

Simulación del crecimiento de **tumores cancerosos** tratados con inmunoterapia

Resumen

El cáncer es una de las causas principales de muerte. Uno de los retos más grandes de la ciencia moderna es entender la dinámica del crecimiento de los tumores cancerosos. En la investigación presentada en este artículo se estudió el crecimiento de tumores cancerosos con el modelo de competencia de nutrientes desarrollado por Scarelanti y colaboradores. Al modelo se le incorporó la interacción de las células cancerosas con linfocitos y también se realizó un estudio sobre la dependencia de varias poblaciones celulares de relevancia, como las células cancerosas, sanas y muertas, en los parámetros que describen los linfocitos. Además se agregó el tratamiento periódico con citocinas o inmunoterapia, lo cual permite estudiar la dependencia de las poblaciones celulares de relevancia en los parámetros que describen la inmunoterapia. Estos parámetros son la dosificación y el período del tratamiento.

Palabras clave: cáncer, crecimiento tumoral, citocinas, inmunoterapia.

Abstract

Cancer is one of the main causes of death. Understanding the dynamics of cancer tumors growth is one of the biggest challenges in modern science. Cancer Tumors growth was studied based on the nutrients competences model developed by Scarelanti and helpers (Condat, C, et al, 1999: 2206). The interaction between cancer cells and lymphocytes was included into the model, besides that, a study about the dependence of several relevant cell populations was performed, which includes dead and alive cancer cells in the parameters described by lymphocytes. These parameters are: the efficiency of lymphocytes at destroying cancer cells, lymphocytes growth rate and their average life expectation. It is also included the periodical treatment with immunotherapy, allowing the study of the dependence of relevant cell populations under the parameters described by immunotherapy. These parameters are the dosage and period of treatment.

Keywords: cancer, tumor growth, cytokines, immunotherapy.

Introducción

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la división y el crecimiento descontrolado de las células. Dichas células poseen la capacidad de invadir el órgano donde se originaron, de viajar por la sangre y el líquido linfático hasta otros órganos más alejados y de crecer en ellos (King, 2000: 145). Nuestro organismo está constituido por un conjunto de células que posee la capacidad de dividirse de forma natural con el fin de reemplazar las células ya envejecidas o muertas y mantener así la integridad y el funcionamiento correcto de los distintos órganos. No obstante, cuando este proceso de dividirse es alterado en una célula, ésta y sus descendientes inician una división incontrolada, que con el tiempo dará lugar a un tumor (Campbell y Reece, 2002: 95).

Cuando las células que constituyen dicho tumor no poseen la capacidad de invadir y destruir otros órganos, hablamos de tumores benignos; pero cuando estas células, además de crecer sin control, sufren nuevas alteraciones y adquieren la facultad de invadir tejidos y órganos y de trasladarse y proliferar en otras partes del cuerpo (metástasis), estamos en la presencia de cáncer (King, 2000: 145).

En el presente existen nuevas técnicas para tratar de combatir el cáncer. La terapia biológica (inmunoterapia) es un miembro más de la familia de tratamientos para el cáncer, que incluye también la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Las terapias biológicas usan el sistema inmune del cuer-

po, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer o para disminuir los efectos secundarios que pueden ser causados por algunos tratamientos del mismo cáncer (Condat et al., 2001; Forsy, 1995 y 2005).

El propósito de este trabajo de investigación fue examinar la dinámica de crecimiento del tumor y predecir el crecimiento de un tumor homogéneo en dos dimensiones bajo tratamiento de inmunoterapia. Para ello se diseñó un modelo computacional apropiado, que tiene en cuenta el comportamiento de las poblaciones celulares.

Modelo

En este trabajo se siguieron los lineamientos propuestos por Scalerandi y colaboradores (citados en Condat, et al., 1999: 2206). Se inició describiendo la absorción y el transporte de nutrientes libres en un tejido sano, donde posteriormente se introduce una semilla cancerosa, para así estudiar el crecimiento de un tumor a través de la evolución de las poblaciones celulares. Luego se usó lo propuesto por Sotolongo *et al.* (2003: 173), donde se suministró una dosis inicial de citocinas que aumentó los linfocitos, debido a una reacción inmunológica. La población de linfocitos alcanza un valor máximo y luego comienza a decaer, por la disminución de la concentración de citocinas dentro del sistema, hasta alcanzar valores normales. Este proceso se repite una y otra vez, y se considera el período de dosificación. En el mode-

lo se conagregaron varias normas que regularon la evolución del sistema y se expresaron a través de un conjunto de ecuaciones no lineales acopladas.

Nutrientes en el tejido sano

Inicialmente, se tomó un pequeño trozo de tejido libre de cáncer, en el cual los nutrientes se originaron de una o más fuentes, se difundieron y fueron consumidos por las células sanas. Se asumió que estas células se distribuyeron uniformemente en la región de consideración. La concentración de nutrientes de cada especie k está dada por la función $p_k(\vec{r}, t) (k=1, \dots, M)$, que satisface una ecuación de reacción-difusión.

$$\dot{p}_k(\vec{i}, t) = \sum_i \alpha_k [p_k(\vec{i}', t) - p_k(\vec{i}, t)] - \gamma_k p_k(\vec{i}, t) h(\vec{i}, t) + S_k(\vec{i}, t) \quad (1)$$

Donde el primer término del lado derecho corresponde a la difusión neta de nutrientes desde los vecinos más cercanos a \vec{i} el segundo término representa la absorción de nutrientes libres por la población de células sanas h y el último término corresponde a las fuentes de nutrientes. Hay M ecuaciones no acopladas para varios nutrientes. Éstas son válidas para sistemas en los que se satisface: (1) la difusión de nutrientes, que es homogénea e isotrópica, y (2) la absorción de los diferentes nutrientes, que ocurre independientemente de la presencia de otros nutrientes.

El incumplimiento de la suposición (1) implicaría introducir una dependencia local o direccional en la tasa de difusión α_k , mientras que el incumplimiento de la suposición (2) requeriría introducir términos de acoplamiento entre las ecuaciones para los diferentes nutrientes. La ecuación (1) debe ser completada con condiciones iniciales para p_k y las condiciones de frontera apropiadas.

Reglas de crecimiento

En el instante inicial se introduce una semilla cancerosa en el centro del tejido completamente sano. En un instante t posterior tendremos tres poblaciones diferentes de células, representadas por las concentraciones $c(\vec{i}, t)$, $d(\vec{i}, t)$ y $h(\vec{i}, t)$, respectivamen-

Para escribir estas ecuaciones en forma apropiada para las simulaciones, discretizamos el espacio de difusión usando una rejilla cuadrada con $(2I+1) \times (2J+1)$ nodos. Cada punto nodal (i, j) representa un elemento de volumen que encierra generalmente muchas células y nutrientes moleculares. En lo que sigue, α_k, γ_k , y $S_k(t)$ son, respectivamente, la tasa de difusión del nutriente k , la tasa de absorción de cada célula sana y la tasa de entrada de nutrientes que vienen de fuentes externas. Si suponemos que los nutrientes no interactúan entre sí, podemos escribir fácilmente la ecuación que satisface la concentración de nutrientes libres p_k en el punto nodal \vec{i} :

o

te, y llamaremos cancerosas, muertas y sanas. La distribución de las células que ocupan un nodo dado varía con el tiempo, pero supondremos que la cantidad de células por nodo se conserva:

$$c(\vec{i}, t) + d(\vec{i}, t) + h(\vec{i}, t) = n \quad (2)$$

Donde n es la población total de células en cualquier nodo, la cual suponemos que es igual en todas partes. Llamaremos *nutrientes ligados* a aquellos nutrientes que hayan sido absorbidos por las células. La cantidad de nutrientes libres y ligados por nodo determina los diversos procesos de crecimiento; por eso se considerarán por separado y serán identificados como p_k y q_k , respectivamente.

