



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

Modelos matemáticos para el crecimiento de tumores

Ricardo García Banquetero
Trabajo de Fin de Grado

Dirigido por
Ángel María Martín del Rey

Grado en Matemáticas
Facultad de Ciencias

Septiembre 2021



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

Modelos matemáticos para el crecimiento de tumores

Trabajo de Fin de Grado

Ricardo García Banquetero:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ricardo García Banquetero'.

Dirigido por
Ángel María Martín del Rey:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ángel María Martín del Rey'.

Grado en Matemáticas
Facultad de Ciencias

Septiembre 20201

Índice general

Introducción	2
1. Fundamentos del cáncer y crecimiento tumoral. Modelos básicos	7
1.1. Preliminares	7
1.2. Modelo logístico simple	8
1.3. Modelo logístico modificado	10
1.4. Desarrollo del modelo logístico de dos especies	11
2. Modelo de cuasiespecies	13
2.1. Introducción al modelo de cuasiespecie	14
2.2. Competición dinámica entre especies	14
2.3. Competencia y modelo de cuasiespecie	17
2.3.1. Análisis del sistema	18
2.4. Análisis de la dinámica del modelo	22
2.4.1. Condición de apoptosis fuerte	22
2.4.2. Condición para una apoptosis débil	24
3. Modelo tumoral con espacio no uniforme	27
3.1. Ecuaciones de reacción-difusión	27
3.2. Análisis discreto de la ecuación	29
3.3. Análisis continuo de la ecuación	30
4. Autómatas celulares en el crecimiento de tumores	35
4.1. Autómatas celulares	35
4.2. Autómatas celulares en tumores	37
5. Conclusiones	41

Introducción

Un modelo, según la definición del profesor *Sixto Ríos* [7], es un objeto, concepto, o conjunto de relaciones que se utiliza para estudiar y representar de forma simple y comprensible una porción de la realidad empírica. Luego, podemos representar un fenómeno biológico de una forma exacta o aproximada de la realidad mediante modelos matemáticos. La aportación de las matemáticas a la “lucha contra el cancer” se puede resumir en la creación de modelos matemáticos que conducen a una mayor comprensión de la dinámica de la progresión del cáncer en un paciente, que pueden ser útiles para seleccionar mejores estrategias terapéuticas, etc. Muchos de estos modelos se aplican hoy en día en hospitales.

El proceso de iniciación y progresión del cáncer está relacionado con la acumulación de cambios genéticos que permiten que las células rompan los mecanismos reguladores normales. Generalmente, estas células crecerán mejor que las células sanas y son ventajosas. En términos evolutivos, se dice que tienen una mayor grado de adaptación.

Desde principios del s.XX, se han propuesto modelos continuos para describir las etapas del crecimiento tumoral. No obstante en todos los tumores, los aspectos son complejos y los detalles de su crecimiento espacio-temporal todavía no se entiende bien. Para construir estos modelos se tienen que hacer algunas suposiciones previas. El modelo teórico más simple incluye sólo el número total de células del tumor, asumiendo normalmente que el tumor tiene un crecimiento exponencial. Partiendo de esta base, se han logrado desarrollar modelos más sofisticados y complejos que representan el volumen tumoral con una mayor exactitud como, por ejemplo, los modelos de crecimiento de tumores mediante ecuaciones diferenciales en derivadas parciales (EDP), que amplían los modelos en ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) agregando dimensiones espaciales. Por otro lado, también se llevaron a cabo modelos de tumores considerando un tejido espacio-temporal discreto, como por ejemplo, los representados por autómatas celulares.

Existen muchos modelos matemáticos para tratar de simular diferentes procesos y fenómenos relacionados con el cáncer: inicio, crecimiento tumoral, desarrollo, tratamiento, etc.

El objetivo de este trabajo es realizar un modelo que describa la evolución de crecimiento del volumen de un tumor con cierta exactitud. Para ello, partimos de modelos sencillos como el logístico y la competición de dos especies celulares (que en nuestro caso son células sanas y cancerosas), con el fin de introducir un acercamiento al lector en este campo. Posteriormente se realiza un estudio detallado del modelo de un sistema de cuasiespecies en el que se incluyen los procesos de mutación, cascada mutacional, apoptosis, resparación celular... En el siguiente capítulo, vemos cómo se pueden modelar tumores

con ecuaciones en derivadas parciales, donde se tiene en cuenta la difusión y proliferación de las células cancerosas en un tumor. Por último, se pretende explicar un autómata celular que explique el crecimiento tumoral en la primera fase del tumor y analizar las condiciones en las que existiría un tratamiento exitoso.

Capítulo 1

Fundamentos del cáncer y crecimiento tumoral. Modelos básicos

En este capítulo vamos a describir el modelo más simple para el crecimiento de dos especies celulares que compiten entre ellas. Para ello, consideraremos el tumor como una población de células cuyo crecimiento evoluciona de manera determinista. En primer lugar, detallaremos un modelo para el desarrollo de una población celular teniendo en cuenta las limitaciones de recursos de crecimiento producidas por diferentes factores como, por ejemplo, la falta de espacio o el suministro de nutrientes. En segundo lugar, veremos una modificación del modelo introduciendo un valor constante que represente la eliminación de células cancerosas por las defensas de nuestro organismo. Por último, realizaremos un análisis cualitativo de la competencia dinámica entre dos especies con recursos limitados. Podemos ver un detalle más profundo en [9].

1.1. Preliminares

El cuerpo de los seres vivos está formado por millones de células. Las células de nuestro cuerpo crecen y se dividen de una forma controlada para producir más células según sea necesario. Cuando las células envejecen o se dañan, mueren y son reemplazadas por células nuevas. Sin embargo, en algunas ocasiones, las células pueden sufrir algún daño en su material genético, lo que puede producir graves consecuencias. Estos daños se producen en el material genético de las células, más comúnmente conocido como ADN.

Definición 1.1. *Llamamos mutación al cambio azaroso en la organización secuencial del ADN de los seres vivos.*

Definición 1.2. *El cáncer es una enfermedad del material genético de las células (ADN) provocado por alteraciones o mutaciones que inducen un crecimiento incontrolado de dichas células. Llamamos carcinogénesis al conjunto de fenómenos que determinan el origen y desarrollo del cáncer. Diremos que las células afectadas por cáncer son células cancerosas.*

Definición 1.3. *Para que se produzca el cáncer generalmente se requiere la acumulación de múltiples mutaciones, este proceso se conoce como carcinogénesis en múltiples etapas.*

Definición 1.4. *Un tumor es cualquier alteración de los tejidos de nuestro cuerpo que produzcan un incremento en los volúmenes de éstos. Las células cancerosas forman tumores que pueden ser de 2 tipos:*

- *Tumor benigno: Pueden ser reducidos o, incluso, extirpados y no dañan a nuestro organismo ni se extienden a otras partes del cuerpo.*
- *Tumor maligno: Se caracterizan por una proliferación celular agresiva que puede invadir los tejidos sanos y es perjudicial para el organismo.*

Una vez que se ha creado una célula cancerosa, puede dar lugar a descendientes con las mismas características por división celular y, por tanto, la población de este tipo de células crece a números más altos. Durante este proceso, las células pueden adquirir una variedad de mutaciones adicionales que conducen a una progresión más avanzada.

1.2. Modelo logístico simple

La ecuación logística fue una de las primeras utilizada para modelar la dinámica de tumores. El matemático belga *Pierre-François Verhulst (1838)* [9] propuso un modelo que describe el crecimiento logístico de una especie. Éste, es similar al crecimiento exponencial pero añadiendo un término de limitación no lineal; viene representado por el problema de valor inicial (PVI) siguiente:

$$\left. \begin{aligned} \dot{x}(t) &= ax(t) \left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) \\ x(0) &= x_0 \end{aligned} \right\} \quad (1.1)$$

donde $x(t)$ es el número de células tumorales en un instante temporal t , $\dot{x}(t) = \frac{dx}{dt}$ es la derivada de x respecto al tiempo, a es tasa de crecimiento de la población celular y K representa el tamaño total de la población, al que se le denomina *capacidad de carga*.

Mediante un cálculo integral sencillo, se puede determinar fácilmente que la solución al PVI (1.1) es:

$$x(t) = \frac{K'Ke^{at}}{1 + K'e^{at}} \quad (1.2)$$

donde $K' = \frac{x_0}{K-x_0}$ es la constante de integración.

