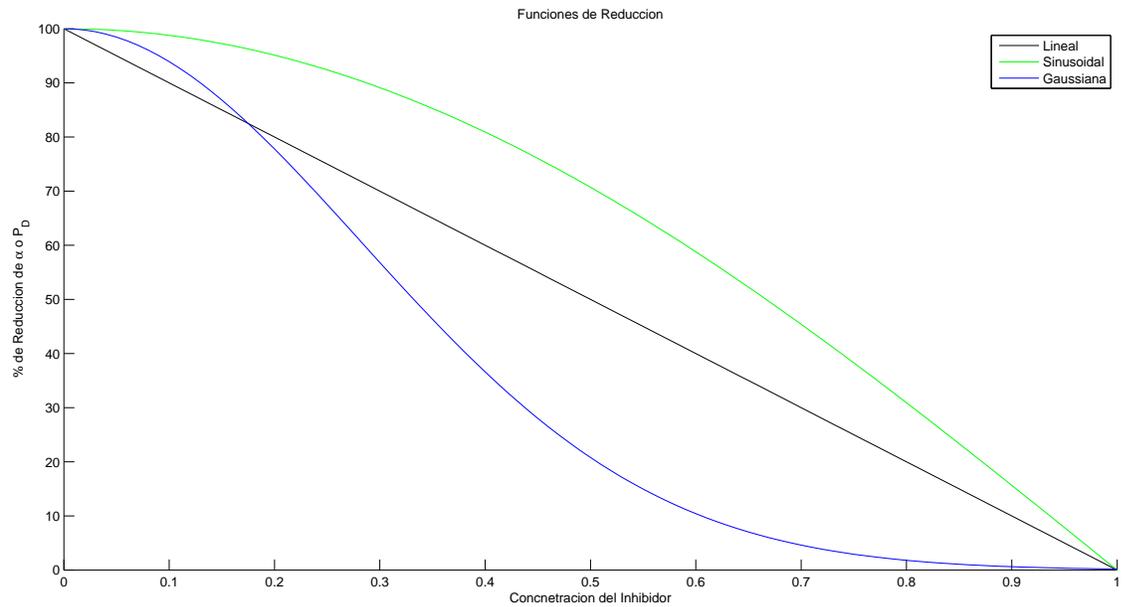


Figura 5–1: Funciones de reducción. La figura demuestra como para distintas funciones de reducción el porcentaje de los parámetros de migración se reduce. Si en un nodo existe una concentración del inhibidor igual a 1 (que la concentración en el nodo es igual a la concentración en el capilar) el valor del umbral de migración de las células cancerosas se reduce a 0.

ya que estos sensores son independientes de los transportadores de nutrientes en las células eucariotas y se encuentran en la membrana celular de manera que los inhibidores no necesitan ser enlazados ni absorbidos por la célula [23]. En la figura 5–1 podemos ver como cada una de las funciones reduce los parámetros de migración. Una vez se propuso las ecuaciones de reducción y se aplicaron en el código se paso a simular el crecimiento de los tumores para distintas difusiones del inhibidor y distintas concentraciones en el capilar.

5.2. Análisis de la Función de Reducción Sinusoidal

Utilizando la función de reducción de coseno se redujo el umbral de migración P_D para distintas razones de difusión del inhibidor α_t . La figura 5–2 se puede notar como la fracción de población máxima de células cancerosas se reduce en un 25 % para el caso donde la tasa de difusión del inhibidor $\alpha_t = 1$. Es interesante notar que a medida que la difusión aumenta el segundo máximo desaparece. Este máximo es

Fraccion de la Poblacion de las Celulas Cancerosas vs Tiempo para Diferentes razones de Difusion (α_t) para una funcion de reduccion Senosoidal del Umbral de Migracion (P_D) debido a la Concentracion del Tratamiento

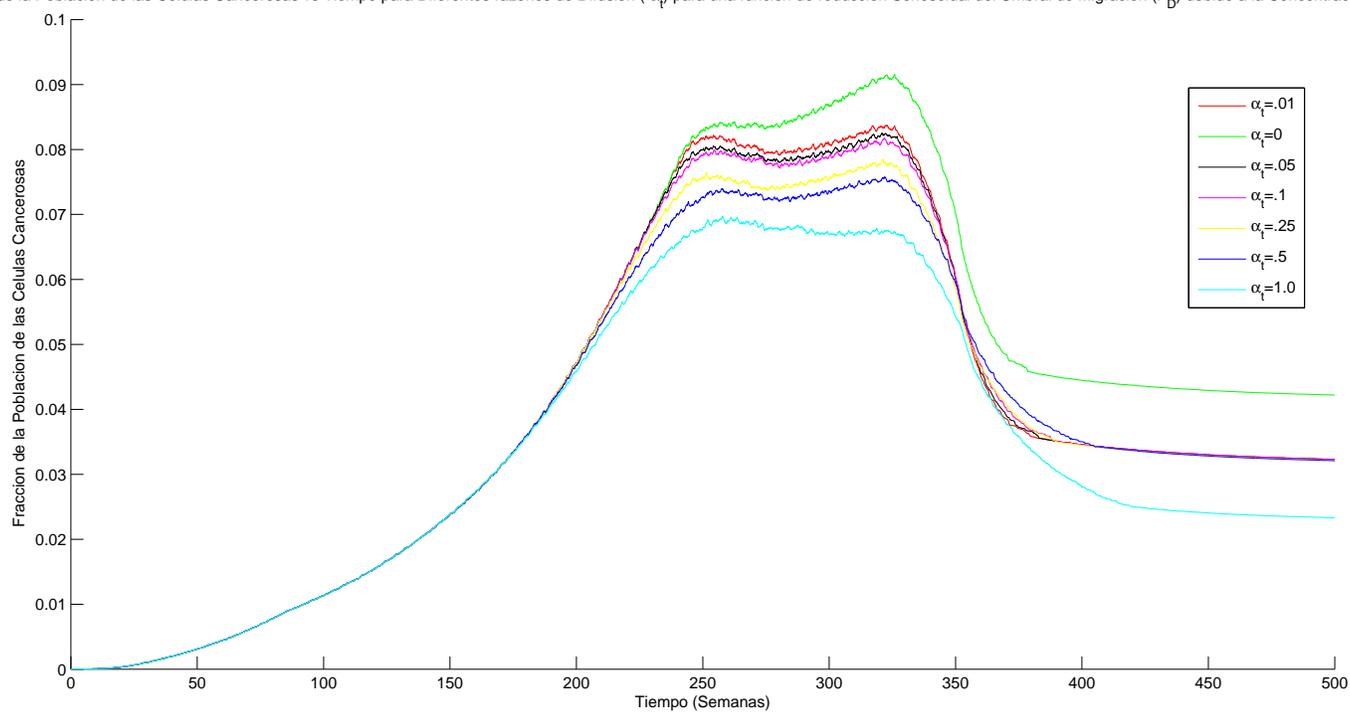


Figura 5-2: Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes coeficientes de difusión α_t para una función de reducción senosoidal del umbral de migración P_D debido a la concentración del inhibidor.

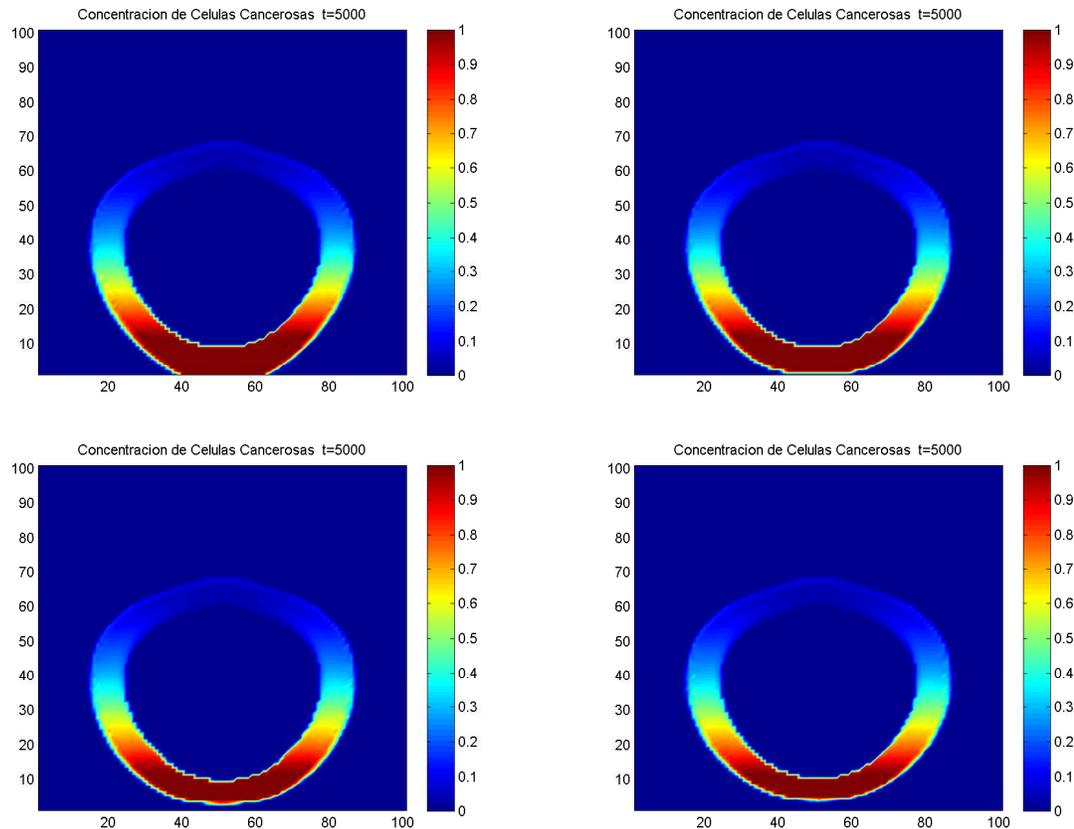


Figura 5-3: Proliferación de las células cancerosas para diferentes coeficientes de difusión del tratamiento para una función de reducción del umbral de migración P_D en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, arriba derecha $\alpha_t = 0,1$, abajo izquierda $\alpha_t = 0,5$ y abajo derecha $\alpha_t = 1$.

asociado al tumor arrojando el capilar. Para difusiones más altas la concentración de inhibidor cerca de el capilar es más alta lo cual crea un bloqueo alrededor de el capilar. Este comportamiento puede ser asociado a un retraso en la metástasis. Esto se puede observar por el retraso de al menos unas 10 semanas en el tumor llegar a una población máxima entre los casos de cuando no hay inhibidor y en el caso donde coeficiente de difusión del inhibidor es uno. Si observamos en la figura 5-3 podemos notar que cerca a el capilar a medida que se aumenta la difusión del inhibidor se forma una barrera que evita que el tumor alcance con facilidad el capilar (Vea la Figura 5-4). Esto hace que debido a la mitosis de las células y el crecimiento del tumor, estas mueran y el grosor del tumor sea menor aunque en este caso no se puede apreciar con facilidad, si se observa detenidamente el área de mayor densidad

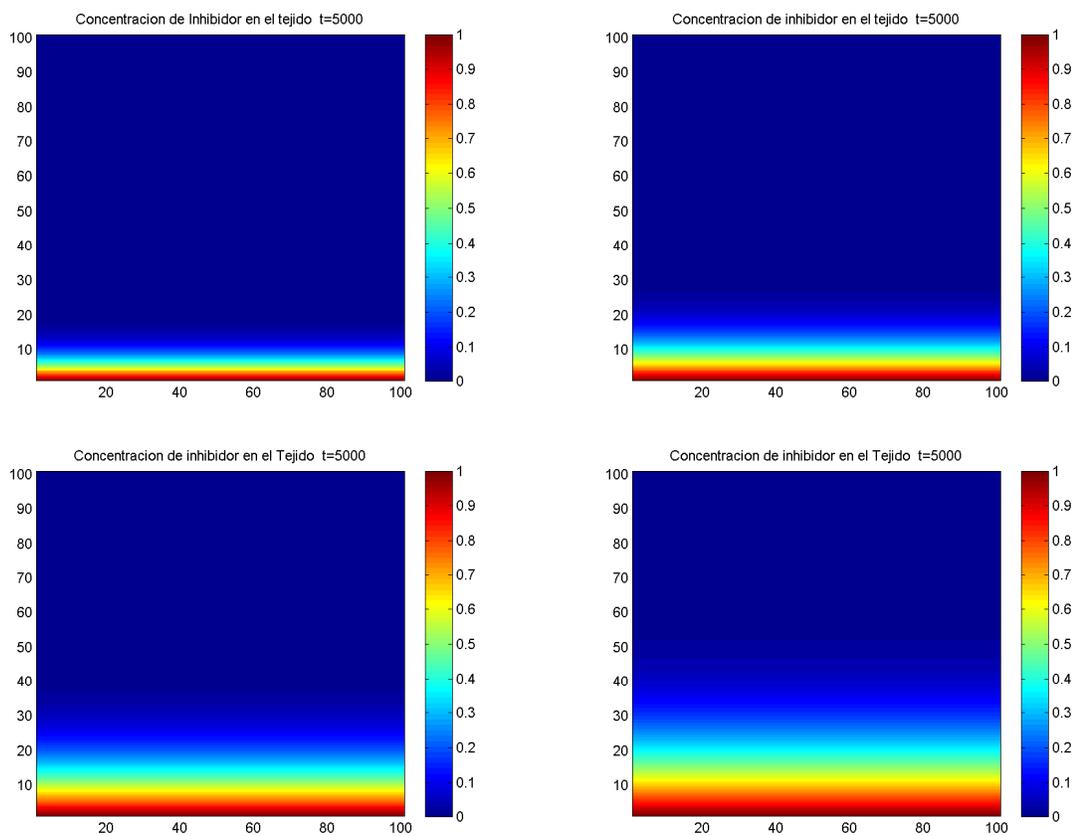


Figura 5-4: Difusion del Inhibidor de la migracion de las células cancerosas para diferentes difusiones del tratamiento en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, $\alpha_t = 0,1$, arriba derecha $\alpha_t = 0,25$, abajo izquierda $\alpha_t = 0,5$ y abajo derecha $\alpha_t = 1$.

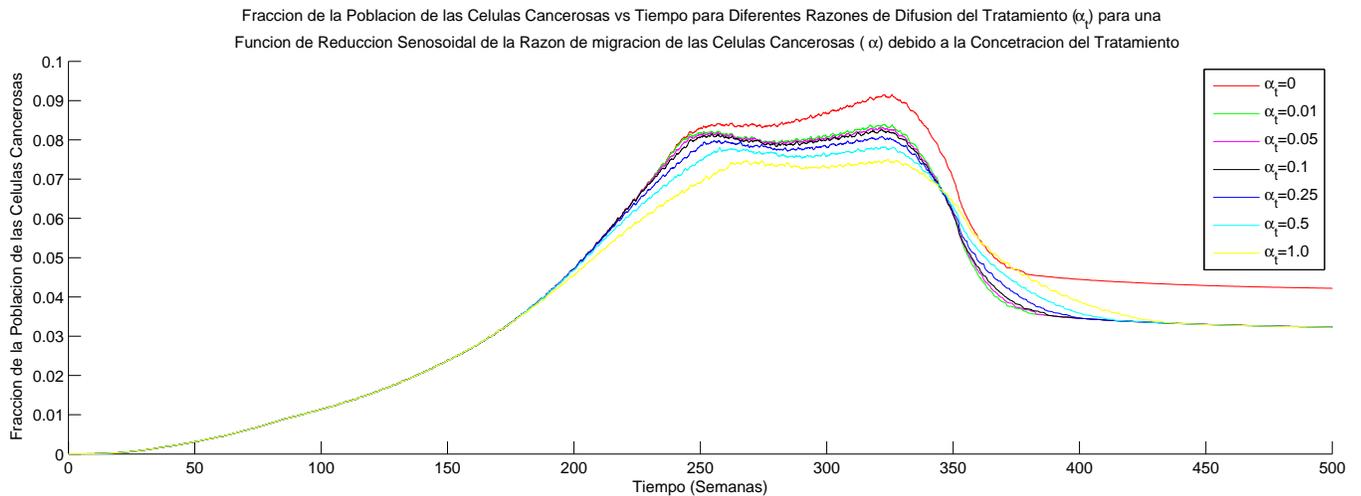


Figura 5-5: Población de las células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor para una función de reducción senosoidal de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.

de células cancerosas que da para el centro necrótico se puede observar una reducción en los pixeles cuando se compara el caso de $\alpha_t = 0,5$ y $\alpha_t = 1$. Hay que hacer hincapié que esta función sólo reduce la densidad de las células y aumenta el tiempo en que el tumor llega a el capilar pero no evita del todo que el tumor alcance el capilar.