Al modelo lo podemos expresar de una manera tal que la evolución de estas concentraciones y de las poblaciones de células esté descrito por ecuaciones diferenciales de primer orden en función del tiempo. Como por lo general el procedimiento requiere obtener soluciones numéricas, es conveniente expresar estas ecuaciones directamente en sus formas discretas. Ahora indicamos las reglas que gobiernan el comportamiento de las células cancerosas, pero, por brevedad, omitimos la dependencia en el tiempo: alimentación, consumo, muerte, mitosis y migración.

Alimentación

Los nutrientes libres se transforman en nutrientes ligados por células cancerosas a una tasa de:

$$\tilde{\gamma}_k(\vec{i}) = \tilde{\gamma}_k^{as} \left\{ 1 - \exp \left[-\tilde{\Gamma} p_k(\vec{i}) / P_N \right] \right\} \quad (3)$$

Donde $\tilde{\Gamma}$ es un parámetro de afinidad y P_N es un coeficiente apropiado de normalización, mientras que el superíndice *as* indica el valor asintótico para $p_k(\vec{i}) \rightarrow \infty$. La ecuación (3) expresa la dependencia lineal de la tasa de enlace con el nutriente disponible a bajas concentraciones de nutrientes, e indica saturación a concentraciones más altas. Para mayor simplicidad podemos imponer que $\tilde{\Gamma} = P_N$ (mediante una selección apropiada de unidades).

Consumo

Los nutrientes ligados son consumidos por las células cancerosas a una tasa de:

$$\tilde{\beta}_k(i) = \beta_k^{as} \left\{ 1 - \exp \left[-q_k(\vec{i}) / c(\vec{i}) \right] \right\} \quad (4)$$

Donde, otra vez, se supone la saturación en la tasa de consumo. El factor $c(\vec{i})$ se ha incluido en el denominador del exponente en la ecuación (4), porque las células cancerosas pueden consumir solamente su propio nutriente ligado, es decir, a cada célula le corresponde en promedio, una cantidad $q(\vec{i})/c(\vec{i})$ de nutrientes ligados.

Muerte

Si la cantidad promedio $q(\vec{i})/c(\vec{i})$ de nutrientes ligados por cada célula cancerosa en un nodo (\vec{i}) está por debajo del umbral de muerte $Q_{k,D}$, un número de células cancerosas $r_k(\vec{i}) < c(\vec{i})$ mueren de hambre en el paso siguiente. El número de células que mueren depende de la importancia de la especie de nutriente que escasea, pero si la concentración de más de uno de

los nutrientes se hace menor que el umbral de muerte correspondiente, la condición $\sum r_k(\vec{i}) < c(\vec{i})$ debe satisfacerse.

Mitosis

La existencia de altas cantidades de nutrientes ligados puede desatar la división de células cancerosas. Si $q(\vec{i})/c(\vec{i})$ se hace más grande que el umbral superior $Q_{k,M}$ para cada nutriente k , un número de células cancerosas, $r'_k(\vec{i}) < c(\vec{i})$, sustituye las células sanas.

Migración

Si la disponibilidad de nutrientes libres es poca, las células cancerosas tenderán a migrar a los nodos más cercanos en busca de un ambiente mejor. Luego la tasa de difusión celular $\tilde{\alpha}_k$ depende de la especie de nutriente k , puesto que el número y la eficiencia de los sensores con que las células cancerosas registran la abundancia de nutrientes en su ambiente, a su vez, dependerán del tipo de nutriente. Para facilitar supondremos un solo nutriente ($k=1$), que es esencial para determinar la migración de las células cancerosas. Por lo tanto, supondremos que si $p_1(\vec{i})/c(\vec{i}) < P_D$, un número de células cancerosas, $r''_k(\vec{i}) < c(\vec{i})$ migran a los nodos vecinos.

Ecuaciones que especifican el crecimiento del cáncer

Anteriormente se indicaron varias reglas que nos conducen a un sistema de ecuaciones lineales no acopladas para las poblaciones celulares y las concentraciones de nutrientes. Cada vez que el tiempo transcurra se debe comprobar si uno o más de los umbrales definidos son alcanzados y modificar convenientemente la población celular, teniendo en cuenta las células que se generan por mitosis y aquellas que mueren por falta de nutrientes. Un algoritmo conveniente es:

$$c(\vec{i}, t) \rightarrow c(\vec{i}, t) \left\{ 1 - \sum_k r_k(\vec{i}) \Theta [Q_{k,D} c(\vec{i}) - q_k(\vec{i})] + \prod_k r'(\vec{i}) \Theta [q_k(\vec{i}) - c(\vec{i}) Q_{k,M}] \right\} \quad (5)$$

Donde Θ es la función escalón de *heaviside*. El segundo y el tercer término en el lado derecho representan las modificaciones introducidas en las

poblaciones de las células cancerosas por muerte y la mitosis. La ecuación correspondiente para la población de células muertas es:

$$d(\vec{i}, t) \rightarrow d(\vec{i}, t) + c(\vec{i}, t) \sum_k r_k(\vec{i}) \Theta [Q_{k,D} c(\vec{i}) - q_k(\vec{i})] \quad (6)$$

La concentración de células sanas se calcula nuevamente para asegurarnos que la población celular se conserva en cada nodo, y escribimos:

$$h(\vec{i}, t) = n - c(\vec{i}, t) - d(\vec{i}, t) \quad (7)$$

Después de estas transformaciones, debemos evaluar los cambios experimentados a cada paso del tiempo, considerando las siguientes modificaciones:

$$c(\vec{i}, t + \tau) \rightarrow c(\vec{i}, t) + \tau \left[h(\vec{i}) \sum_{\vec{i}'} \tilde{\alpha}_1(\vec{i}') c(\vec{i}') - \tilde{\alpha}_1(\vec{i}) c(\vec{i}) \sum_{\vec{i}'} h(\vec{i}') \right] \quad (8)$$

Donde $\tilde{\alpha}_1(\vec{i}) = \alpha \Theta [c(\vec{i}) P_D - p_1(\vec{i})]$, τ es el paso discreto de tiempo, y todas las funciones en el lado derecho deben ser evaluadas al tiempo t . Debe notarse que la migración de una célula cancerosa no solamente depende de la difusión local, sino que también depende del estado del nodo de llegada. Así que la ecuación (8) no es la versión discretizada de una ecuación de difusión simple.