Podemos ver que haciendo K muy grande, la evolución se hace casi exponencial para pequeños valores de tiempo. Esto tiene sentido ya que para un gran valor de la capacidad de carga, la colonia empieza a crecer exponencialmente, pero a medida que aumenta este crecimiento, las restricciones son cada vez más, ralentizando poco a poco el desarrollo de la población celular hasta, finalmente, detenerlo.

Observemos que $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = K$, es decir, si $x_0 < K$, el tumor crecerá hasta llegar a K . Por contra, si $x_0 > K$, el tumor decrecerá hasta llegar a K .

Definición 1.5. *Llamamos punto de equilibrio o solución estacionaria de una ecuación diferencial $\frac{dy}{dt} = f(y)$ a una solución constante $y(x) = c \forall x \in \mathbb{R}$. Éstos pueden ser:*

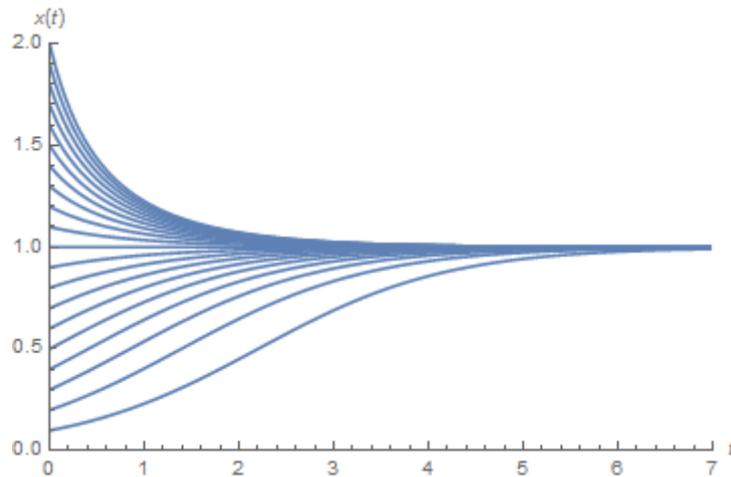


Figura 1.1: Representación gráfica del modelo logístico para diferentes valores iniciales x_0 y para los parámetros $a = K = 1$.

- *Sumideros.* El punto c es un sumidero si cualquier solución con una condición inicial lo suficientemente próxima a c , tiende a éste de forma asintótica a medida que t aumenta.
- *Fuentes.* El punto c es una fuente si cualquier solución con una condición inicial lo suficientemente próxima a c , se aleja de éste a medida que t aumenta.
- *Nodos.* El punto de equilibrio c es un nodo si no es ni sumidero ni fuente.

Definición 1.6. Diremos que un punto de equilibrio $x(0) = x_0$ de una ecuación diferencial autónoma de primer orden es estable si dado $\epsilon > 0$ arbitrario, existe un $\delta > 0$ tal que si $|\bar{x}_0 - x_0| < \delta$ entonces la (única) solución $\bar{x}(t)$ satisfaciendo la condición inicial $\bar{x}(0) = \bar{x}_0$ verifica

$$|\bar{x}(t) - x_0| < \epsilon \quad \forall t \geq 0.$$

Por otro lado, diremos que un punto de equilibrio una EDO es inestable cuando no es estable.

Teorema 1.1. Sea una ecuación diferencial autónoma de primer orden $y' = F(y)$ donde $F(y)$ es de clase C^1 y sea $y = y_0$ un punto de equilibrio o solución estacionaria.

- Si la derivada de $F(y)$ respecto de y en $y = y_0$ verifica

$$\left. \frac{dF(y)}{dy} \right|_{y=y_0} < 0$$

entonces el punto de equilibrio es estable.

- Si la derivada de $F(y)$ respecto de y en $y = y_0$ verifica

$$\left. \frac{dF(y)}{dy} \right|_{y=y_0} > 0$$

entonces el punto de equilibrio es inestable.

Los puntos de equilibrios de la ecuación vienen dados por: $x = 0$ y $x = K$. Para investigar la estabilidad de estos puntos, observemos que el lado derecho de la ecuación de (1.1) es una función cuadrática con raíces en esos puntos y tiene una pendiente positiva en el $x = 0$ y una pendiente negativa en el $x = K$, lo que significa, por el Teorema 3.2, que el punto $x = 0$ es estable y el punto $x = K$ es inestable.

1.3. Modelo logístico modificado

En el modelo de la sección anterior suponemos que cuanto mayor es el tamaño de un tumor, la tasa de crecimiento disminuye hasta llegar a un límite. No obstante, nuestro sistema inmunitario intenta destruir las células tumorales; por tanto, con esta idea, podemos modelar la evolución de una población de células cancerígenas partiendo del modelo (1.1).

Sean $x(t)$, K y r como antes, introducimos una nueva constante M que representa el número de células que puede combatir el sistema inmune. Nótese que en este modelo se debe cumplir que si la población es menor que el número de células que nuestro organismo puede combatir, la población estará condenada a la desaparición. Además, tenemos también que la población decrece si el número de células de la población es mayor que la capacidad de carga. Para que se cumplan estas condiciones podemos modificar el modelo (1.1) multiplicándolo por el término $\frac{x(t)}{M} - 1$, obteniendo el PVI:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= ax(t) \left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) \left(\frac{x(t)}{M} - 1\right) \\ x(0) &= x_0 \end{aligned} \right\} \quad (1.3)$$

Es fácil encontrar la solución a la ecuación diferencial autónoma de primer orden, ya que es de variables separables. Sin embargo, nos interesa saber cómo se comporta la evolución de las soluciones en el tiempo; para ello, realizamos un análisis cualitativo del sistema.

Proposición 1.1. *Sea y_0 un punto de equilibrio de la ecuación diferencial $\frac{dy}{dt} = f(y)$ con f una función de clase C^1 se deduce fácilmente que:*

- Si $\frac{df(c)}{dt} < 0 \Rightarrow c$ es un sumidero.
- Si $\frac{df(c)}{dt} > 0 \Rightarrow c$ es una fuente.

Es fácil deducir que en esta ecuación diferencial hay 3 puntos de equilibrio, $x = 0, K, M$. Los puntos $x = 0, K$ son sumideros, es decir, la solución de la ecuación del problema (1.3) con una condición inicial, x_0 , lo suficientemente cercana al punto $x = 0$ (ó a K , respectivamente) tiende de forma asintótica a dicho punto a medida que el tiempo t aumenta. Por contra, el punto $x = M$, es una fuente, es decir, la solución al problema se aleja de este punto a medida que pasa el tiempo si la condición inicial se encuentra lo suficientemente cercana a él. En resumen, siendo $0 < M < K$, tenemos que si la cantidad inicial de células cancerosas es menor que la cantidad de células que nuestro organismo puede combatir, $x_0 \in [0, M)$, entonces la población de células tumorales decrece hasta 0, si $x_0 \in [M, K)$ entonces la población de células crece hasta la capacidad de carga K , por último, si $x_0 \geq K$ la población decrece hasta K .

1.4. Desarrollo del modelo logístico de dos especies

Veamos ahora cómo compiten dos poblaciones celulares por los recursos del medio y las condiciones para que, finalmente, una se proclame como dominante y la otra desaparezca.

Supongamos que existen dos poblaciones de células que comparten el mismo espacio, limitado por la capacidad de carga K , y que solo difieren en sus tasas de división celular.

La ecuación logística que describe el crecimiento logístico de una especie, veáse (1.1), se puede generalizar al caso de dos especies de la siguiente manera:

Sean $x(t)$, $y(t)$ la cantidad de células de dos especies celulares distintas, establecemos el PVI:

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= r_x x \left(1 - \frac{x + \lambda_{yx} y}{K}\right) \\ \dot{y} &= r_y y \left(1 - \frac{y + \lambda_{xy} x}{K}\right) \\ x(0) &= x_0, \quad y(0) = y_0 \end{aligned} \right\} \quad (1.4)$$

donde x_0 es el tamaño de la población x con $t = 0$ y y_0 es el tamaño de la población y a tiempo 0.