Cuando se reduce la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ al igual que cuando se reduce P_D el segundo pico (Vea figura 5-5) de la población de células cancerosas desaparece a medida que se aumenta la difusión del tratamiento. Se observo que reduciendo este parámetro se aumentó más efectivamente el tiempo que tardo el tumor en alcanzar el capilar e inclusive el inhibidor bloquea el cáncer de alcanzar el capilar para concentraciones mayores de $\alpha_t = 0.5$. Esto resultaría beneficioso para el paciente por que le daría un margen de tiempo mayor para tratar el tumor sea por cirugía o un tratamiento alterno. Es interesante apreciar que la población una vez el tumor alcanza el capilar, converge en la misma cantidad no importando la difusión del tratamiento. Esto quiere decir que la misma tasa de células cancerosas va a tener la probabilidad de entrar al torrente sanguíneo

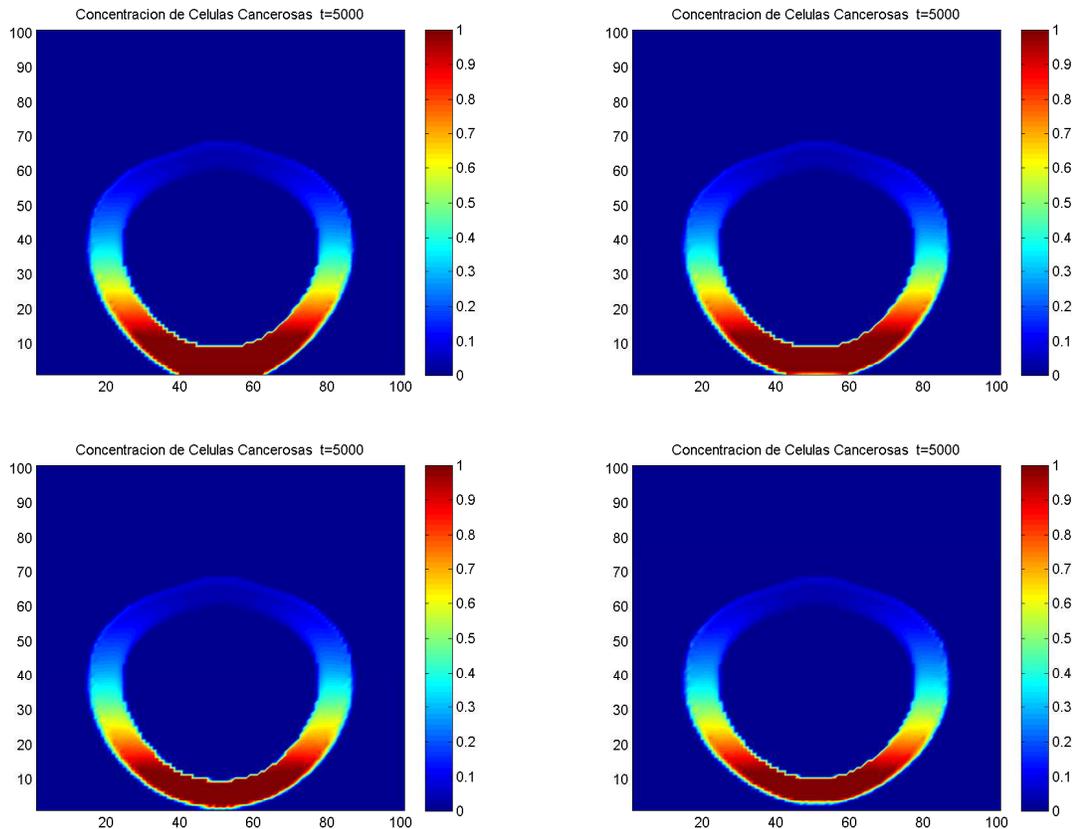


Figura 5–6: Proliferacion de las células cancerosas para diferentes concentracion del inhibidor para una funcion de reduccion senosoidal de la tasa de migracion de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$.

no importando cuán rápido se difunda el inhibidor. Si observamos como el tumor a crecido para un tiempo $t = 5000$ (Ver figura 5–6) para distintas difusiones del inhibidor podemos apreciar que la densidad de células en el tumor y su morfología no cambian significativamente. Sólo se puede apreciar que el tumor está más lejos de alcanzar el capilar. Lo que nos lleva a la conclusión que un inhibidor que reduce de manera senosoidal el valor de $\tilde{\alpha}$ va a ser más efectivo reduciendo el tiempo en que las células cancerosas llegan a el capilar que un inhibidor que reduzca P_D . En cuanto a la densidad de población, la reducción sinusoidal al umbral de migración P_D es más efectiva cuando se comparan los máximos de población para ambas reducciones con una difusión del inhibidor $\alpha_t = 1$, donde la reducción de la población máxima fue para $\tilde{\alpha}$ 0.074 y para el umbral de migración P_D fue 0.068. Esto hace sentido por el

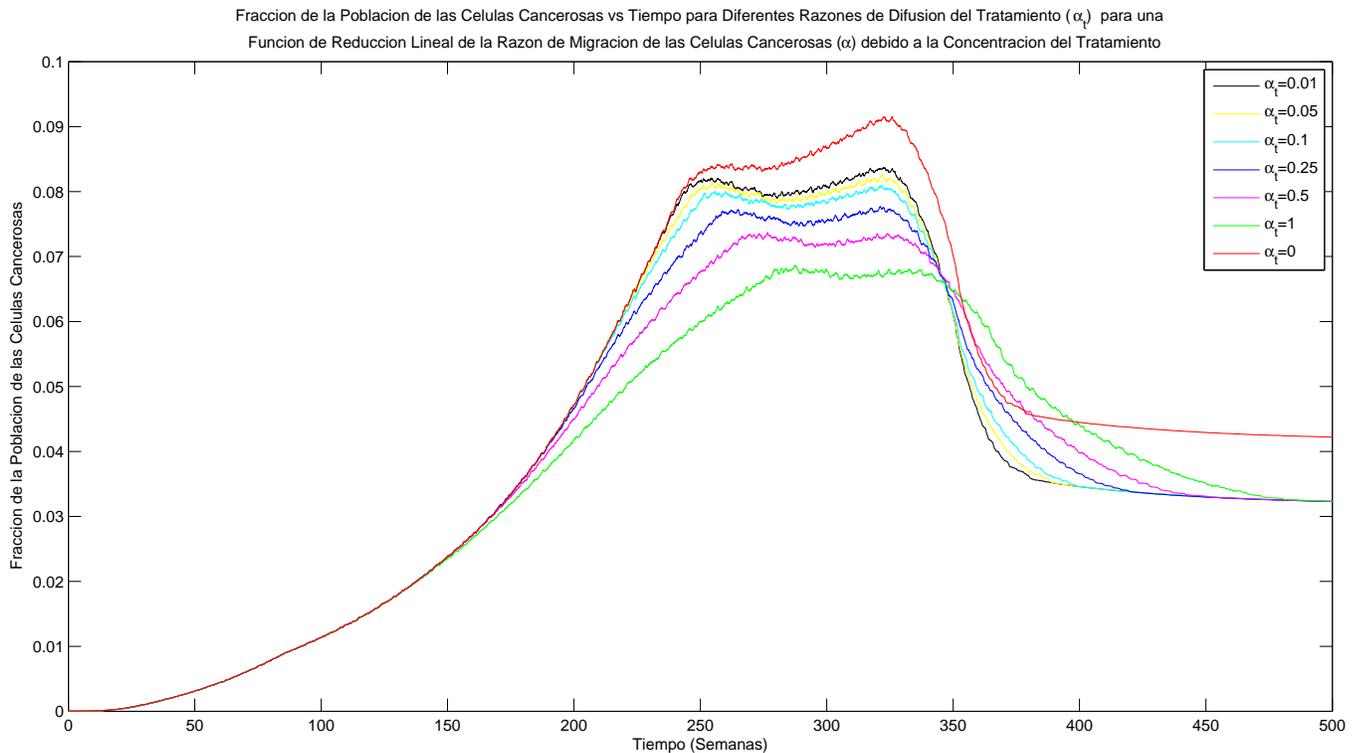


Figura 5–7: Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una reducción lineal de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.

hecho de que P_D está asociado a que los sensores de nutrientes fallando en detectar escasas de nutrientes debido a la interacción del inhibidor sobre estos. Esto llevaría a un número mayor de células a morir pero no resultaría en una reducción sustancial en el tiempo que tardan las células en llegar a el capilar como por el contrario se observó cuando se redujo $\tilde{\alpha}$.

5.3. Análisis de la función de reducción lineal

Cuando se simuló el crecimiento de un tumor canceroso para una reducción lineal del parámetro de difusión de las células cancerosas (Ver figura 5–7), a medida que aumentaba la difusión del tratamiento se notó un aumento considerable en el tiempo en que le tomaba al tumor en llegar a su población máxima de alrededor de unas 75 semanas. Esto nos hace pensar que la función lineal crea un bloqueo mayor en las áreas cercanas a el capilar debido a que esta función decae más rápido que la sinusoidal. Se puede notar que una vez la población empieza a decaer de su

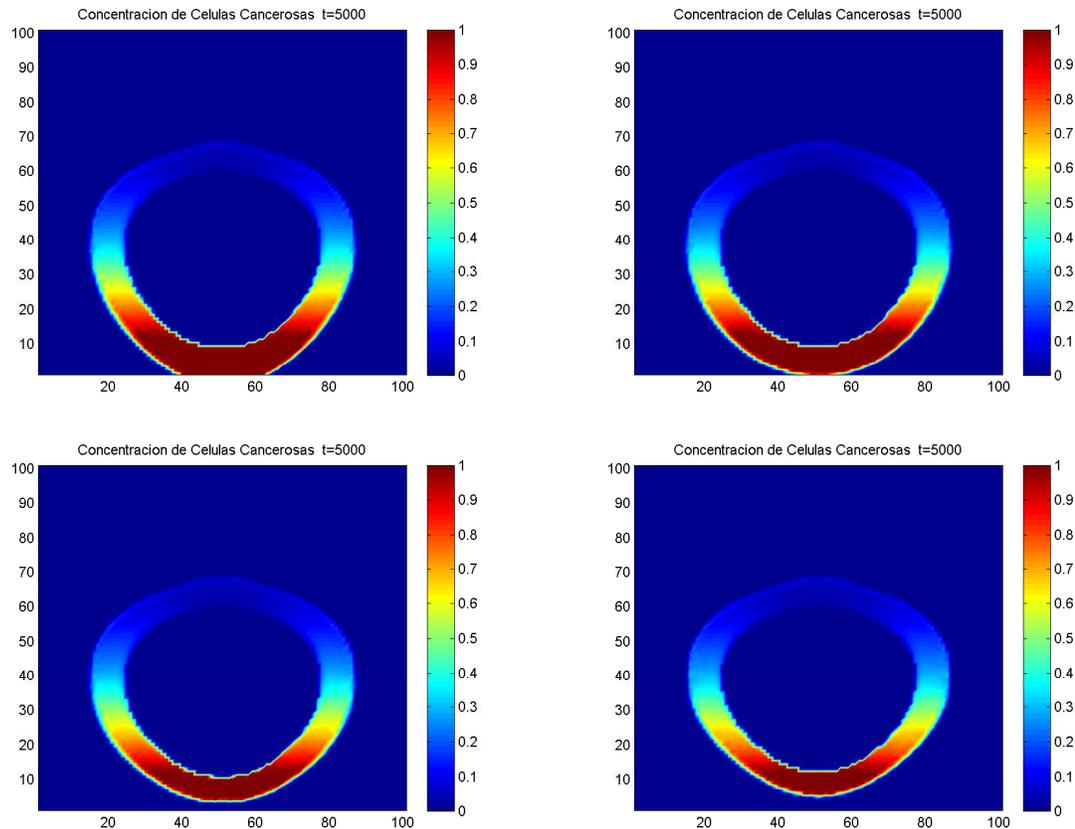


Figura 5–8: Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una reducción lineal de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$ en un tiempo de $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$.

máximo la reducción es más lenta para difusiones mayores. Esto significa que esta función de reducción lineal crea un bloqueo mayor a la metástasis dificultando al tumor que rodee el capilar más rápido. Cabe observar que aunque el decaimiento de la población es menor con el aumento en difusión del tratamiento, para todas las difusiones el decaimiento de la población convergió a un valor aproximado de .033. Cuando observamos el crecimiento del tumor en un tiempo $t = 5000$, (Ver figura 5–8), para distintas difusiones observamos que se reduce el tiempo en que el tumor llega a el capilar y la densidad de población cerca de el capilar también se reduce. Esto es evidente por la reducción del tamaño del área roja en el área más activa del tumor. De unos 15 nodos con respecto al eje de y el área de densidad poblacional mayor en el caso que no hay tratamiento se redujo a unos 7 nodos

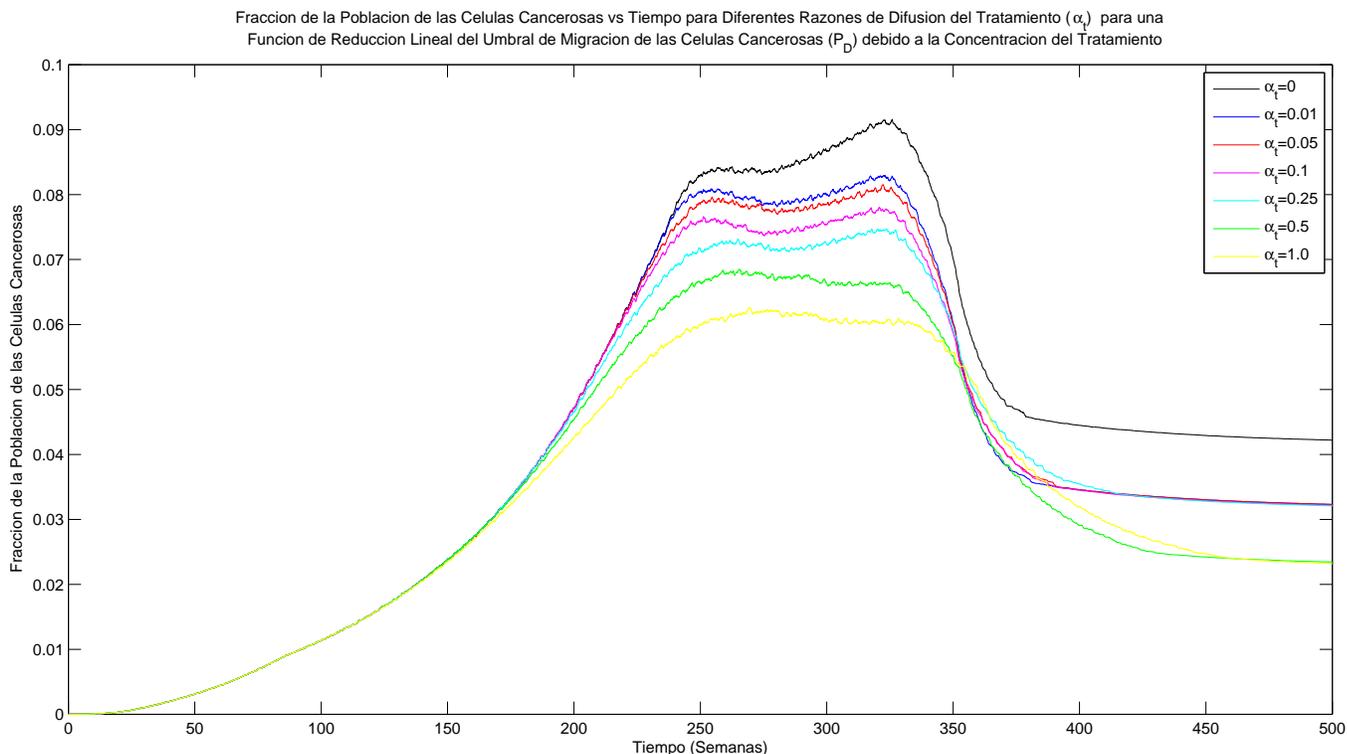


Figura 5–9: Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una reducción lineal del umbral de migración de las células cancerosas P_D debido a la concentración del inhibidor.

en el caso con una difusión $\alpha_t = 1$. Para una reducción del umbral de migración (Ver figura 5–9), la reducción en la población fue mayor que en cualquiera de las simulaciones antes discutidas. Para este caso la cantidad final de la población no fue la misma para las distintas difusiones. Se puede observar que para los casos de $\alpha_t = 1$ y $\alpha_t = 0,5$ la población se redujo aproximadamente a .033, para los demás casos a .025. Cuando observamos los distintos crecimientos en un tiempo $t = 5000$ (Ver figura 5–10) notamos una reducción mínima en el grosor del tumor cerca de el capilar. Pero no se hace evidente ningún cambio sustancial en comparación con la reducción sinusoidal.