Primera. Población de células cancerosas. La población en un nodo cambia debido a la migración hacia éste y desde éste. Tal migración se supone sea proporcional a la población de células sanas en el sitio de destino. Por lo tanto, las células cancerosas se mueven desde el nodo \vec{i}' al nodo \vec{i} a razón de $h(\vec{i}) \tilde{\alpha}_1(\vec{i}') c(\vec{i}')$ y cada célula se lleva una fracción $q(\vec{i}') / c(\vec{i}')$ de nutrientes ligados k . Luego la ecuación de iteración para la población de células cancerosas es:

Segunda. Población de células muertas. Las células en el núcleo necrótico son estáticas. Así que:

$$d(\vec{i}, t + \tau) = d(\vec{i}, t) \quad (9)$$

Tercera. Población de células sanas. Una vez más utilizamos la conservación del número de células presentes en cada nodo y escribimos:

$$h(\vec{i}, t + \tau) = n - c(\vec{i}, t + \tau) - d(\vec{i}, t + \tau) \quad (10)$$

Cuarta. Concentración de nutrientes libres. La ecuación que describe la evolución temporal del k -ésimo nutriente libre es:

$$p_k(\vec{i}, t + \tau) = p_k(\vec{i}, t) + \tau \left\{ \alpha_k \sum_{\vec{i}'} p_k(\vec{i}') - p_k(\vec{i}) + S_k(\vec{i}) - \gamma_k p_k(\vec{i}) h(\vec{i}) - \tilde{\gamma}_k(\vec{i}) c(\vec{i}) \right\} \quad (11)$$

Los dos últimos términos en esta ecuación explican la absorción de nutrientes por parte de las células sanas y células cancerosas, respectivamente. Ambas poblaciones compiten por el nutriente libre

disponible. La tasa depende, por supuesto, de , según lo indicamos en la ecuación (3).

Quinta. Concentración del nutriente ligado. Está dada por:

$$q_k(\vec{i}, t + \tau) = q_k(\vec{i}, t) + \tau \left[\tilde{\gamma}_k(\vec{i}) c(\vec{i}) - \tilde{\beta}_k c(\vec{i}) + h(\vec{i}) \sum_{\vec{i}'}^{NN} \tilde{\alpha}_1(\vec{i}') q_k(\vec{i}') - \tilde{\alpha}_1(\vec{i}) q_k(\vec{i}) \sum_{\vec{i}'}^{NN} h(\vec{i}') \right] \quad (12)$$

En la ecuación (12) el término proporcional a $\tilde{\beta}_k$ representa al nutriente ligado que están consumiendo las células cancerosas y los dos últimos términos representan al nutriente ligado que es transportado por las células cancerosas.

Crecimiento tumoral en presencia de los linfocitos

Los linfocitos son un tipo de leucocito (células blancas) que se generan en la médula ósea. Estas células son las principales responsables del control de las infecciones, ya que atacan de manera directa a los microorganismos extraños en el cuerpo. Ahora aplicaremos una concentración de linfocitos inicial en un $t=0$, para poder ver cómo la presencia de los linfocitos modifica la evolución del tumor canceroso.

Para esto escribiremos el cambio en la concentración promedio de las células cancerosas por la acción de los linfocitos como:

$$c(\vec{i}, t + \tau) = c(\vec{i}, t) - \tau bc(\vec{i}, t)l(\vec{i}, t) \quad (13)$$

En la ecuación (13) el primer término del lado derecho corresponde a la concentración de células cancerosas $c(\vec{i}, t)$ (este término ya está incluido en nuestra simulación). El segundo término corresponde a la tasa de disminución, que es proporcional al producto de las concentraciones de células cancerosas y linfocitos. Además b es un parámetro que caracteriza la efectividad de los linfocitos para destruir las células cancerosas. Por otra parte, la tasa de crecimiento de linfocitos está dada por:

$$l(\vec{i}, t + \tau) = l(\vec{i}, t) + \tau \{ dc(\vec{i}, t)l(\vec{i}, t) - fl(\vec{i}, t) \} \quad (14)$$

Donde el segundo término es la tasa de crecimiento, proporcional al número de células cancerosas y al número de linfocitos, mientras que el último término corresponde a la muerte natural de los linfocitos, cuya vida media es f^{-1} .

Crecimiento tumoral bajo la presencia del tratamiento biológico

La terapia biológica es una adición relativamente nueva a la familia de tratamientos para el cáncer. Utiliza el sistema inmune del cuerpo, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer. También está diseñada para reparar, estimular o mejorar las respuestas del sistema inmune. En este caso se aplicaron citocinas para estimular el sistema inmunológico, que son un grupo de proteínas producida por linfocitos activos que moderan la inmunidad natural y específica. El uso de citocinas para reforzar el sistema inmunológico es uno de los métodos más comunes usados en la inmunoterapia. La evolución

temporal para este tratamiento abarca pasos diferentes:

- Suministrando una dosis inicial de citocinas, la tasa de linfocitos comienza a aumentar, debido a la reacción inmunológica que alcanza un valor máximo.
- Luego los linfocitos comienzan a morir debido a la disminución de citocinas y al aumento de células cancerosas dentro del sistema hasta que cumple valores normales.

Para introducir los efectos producidos en el sistema inmunológico por el tratamiento con citocinas se agregó una función que represente la dosificación periódica de citocinas en el sistema. Como una primera aproximación, se describe esta dosificación con la función $F \cos 2 \omega t$, donde ω es la frecuencia del comportamiento periódico para las citocinas dentro del sistema. La ecuación (14) con este nuevo término está dada por la expresión:

$$l(\vec{i}, t + \tau) = l(\vec{i}, t) + \tau \left\{ dc(\vec{i}, t)l(\vec{i}, t) - fl(\vec{i}, t) + F \cos^2 \omega t \right\} \quad (15)$$

Resultados obtenidos

Simulaciones de tumores cancerosos sin linfocitos

Siguiendo el trabajo de Condat *et al.* (2001), nuestra simulación consideró un tejido representado por una red de dos dimensiones con $L_x = (2l_x + 1) = L_y = (2l_y + 1) = 100$ (l_x e l_y son las coordenadas del nodo central de la red), con un vaso sanguíneo que corre a lo largo del borde inferior de la red. En los restantes tres bordes del tejido las condiciones de frontera son libres. Suponemos que sólo hay un nutriente relevante, el cual, de acuerdo con la discusión en Forsys (2005), probablemente sea el hierro, y cuya fuente es el vaso sanguíneo que corre en la parte inferior del tejido.

En el instante $t=0$ suponemos que la distribución de nutrientes ha alcanzado un estado estacionario de acuerdo con las condiciones de frontera. La concentración de nutrientes libres en el vaso sanguíneo permanece constante, esto es, $p(t) = P_0$ en todo instante t . Para evaluar la concentración inicial en los nodos de la red, $p(\vec{i}, 0)$ con \vec{i} con $\vec{i} = (ix, iy)$, encontramos la solución estacionaria del equivalente continuo de la ecuación (1).

$$\dot{p}(x, t) = \alpha \frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial^2 x} - \gamma p(x, t) \quad (16)$$

Donde se ha escogido la tasa de entrada de fuentes ubicadas en el interior del tejido igual a cero ($S(t) = 0$). Esta ecuación se puede resolver analíticamente. La solución está dada como:

$$p(x) = P_0 \exp(-Dx) \quad (17)$$

Donde $D = \sqrt{\gamma/\alpha}$. Después de discretizar,

esta solución toma la forma de $p(\vec{i}; t) = P_0 \exp(-ixD)$, donde $ix = 0, 1, \dots, 2l_x + 1$, $iy = 0, 1, \dots, 2l_y + 1$ corren sobre todos los nodos del tejido. Nótese que este resultado es estacionario, porque no depende de t .