Si $y(t) = 0$, la variable $x(t)$ satisface la ecuación (1.1) con $a = r_x$, que es la tasa de crecimiento de la cantidad de células $x(t)$. Si $x(t) = 0$, la variable $y(t)$ satisface la ecuación logística (1.1) con $a = r_y$. La constante λ_{yx} representa la medida en que el crecimiento de la población y afecta a la población x y la constante λ_{xy} contiene la información sobre la forma en que afecta el crecimiento de la población x en la población y . Observemos que si $\lambda_{yx} \neq \lambda_{xy}$, las poblaciones celulares se afectan entre sí de manera asimétrica, ya que cuanto mayor sea un valor de los λ sobre el otro, mayor es la represión que ejerce una población sobre la otra.

Estudiemos ahora el comportamiento a largo plazo de las soluciones del sistema logístico. Para ello, nos centraremos en el análisis de estabilidad lineal de sus puntos de equilibrio: supongamos que $\lambda_{xy} \neq 1$ y $\lambda_{yx} \neq 1$. Para encontrar los puntos de equilibrio, resolvemos la ecuación: $\dot{x} = \dot{y} = 0$ obteniendo las siguientes soluciones:

$$S_0 = (0, 0), \quad S_x = (K, 0), \quad S_y = (0, K), \quad S_{xy} = \left(\frac{K(\lambda_{yx} - 1)}{\lambda_{xy}\lambda_{yx} - 1}, \frac{K(\lambda_{yx} - 1)}{\lambda_{xy}\lambda_{yx} - 1} \right)$$

El punto S_0 corresponde a la extinción de las dos especies; los puntos S_x y S_y corresponden a la extinción de una sola especie mientras que la otra ocupa la capacidad de carga y el punto S_{xy} corresponde a la coexistencia de las dos especies. Consideremos ahora la matriz jacobiana del sistema logístico (1.4):

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial \dot{x}}{\partial x} & \frac{\partial \dot{x}}{\partial y} \\ \frac{\partial \dot{y}}{\partial x} & \frac{\partial \dot{y}}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_x \left(1 - \frac{x + \lambda_{yx} y}{K}\right) - \frac{r_x}{K} x & -\frac{r_x \lambda_{yx} y}{K} \\ -\frac{r_y \lambda_{xy} y}{K} & r_y \left(1 - \frac{y + \lambda_{xy} x}{K}\right) - \frac{r_y}{K} y \end{pmatrix}$$

Tenemos en cuenta ahora que si el jacobiano evaluado en un punto de equilibrio tiene una parte real negativa, dicho punto es estable; si al menos un valor propio tiene una parte

real positiva, entonces el respectivo punto de equilibrio es inestable. Se llama estabilidad neutral cuando ambos valores propios tienen parte real cero. En primer lugar, vemos que en el punto $S_0 = (0, 0)$, el jacobiano tiene como valores propios r_x y r_y , son valores positivos; por tanto, el equilibrio de extinción es siempre inestable. En segundo lugar, consideremos el primero de los equilibrios de exclusión competitiva $S_x = (K, 0)$. Entonces el jacobiano se transforma en:

$$J_{S_x} = \begin{pmatrix} -r_x & -r_x \lambda_{yx} \\ 0 & r_y(1 - \lambda_{xy}) \end{pmatrix}$$

que tiene como autovalores $-r_x$, el cuál es siempre negativo, y $r_y(1 - \lambda_{xy})$, el cuál es negativo si $\lambda_{xy} > 1$. De aquí deducimos que la primera especie puede dominar si ejerce una supresión a la segunda especie mayor que la supresión que ejerce la segunda especie sobre sí misma. De manera similar podemos comprobar fácilmente que la segunda especie puede dominar sobre la primera si $\lambda_{yx} > 1$.

Finalmente, consideremos el equilibrio de coexistencia S_{xy} . En este caso, el jacobiano viene dado por:

$$J_{S_{xy}} = \begin{pmatrix} -\frac{r_x(1-\lambda_{yx})}{1-\lambda_{xy}\lambda_{yx}} & -\frac{\lambda_{yx}r_x(1-\lambda_{yx})}{1-\lambda_{xy}\lambda_{yx}} \\ -\frac{\lambda_{xy}r_y(1-\lambda_{xy})}{1-\lambda_{xy}\lambda_{yx}} & -\frac{r_y(1-\lambda_{xy})}{1-\lambda_{xy}\lambda_{yx}} \end{pmatrix}$$

El polinomio característico de esta matriz es:

$$P(\lambda) = \lambda^2 + b\lambda + c$$

con:

$$b = \frac{(1-\lambda_{xy})r_x + (1-\lambda_{yx})r_y}{1-\lambda_{xy}\lambda_{yx}}, \quad c = \frac{(1-\lambda_{xy})r_x(1-\lambda_{yx})r_y}{1-\lambda_{xy}\lambda_{yx}}$$

Para que las dos raíces del polinomio característico tengan parte real negativa, los coeficientes deben satisfacer simultáneamente que $b > 0$ y $c > 0$. Esta condición se satisface si y solo si $\lambda_{xy} < 1$ y $\lambda_{yx} < 1$. Es decir, para tener un equilibrio de coexistencia estable, necesitamos exigir que ambas especies muestren menos supresión en las otras especies que en ellas mismas.

En conclusión:

- Si $\lambda_{xy}, \lambda_{yx} > 1$, entonces el comportamiento del sistema a largo plazo está determinado por las condiciones iniciales y dependiendo de éstas una de las especies dominará y la otra se extinguirá.
- Si uno de los coeficientes $\lambda_{xy}, \lambda_{yx}$ es mayor que 1 y el otro menor que 1, entonces, con el paso del tiempo, una de las especies sobrevivirá y la otra se extinguirá resultando en una exclusión competitiva.
- Por último, si ambos coeficientes $\lambda_{xy}, \lambda_{yx}$ son menores que 1, estamos ante una coexistencia estable con un equilibrio interno.

Capítulo 2

Modelo de cuasiespecies

Los modelos vistos en el Capítulo 1 son los más elementales que describen la dinámica de competencia entre poblaciones. En este capítulo veremos modelos más complejos y más realistas que describen los aspectos del cáncer partiendo del modelo logístico anterior. Investigaremos la dinámica de crecimiento y competencia de diferentes tipos de células que varían en su capacidad para acumular mutaciones. En este capítulo se han empleado los contenidos de las referencias [1], [2], [9].

Definición 2.1. *Llamamos “células estables” a aquellas cuyos mecanismos de reparación aún están intactos. Por otro lado, llamamos “células mutantes” o “células inestables” a aquellas que se caracterizan por la falta de mecanismos de reparación adecuados y, por lo tanto, pueden acumular mutaciones a un ritmo más rápido que las células sanas. Este fenómeno se conoce como inestabilidad genética.*

Supondremos que las células tumorales que se caracterizan por una tasa de mutación similar a la de las células sanas. Examinaremos la dinámica de competencia entre células estables e inestables e investigaremos las condiciones bajo las cuales las células inestables se benefician de una ventaja selectiva y, por lo tanto, crecen para convertirse en población dominante.

Las mutaciones ocurren cuando el ADN se altera o se daña. Por un lado, un sistema de reparación intacto permite que estas células mantengan genomas relativamente estables, porque se repara el daño del ADN inducido. Por otro lado, la reparación lleva tiempo y generalmente se manifiesta en la detención del ciclo celular o en el estancamiento del proceso de replicación. Las células inestables están influenciadas por altos niveles de daño en el ADN, evitan la reparación y, por lo tanto, no entran en la detención del ciclo celular, lo que desemboca en la creación de muchos mutantes y es probable que una gran proporción de ellos no sean viables, es decir, que no participen en la dinámica de la competencia.

En esta primera sección presentamos un modelo matemático para investigar si el daño en el ADN puede influir en los procesos de crecimiento de células estables e inestables y de qué manera; esto se hace examinando la dinámica de competencia entre ambos tipos de especies celulares.

2.1. Introducción al modelo de cuasiespecie

Entendemos por cuasiespecie a un grupo de especies que existen en un entorno sometido a una alta tasa de mutación.

En una situación de escasez de recursos como la que es descrita en el modelo logístico, los individuos luchan por conseguirlos. La lucha con los semejantes da lugar a una saturación de población, que predice la ley logística. Pero cuando hay individuos de distintos tipos (cuasiespecies), las diferencias desempeñan un papel clave en decidir quién sobrevive y quién muere. El parámetro evolutivo clave en este aspecto es el grado de adaptación, que es definido como el número medio de individuos en edad reproductiva que cada individuo aporta a la siguiente generación. Si, por ejemplo, la población $x(t)$ sigue la ley exponencial $\dot{x}(t) = ax(t)$, entonces el grado de adaptación, ϕ , depende del parámetro a ; si la población sigue la ley logística, el grado de adaptación, $\phi = a(1 - x/K)x$, depende de la población.