5.4. Análisis de la Función de Reducción Gaussiana

Al analizar los resultados para la función Gaussiana con una concentración de inhibidor de $T_0 = 1$ para el umbral de migración observamos cambios sustanciales

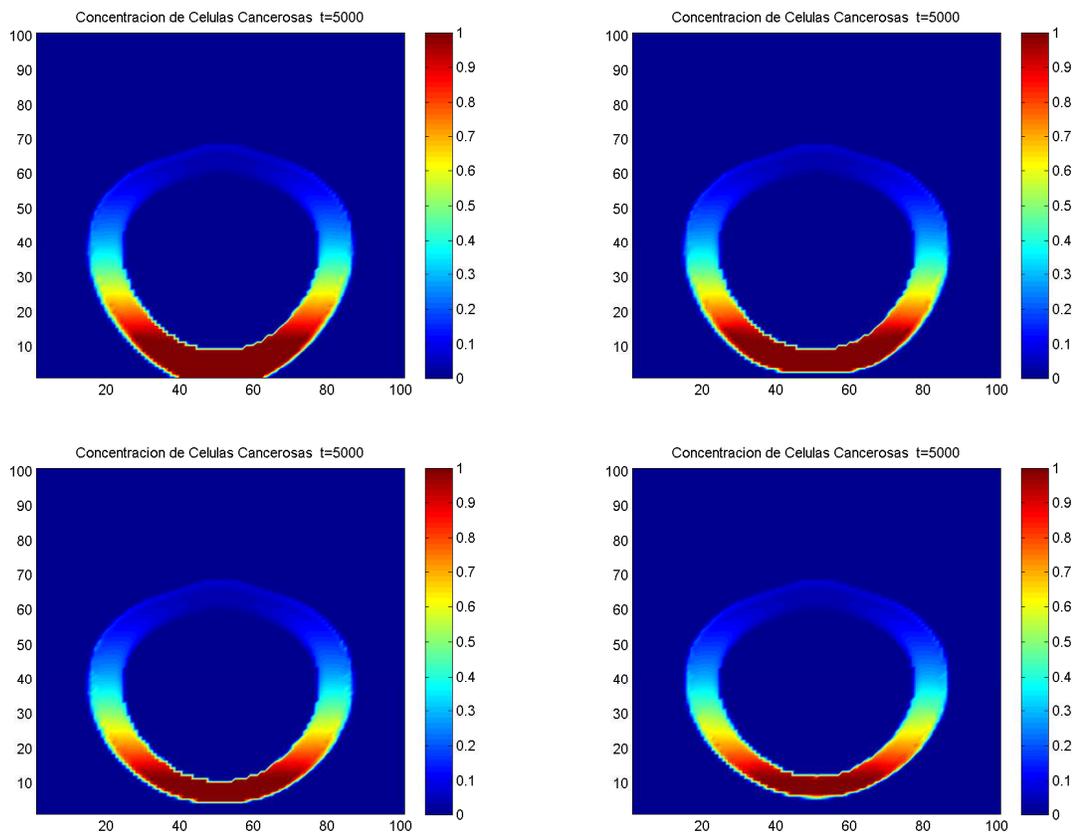


Figura 5–10: Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una función de reducción lineal del umbral de migracion de las células cancerosas P_D en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$.

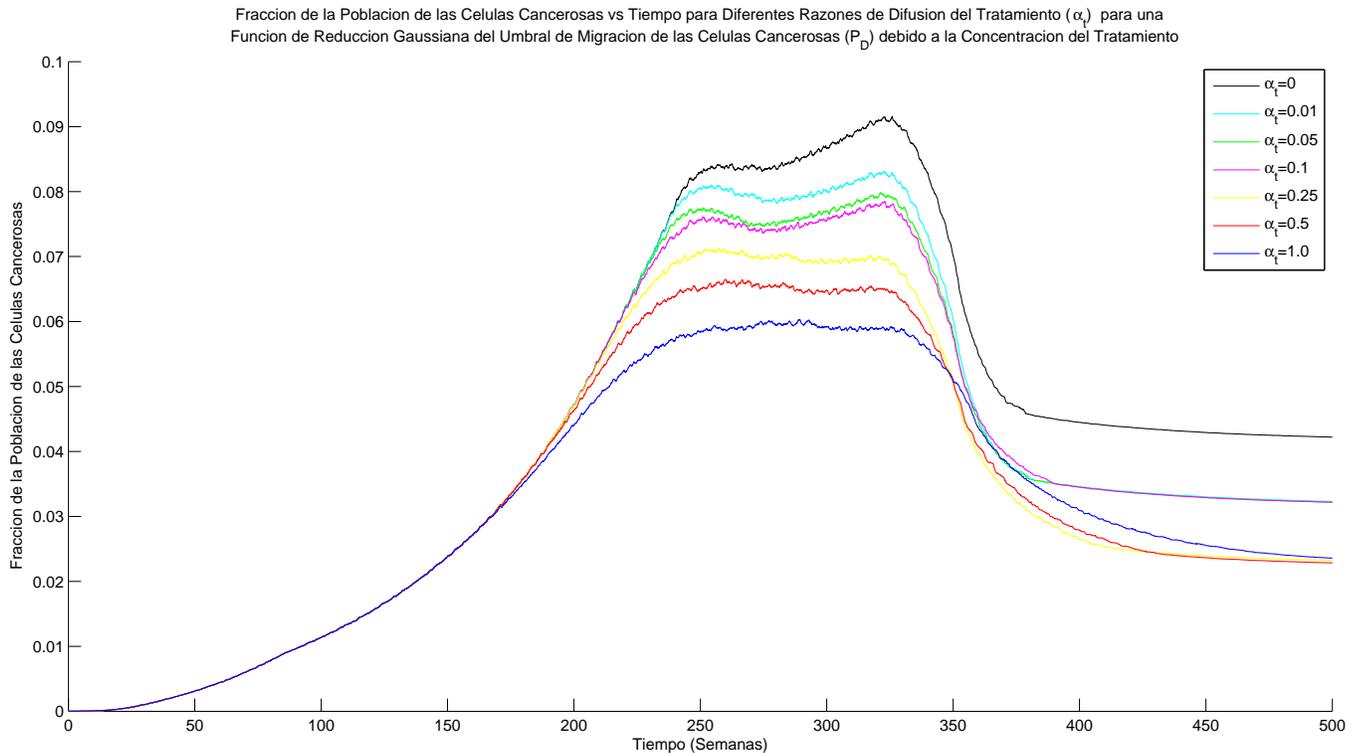


Figura 5–11: Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una reducción Gaussiana del umbral de migración P_D debido a la concentración del inhibidor.

en el máximo de la población de las células cancerosas (Ver figura 5–11). Podemos observar una reducción de al menos un 30% comparando el caso donde no hay tratamiento (0.091) y el caso donde la difusión del tratamiento es 1 (0.62). También notamos que dependiendo del orden de la difusión de tratamiento la población final se reduce, en casos donde el orden es 10^{-2} la cantidad de células en metástasis es de alrededor de 0.033 mientras que para los casos de 10^{-1} (con excepción de $\alpha_t = 0,25$) la población final fue alrededor de 0.025. En los casos de $\alpha_t = 0,25, 0,5, 1$ no se aprecia un segundo máximo lo cual nos puede decir que el tumor pasa por un estado estático debido a que la población se mantiene constante una vez llega a un máximo. Si apreciamos la evolución del tumor en un tiempo $t = 5000$ para los distintos casos podemos ver (Ver figura 5–12) que el grosor de tumor es menor con el aumento de la difusión del tratamiento de unos 15 nodos con respecto al eje de y, para el caso sin tratamiento se reduce a 5 nodos. Para el caso de la función Gaussiana al

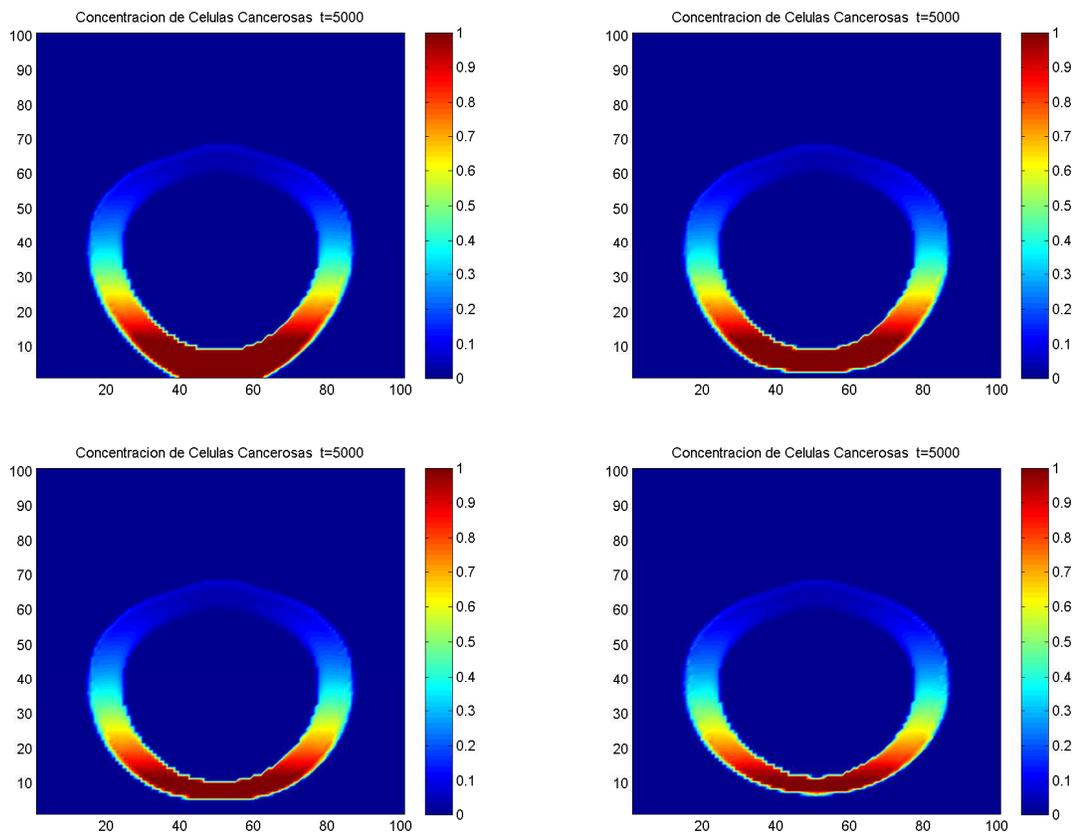


Figura 5–12: Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una reducción Gaussiana de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$.

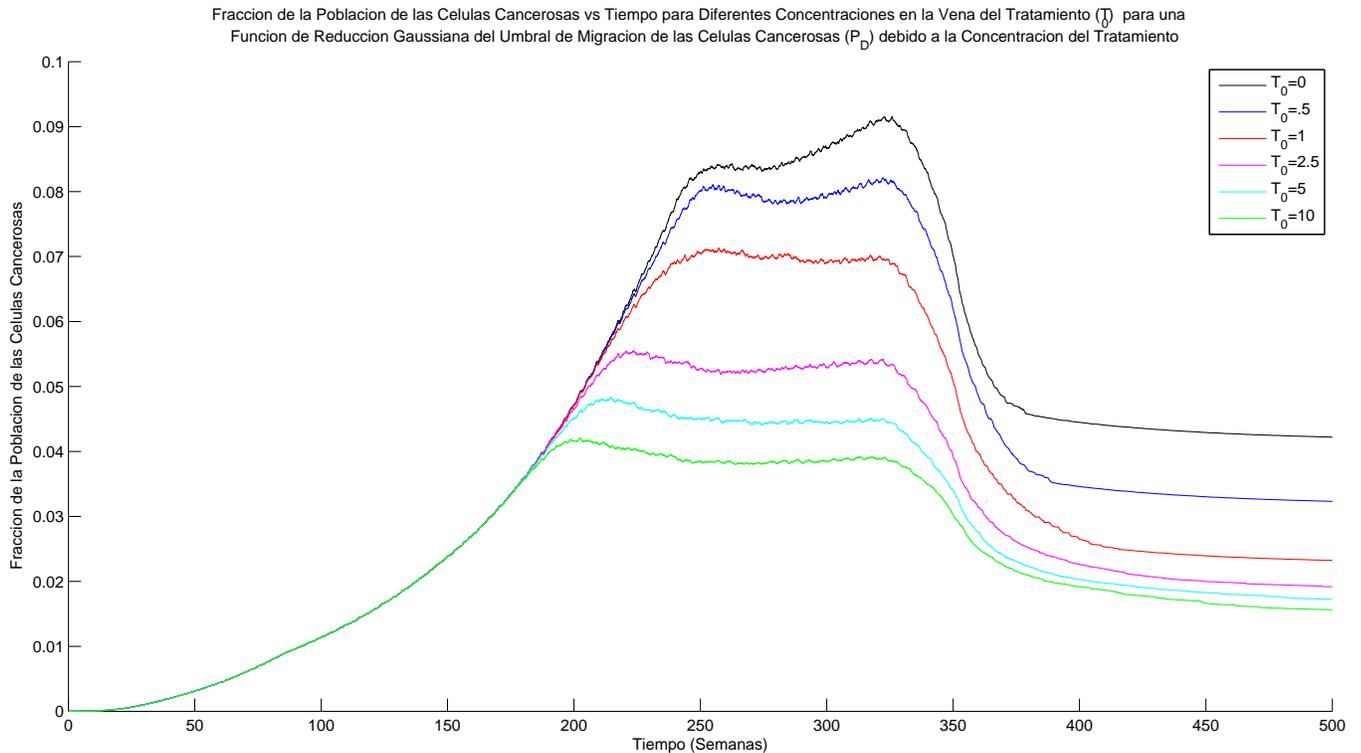


Figura 5–13: Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes concentración en el capilar del inhibidor T_0 para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración de las células cancerosas P_D debido a la concentración del inhibidor.

está no ser independiente de la concentración en el vaso podemos estudiar como esta se comporta para distintas concentraciones de tratamiento en el capilar (Ver figura 5–13). Si usamos una difusión de tratamiento constante $\alpha_t = 0,25$ y usamos la función de reducción en el umbral de migración podemos observar que a medida que se aumenta la concentración del inhibidor en el capilar la población decrece rápidamente. Apreciamos que para concentraciones altas el tumor cuando llega a un máximo mantiene su población constante y mientras más concentración más tiempo pasará en este estado. Esto significa que el tumor llega a su tamaño máximo en menos tiempo pero tarda aproximadamente el mismo tiempo en llegar a el capilar. Viendo la evolución en el tiempo del tumor (Ver figura 5–14) podemos observar que a medida que aumenta la concentración del tratamiento en el capilar la población de células cancerosas se reduce grandemente. El grosor de tumor se reduce de 15