Una vez en el instante $t=0$, la distribución de nutrientes libres ha alcanzado su estado estacionario, y consideramos el crecimiento de un tumor canceroso a partir de una semilla puesta en el centro del tejido, en el nodo $l = (l_x, l_y)$. En ese mismo instante no hay presencia de células muertas, luego las condiciones iniciales para nuestro sistema están dadas por:

$$\begin{aligned} c(\vec{i}, 0) &= c_0 \delta(\vec{i} - \vec{l}) \\ d(\vec{i}, 0) &= 0 \\ q(\vec{i}, 0) &= q_0 \delta(\vec{i} - \vec{l}) \end{aligned} \quad (18)$$

Donde c_0 y q_0 corresponden a la concentración inicial de células cancerosas y a la concentración inicial de nutrientes ligados presentes en el tejido. Suponemos que el valor de la cantidad inicial de nutrientes ligados por célula cancerosa, q_0/c_0 , está comprendido entre los umbrales de muerte y mitosis, eso es, $(Q_0 < q_0/c_0 < Q_M)$, y que la población total de células en cualquier nodo está normalizada, luego en la ecuación (2), $n = 1$.

La lista completa de los parámetros iniciales seleccionados para el crecimiento del tumor es mostrada en la Tabla 1. Estos parámetros se seleccionaron de Menchón (2001) y quedaron fijos para todas las simulaciones en la red.

Tabla 1. Lista de los parámetros usados para el crecimiento del tumor canceroso

P_0	c_0	q_0	α	γ	$\tilde{\gamma}$	$\tilde{\beta}$	$\tilde{\alpha}$	Q_D	P_D	Q_M	r	r'
0.7	0.2	0.01	0.25	0.0002	0.52	0.08	0.1	0.057	0.4	0.3	0.2	0.25

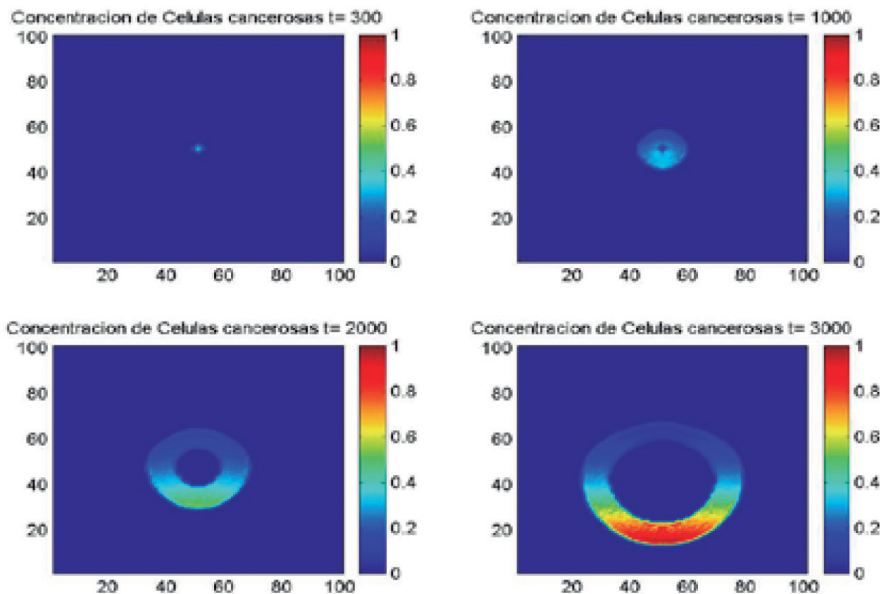
La discretización del tiempo nos permite solucionar las ecuaciones del modelo por medio de iteraciones sucesivas. Para la simulación seleccionamos una red de 100 x 100 sitios.

Para estudiar la correspondencia entre los tiempos de simulación y los tiempos reales notamos que, típicamente, el cáncer alcanza la vena en $t \approx 4000$. Si suponemos que esto indica que el cáncer está en condiciones de iniciar metástasis y que esto ocurre cuatro años luego del comienzo del crecimiento, podemos concluir que $t = 1000$ pasos corresponden aproximadamente a un año de tiempo real, o que tres pasos de

simulación corresponden a un día. Por supuesto, este valor es solamente estimado, pues la tasa de evolución del cáncer depende de diversas condiciones, como el tipo de cáncer, la edad del paciente, etc.

En la Figura 1 se muestra la concentración de las células cancerosas activas. El núcleo necrótico, conformado por células muertas, está representado por una región oscura, rodeada por las células cancerosas. Las diferentes concentraciones promedio de células cancerosas activas están representadas en tonos rojos, amarillos y azules claros, de acuerdo con la escala de colores que se incluye.

Figura 1. Imágenes del crecimiento tumoral en distintos tiempos



Fuente: elaboración propia

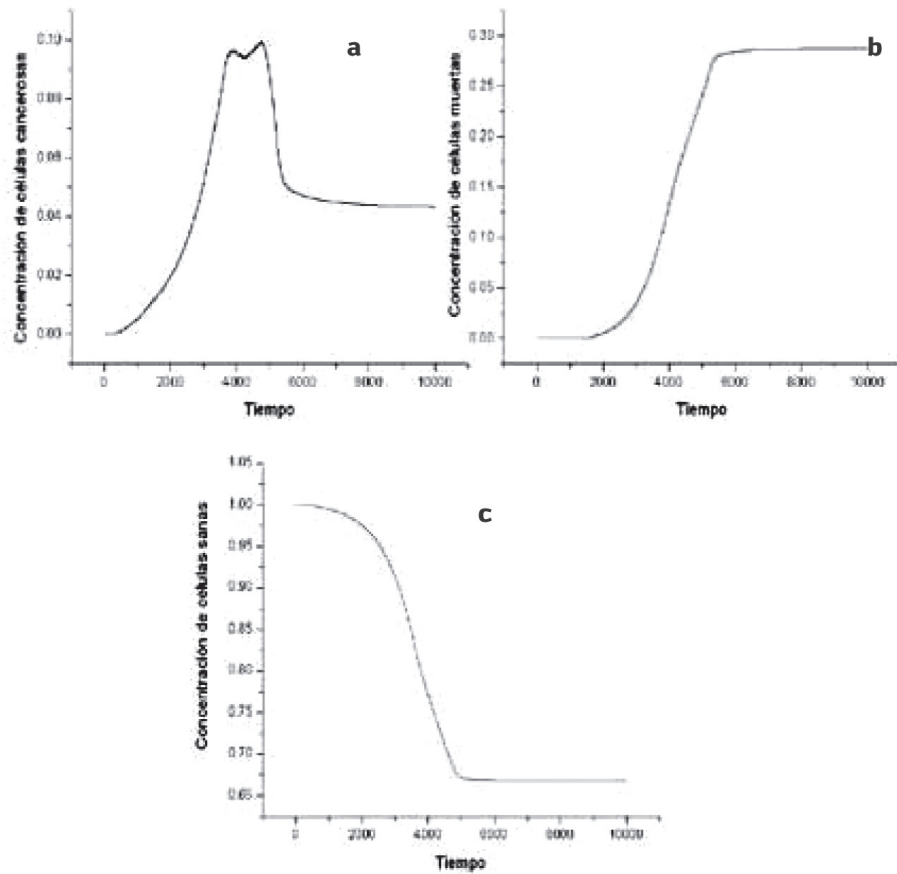
La Figura 2 representa la dependencia temporal de las concentraciones promedio de células cancerosas, muertas y sanas sin linfocitos. En la Figura 2a se puede observar que la concentración promedio de células cancerosas crece en el tiempo hasta alcanzar su valor máximo, justo antes de tocar la vena. Luego se observa un segundo pico que nos

manifiesta que las células cancerosas han avanzado hasta la vena y luego crecen a lo largo de ésta, donde la concentración de nutrientes es alta y favorece el crecimiento de las células cancerosas. En la Figura 2b se representa la concentración promedio de células muertas. Esta población de células crece continuamente hasta que su concentración alcan-

za un valor estacionario. Este estado estacionario puede suceder debido a la muerte de células cancerosas de manera natural o por falta de nutrientes.