Podemos definir a una mutación como un proceso estocástico por el cual individuos de una especie, i , pueden engendrar individuos de otra especie j con una probabilidad q_i^j . Supongamos que hay n especies distintas en una población $x(t)$ con grados de adaptación $\phi_i, i = 1, \dots, n$. Si definimos que la ley de crecimiento de sus respectivas cuasiespecies son exponenciales, es decir, $\dot{x}_i = \phi_i x_i$. Sea $N = \sum_{i=1}^n x_i$ la población total, tenemos que:

$$\dot{N} = \sum_{i=1}^n \dot{x}_i = N\Phi, \quad \Phi = \sum_{i=1}^n \phi_i x_i$$

siendo $x_i = \frac{n_i}{N}$ la fracción de población de la especie i y Φ el grado de adaptación medio de la población. Ahora podemos obtener una ley de crecimiento para x_i :

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\dot{n}_i(t)}{N} - x_i \frac{\dot{N}(t)}{N} = x_i(\phi_i - \Phi) \quad (2.1)$$

A esta ecuación se le conoce como *ecuación del replicador* (ref. bibliog.). Podemos ver que en la ecuación se observa el *principio de supervivencia del más apto*. Modificando ahora la ecuación del replicador (2.1) incluyendo las probabilidades q_{ij} , es decir, imponemos un entorno en el que haya mutaciones, llegamos a la ecuación:

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i \left(\phi_i - \phi_i \sum_{j \neq i}^n q_{ij} + \sum_{j \neq i}^n \phi_j q_{ji} - \Phi \right) \quad (2.2)$$

Esta ecuación es conocida como *ecuación del replicador- mutador*.

2.2. Competición dinámica entre especies

Comenzamos explorando la dinámica de competencia entre una población de células mutantes (o inestables) y otra de células estables situadas en el marco teórico de la sección anterior, ambas dependientes de la variable temporal t , suponiendo que se caracterizan

por tasas de replicación diferentes y constantes. Además, suponemos también que las mutaciones son no viables o neutrales, es decir, que la célula no participe en los procesos de replicación y acabe muriendo o que el mutante que se ha creado tenga la misma tasa de replicación intrínseca que las células estables.

Denotemos a la cantidad de células mutantes por $M(t)$ y a la cantidad de células estables por $S(t)$ con tasas de replicación r_m y r_s respectivamente. Sea μ la tasa de impactos del ADN, es decir, la probabilidad de que ocurra una alteración genética durante la duplicación celular y sean ϵ_s y ϵ_m las probabilidades de reparación de las alteraciones genéticas ocurridas en las poblaciones $S(t)$ y $M(t)$, respectivamente. Por tanto, las probabilidades $1 - \epsilon_s$ y $1 - \epsilon_m$ representan las probabilidades de que se genere un mutante. Vamos a suponer que la probabilidad de reparación de mutaciones es mayor para las células estables que para las inestables, es decir, $\epsilon_s > \epsilon_m$. Durante la reparación, el ciclo celular se detiene y esto se recoge en el parámetro β , con $\beta \in [0, 1]$. Si $\beta = 1$, no hay estancamiento del ciclo celular y no hay ningún coste asociado a la reparación; por el contrario, si $\beta = 0$ las células reparadoras nunca se replican, lo que conlleva un coste máximo. Una mutación tiene lugar como resultado de la combinación de una alteración dañina del ADN y la ausencia de reparación, α representa la probabilidad de que una célula mutante sea viable, mientras que $1 - \alpha$ representa la probabilidad de que el mutante no sea viable, es decir, de que acabe muriendo.

Supongamos que una célula estable, $s \in S(t)$, con una tasa de replicación exitosa $r_s(1 - \mu)$, sufre algún daño en su ADN con probabilidad μ . Esta célula puede repararse con una probabilidad ϵ_s o puede convertirse en mutante con una probabilidad $1 - \epsilon_s$. En el caso de que la célula accione los mecanismos de reparación, volverá a ser estable dependiendo del valor de β . En el caso de que no ocurra la reparación celular, se puede formar un mutante viable, con probabilidad α , o puede ser no viable, con una probabilidad $1 - \alpha$.

Exploremos cómo la dinámica de la competencia depende de la velocidad a la que las células adquieren alteraciones genéticas (tasa de aciertos del ADN, μ). Esta dinámica puede representarse por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= r_s S(t)(1 - \mu + \beta \epsilon_s \mu) + \alpha \mu r_s S(t)(1 - \epsilon_s) - \phi S(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} &= r_m M(t)(1 - \mu + \beta \epsilon_m \mu) + \alpha \mu r_m M(t)(1 - \epsilon_m) - \phi M(t) \end{aligned} \right\} \quad (2.3)$$

donde las expresiones $\phi S(t)$ y $\phi M(t)$ recogen la información de la competición por los recursos de los dos tipos de células y $\phi = \phi(t)$ se define como:

$$\phi = S(t)r_s [1 - \mu(1 - \beta \epsilon_s - \alpha(1 - \epsilon_s))] + M(t)r_m [1 - \mu(1 - \beta \epsilon_m - \alpha(1 - \epsilon_m))]$$

Generalmente, si dos poblaciones de células compiten, las células con mayor grado de adaptación ganan. El grado de adaptación de la población celular de este modelo viene dada por la expresión: $r_{s,m} [1 - \mu(1 - \alpha + \epsilon_{s,m}(\alpha - \beta))]$. Si la tasa de aciertos del ADN, μ , es baja, el grado de adaptación viene dado aproximadamente por su tasa de replicación $r_{s,m}$.

Por tanto, si μ es muy pequeña, la población celular con la tasa de replicación intrínseca más alta tiene un mayor grado de adaptación que la población celular con la tasa de

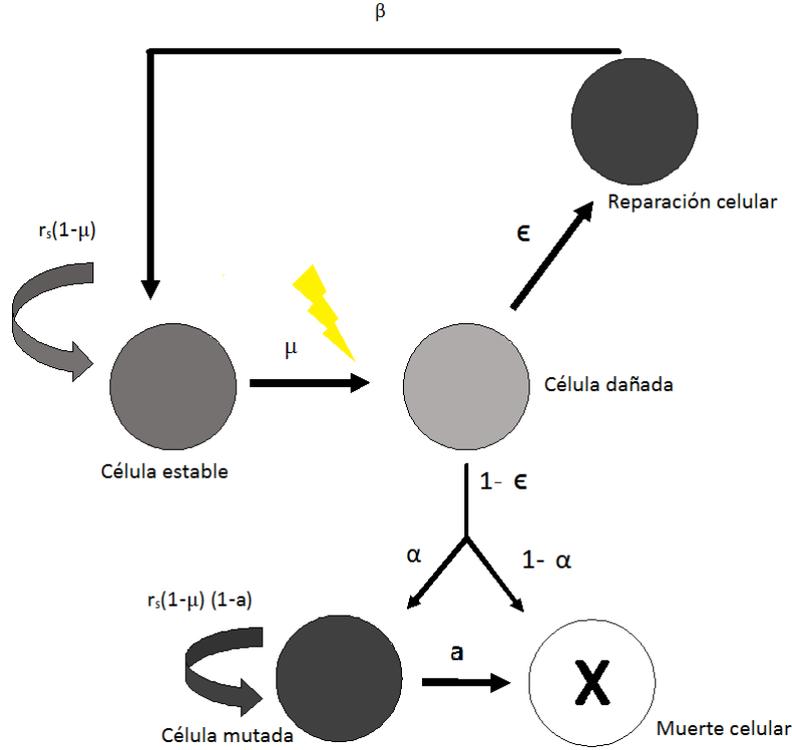


Figura 2.1: Diagrama esquemático del modelo, en el que se incluyen los procesos de reproducción celular, daño en el ADN, reparación celular, detención del ciclo celular, mutación y muerte.

replicación intrínseca más baja. Por otro lado, ha medida que μ aumenta, el grado de adaptación depende más fuertemente de otros parámetros. En particular, el grado de adaptación de ambas poblaciones puede depender de la tasa de aciertos del ADN, μ . Un notable aumento en el valor de μ puede resultar en una disminución más fuerte del grado de adaptación de la población celular con la tasa intrínseca de replicación más elevada en relación con la población celular con una tasa de replicación más baja. Por lo tanto, si la tasa de aciertos del ADN cruza un umbral crítico, μ_0 , es decir, si $\mu > \mu_0$, el resultado de la competencia puede revertirse. El valor de μ_0 viene dado por:

$$\mu_0 = \frac{r_s - r_m}{(r_s - r_m)(1 - \alpha) + (r_s \epsilon_s - r_m \epsilon_m)(\alpha - \beta)}$$

Analicemos ahora bajo qué circunstancias puede ocurrir una reversión de la competencia. Una condición necesaria para la inversión de la competencia es que las células estables y mutantes se caractericen por una diferencia suficientemente grande en sus tasas de reparación celular; esta diferencia que se define como:

$$\Delta\epsilon \geq \frac{|r_s - r_m|((1 - \epsilon_s)\alpha + \epsilon_s\beta)}{|\alpha - \beta|r_m}$$

con $\Delta\epsilon = |\epsilon_s - \epsilon_m|$.