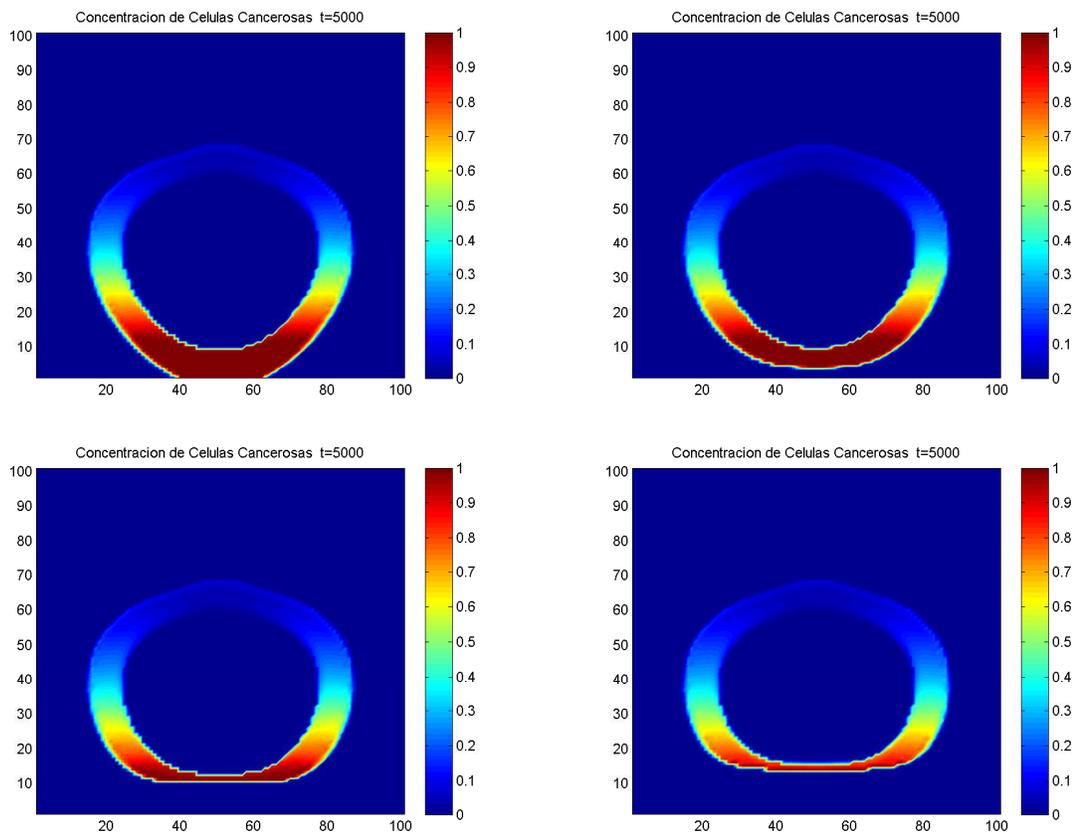


Figura 5–14: Proliferación de las células cancerosas para diferentes concentraciones del inhibidor en el capilar para una reducción Gaussiana del umbral de migración P_D en un tiempo $t=5000$. Izquierda arriba, sin tratamiento, derecha arriba $T_0 = 1$, izquierda abajo $T_0 = 2,5$, derecha abajo $T_0 = 5$.

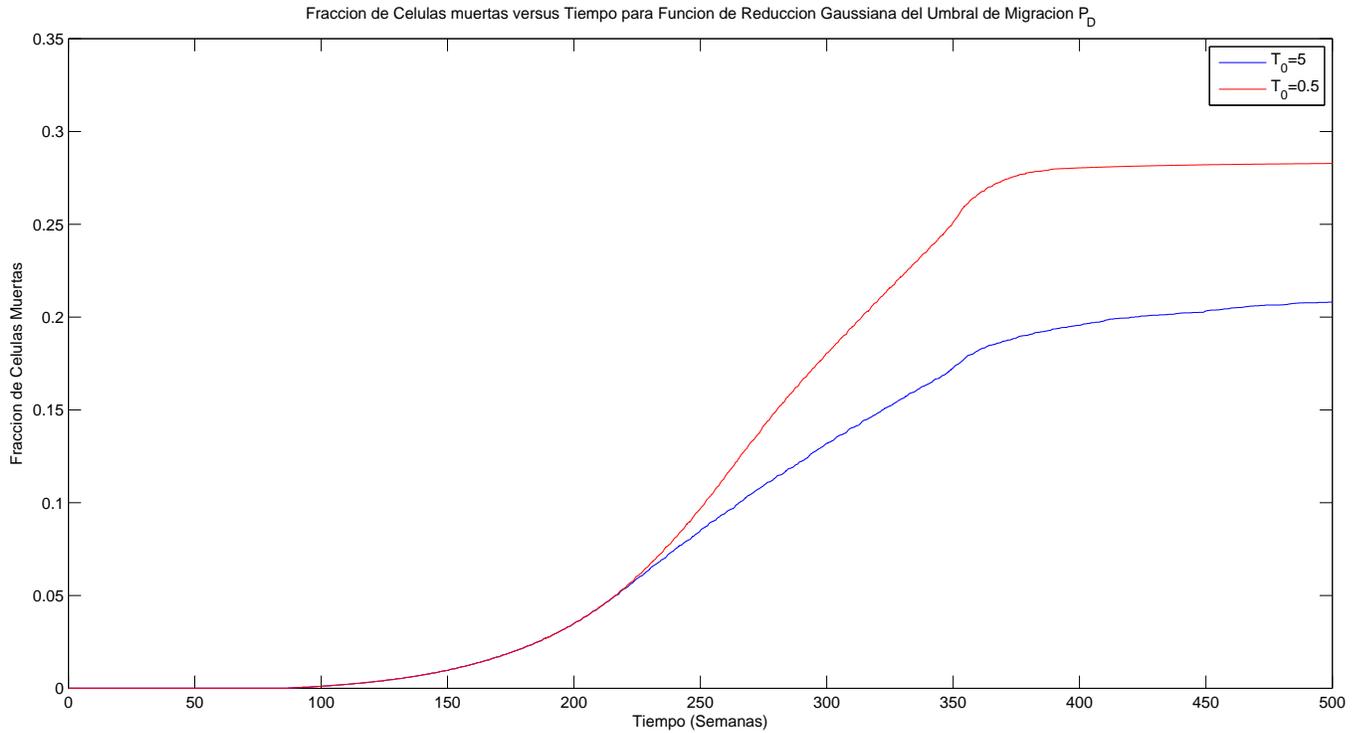


Figura 5–15: La fracción de células muertas versus el tiempo para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración P_D

en el caso de sin tratamiento hasta apenas unos 4 nodos en el caso de $T_0 = 5$.

En este caso el tratamiento bloquea totalmente el tumor de llegar a el capilar (Ver figura 5–15 y 5–16). Este llega a un estado estático porque a pesar de escasear los nutrientes estos son suficientes para no matar a todas las células cancerosas pero el tumor se reduce considerablemente en tamaño y la densidad poblacional varia a través de los nodos irregularmente. Si comparamos las graficas para $T_0 = 2,5$ y $T_0 = 5$ vemos que para la concentración de 2.5 el tumor alcanza el capilar y ocurre metástasis sin embargo para cuando $T_0 = 5$ el inhibidor bloquea totalmente el capilar. Podemos observar la grafica de células muertas con respecto al tiempo como para $T_0 = 5$ la cantidad final de células muertas es mucho mayor cuando se compara con concentraciones menores ($T_0 = 0,5$) con un aumento de alrededor de un 0.020 a 0.028. Este tratamiento no acaba del todo con el tumor pero si ayuda a controlarlo y evita la metástasis por completo. El problema que se puede encontrar

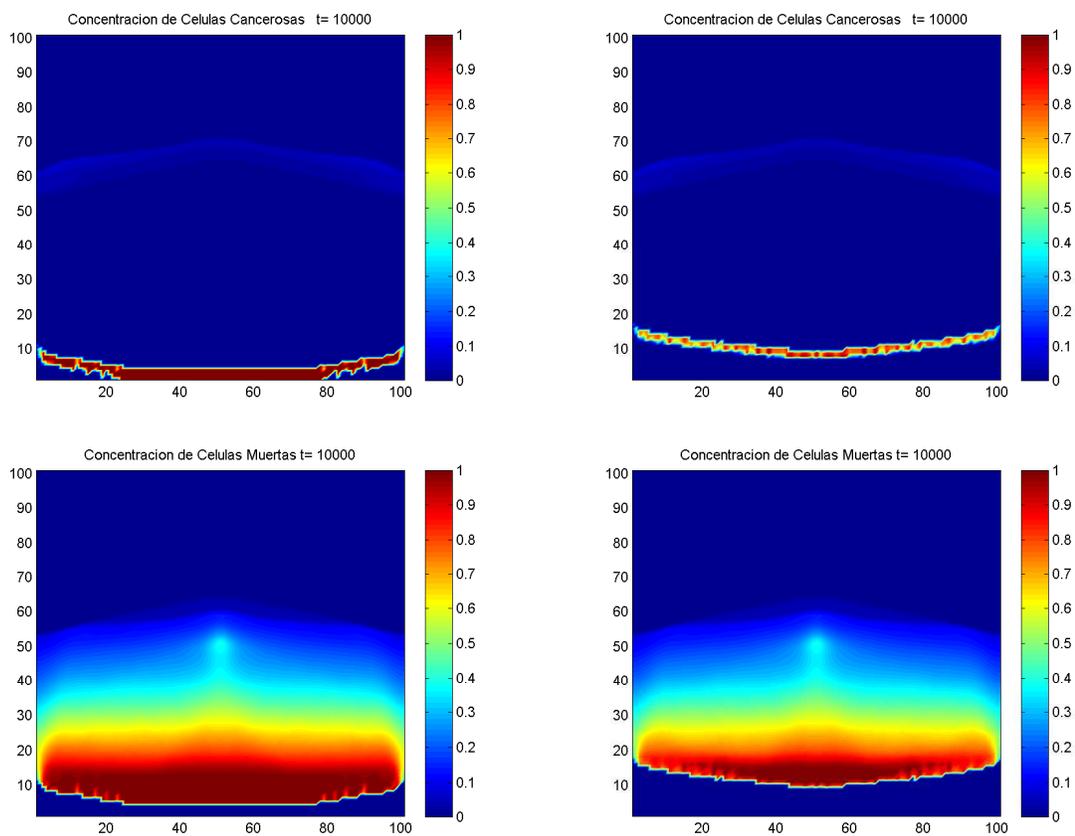


Figura 5–16: Concentración de células cancerosas y muertas para diferentes concentraciones de inhibidor en el capilar para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración P_D en un tiempo de $t=5000$. Izquierda arriba $T_0 = 2,5$ células cancerosas, derecha arriba $T_0 = 5$ células cancerosas, izquierda abajo $T_0 = 2,5$ células muertas y derecha abajo $T_0 = 5$ células muertas.

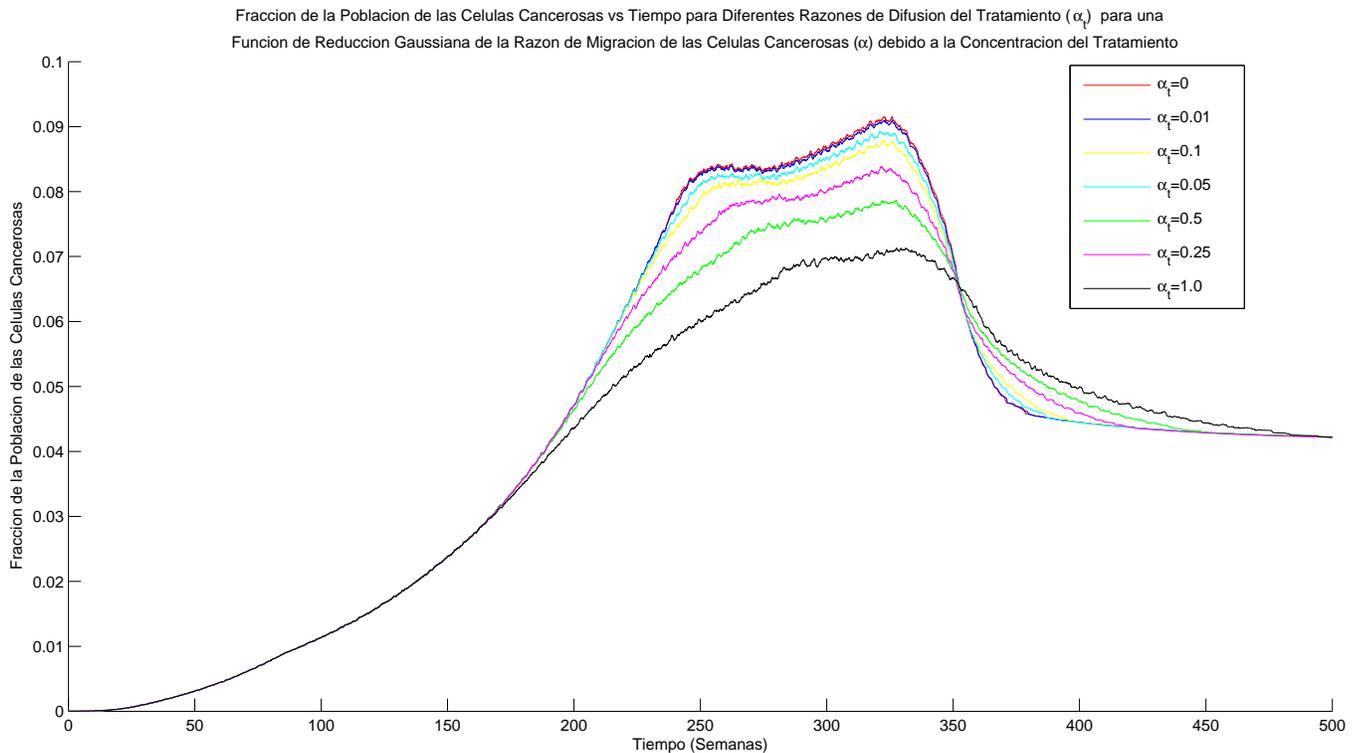


Figura 5–17: Población de células cancerosas versus el tiempo para diferentes difusiones del inhibidor α_t para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.

con este tratamiento es que concentraciones altas de un inhibidor pueden llegar a ser tóxicas o tener efectos secundarios y/o complicaciones. Si hacemos este mismo estudio para la tasa de difusión de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ para el caso donde $T_0 = 1$ y variamos la difusión del inhibidor vemos que para diferentes difusiones de tratamiento no hay un cambio sustancial a lo encontrado en los otros resultados (Ver figura 5–17, 5–18). Lo único que podemos notar es un aumento en el tiempo de llegar a la máxima población de unas 75 semanas. En el caso de cambios en concentración del tratamiento en el capilar (Ver figura 5–19) tenemos diferencias sustanciales a los observados para el umbral de migración. En este caso la población no varía mucho para concentraciones menores de $T_0 = 1$. Pero se observa una reducción sustancial para concentraciones mayores y un patrón constante cuando llega a un máximo. Notamos dos comportamientos interesantes para concentraciones del inhibidor en el

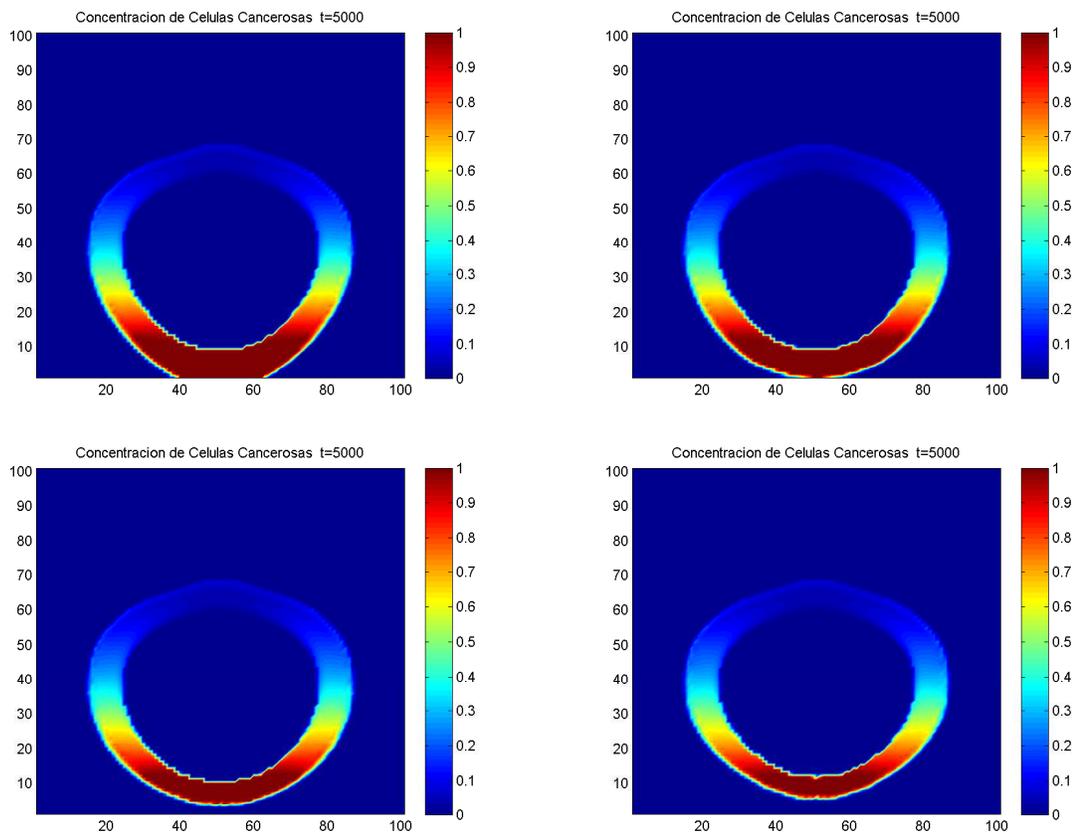


Figura 5–18: Proliferación de las células cancerosas para diferentes difusiones del inhibidor para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ en un tiempo de $t=5000$. Izquierda arriba sin tratamiento, derecha arriba $\alpha_t = 0,1$, izquierda abajo $\alpha_t = 0,5$, derecha abajo $\alpha_t = 1$.