La Figura 2c representa la concentración de células sanas, que disminuye monótonamente, debido a la invasión por células tumorales.

Figura 2. Dependencia en el tiempo de las concentraciones celulares según la Tabla 1



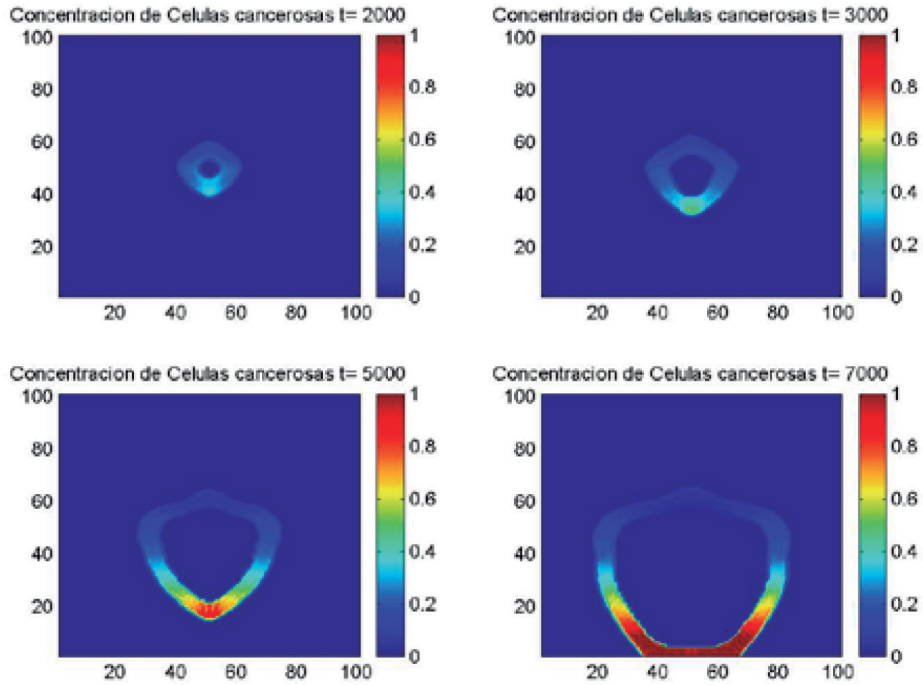
Fuente: elaboración propia

Al comparar las figuras 2a y 2c, podemos notar cómo la estructura del tumor es afectada por la difusividad de las células cancerosas $\tilde{\alpha}$. Cuando $\tilde{\alpha}$ es grande en el tejido, el tumor canceroso crece fácilmente en todas las direcciones y su estructura sigue siendo casi esférica. Esto puede ser verificado en la Figura 2a, donde el valor de $\tilde{\alpha}$ es 0,1. La masa tumoral se traslada rápidamente hacia la vena y la región necrótica crece de forma veloz.

Una situación muy diferente se observa en la Figura 3, donde se presentan imágenes cuando $\tilde{\alpha}$ es pequeño, eso es, para $\tilde{\alpha} = 0.03$. Ahora el tumor crece lentamente (compárese la escala de tiempo

con la de la Figura 1) y desarrolla una forma altamente anisotrópica. En este caso, sólo algunos grupos de células cancerosas que migran hacia la vena encuentran buenas condiciones para reproducirse. Este crecimiento del tumor lleva a una alta probabilidad de metástasis, puesto que sólo una pequeña porción del tejido ha llegado a ser cancerosa cuando las células cancerosas empiezan a emigrar a la vena, por lo que es muy probable que el paciente sobreviva a la etapa premetastática del cáncer. Estas condiciones pueden llevar a la formación de varias semillas cancerosas.

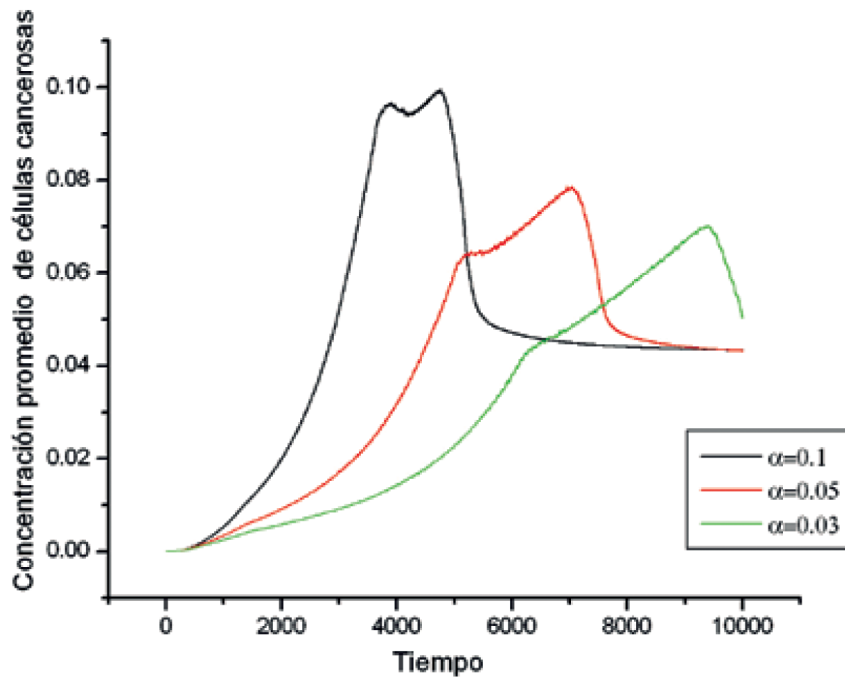
Figura 3. Imagen del crecimiento del tumor canceroso similar a la Figura 1 ($\tilde{\alpha}=0.03$)



Fuente: elaboración propia

En la Figura 4 se muestran los resultados del crecimiento del tumor debido a los cambios en la tasa de difusión de las células cancerosas. Vemos cómo la tasa a la cual la concentración promedio de células cancerosas aumenta a medida que la difusividad de las células cancerosas aumenta.