Podemos distinguir dos situaciones distintas:

1. En primer lugar, supongamos que la tasa replicación de la población de células estables es mayor que la de la población mutante, es decir, $r_s > r_m$. En esta condición, para tasas de aciertos de ADN, μ , muy bajas, las células estables ganan. En cambio, si μ aumenta, puede cambiar la dinámica de competencia a favor de las células mutantes, esto se debe a que las células estables a menudo entra en la detención del ciclo celular cuando se repara el daño genético y esto ralentiza la tasa de crecimiento general; para que este resultado sea posible se debe dar la condición $\beta < \alpha$.
2. En segundo lugar, supongamos que $r_s < r_m$. Aquí, si μ es un valor pequeño, la población mutante gana. Un aumento de la tasa de impacto del ADN puede cambiar la dinámica de competencia a favor de la población de células estables, esto se debe a que las células inestables producen más mutantes no viables, lo que reduce significativamente el crecimiento general; para que se produzca esta reversión de la competencia se debe cumplir la condición $\beta > \alpha$.

2.3. Competición dinámica entre especies mediante el modelo de cuasiespecies

En la sección anterior, consideramos la dinámica de competencia entre poblaciones de células estables e inestables, asumiendo que se caracterizan por tasas de replicación diferentes y fijas. Además asumimos que las mutaciones son no viables o neutrales. Sin embargo, es poco probable que las mutaciones sean neutrales y cambian la tasa de replicación de las células. En otras palabras, las células pueden evolucionar para crecer a un ritmo más rápido o más lento, dependiendo de las mutaciones generadas. Aquí, ampliamos el modelo anterior para tener en cuenta dicha dinámica evolutiva.

Como antes, consideramos dos poblaciones de células en competencia: una población genéticamente estable, $S(t) \equiv S$, y una población de mutantes, $M(t) \equiv M$. Sean $S_0(t)$ y $M_0(t)$ las células inalteradas que todavía no han sufrido ninguna mutación, supongamos que se replican con una tasa r_0 . Cuando las células se dañan y este daño no se repara, se generan mutantes. Si los mutantes son viables, pueden continuar replicándose y durante este proceso de duplicación, se pueden acumular más mutaciones si no se reparan las alteraciones genéticas, a este proceso se le conoce como “cascada mutacional”. Sean $S_i(t)$ y $M_i(t)$ la cantidad de células a tiempo t que han acumulado i mutaciones, con $i = 1, \dots, n$ siendo n el número total de mutaciones que pueden acumular y r_i sus tasas de replicación intrínsecas. Además de la dinámica básica de la replicación celular con mutaciones descrita en la sección anterior, supondremos que durante la división celular, las células mutadas pueden sufrir apoptosis (muerte celular por el propio organismo). Por tanto, la tasa de replicación intrínseca de las células mutadas viene dada por $r_i(1 - \lambda)$, donde λ denota la probabilidad de sufrir apoptosis tras la división celular, es decir, de que la célula sea eliminada por nuestro propio organismo.

Estos procesos, nos llevan a las ecuaciones:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_0}{dt} &= (1 - \mu_s)R_0S_0 - \phi S_0 \\
\frac{dS_i}{dt} &= \alpha\mu(1 - \epsilon_s)R_{i-1}S_{i-1} + (1 - \mu_s)R_iS_i - \phi S_i, \quad 1 \leq i \leq n-1 \\
\frac{dS_n}{dt} &= \alpha\mu(1 - \epsilon_s)R_{n-1}S_{n-1} + [1 - \mu_s + \alpha\mu(1 - \epsilon_s)]R_nS_n - \phi S_n \\
\frac{dM_0}{dt} &= (1 - \mu_m)R_0M_0 - \phi M_0 \\
\frac{dM_i}{dt} &= \alpha\mu R_{i-1}(1 - \epsilon_m)M_{i-1} + (1 - \mu_m)R_iM_i - \phi M_i, \quad 1 \leq i \leq n-1 \\
\frac{dM_n}{dt} &= \alpha\mu(1 - \epsilon_m)R_{n-1}M_{n-1} + [1 - \mu_m + \alpha\mu(1 - \epsilon_m)]R_nM_n - \phi S_n \\
\frac{d\omega}{dt} &= n(1 - \alpha)\mu \left[(1 - \epsilon_s) \sum_{i=1}^n R_iS_i + (1 - \epsilon_m) \sum_{i=1}^n R_iM_i \right] - \phi\omega
\end{aligned} \tag{2.4}$$

donde $R_i = r_i(1 - \lambda)$ para $1 \leq i \leq n$, $R_0 = r_0$ y μ_s (ó μ_m) es la tasa de mutación efectiva de la población S (ó M) y viene dada por $\mu_s = \mu(1 - \beta\epsilon_s)$ (ó $\mu_m = \mu(1 - \beta\epsilon_m)$) y la variable ω representa la cantidad de mutantes no viables producidos por las células.

La función ϕ , el grado de adaptación medio, se define de la siguiente forma:

$$\phi = (1 - \mu_s) \sum_{j=0}^n R_jS_j + (1 - \mu_m) \sum_{j=1}^n R_jM_j$$

Las ecuaciones (2.4) son un ejemplo de un sistema de ecuaciones de cuasiespecie, que es un modelo dinámico de población muy utilizado en biología evolutiva. En la siguiente sección vamos a hacer un análisis de las ecuaciones de cuasiespecies aquí propuestas.

2.3.1. Análisis del sistema

Un sistema de cuasiespecie se puede expresar como un conjunto de ecuaciones diferenciales lineales. En primer lugar, consideremos la variable $x(t)$ como concentraciones de cada tipo de especie celular, en este caso, $x_i = \frac{S_i}{S}$, tal que $x(t) = (x_0(t), \dots, x_{n+1}(t))$ y verifique el modelo de cuasiespecie para una determinada especie celular:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_0}{dt} &= a_0x_0 - \phi x_0 \\
\frac{dx_i}{dt} &= b_ix_{i-1} + a_ix_i - \phi x_i, \quad 1 \leq i \leq n, \\
\frac{dx_{n+1}}{dt} &= \sum_{i=0}^n c_ix_i - \phi x_{n+1}
\end{aligned} \tag{2.5}$$

con

$$\phi = (a_0 + c_0)x_0 + \sum_{k=1}^n [(a_k + c_k)x_k + b_kx_{k-1}]$$

Vemos que se cumple la condición:

$$\sum_{k=0}^{n+1} x_k = 1$$

es decir, la población se mantiene constante.

A ϕ se le conoce como el flujo de evacuación en el modelo de Eigen-Schuster ((ref bibliográfica)), representa la productividad promedio.