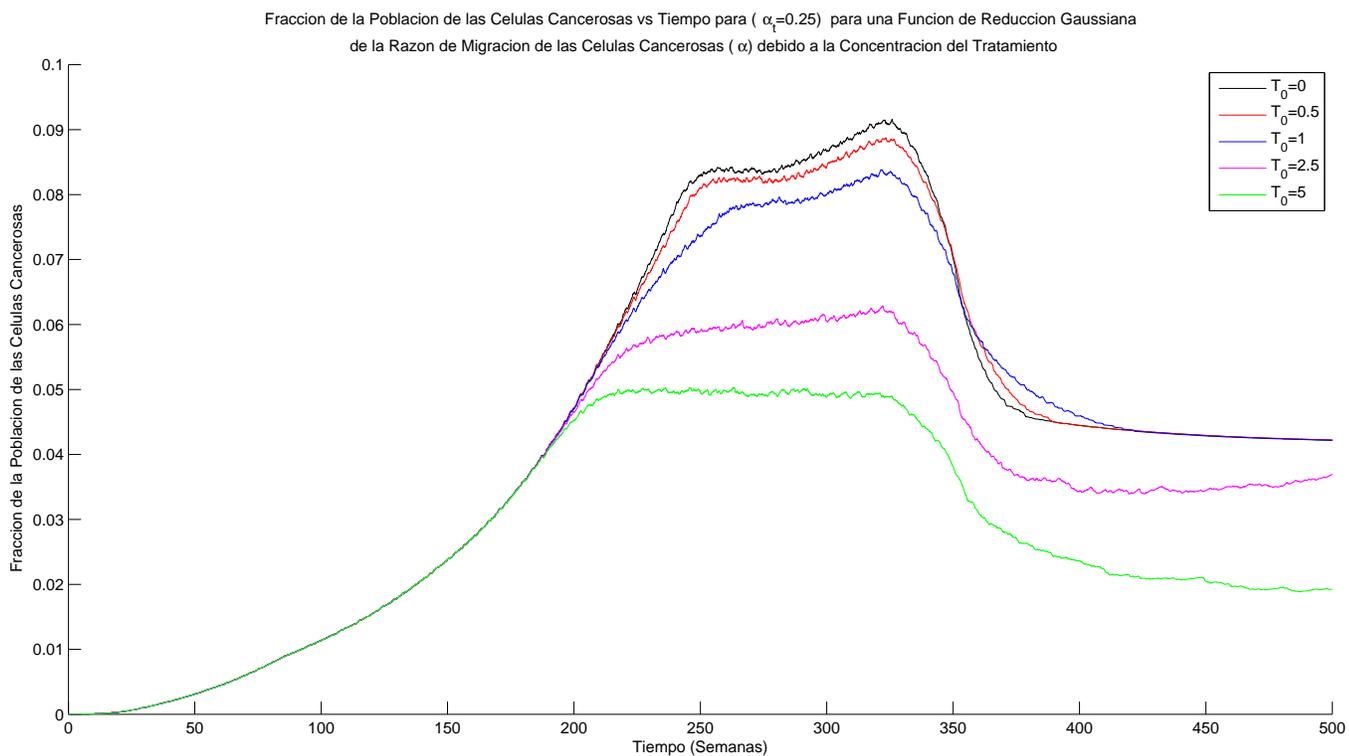


Figura 5-19: Población de las células cancerosas versus el tiempo para la difusión del inhibidor $\alpha_t = 0,25$ para una reducción Gaussiana de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ debido a la concentración del inhibidor.

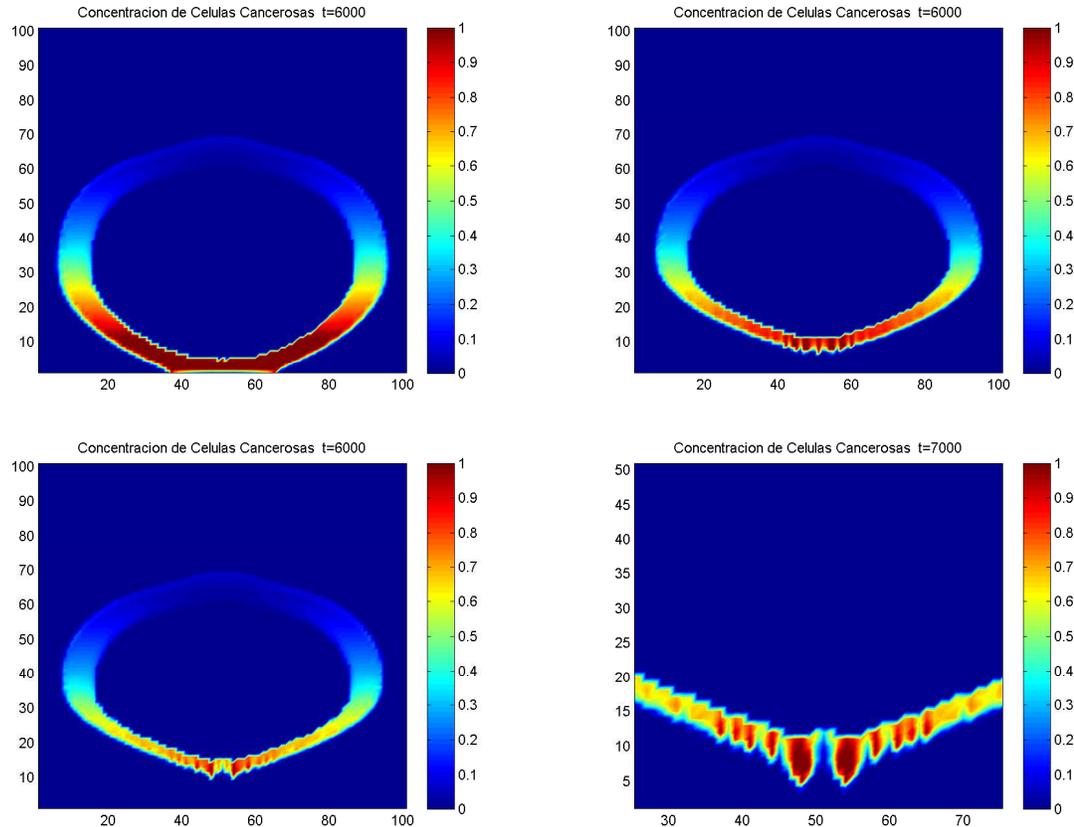


Figura 5–20: Proliferación de las células cancerosas para diferentes concentración del tratamiento en el capilar para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ en un tiempo de $t=6000$. Izquierda arriba $T_0 = 5$, derecha arriba $T_0 = 10$, izquierda abajo $T_0 = 15$, derecha abajo $T_0 = 15$ en $t=7000$ cerca del tumor.

capilar mayores que 1, primero $T_0 = 2,5$ mantiene el segundo pico, esto parecería que el tumor llega a el capilar pero notamos que luego del decaimiento hay un leve aumento en la población final. Esto se debe a que como es una reducción de la tasa de difusión de células cancerosas esta es menos efectiva llevando a las células a la muerte. Sin embargo para $T_0 = 5$ si notamos como esta decae lentamente esto quiere decir que las células al no poder migrar cerca de la célula empiezan a morir por escasas de nutrientes, pero de forma lenta debido a que se crea un balance entre la cantidad de nutrientes y las células existentes. Cuando observamos la figura 5–20 vemos un comportamiento bastante diferente al del umbral de migración, notamos que mientras se aumenta la concentración del inhibidor cuando las células cancerosas

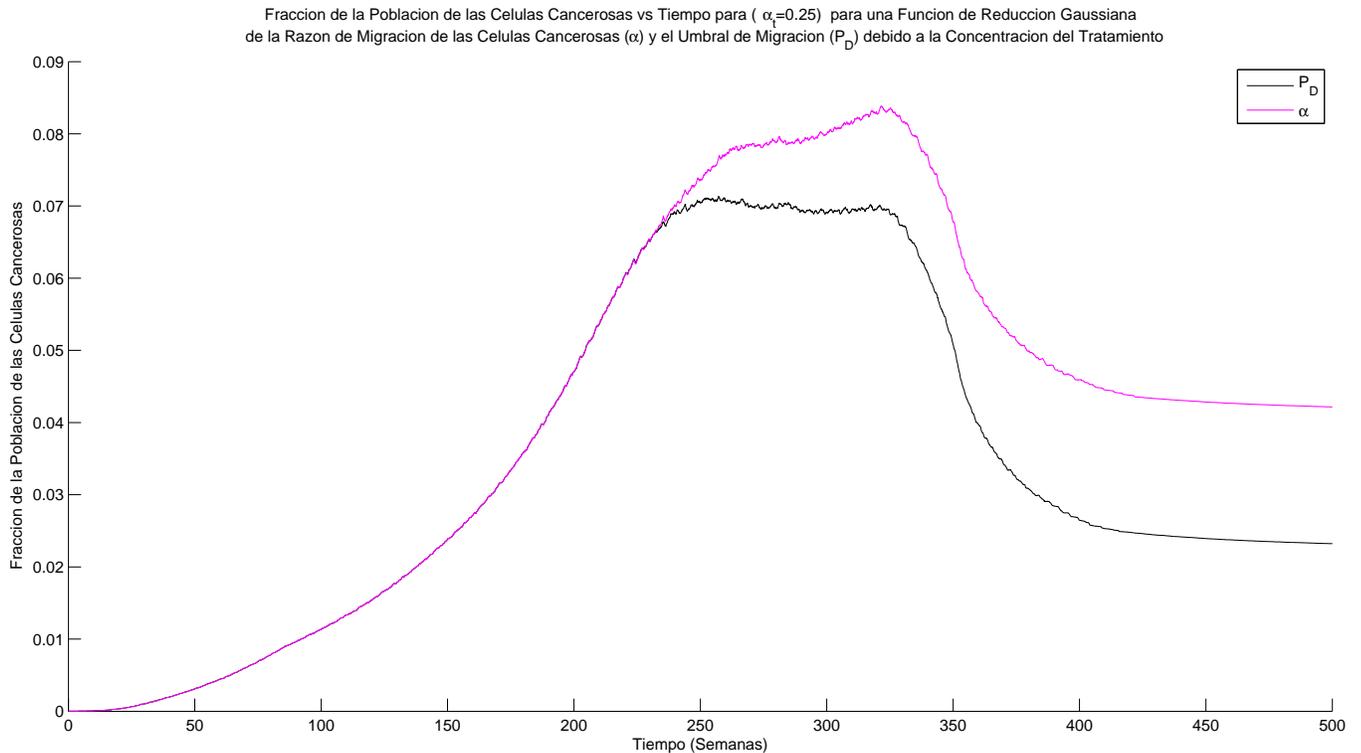


Figura 5–21: Población de las células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migracion de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ y el umbral de migracion P_D .

se acercan al capilar estas se torna como en puntas que poco a poco van acercandose a el capilar. Esto se ve en los cánceres cuando estan en tejidos con una matriz celular densa o cuando estan invadiendo tejidos diferentes al tejido precursor. Se puede notar que aunque retrasa el tumor en llegar al capilar este lo alcanza no importa la concentracion del inhibidor. Este comportamiento es mencionado por [12] y es un comportamiento que resultaria interesante estudiar mas a fondo para estar seguro que no es por ruido en las simulaciones.

5.5. Comparación de Efectividad de las Funciones de Reducción

Una vez obtenidos todos los resultados se paso a comparar cuales funciones de reducción eran más eficientes y observar características en común al igual que diferencias. Todas las graficas a continuación son con una tasa de difusión de $\alpha_t = 0,25$ y una concentración de inhibidores en el capilar de $T_0 = 1$. Solo en los casos que se

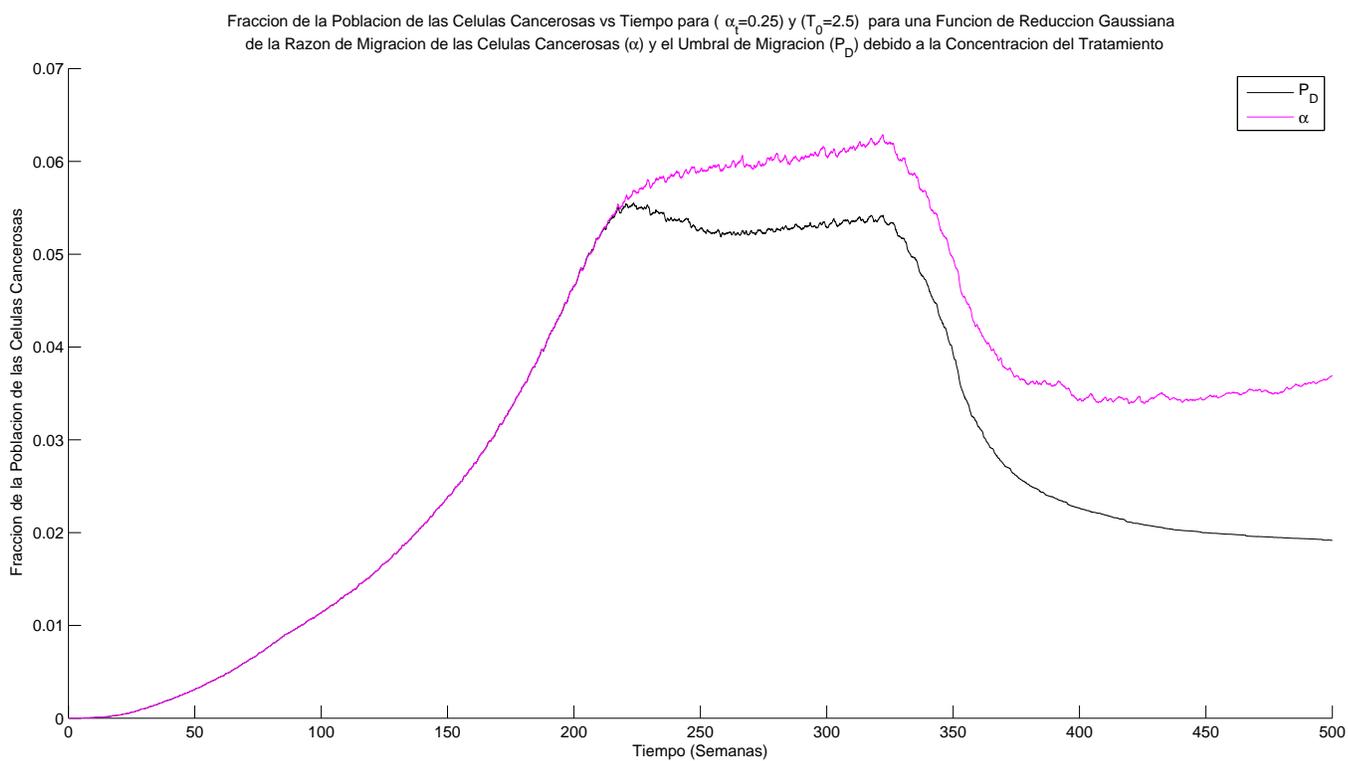


Figura 5–22: Población de las células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ and $T_0 = 2,5$ para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$ y el umbral de migración P_D .