Figura 4. Concentración promedio de células cancerosas debido a la variación del parámetro de difusión α

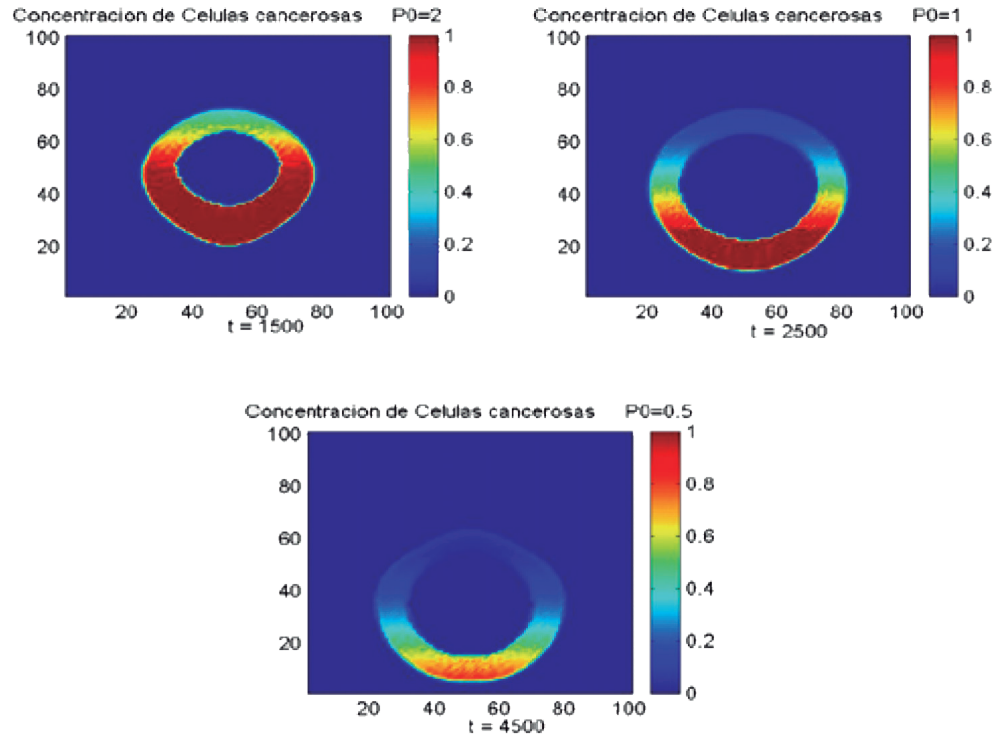


Fuente: elaboración propia

La morfología del tumor puede cambiar debido a la variación de los otros parámetros; tales son los casos de la concentración de nutrientes disponibles

en la vena P_0 y la tasa de enlace de nutrientes por las células cancerosas $\tilde{\gamma}^{as}$ (Figura 5).

Figura 5. Imágenes del crecimiento tumoral para distintas concentraciones de nutrientes P_0 en la vena



Fuente: elaboración propia

Simulaciones de tumores cancerosos con linfocitos

Los resultados mostrados a continuación están relacionados con el crecimiento del tumor bajo la influencia de linfocitos. Inicialmente modelamos el crecimiento del tumor canceroso en el modelo de competición de nutrientes utilizando los parámetros registrados en la Tabla 1. Esto nos muestra el crecimiento del tumor en la ausencia de un sistema inmune. Luego utilizamos las ecuaciones (13) y (14) para incorporar la interacción de los linfocitos con las células cancerosas, que representan la tasa de crecimiento del número de células cancerosas en presencia de linfocitos y la tasa de crecimiento de linfocitos. En las ecuaciones (13) y (14), el parámetro b está relacionado a la efectividad con que los linfocitos destruyen las células cancerosas en el tejido, mientras que el parámetro d toma en cuenta el crecimiento de la población de linfocitos estimulado

por la presencia de células cancerosas y de los propios linfocitos. Por último, el parámetro f está relacionado con la muerte natural de los linfocitos.

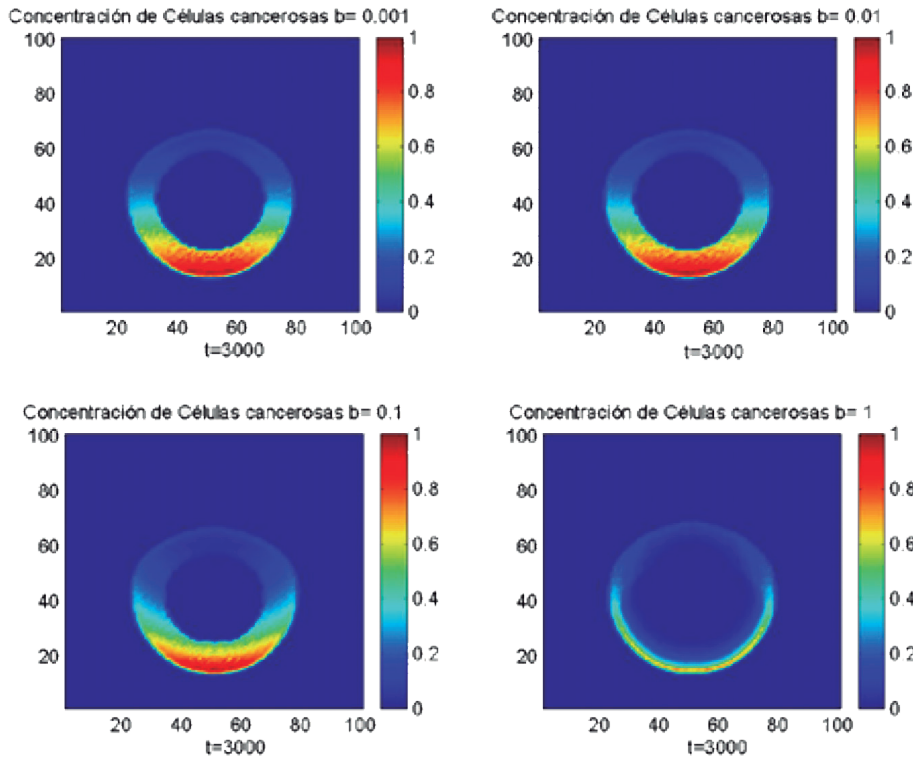
Evaluaremos paso a paso el efecto de cada uno de los parámetros que se representan en estas ecuaciones sobre las distintas poblaciones de células consideradas en la sección anterior. Antes de comenzar a evaluar los efectos de los parámetros debemos introducir una nueva población, la de los linfocitos. Inicialmente, supondremos que la concentración inicial de linfocitos en el sistema está dada por $\downarrow(\bar{i}, 0) = 0.1$.

Iniciamos con el parámetro b , que se refiere a la efectividad de los linfocitos para destruir las células cancerosas. Para ver el comportamiento de los linfocitos cuando destruyen las células cancerosas mantenemos los demás parámetros en cero, $d = f = 0$.

En la Figura 6 se muestra la dependencia de la morfología del tumor con b antes de tocar la vena. Recordamos que los colores más intensos representan la concentración más alta de células cancerosas y notamos cómo la concentración de células cance-

rosas es afectada por la presencia de los linfocitos. Cuando la efectividad b es alta, la concentración de células cancerosas en el tumor disminuye significativamente, pero éste conserva su forma esférica. Esto implica que su volumen no se reduce.

Figura 6. Imágenes del crecimiento tumoral con linfocitos para diferentes valores del parámetro b



Fuente: elaboración propia

La base necrótica está representada por la tonalidad azul oscura, que muestra el aumento de las células muertas en presencia de los linfocitos.

Crecimiento del tumor bajo el tratamiento inmunológico

En esta sección estudiamos los efectos producidos por el sistema inmunológico sobre el tumor canceroso debido al tratamiento con citocinas. Iniciamos en $t = 0$ con una población de linfocitos $\downarrow = 0.1$. El efecto del tratamiento con citocinas es un aumento en la concentración de linfocitos, y se modela añadiendo un término a la tasa de crecimiento de linfocitos que representa una dosificación periódica de citocinas. Este término está dado por $F \cos 2(\omega t)$, donde F es la amplitud de la dosis, ω es la frecuencia de su aplicación, que supone-

mos periódica y $T = \frac{2\pi}{\omega}$ es el período correspondiente de la dosificación con citocinas.