Este sistema es un sistema no-lineal, sin embargo, si definimos:

$$\varphi(s) := \int_0^s \phi(s) ds,$$

consideramos la variable $z(t) = (z_0(t), \dots, z_{n+1}(t))$ y realizamos el siguiente cambio de variable:

$$x_i = e^{(-\varphi(t))} z_i(t)$$

tenemos que la variable $z(t)$ satisface el sistema:

$$\begin{aligned} \frac{dz_0}{dt} &= a_0 z_0 \\ \frac{dz_i}{dt} &= b_i z_{i-1} + a_i z_i, \quad 1 \leq i \leq n \\ \frac{dz_{n+1}}{dt} &= \sum_{i=0}^n c_i z_i \end{aligned} \quad (2.6)$$

De $\sum_{i=0}^{n+1} x_i = 1$, obtenemos que:

$$\sum_{i=0}^{n+1} z_i = e^{\varphi}.$$

Luego podemos realizar el cambio de variable:

$$x_i = z_i / \sum_{k=0}^{n+1} z_k \quad \forall \quad i = 0, \dots, n+1$$

y vemos que la variable x satisface el sistema (2.5).

La solución general del sistema (2.6) viene dada por la ecuación:

$$z(t) = \sum_{j=0}^n \alpha_j v^{(j)} e^{a_j t} + \alpha_{n+1} v^{(n+1)} \quad (2.7)$$

donde α_j son las constantes determinadas por una condición inicial y $v^{(j)}$ son los vectores propios de la matriz triangular correspondiente y de autovalores a_j . El vector propio $v^{(n+1)} = (0, \dots, 0, 1)^T$ corresponde al valor propio 0. Para las demás componentes, $v_i^{(j)}$, del vector $v^{(j)}$ tenemos:

$$v_i^{(j)} = \begin{cases} 0 & i < j \\ 1 & i = j \\ (-1)^{i-j} \prod_{k=1}^{i-j} \frac{b_{j+k}}{(a_{j+k} - a_j)} & j+1 \leq i \leq n \end{cases}$$

Deducimos de la solución (2.7) y el cambio de variable realizado anteriormente que cuando $t \rightarrow \infty$, la solución $x(t)$ tiende al vector propio normalizado correspondiente al mayor de los valores propios a_0, \dots, a_n . Se puede encontrar la solución exacta correspondiente a la condición inicial $z(0) = (1, 0, \dots, 0)^T$, los coeficientes α_i correspondientes son:

$$\alpha_j = \prod_{m=1}^j \frac{b_m}{a_j - a_{m-1}}, \quad 0 \leq i \leq n.$$

Para la componente i -ésima, obtenemos:

$$z_i(t) = \left(\prod_{k=1}^i b_k \right) \sum_{j=0}^i e^{a_j t} \prod_{m=0, m \neq j}^i \frac{1}{a_j - a_m}, \quad 1 \leq i \leq n. \quad (2.8)$$

A un corto plazo de tiempo, esta cantidad viene dada por:

$$z_i(t) = \left(\prod_{k=1}^i b_k \right) t^i, \quad 1 \leq i \leq n$$

y

$$a_j \ll 1 \quad \forall j = 0, \dots, n.$$

Si suponemos que $a_0 < a_n$ y además $a_i - a_{i-1} \sim a_i \sim 1$, el sistema se comporta de la siguiente forma, podemos estimar el tiempo en el que cada tipo experimenta su máxima abundancia, para ello, reemplazamos las expresiones $z_j(t)$ en la ecuación (2.8) por el término principal, es decir, el término de mayor exponente, por tanto, tenemos que:

$$z_i(t) \approx \left(\prod_{m=1}^i \frac{b_m}{a_i - a_{m-1}} \right) e^{a_i t}.$$

Entonces, el tipo i está cerca de su máximo cuando:

$$t \approx t_i = \frac{1}{a_{i-1} - a_i} \left(\log \frac{b_i}{a_i - a_{i-1}} + \sum_{m=0}^{i-2} \log \frac{a_{i-1} - a_m}{a_i - a_m} \right) \quad (2.9)$$

En particular, después de un tiempo t_n , el tipo x_n dominará.

El sistema (2.4) representa dos cascadas mutacionales paralelas, es decir, dos sistemas de ecuaciones de cuasiespecies relacionados a través de ϕ . Reescribamos las ecuaciones del sistema (2.6) en términos multidimensionales (en este caso, como estamos estudiando la competencia entre dos poblaciones de células, para dimensión 2):

$$\left. \begin{aligned} \dot{z}_0 &= a_0 z_0, & \dot{z}_i &= b_i z_{i-1} + a_i z_i, & 1 \leq i \leq n \\ \dot{z}'_0 &= a'_0 z'_0, & \dot{z}'_i &= b'_i z'_{i-1} + a'_i z'_i, & 1 \leq i \leq n \\ \dot{z}_{n+1} &= \sum_{k=0}^n (c_k z_k + c'_k z'_k) \end{aligned} \right\} \quad (2.10)$$

donde la notación es:

$$\begin{aligned}
z_i &\rightarrow S_i, & z'_i &\rightarrow M_i, & z_{n+1} &\rightarrow \omega & 0 \leq i \leq n \\
a_i &= R_i(1 - \mu_s), & a'_i &= R_i(1 - \mu_m), & & & 0 \leq i \leq n - 1 \\
a_n &= R_n [1 - \mu_s + \alpha\mu(1 - \epsilon_s)], & a'_n &= R_n [1 - \mu_m + \alpha\mu(1 - \epsilon_m)] & & & (2.11) \\
b_i &= \alpha\mu R_{i-1}(1 - \epsilon_s), & b'_i &= \alpha\mu R_{i-1}(1 - \epsilon_m), & & & 1 \leq i \leq n \\
c_i &= (1 - \alpha)R_i\mu(1 - \epsilon_s) & c'_i &= (1 - \alpha)R_i\mu(1 - \epsilon_m), & & & 0 \leq i \leq n
\end{aligned}$$

Poniendo el sistema (2.10) en notación matricial, obtenemos que:

$$\left. \begin{aligned} \dot{z} &= \hat{f}_s z \\ \dot{z}' &= \hat{f}_m z' \end{aligned} \right\} \quad (2.12)$$

donde las matrices $\hat{f}_{s,m}$ son las matrices de los coeficientes del sistema (2.10) para la población S o M respectivamente. La solución de este sistema no-lineal puede encontrarse re-normalizando la solución del sistema (2.10), como hemos hecho anteriormente.

Dado que una acumulación de mutaciones no puede dar lugar a un aumento infinito de la tasa de división de las células, suponemos que la tasa de división se estabiliza. Una vez que las células han acumulado n mutaciones, suponemos que los nuevos mutantes viables son neutrales porque la tasa de división no puede aumentar más (Esta etapa final de la cascada mutacional es matemáticamente idéntica al modelo simple discutido en la sección anterior). En lo que sigue supondremos que la dinámica de las dos poblaciones celulares ocurre en dos escalas de tiempo diferentes. Es decir, requerimos que la población estable esté todavía en el estado S_0 mientras que la población inestable ya ha producido todos los mutantes y ha alcanzado un estado cuasi-estacionario. El tiempo de cambio, t_1^s , para el tipo S_0 se encuentra a partir de la ecuación (2.9). Del mismo modo, podemos encontrar el tiempo, t_n^m , que se necesita para alcanzar el estado M_n . Viene dado por la misma ecuación, teniendo en cuenta que los coeficientes de la n -ésima ecuación deben sustituirse por los correspondientes coeficientes con primas. En ocasiones, la ecuación (2.9) conlleva ciertas restricciones y no es aplicable; en este caso, conlleva, podemos calcular t_n^m estimando el tiempo en el que z_n intenta alcanzar su máximo a través de la solución (2.8). Si $t_1^s \ll t_n^m$, entonces se satisface que cuando la población de células inestables haya completado la cascada de mutaciones y se haya acercado a su estado cuasi-estacionario, la población estable todavía está dominada por S_0 .

En el problema de competencia multidimensional (2.12) el resultado viene determinado por el mayor valor propio de las matrices de adecuación, \hat{f}_s y \hat{f}_m . A medida que pasa el tiempo la población celular inestable se acerca a su distribución estacionaria (definida por el vector propio correspondiente al valor propio principal) y su grado de adaptación viene determinado por dicho valor propio. Debido a la separación en la escala de tiempo, supondremos que durante este tiempo, la población estable permanece en gran medida en el estado S_0 ; así, el “ganador” de la competición se define comparando los dos valores propios, a_0 y a'_n , véase los cambios de variables realizados en (2.11).