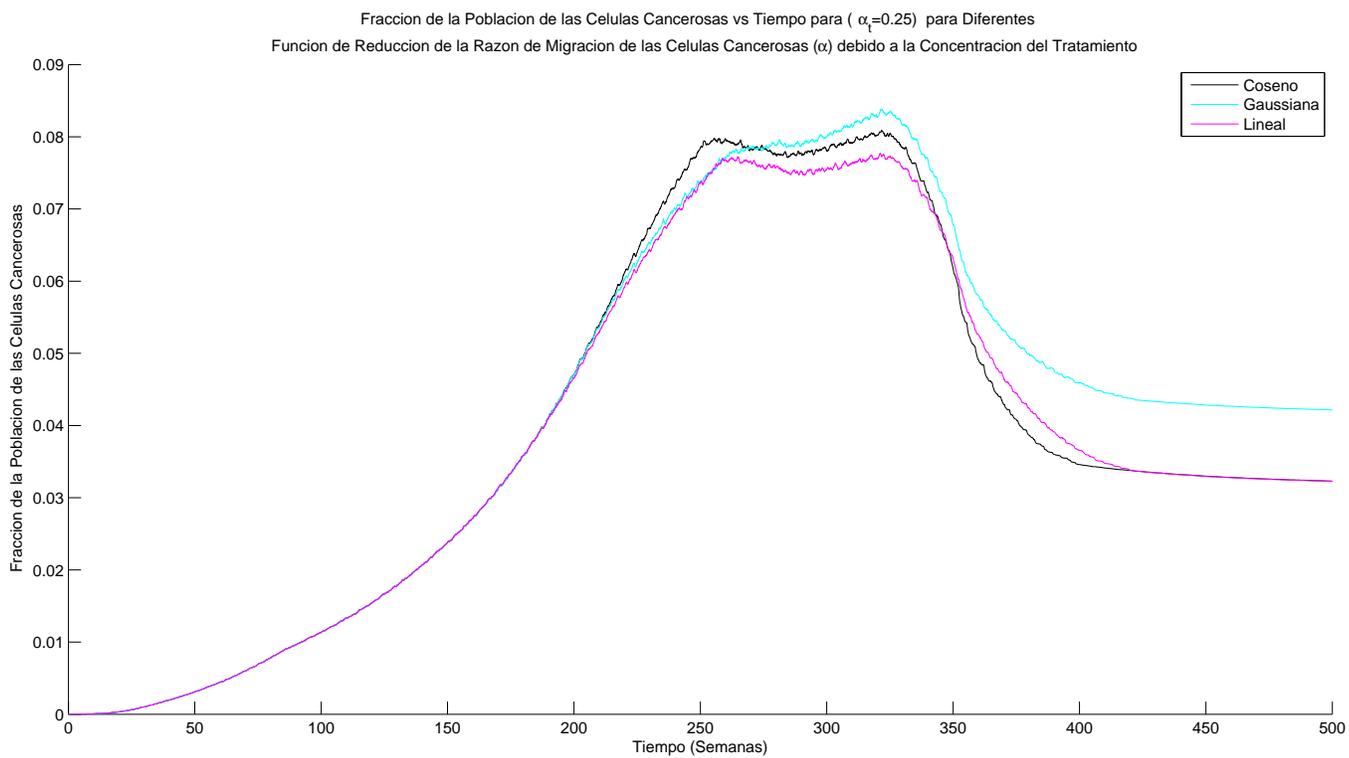


Figura 5–23: Población de células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ para diferentes funciones de reducción de la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$.

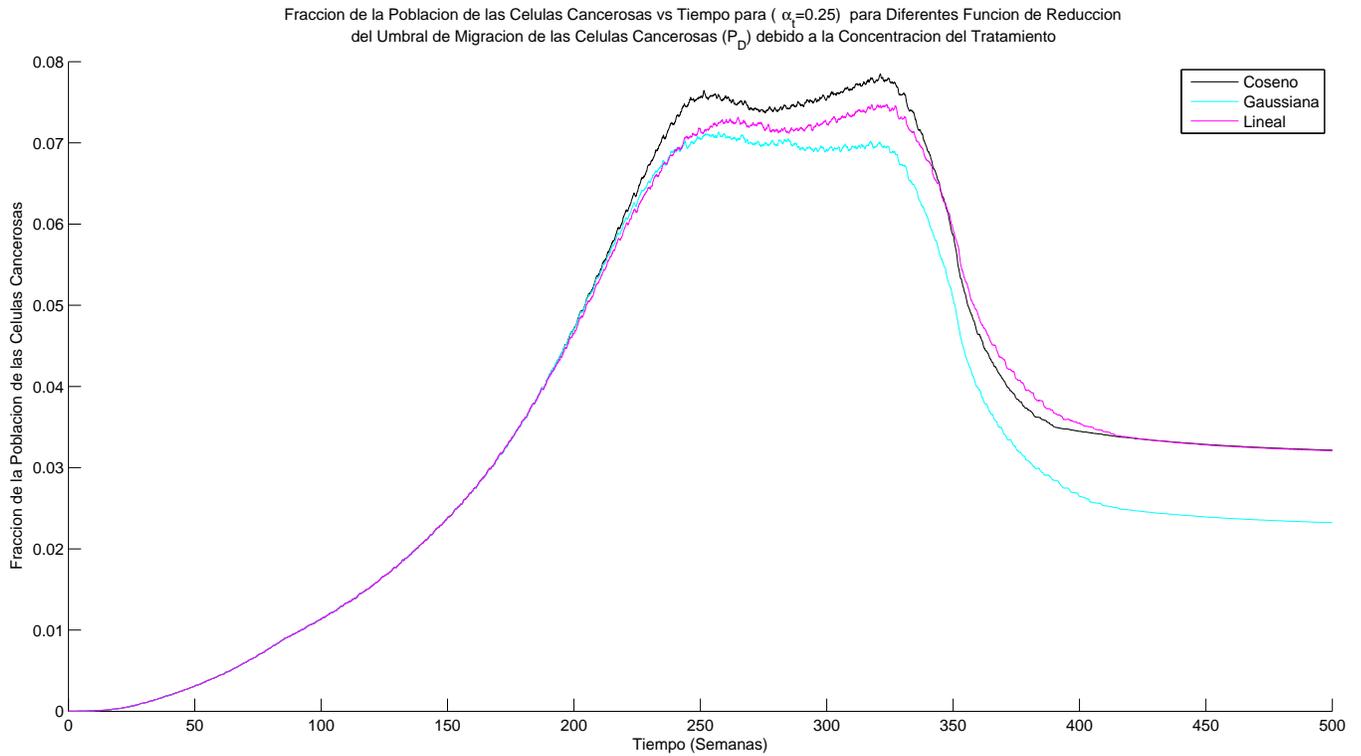


Figura 5–24: Población de las células cancerosas versus el tiempo para $\alpha_t = 0,25$ para diferentes funciones de reducción del umbral de migración P_D .

comparan las funciones Gaussianas debido a la concentración de tratamiento este cambia. En la figura 5–21 se puede ver la comparación entre funciones de reducción Gaussianas para ambos parámetros de migración. Notamos que la reducción del umbral de migración es más efectiva reduciendo el tamaño del tumor porque esta causa que más células mueran debido a que son engañadas a pensar que no tienen que migrar porque hay la cantidad suficientes de nutrientes en el nodo. Sin embargo la reducción en la tasa de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ aumenta el tiempo en que este llega a un máximo y aunque por unas pocas semanas de diferencia aumenta el tiempo en el que el tumor alcanza el capilar. Esto se puede observar independientemente del tipo de función de reducción la única variación entre funciones de reducción y esta comparación es solo la población máxima. Inclusive sigue el mismo patrón cuando se aumenta la concentración del inhibidor para la función de reducción Gaussiana (Ver figura 5–22). Si comparamos como cambian las diferentes

funciones de reducción, reduciendo la tasa de migración $\tilde{\alpha}$ la población de células cancerosas se reduce más eficientemente para la función lineal (Ver figura 5-23). Lo curioso de este caso que la Gaussiana es menos eficiente reduciendo el número de células pero es más eficiente aumentando el tiempo en que el tumor llega a su máxima población. Pero contrario al caso anterior la reducción Gaussiana es la mejor reduciendo la población máxima cuando se reduce el umbral de migración (Ver figura 5-24). Pero la lineal es más eficiente aumentando el tiempo que esta le toma en llegar al tamaño máximo. Este comportamiento nos hace llegar a la conclusión de que la función Gaussiana es la más eficiente produciendo resultados debido a que es esperado que cuando se reduce $\tilde{\alpha}$ el tiempo en llegar a el capilar aumente y con esto el tiempo en alcanzar un máximo, sin embargo si se reduce P_D la densidad de la población de las células cancerosas se va a reducir por que mas células van a morir por no migrar al ser engañadas por el inhibidor a pensar que hay los nutrientes necesario para vivir.

Capítulo 6

ANÁLISIS DE LA COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN DE REDUCCIÓN GAUSSIANA CON RESULTADOS DEL INHIBIDOR DE FURINA, B3

6.1. La Proproteína Furina

Furin es una proteína codificada por el gen Furina que también es conocida como PACE (Enzima Divisora Amino Acida Básica Pareada) (Ver Figura 6-1). Esta pertenece a la familia de proproteinas convertasa parecidas a las subtilisinas [24]. Esta está relacionada con el cáncer y la patogénesis viral y bacterial , por esto se considera muy importante para la intervención de estas enfermedades [24]. Ésta se observa sobre expresada en diferentes tipos de canceres como el de los ovarios, seno, cuello y cerebro. En algunos carcinomas pulmonares ésta sobre expresión promueve un aumento en la transformación y agresividad celular lo que a su vez promueve la formación de metástasis. Furina activa proteínas importantes para las funciones fisiológicas de la célula como factores de crecimiento, hormonas, receptores y la matriz metaloproteinase que tienen un rol importante en la remodelación del tejido. El proceso de remodelación de la membrana protease tipo 1 matriz metaloproteinase (MT1-MMP) incrementa la movilidad celular y ayudan a la invasión del tejido [25]. Este proceso ayuda a la degradación de la matriz celular lo que facilita la movilidad de las células. Inhibición de esta proteína podría ayudar a reducir la movilidad de estas y podría considerarse como una terapia en contra del cáncer. Recientemente se identificó una pequeña molécula que inhibe furina llamada B3 por Coppola [25].

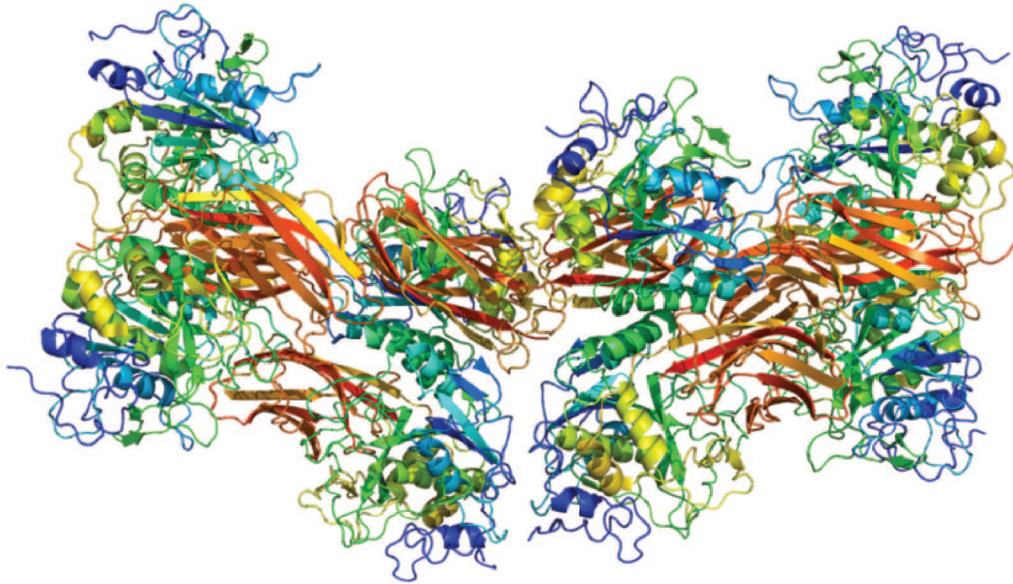


Figura 6–1: Imagen de la estructura de la proteína conocida por Furina. Imagen obtenida de: <http://en.wikipedia.org/wiki/Furin>

Basado en sus resultados de reducción de la movilidad e invasión de las células cancerosas debido a la inhibición de furina debido a la molécula B3, se simuló con el modelo de Scalerandi y las funciones de reducción por un inhibidor propuestas para observar si los resultados se asemejaban a los obtenidos experimentalmente por Coppola.

6.2. Experimento del inhibidor de Furina, B3

Coppola [25] y su equipo prepararon 0.23 g B3 con una concentración de 98.7%, este inhibidor de furina fue depositado en concentraciones de $15\mu M$ sobre cultivos de células CHO (Chinese Hamster Ovary) y COS (CV-1(simio) en Origen con material genético Sv40 [26]). Estos encubieron células del fibrosarcoma HT1080 y las depositaron sobre platos de células con B3, decRVKR-CMK y sin inhibidor. Usando una técnica fluorescente midieron la movilidad de las células y midieron el porcentaje de invasión usando una técnica en los cultivos de células cancerosas con sus diferentes inhibidores en la cual se depositaba un químico atractivo y se dejaba actuar sobre las células cancerosas por unas 16 horas. Luego se removían las células que no estaban invadiendo el tejido, se tomaban imágenes y se calculaba el porcentaje

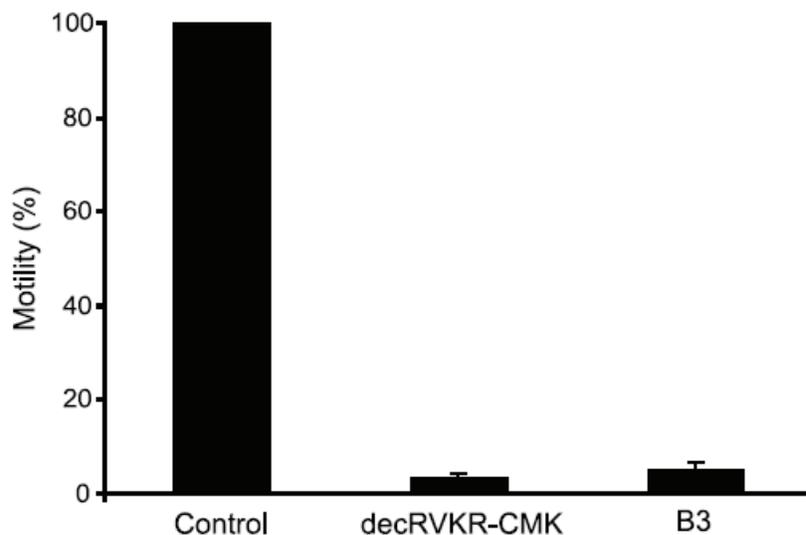


Figura 6–2: Por ciento de movilidad versus concentración para un muestras sin inhibidor, con el inhibidor decRVKR-CMK y con el inhibidor B3. Figura obtenida de “A Small Molecule Furin Inhibitor Inhibits Cancer Cell Motility and Invasiveness” por Julia M. Coppola en la pagina 367

de invasión dividiendo el número promedio de células invasoras para dicho grupo con el tratamiento indicado entre el número promedio de las células invasoras en un grupo control. Ellos obtuvieron los siguientes resultados 6–2 para la movilidad de las células bajo el inhibidor B3, decRVKR-CMK y sin inhibidor y calcularon el porcentaje de invasión para una variedad de concentraciones de B3 como se observa en la figura 6–3. De estos resultados vamos a obtener una función de reducción de la movilidad para comparar los resultados experimentales con los obtenidos para el código.