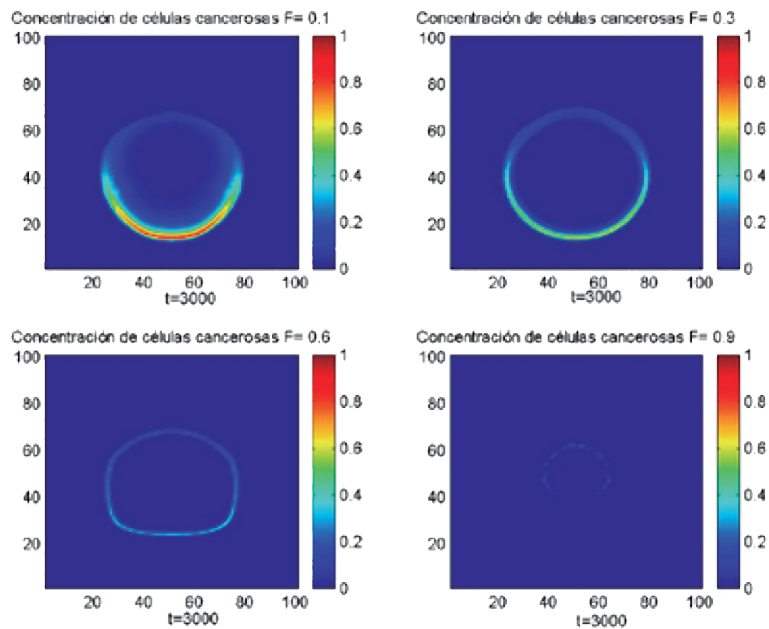
Primero consideramos la variación del parámetro F y su efecto en el crecimiento del tumor. En las simulaciones tomaremos $b=0,1$, $d=0,1$, $f=0,1$ y $T=300$ e iniciaremos el tratamiento a partir de los 500 pasos, es decir, cuando ya existe una alta concentración de células cancerosas, y poder así ver la efectividad del tratamiento. También se mostrará la influencia del tiempo de vida de los linfocitos en el tratamiento y la relación existente entre el tiempo de vida de los linfocitos y el tiempo real de iteración (computacional) para poder hacerle seguimiento a la efectividad del tratamiento.

En la Figura 7 se muestra el comportamiento del tumor antes de tocar la vena para distintos valores de F . En esta figura, como siempre, los tonos

intensos representan una alta concentración de células cancerosas y la región central representa la alta concentración de células muertas (núcleo necrótico). También vemos que cuando F es alto, la acción de las citocinas es tan efectiva que reduce la concentración de las células cancerosas y reduce,

además, el tamaño del tumor. Este efecto no era observado en la ausencia del tratamiento, aun para valores altos de la tasa de crecimiento d del número de linfocitos. Nótese, en particular, la abrupta caída en el número de células cancerosas activas con un incremento en el valor de F .

Figura 7. Imágenes del crecimiento tumoral para distintos valores de F

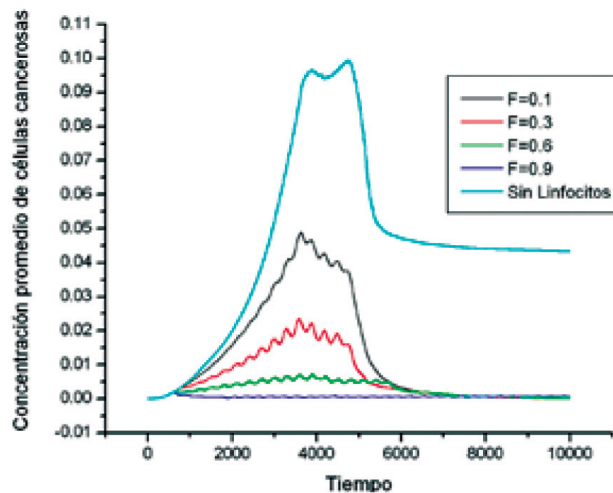


Fuente: elaboración propia

En la Figura 8 se muestra la concentración de células cancerosas para distintos valores de F bajo la terapia. La ubicación temporal del primer pico no

se modifica, pero su altura disminuye considerablemente, mientras que el segundo pico desaparece.

Figura 8. Concentración de células cancerosas con distintos parámetros de F

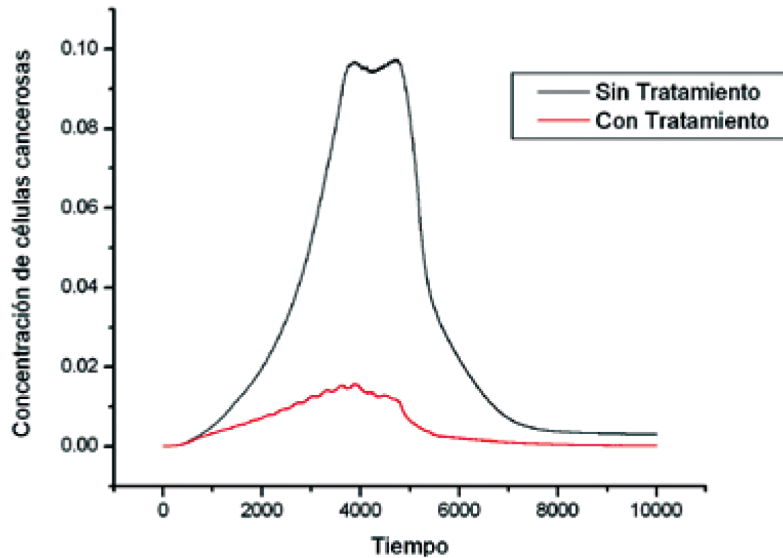


Fuente: elaboración propia

Sabemos que el tiempo de vida de un linfocito desde su inicio hasta su período de maduración es aproximadamente de 14 días. Si suponemos que cada tres pasos computacionales corresponden aproximadamente a un día de tiempo real, el tiempo de vida media del linfocito τ equivale a (14 días) (3 pasos)=42 pasos. Entonces como f está relacionado

con la vida media, que está dada por $f = 1/\tau$, podemos estimar el valor $f \approx 0.025$. Ahora tomaremos a $f \approx 0.025$ para simular el crecimiento del tumor con tratamiento y sin éste. La Figura 9 muestra el comportamiento de las células cancerosas para $b=0,1$; $d=0,1$; $f=0,025$; $F=0,1$, y $T=300$, donde tomamos la misma población inicial de linfocitos.