Definamos ahora el valor de μ_0 tal que para $\mu = \mu_0$, tenemos que $a_0 = a'_n$; en cambio, cuando la tasa de impactos μ supera μ_0 el resultado de la competencia se invierte. Tenemos que:

$$\mu_0 = \frac{R_0 - R_n}{R_0 - R_n - \beta(R_0\epsilon_s - R_n\epsilon_m) + R_n\alpha(1 - \epsilon_m)}$$

Para determinar si se produce la inversión de la competencia en cada escenario, se debe cumplir la condición: $0 \leq \mu_0 \leq 1$.

2.4. Análisis de la dinámica del modelo

Sea $\Delta\epsilon = \epsilon_s - \epsilon_m$. Estableciendo las condiciones $\mu_0 = 1$ y $\Delta\epsilon = 0$, podemos definir el umbral $\bar{\epsilon}_s$ como:

$$\bar{\epsilon}_s = \frac{\alpha R_n}{\beta R_0 + R_n(\alpha - \beta)}.$$

Definición 2.2. Sea $\mu_0 = 1$, llamamos brecha crítica entre los valores ϵ_s y ϵ_m , y la denotamos por $\Delta^*\epsilon$, a la expresión:

$$\Delta^*\epsilon = \epsilon_s \left(1 + \frac{\beta R_0}{(\alpha - \beta)R_n} \right) - \frac{\alpha}{\alpha - \beta}.$$

Para analizar la dinámica del sistema (2.4) tenemos que hacer suposiciones sobre el entorno de adecuación de los mutantes consecutivos. Dado que estamos interesados en la progresión del cáncer, suponemos que la tasa intrínseca de división celular, r_i , de los mutantes consecutivos aumenta, $r_{i+1} > r_i$. Aunque suponemos que los mutantes consecutivos pueden dividirse más rápido (tienen mayores tasas de replicación), también pueden conllevar una desventaja: las mutaciones pueden ser reconocidas por los puntos de control adecuados que inducen la apoptosis. Teniendo en cuenta esto, consideramos dos tipos básicos de entorno de adecuación:

2.4.1. Condición de apoptosis fuerte

Si $r_0 > r_n(1 - \lambda)$, la tasa de crecimiento intrínseca de las células mutadas, S_i y M_i , será menor que la de las células estables, S_0 y M_0 . Aunque las mutaciones permiten las células se dividan más a menudo, las células mutadas mueren a un ritmo rápido por apoptosis en el momento de la división celular. Este escenario corresponde a la presencia de eficientes mecanismos apoptóticos en las células. Matemáticamente, una fuerte apoptosis corresponde a la situación $R_0 > R_n$. Teniendo en cuenta que, por definición, $0 \leq \bar{\epsilon}_s \leq 1$ y del hecho de que si $\Delta^*\epsilon$ es una función creciente para $\bar{\epsilon}_s$, es decir, si $\epsilon_s > \bar{\epsilon}_s \Rightarrow \Delta^*\epsilon > 0$ y si $\epsilon_s < \bar{\epsilon}_s \Rightarrow \Delta^*\epsilon < 0$, podemos distinguir los dos siguientes casos:

- Si $\beta > \alpha$, tenemos que $a_n > a'_n$; lo que significa que el M_n no corresponde al valor propio más grande, lo que quiere decir que las células estables siempre ganan y solo se produce la inversión de la competencia entre los valores a_0 y a_n , en lugar de entre los valores a_0 y a'_n .

- Si $\beta < \alpha$. Entendiendo a μ_0 como una función que decrece con $\Delta\epsilon$, vemos que se puede producir una reversión de la competencia si se cumple la condición $\Delta\epsilon > \Delta^*\epsilon$. Podemos observar que, en este caso, $\Delta^*\epsilon$ es una función creciente de ϵ_s que llega a cero en $\epsilon_s = \bar{\epsilon}$ con $0 \leq \bar{\epsilon} \leq 1$, por lo que distinguimos dos sub-casos:

- (a). Para $\epsilon_s < \bar{\epsilon}_s$, tenemos que $\Delta^*\epsilon < 0$ y la reversión de la competencia se produce para cualquier diferencia entre ϵ_s y ϵ_m , es decir, para todo $\Delta\epsilon > 0$.
- (b). Para $\epsilon_s > \bar{\epsilon}_s$, $\Delta^*\epsilon > 0$ y necesitamos que la diferencia entre ϵ_s y ϵ_m sea finita, es decir, $\Delta\epsilon > \Delta^*\epsilon$. También se debe verificar que $\Delta^*\epsilon < \epsilon_s$, lo que nos lleva a la condición:

$$\epsilon_s = \frac{\alpha R_n}{\beta R_0}.$$

En este escenario, la tasa de crecimiento intrínseco de las células estables, S , es mayor que la de las células inestables, M . Esto se debe a que la población de células estables, S , tiene mecanismos de reparación eficientes y, por tanto, la mayoría de las células permanecerán en la etapa inalterada, S_0 ; por el contrario, como la población M es inestable, una fracción mayor de esta población celular contendrá mutaciones y, dado que estas mutaciones perjudican la reproducción (por ejemplo, debido a la inducción de apoptosis), la tasa de crecimiento intrínseco de las células inestables es menor que la de la población estable. Para bajas tasas de impactos del ADN, las células con una tasa de crecimiento intrínseca más rápida ganan la competencia. Por tanto, para un valor pequeño de μ , el fenotipo estable, S , gana. Por otro lado, para un valor alto de μ , el resultado de la competencia puede revertirse porque la detención frecuente del ciclo celular reduce significativamente el crecimiento. Es decir, las células genéticamente inestables, M , pueden ganar y apoderarse de la población. Para que esta reversión ocurra, al igual que el modelo simple discutido anteriormente, requiere que el coste de la detención del ciclo celular, $1 - \beta$, sea mayor que el coste asociado con la producción de mutantes no viables, $1 - \alpha$. Además, la reversión de la competencia puede requerir que la tasa de reparación de las células estables, ϵ_s , se encuentre por debajo de cierto umbral y que haya una diferencia suficiente en la tasa de reparación entre las células estables e inestables. A medida que gana la población de células inestables, se acumulan mutaciones, incluso si los mutantes secuenciales son desventajosos debido a la inducción de apoptosis. Si bien todas las variantes, M_i , persisten, la distribución de las variantes se inclina hacia M_n a medida que μ aumenta.

En conclusión, el modelo nos dice que en presencia de mecanismos apoptóticos intactos, una alta tasa de impactos del ADN selecciona a favor de la inestabilidad genética, mientras que el tejido permanece estable e inalterado si la tasa de impactos del ADN es baja. Una alta tasa de impactos del ADN puede ser provocada tanto por la presencia de agentes cancerígenos como por la quimioterapia. Por lo tanto, si el tejido sano está expuesto a agentes cancerígenos, esperamos que surja rápidamente una inestabilidad genética y esto puede dar lugar a la progresión del cáncer. De la misma manera, la quimioterapia puede crear la inestabilidad genética en tejido sano y, por lo tanto, inducir nuevos tumores como efecto secundario.

2.4.2. Condición para una apoptosis débil

Por otro lado, si $r_0 < r_n(1 - \lambda)$, la acumulación de mutaciones acabará dando lugar a una tasa de crecimiento intrínseca mayor a la tasa de crecimiento de células estables. Aunque las células mutadas pueden sufrir apoptosis en el momento de la división celular, la apoptosis no es lo suficientemente fuerte como para evitar el aumento de la tasa de crecimiento intrínseca. Por lo tanto, este escenario se corresponde con una apoptosis deteriorada en las células. Para una apoptosis débil, tenemos que $R_0 < R_n$. En este caso, si

$$\frac{R_n - R_0}{R_n} < \frac{\alpha}{\beta} \Rightarrow \bar{\epsilon}_s > 1.$$

En cambio, si

$$\frac{R_n - R_0}{R_n} > \frac{\alpha}{\beta} \Rightarrow \bar{\epsilon}_s < 0.$$

Tenemos los dos siguientes casos:

1. Si $\beta > \alpha$, la función μ_0 decrece con $\Delta\epsilon$, luego para que ocurra la reversión de la dinámica de competencia se necesita que $\Delta\epsilon > \Delta^*\epsilon$.