6.3. Análisis de la Función de Reducción de Movilidad Gaussiana en comparación con Datos Experimentales

Se utilizó una reducción Gaussiana porque era la única que no depende del factor de concentración en la función. Para calcular la función de reducción se utilizó los resultados de la reducción de movilidad como se ven en 6–3. Como solo hay un par de datos por inhibidor se escogió los valores de movilidad versus concentración del inhibidor B3, $x = 0, 15$ y $y = 100, 3$, con estos datos se hizo un ajuste de curva

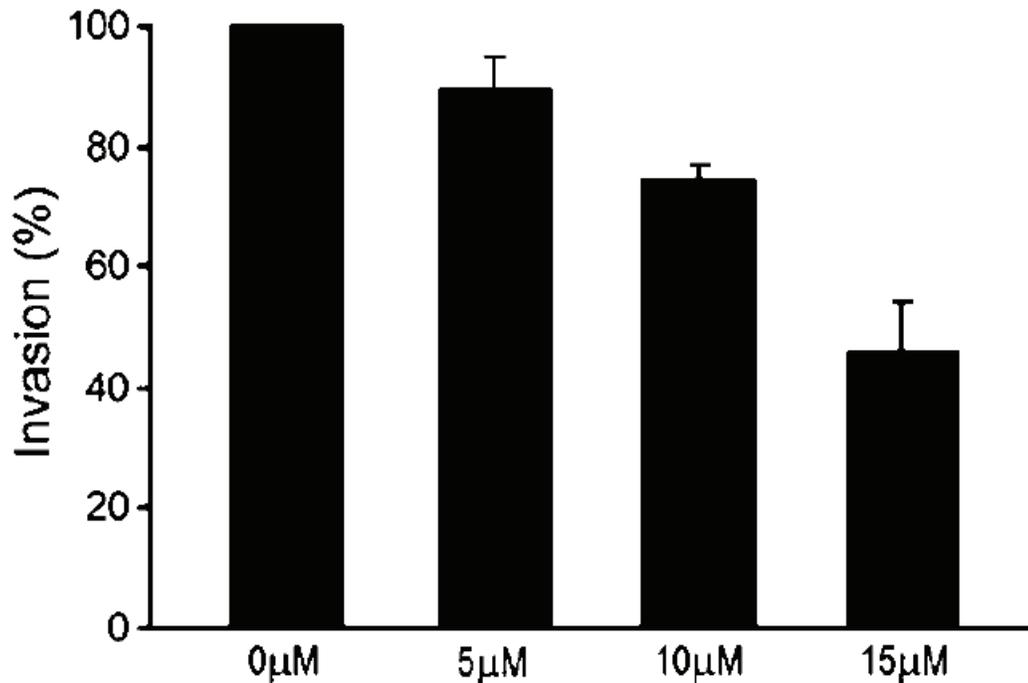


Figura 6-3: Por ciento de invasion versus concentración del inhibidor B3. Figura obtenida de “A Small Molecule Furin Inhibitor Inhibits Cancer Cell Motility and Invasiveness” por Julia M. Coppola en la pagina 368

utilizando matlab con un código de ajuste de curva usando la función `fminsearch` y se obtuvieron los resultados que se observan en la figura 6-4. De esto obtuvimos la función de reducción Gaussiana

$$y = 0,93e^{\left(\frac{x}{7,5}\right)^2} + 3 \quad (6.1)$$

Esta función la añadimos al código y corrimos la simulación utilizando los parámetros propuestos por Rivera. Este experimento es *in vitro* por lo cual la cantidad de inhibidor en el tejido debe permear todo el tejido para hacer esto se escogió un valor de difusión del inhibidor alto $\alpha_t = 0,8$ de manera que en la menor cantidad de tiempo el inhibidor estuviera a través de toda la región de interés que corre entre el nodo 0 y el 50. Además se introduce el inhibidor desde un tiempo $t = 0$ diferente a lo que se había hecho en el capítulo pasado de manera que el tumor comience a crecer y luego se encuentre con el inhibidor. Aunque se calcularon las funciones de

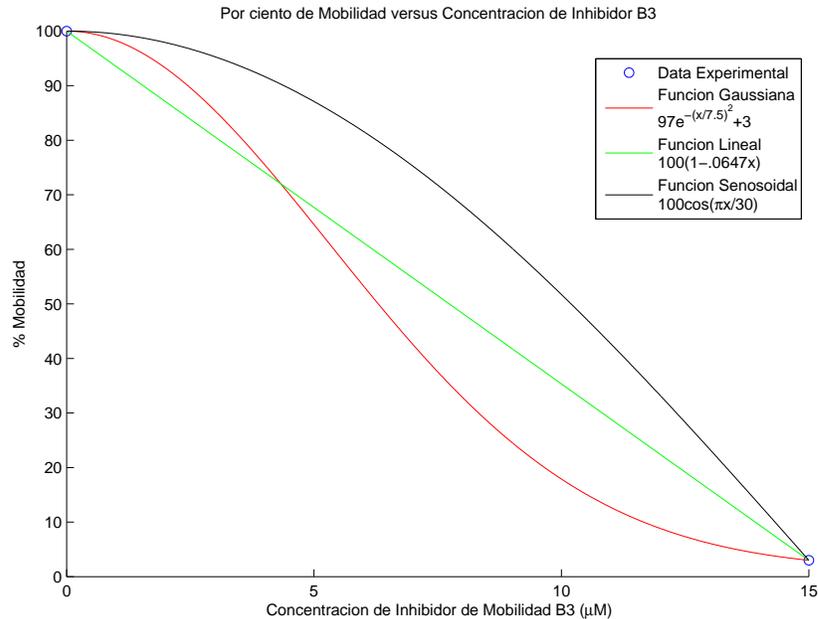


Figura 6–4: Ajustes de curva para los resultados obtenidos por Coppola de la reducción de movilidad por el inhibidor B3.

reducción para los casos lineal y sinusoidal estas dieron resultados poco interesantes por lo cual no se van a incluir en esta discusión. Se corrió la simulación para cuatro distintas concentraciones de inhibidor en el tejido $T_0 = 0, 5, 10, 15$. De esto obtuvimos las siguientes graficas de la Fracción de Población de Células Cancerosas versus el Tiempo para una reducción de la razón de difusión de las células cancerosas (Ver Figura??) y para el umbral de migración (Ver Figura 6–6). Para la reducción de $\tilde{\alpha}$ podemos ver que el tiempo de llegar a un máximo se redujo con el tiempo. Podemos notar que no importando la concentración del inhibidor en la vena todas las graficas terminaron con un número similar de células cancerosas. Si buscamos el máximo de cada grafica y al igual que en el experimento calculamos el número de células invasivas entre el numero de celulas cancerosas invasivas en el caso control, podemos sacar el porciento de invasión. Las células invasivas es en la parte inferior del tumor, la ecuación de reducción va a afectar la densidad poblacional de esa área, el resto del área del tumor no debe cambiar mucho en su población. La diferencias en población va a ser debido a la reducción de células invasivas así que si calculamos los por cientos

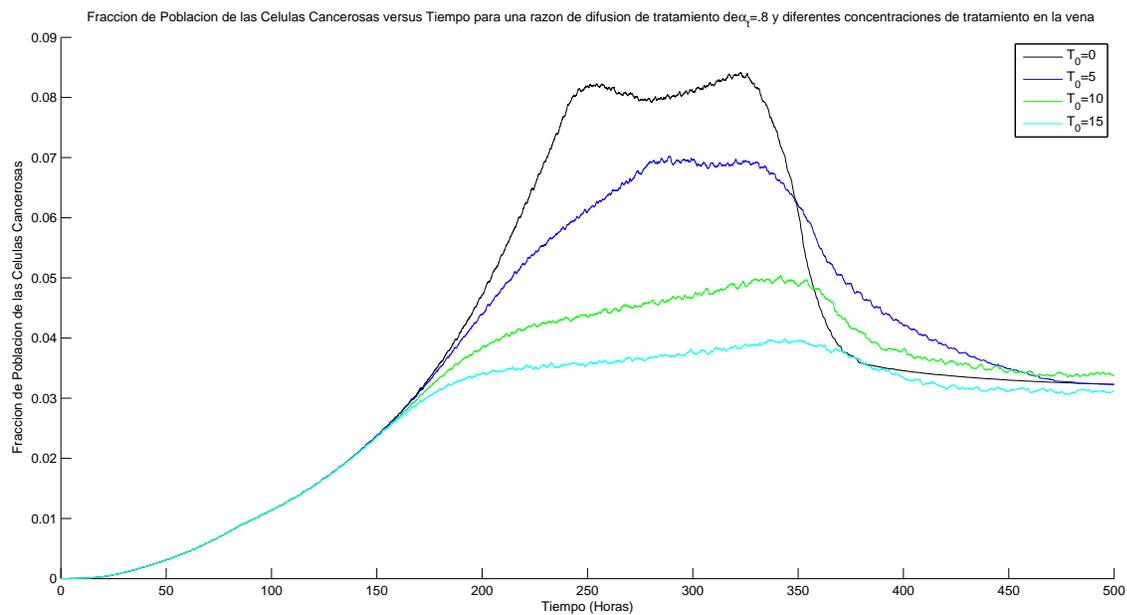


Figura 6-5: Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo para una función de reducción Gaussiana de la razón de migración $\tilde{\alpha}$

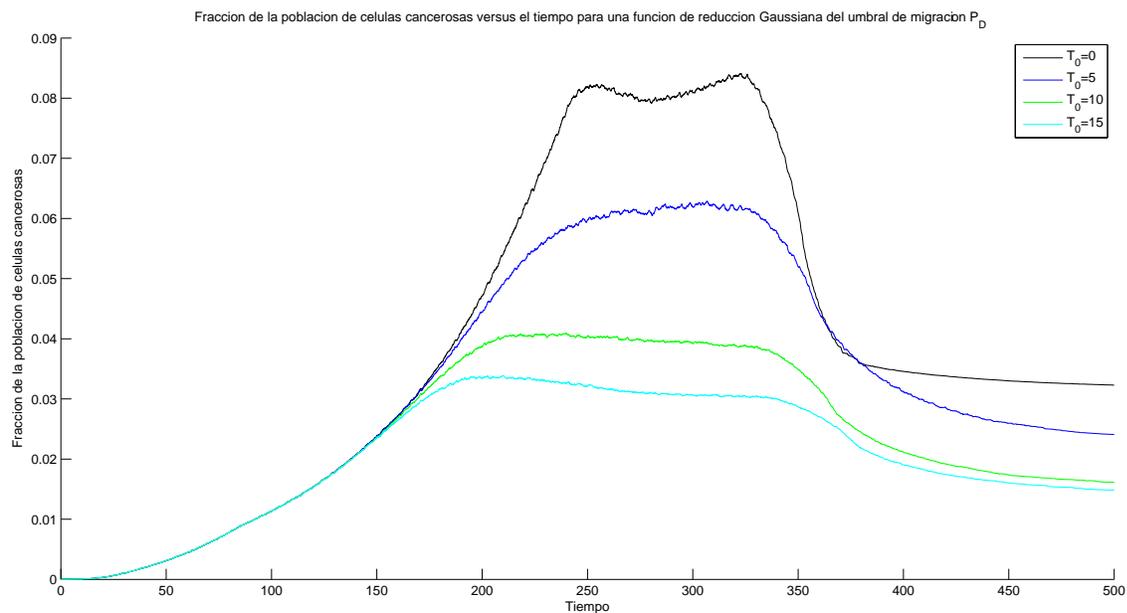


Figura 6-6: Fracción de población de las células cancerosas versus el tiempo para una función de reducción Gaussiana de umbral de migración P_D

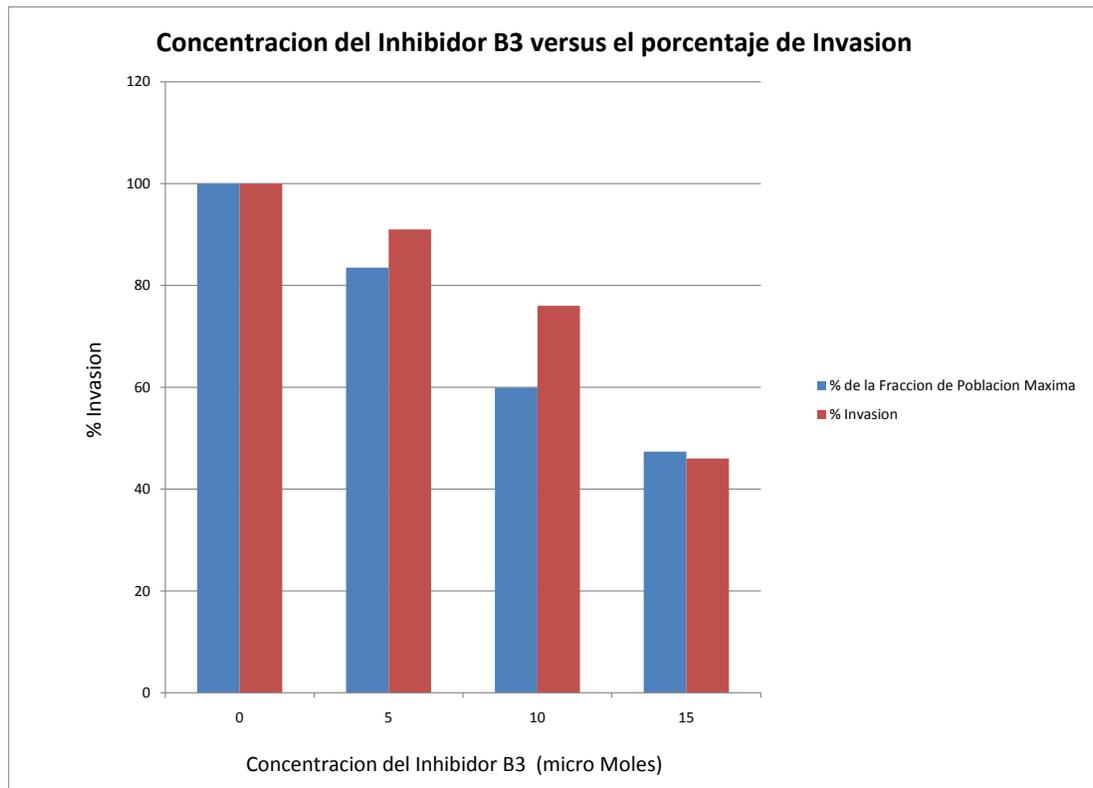


Figura 6–7: Por ciento de invasión versus concentración del inhibidor B3. Comparación entre el por ciento de invasión de los resultados obtenidos por Coppola y los obtenidos por el modelo para una función de reducción Gaussiana de la tasa de migración $\tilde{\alpha}$.

de invasión y graficamos versus la concentración del inhibidor y lo comparamos con los resultados de la figura 6–3 (Ver Figura 6–7) vemos son bastante cercanos. Las diferencias entre los valores de la concentración del inhibidor en la vena $T_0 = 5, 10$ tienen una diferencia mayor debido a que no se tienen valores para el porcentaje de movilidad con estas concentraciones, esto hace que el ajuste de curva sea uno muy debil debido a que solo se tienen dos datos para este. Pero si vemos para el caso donde $T_0 = 15$ la diferencia es mínima. Esto nos lleva a la conclusión que este modelo puede ser una buena herramienta para simular tumores ya que data experimental concuerda a cierto grado con la obtenida por el modelo. Si ahora hacemos este mismo