Figura 9. Concentración de células cancerosas

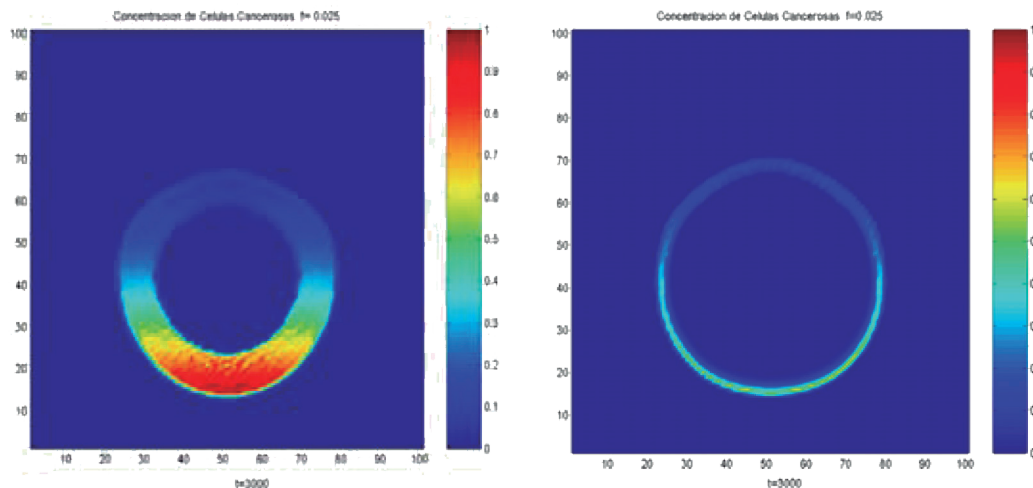


Fuente: elaboración propia

En la Figura 9 vemos que la concentración de células cancerosas decrece debido a la influencia del tratamiento con linfocitos para el valor de f ele-

gido. En la Figura 10 se muestran dos imágenes en el mismo instante $t=3000$, equivalente a tres años del crecimiento del tumor, con tratamiento y sin éste.

Figura 10. Imágenes del crecimiento del tumor para valores de $f=0,025$, antes de tocar la vena



Fuente: elaboración propia

De la figura anterior podemos decir que la acción de las citocinas es tan efectiva que produce una reducción considerable en la cantidad de células cancerosas cuando aplicamos el tratamiento, aunque una debilidad del tratamiento es que no reduce el diámetro medio del tumor.

Conclusiones

El objetivo de este estudio fue analizar el comportamiento de ciertas poblaciones celulares en un tejido, a fin de examinar varios aspectos de la dinámica del crecimiento del tumor con linfocitos y sin linfocitos tratados con terapia biológica. En este estudio se incorporó la interacción entre las células cancerosas y los linfocitos al modelo de competición de nutrientes para el crecimiento de tumores cancerosos. La simulación muestra que la concentración de células cancerosas en el tejido disminuye cuando la efectividad de destruir célula cancerosa de los linfocitos, representada por el parámetro b , aumenta. En cambio, el tamaño del tumor no disminuye, ya que la concentración de células muertas sigue aumentando. Por otro lado, la simulación muestra que cuando la tasa de crecimiento de la población de linfocitos es grande, representada por el parámetro d , la concentración de células cancerosas disminuye; no obstante, el tumor canceroso no disminuye de tamaño. También consideramos la muerte natural de los linfocitos, representada por el parámetro f , y encontramos que mientras menor es f , mayor es la vida media de los linfocitos y la concentración de

células cancerosas disminuye en ambos casos.

Posteriormente, se incorporó la terapia con citocinas en el modelo de competición de nutrientes para el crecimiento de tumores cancerosos. Esta terapia tiene como consecuencia el aumento periódico de la población de linfocitos. La terapia puede ser variada y cambiar la magnitud del aumento en la concentración de linfocitos, representado por el parámetro F , y, así mismo, cambiar el período de dosificación T . Los resultados indican que la concentración de células cancerosas disminuye cuando F aumenta, y observamos una oscilación pequeña en la concentración de células cancerosas.

Por otra parte, al cambiar T observamos que la concentración de células cancerosas disminuye; esto muestra una oscilación pequeña cuya amplitud aumenta con el período T . También pudimos ver que el crecimiento del tumor en presencia de linfocitos con tratamiento biológico posee una fuerte dependencia de los valores de parámetros. Esta dependencia fuerte pudo ser corroborada para altos valores de dosificación, que disminuyeron el número de células cancerosas; sin embargo, ciertas concentraciones promedio de células cancerosas quedan presentes en el sistema y nos dan a entender que el tumor no es eliminado por completo.

El tratamiento biológico con citocinas no es suficientemente efectivo como para eliminar completamente el cáncer. Por lo tanto, es necesaria otra clase de terapia para mejorar los resultados obtenidos en este modelo.

Literatura citada

- Condat, C. et al.** (1999). Nutrient competition as a determinant for cancer growth. *Physical Review*, 59, 2206-2217.
- (2001). Modeling cancer growth. *Recent Research Development in Biophysical Chemistry*, 2, 53-59.
- Campbell, N. y Reece, J.** (2002). *Biology*. San Francisco: Benjamin Cummings.
- Forys, U.** (1995). Interleukin mathematical model of an immune system. *Journal of Biological Systems*, 3 (3), 889-902.
- (2005). Critical-point analysis for three-variable cancer angiogenesis models. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2 (3), 511-525.
- King, R.** (2000). *Cancer biology*. Harlow: Pearson Education.
- Menchón, S.** (2001). *Difusión de nutrientes y competición entre especies como determinantes del crecimiento del cáncer*. Tesis de licenciatura no publicada, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- Sotolongo, O. et al.** (2003). Behavior of tumors under nonstationary therapy. *Physica D*, 178 (3-4), 242-253.

Normas de Publicación Revista - *Ignis*

Los trabajos propuestos para la publicación en cada número semestral de la revista Ignis deben enviarse a la Dirección Editorial de la CUN por medio del correo electrónico publicacion_investigacion@cun.edu.co y se someterán a las siguientes normas:

1. Se reciben artículos originales e inéditos escritos en cualquier lengua, pero se tendrá prioridad por los presentados en español o inglés. Se especificará si el trabajo es producto de investigaciones, tesis o presentaciones en congresos u otros eventos académicos, en ese caso se debe relacionar el nombre del evento, el lugar y la fecha. No se reciben trabajos publicados o en proceso de publicación en un medio diferente de la Revista Ignis.
2. Los documentos deben prepararse únicamente bajo la norma de la A.P.A. (American Psychological Association) en procesador de palabras (formato Word) con una extensión máxima de 20 cuartillas y mínima de 12, páginas tamaño carta, Times Roman, interlineado 1.5. Los apartados del texto se presentarán de la siguiente forma: secciones principales: 1, 2, 3, etc., subsecciones 1.1, 1.2, etc., apartados de las subsecciones a, b, c, etc. Evite utilizar más de tres niveles de subtítulos.
3. En la primera página del trabajo se relacionará el nombre del autor, los títulos académicos, la ocupación, la dirección física, la dirección electrónica y los teléfonos.
4. Cada artículo debe contener un resumen con máximo 120 palabras en español y en inglés y entre 5 y 7 palabras clave en los mismos idiomas.
5. Las tablas, los gráficos y las fotografías no deben sobrepasar los 12 X 15 cm y es importante que la calidad sea óptima para su impresión. En la parte inferior izquierda de cada tabla, gráfico o fotografía se colocará la fuente de donde se obtuvo.
6. En caso de aceptarse la publicación del trabajo el (los) los autor(es) deberá(n) firmar una declaración reconociendo la originalidad del texto y cediendo los derechos de impresión y reproducción al editor.
7. El Comité Editorial se reserva el derecho de no publicar trabajos que no cumplan con las instrucciones aquí descritas.
8. El 10% del total de ejemplares impresos de Ignis, se distribuirá entre los autores a quienes se les haya publicado su trabajo.



Corporación Unificada Nacional
de Educación Superior

Marzo de 2010 - 2011