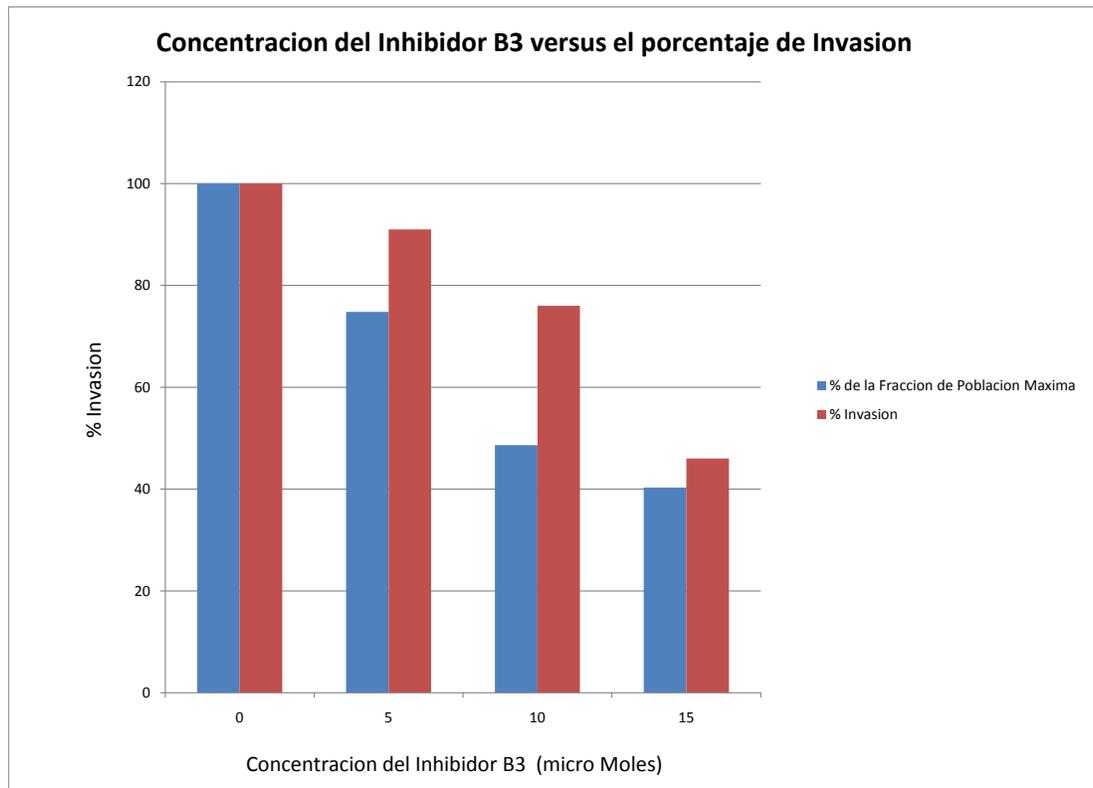


Figura 6–8: Por ciento de invasión versus concentración del inhibidor B3. Comparación entre el por ciento de invasión de los resultados obtenidos por Coppola y los obtenidos por el modelo para una función de reducción Gaussiana del umbral de migración P_D .

estudio pero reduciendo el umbral de migración P_D vemos en la figura 6–6 que hubo una reducción mas marcada y esta reducción controla mas el tamaño del tumor. Cuando se busca los porcentos de invasión como se puede apreciar en la figura 6–8 vemos que los por cientos no concuerdan con los obtenidos en el experimento de Coppola. Esto nos lleva a pensar que el mecanismo principal que este inhibidor está atacando es la degradación de la matriz celular por la proteína furina lo que varia la taza de migración de las celulas cancerosas. Esto concuerda con el hecho de que furina esta asociado esta degradación lo cual hace que el tejido sea mas suave y las celulas puedan moverse con mas facilidad esto es una carasteristica que se ve

cuando se aumenta $\tilde{\alpha}$ y no cuando se aumenta P_D por que este esta asociado a los sensores de nutrientes de las celulas cancerosas.

Capítulo 7

CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

En el siguiente trabajo se codificó un modelo matemático de crecimiento tumoral en base a la competencia de nutrientes entre células cancerosas y células sanas propuesto por Scalerandi. Se encontró que dicho modelo bajo parámetros propuesto por Scalerandi concuerdan con observaciones experimentales. El tumor canceroso crece un tamaño de alrededor de $.125 \text{ mm}^2$ antes de desarrollar un centro necrótico como se a observado en estudios y se menciona en la literatura [12, 17]. También se encontró que para estos parámetros el tumor tiene varias fases de crecimiento, este comienza a crecer de forma exponencial una vez crece lo suficiente para no poder alimentarse por difusión simple y empieza a generarse un centro necrótico en el tumor. Es aquí que el crecimiento cambia a uno lineal. Finalmente llega a un máximo cuando alcanza la vena y una vez cubre la vena la metástasis reduce el tamaño del tumor. Encontramos que hay ciertos parámetros más importantes para el crecimiento del tumor. Parámetros como la absorción de nutrientes $\tilde{\gamma}^{as}$, el consumo de nutrientes $\tilde{\beta}^{as}$, la concentración de nutrientes en la vena P_0 , la razón de migración de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$ y el umbral de migración P_D afectan significativamente la morfología y el tiempo para que este alcance la vena y ocurra metástasis. Nos enfocamos en los parámetros migratorios los cuales no afectan la morfología grandemente pero reducen el tiempo en el tumor llegue a metástasis y reducen la densidad poblacional en las áreas más agresivas para datos pequeños de estos parámetros.

Basado en este hecho propusimos un modelo para un inhibidor que entra al tejido por intra venosa. Debido a la falta de literatura sobre como un inhibidor reduce la movilidad o el umbral de migración propusimos tres funciones reductoras de estos parámetros. Estas funciones reductoras fueron una sinusoidal, lineal y Gaussiana. Se estudio como cada una afectaba el crecimiento del tumor. Se encontró que la mayoría reduce el tiempo en el que el tumor alcanza la vena. Cambios en la morfología no fueron tan evidentes cuando se cambiaba la razón de difusión del inhibidor α_t . Pero se encontró que cuando se redujo el umbral de migración la densidad poblacional era menor. Esto se debe a que este umbral está asociado a que las células migren en caso de falta de nutrientes. Al reducir este umbral cierta cantidad de células no van a migrar a tiempo y una mayor cantidad va a morir. Cuando se cambiaba la razón de difusión del inhibidor para funciones reductoras de la difusión de células cancerosas se pudo observar que no afectaba la densidad poblacional tan marcadamente pero si redujo el tiempo en que el tumor alcanzaba la vena y ocurría metástasis. Se estudió cómo afectaba una función de reducción Gaussiana para distintos valores de concentración de inhibidor en la vena. Se encontró que para casos donde la concentración es alta el cáncer no alcanzaba la vena. Se observo que para una reducción de P_D el inhibidor era más efectivo matando las células.

Cuando se compararon los distintos tipos de reducciones y funciones nos dimos cuenta que inhibidores de P_D son más efectivos reduciendo la densidad del tumor, mientras que inhibidores de $\tilde{\alpha}$ son mucho más eficientes aumentando el tiempo que le toma al tumor en llegar a la vena. Comparando las tres funciones de reducción nos dimos cuenta que la función que más eficiente sigue esas dos características antes mencionadas era la función Gaussiana. Finalmente usando unos resultados experimentales encontrados por Coppola encontramos una función de reducción Gaussiana experimental con los datos de reducción de movilidad de Coppola. Utilizamos esta

función y al comparar el porcentaje de células invasoras versus concentración del inhibidor en la vena obtuvimos resultados similares a los experimentales. Para el caso donde la concentración del inhibidor en la vena era $T_0 = 15$ obtuvimos una reducción de un 45 % del tamaño del tumor. Experimentalmente Coppola obtuvo que bajo esa concentración el porcentaje de invasión se redujera en un 46 %. Asociamos el tamaño del tumor con la invasión bajo el hecho de que la densidad mayor del tumor está en la área sur de este donde se encuentra las células agresivas y invasoras. Con esto llegamos a la conclusión que este modelo se puede comparar con datos experimentales. Pero para resultados más exactos necesitaríamos hacer la simulación con una rejilla mucho más grande y con parámetros obtenidos de resultados experimentales.

Otro trabajo que se puede hacer en el futuro es utilizar estas funciones de reducción pero para un inhibidor que se absorbe y se consume. Además se podría variar parámetros metabólicos para observar como la morfología cambia. También se podría añadir bloqueadores de nutrientes aunque para hacer esto se tendría que añadir ecuaciones acopladas en las ecuaciones diferenciales de los nutrientes. Queda también pendiente hacer este mismo estudio pero añadiendo linfocitos quizás con la presencia de linfocitos podríamos obtener morfologías más complejas. Otro trabajo que queda pendiente es añadirle al modelo angiogénesis esto tendría que añadirse con ecuaciones localizadas que calculen secreciones de las células cancerosas que a su vez hagan que crezcan capilares que se acoplen al tumor. También se podría tratar de ver como la morfología del tumor cambia cuando pasa de un tejido más suave a uno más áspero, esto se puede lograr creando un área de nodos que cuando las células cancerosas lleguen a esta su constante de difusión se reduzca.

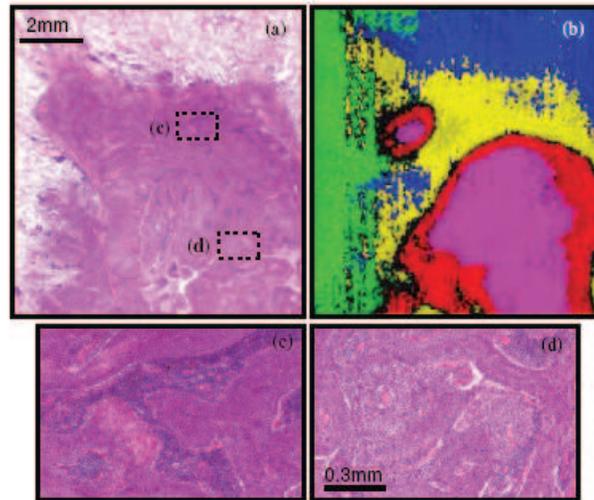


Figura 7–1: Ejemplo de imagen visualización de un tumor canceroso con espectroscopía con un dominio en el tiempo de terahertz. Los distintos colores en la figura demuestran distintos tipos de células. Izquierda arriba imagen real de una sección de un cancer pulmonar, derecha arriba imagen creada por la tecnica de espestroscopia en los terahertz, abajo magnificaciones del cancer pulmonar en las areas identificadas en los cuadros de la imagen real del cancer pulmonar.Figura obtenida de “Terahertz imaging applied to cancer diagnosis” por M.A. Brun pagina 4620.

Para poder encontrar un mejor modelo además de añadir todas estas posibles variaciones al modelo también es importante que se compare con tumores reales para que el modelo tenga una validez. Recientemente se encontró que se pueden crear imágenes de tumores con espectroscopía con un dominio en el tiempo de terahertz [27]. Esto crea imágenes en las cuales se pueden diferenciar los distintos tipos de células en un tumor. Este método crea una imagen similar a la de nuestros resultados. Con esta nueva herramienta se podría comparar los resultados obtenidos con tumores reales. Todavía este método se está estudiando y mejorando pero hacer una simulación que se parezca a estos resultados podría ser un gran avance para este modelo (Ver Figura 7–1).

Bibliografía

- [1] G. Rivera. Simulación por Computadora del Crecimiento de Tumores Cance-
rosos tratados con Inmunoterapia. Master's thesis, Universidad de Puerto Rico
Recinto Universitario de Mayagüez, 2005.
- [2] Charlie Schmidt. When tumor cells travel what is metastasis-and what
are researchers learning about it? [http://www.crmagazine.org/archive/
Winter2007/Pages/WhenTumorCellsTravel.aspx?Page=1](http://www.crmagazine.org/archive/Winter2007/Pages/WhenTumorCellsTravel.aspx?Page=1), Dec 2010.
- [3] Jiaquan Xu; K. D. Kochaneck; S. L. Murph; B. Tejada-Vera. Division of vital
statistics. *Deaths: Final data for 2007. National Vital Statistics Reports*, 58(19),
20 Mayo 2010.
- [4] E. Montz; M. Seshamani. Fighting back against cancer: health insuran-
ce reform and cancer in america. [http://healthreform.gov/reports/
fightingcancer/index.html](http://healthreform.gov/reports/fightingcancer/index.html), Sep 2009.
- [5] W.A. Schulz. *Molecular Biology of Human Cancers: An Advance Student's Text-
book*. Springer, first edition, 2005.
- [6] Cancer Research UK. How many different types of cancer are the-
re? [http://www.cancerhelp.org.uk/about-cancer/cancer-questions/
how-many-different-types-of-cancer-are-there](http://www.cancerhelp.org.uk/about-cancer/cancer-questions/how-many-different-types-of-cancer-are-there), Sept 2009.
- [7] M.; Jemal A.; Ward E.M.; Center M.M.; Hao Y.; Siegel R. L.; Thun M.J.
Garcia. Global cancer facts & figures 2007. *Atlanta, GA: American Cancer
Society*, 2007.
- [8] Physiology or Medicine for 2001 Press Release. The nobel prize in physio-
logy or medicine for 2001. [http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/
laureates/2001/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/press.html), Feb 2011.

- [9] Wikipedia. Cell cycle. http://en.wikipedia.org/wiki/Synthesis_%28cell_cycle%29, Dec 2010.
- [10] Humphrey TC; Brooks G. *Cell cycle control: mechanisms and protocols*. Humana Press: New Jersey, 2005.
- [11] Wikipedia. Apoptosis. <http://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>, Dec 2010.
- [12] Holland; Frei. *Cancer Medicine*. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors, 2003.
- [13] R.P. Araujo; D.L. MacElwain. A history of the study of solid tumor growth: the contribution of mathematical modelling. *Bulletin of Mathematical Biology*, 18(3):1039–1091, 2004.
- [14] A. K. Laird. Dynamics of tumor growth. *Br J Cancer*, 18(3):490–502, 1964.
- [15] H.P. Greenspan. Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Studies in Applied Mathematics*, LI(4):490–502, Dec 1972.
- [16] T. Yamasato. Statistical ensemble theory of gompertz growth model. *Entropy*, (11):907–819, 2009.
- [17] L.H. Gray R.H. Thomlison. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radio therapy. *Br J Cancer*, 9(4):539–49, Dec 2009.
- [18] Wikipedia. Growth gompertz. http://en.wikipedia.org/wiki/Gompertz_function#cite_note-Laird_a-0, Feb 2010.
- [19] M. Scalerandi; A Romano. Nutrient competitor as a determinant for cancer growth. *Physical Review E.*, 59(2):2206–2217, Feb 1999.
- [20] J. Zapata. Simulacion por Computadora de un Modelo Espacio Temporal para la Interaccion del Sistema Inmunologico y los Tumores Cancerosos. Master's thesis, Universidad de Puerto Rico Recinto Universitario de Mayaguez, 2008.

- [21] S. Menchon. *Simulacion por Computadora del Crecimiento de Tumores Cancerosos tratados con Inmunoterapia*. PhD thesis, Universidad Nacional de Cordoba, 2007.
- [22] W. Lazarus; J. Leeming. The natural duration of cancer. *The British Medical Journal*, pages 266–267, Ago 1924.
- [23] I. Holsbeeks; O. Lagatie; A. Nuland; S. de Velde; J. Thevelein. The eukaryotic plasma membrane as a nutrient-sensing device. *Trends in Biochemical Sciences*, 29(10):556–564, Oct 2004.
- [24] A. Basak; A. Khatib; D. Mohottalage; S. Basak; M. Kolajova; S. Sekhar; A. Basak. A novel enediynyl peptide inhibitor of furin that blocks processing of propdgf-a, b and provegf-c. *PLoS ONE*, 4(11), 2009.
- [25] J. Coppola; M. Bhojani; B. Ross ; A. Rehemtulla. A small molecule furin inhibitor cancer cell motility and invasiveness. *Neoplasia*, 10(4):363–370, Abr 2008.
- [26] Wikipedia. Cos cells. http://en.wikipedia.org/wiki/COS_cell, Nov 2010.
- [27] M.A. Brun; F. Formanek; A. Yusuda; M. Sekine; N. Ando; Y. Eishii. Terahertz imaging applied to cancer diagnosis. *Phys. Med. Biol.*, 55:4615–4623, Jun 2010.

**LOS EFECTOS DE AGENTES ADYUVANTES
ANTI-MIGRATORIOS Y DE SUPRESORES DE SENSORES DE
NUTRIENTES EN UN MODELO MESOSCOPICO PARA EL
CRECIMIENTO DE TUMORES CANCEROSOS**

Joel D. Jiménez Gracia

(787) XXX-XXXX

Departamento de Departamento de Física

Consejero: Rafael Ramos

Grado: Maestría en Ciencias

Fecha de Graduacion: 2012

Este es el resumen para la audiencia general.

En el archivo: `GeneralAudienceAbstract.tex`