- (a). Para $\frac{(R_n - R_0)}{R_n} < \frac{\alpha}{\beta}$, la función $\Delta^*\epsilon$ decrece con ϵ_s y pasa de 0 para $\epsilon_s = \bar{\epsilon} > 1$. Esto significa que $\Delta^*\epsilon > 0$ para todo ϵ_s . Es necesario requerir que $\Delta^*\epsilon < \epsilon_s$ lo que nos lleva a la condición:

$$\epsilon_s > \frac{\alpha R_n}{\beta R_0}.$$

Si esta condición se cumple, entonces ocurre la inversión de la competencia siempre que $\Delta\epsilon > \Delta^*\epsilon$, es decir, la diferencia entre las tasas de reparación debe ser mayor que el valor del umbral crítico.

- (b). Para $\frac{(R_n - R_0)}{R_n} > \frac{\alpha}{\beta}$, la función $\Delta^*\epsilon$ crece con ϵ_s y pasa de cero en $\epsilon_s = \bar{\epsilon} < 0$; esto significa que para todo ϵ_s , $\Delta^*\epsilon > 0$. Necesitamos requerir que $\Delta^*\epsilon < \epsilon_s$, lo que nos lleva a la condición

$$\epsilon_s > \frac{\alpha R_n}{\beta R_0}.$$

Si se cumple esta condición, entonces se da la inversión de la competencia siempre que $\Delta\epsilon > \Delta^*\epsilon$.

2. Si $\beta < \alpha$, entonces la función μ_0 crece con $\Delta\epsilon$, por lo que necesitamos requerir que $\Delta\epsilon < \Delta^*\epsilon$.

- (a). La condición $\frac{R_n - R_0}{R_n} > \frac{\alpha}{\beta}$ es imposible de satisfacer, luego la reversión de la dinámica de competencia no tiene lugar en este caso.

- (b). Si $\frac{R_n - R_0}{R_n} < \frac{\alpha}{\beta}$ entonces $\Delta^*\epsilon$ es una función creciente de ϵ_s que cruza el cero en $\epsilon_s = \bar{\epsilon} > 1$. Esto significa que para todo ϵ_s , $\Delta^*\epsilon < 0$ y la reversión de la competencia es de nuevo imposible.

Aquí suponemos que los mecanismos apoptóticos en las células están alterados. Esto significa que la acumulación de mutaciones eventualmente dará como resultado la generación de variantes que tienen una tasa de crecimiento intrínseco más rápida en comparación

con las células inalteradas. Por lo tanto, en principio, se espera que ambas poblaciones evolucionen eventualmente hacia la acumulación de mutaciones y la progresión al cáncer. Por tanto, se pueden observar cánceres tanto estables como inestables. Sin embargo, como mencionamos anteriormente, asumimos que estos procesos ocurren en diferentes escalas de tiempo para las dos poblaciones de células.

Si las poblaciones estables e inestables compiten, la población inestable tendrá una tasa de crecimiento intrínseca más alta que la población estable (porque la inducción de apoptosis en respuesta a la mutación es ineficaz). Por lo tanto, para bajas tasas de impacto del ADN, μ , el fenotipo mutante, M , gana la competencia. Si μ aumenta, la competencia puede revertirse a favor de la población celular estable, S . Esto requiere que el coste de generar mutantes no viables sea mayor que el coste de la detención del ciclo celular. Además, se requiere una diferencia suficiente en la tasa de reparación de células estables e inestables para revertir el resultado de la competencia.

En conclusión: Si las células desarrollan una mutación que da como resultado respuestas apoptóticas deterioradas, la inestabilidad genética tiene una ventaja selectiva si la tasa de aciertos del ADN es baja. Por lo tanto, incluso si no hay exposición a agentes cancerígenos, una posible pérdida de apoptosis puede resultar en la inestabilidad genética y, por lo tanto, en la progresión del cáncer. Por otro lado, si hay un cáncer en crecimiento con respuestas apoptóticas deterioradas, nuestros resultados sugieren que una elevación de la tasa de impacto del ADN por quimioterapia puede revertir el grado de adaptación relativo a favor de las células estables, y esto puede resultar en una reducción del cáncer o una progresión de éste más lenta.

Obsérvese que en los argumentos anteriores asumimos por simplicidad que la apoptosis es ineficaz tanto en las células inestables como en las estables. Los argumentos sobre la quimioterapia, sin embargo, siguen siendo sólidos incluso si asumimos que solo los fenotipos mutantes tienen apoptosis alterada, mientras que la población estable y sana de células tiene respuestas apoptóticas intactas. La razón es que durante el período de tiempo considerado, la población de células estables permanece genéticamente inalterada (es decir, en el estado S_0). Dado que las células están inalteradas, la presencia o ausencia de apoptosis no cambia la dinámica.

Capítulo 3

Modelo tumoral con espacio no uniforme

En el modelo logístico visto en el capítulo 1 asumimos que la masa del tumor es uniforme a lo largo del tiempo pero esto no es siempre así. Los tumores pueden crecer de una forma no homogénea y expandirse a otras zonas. Por tanto, desarrollaremos un modelo matemático que describa la situación de migración de las células y técnicas numéricas para la resolución del modelo (ver [4], [5]).

Los aspectos biológicos de los tumores son complejos y los detalles de su crecimiento espacio-temporal no se entienden bien todavía. Para construir estos modelos se tienen que hacer algunas suposiciones previas. El modelo teórico más simple incluye sólo el número total de células del tumor, asumiendo normalmente que el tumor tiene un crecimiento exponencial.

3.1. Ecuaciones de reacción-difusión

Sea $y(x, t)$ una población de células cancerosas, en un abierto $U \subseteq \mathbb{R}^n$, que representa el tejido del tumor, y sea $\varphi(x, y) \in \mathbb{R}^n$ el flujo de densidad a través de U , es decir, las células cancerosas que pueden salir de nuestro tumor a otras zonas (metástasis).

La ley clásica de la conservación de la masa nos dice que la variación de masa es igual al flujo neto. En nuestro marco teórico, esto podemos expresarlo como la variación del volumen de la población en el espacio U , es igual al flujo de células que entra en U (flujo a través de ∂U) más el volumen de la proliferación de las células tumorales ya residentes en U . Matemáticamente, esto es:

$$\frac{d}{dt} \int_U y(x, t) dU = \int_U f(y(x, t)) dU - \int_{\partial U} \varphi(x, y) \cdot \vec{n} d\partial U \quad (3.1)$$

donde ∂U indica la frontera del abierto U , $f(y(x, y))$ modela la proliferación de las células y \vec{n} es un vector normal unitario.

Definición 3.1. Sea \vec{F} un campo vectorial y $\{x_1, \dots, x_n\}$ un sistema de coordenadas.

Llamaremos *divergencia del campo vectorial* para todo punto del espacio, a

$$\operatorname{div} \vec{F} = \nabla \cdot \vec{F} = \frac{\partial F_1}{\partial x_1} + \frac{\partial F_2}{\partial x_2} + \dots + \frac{\partial F_n}{\partial x_n}$$

con F_1, \dots, F_n las componentes del vector \vec{F} .

Teorema 3.1 (Teorema de Gauss de la divergencia). *Sea U un abierto simple de \mathbb{R}^2 y $\partial U = S$ su frontera orientada por un vector normal unitario con sentido hacia el exterior de U . Si \vec{F} es un campo vectorial de clase C^1 en un entorno de U , entonces:*

$$\int_{\partial U} \vec{F} \cdot \vec{n} dS = \int_U \nabla \cdot \vec{F} dU$$

con $S = \partial U$.

Usando el teorema de la divergencia en la ecuación (3.1), obtenemos:

$$\int_U \frac{dy}{dt} dU = \int_U f(y) - \operatorname{div} \varphi dU$$

La ley de Fick postula que el flujo va desde una región de alta concentración a regiones de menor concentración con una magnitud que es proporcional al gradiente de concentración, es decir:

$$\varphi = -d\nabla y \quad (3.2)$$

donde d es el coeficiente de difusión. Un término de difusión de Fick en un modelo de densidad de población establece que hay una migración de áreas de alta densidad de población a áreas de baja densidad de población.

Por tanto, aplicando esta ley a la ecuación anterior, llegamos a la ecuación:

$$\frac{\partial y}{\partial t} = \nabla \cdot (d\nabla y) + f(y) \quad (3.3)$$

Definición 3.2. *A una ecuación de la forma (3.3), se le suele llamar ecuación de reacción-difusión.*

En el modelo logístico (1.1), se asume que la variación en la densidad de población es de poca importancia para el crecimiento de ésta. En la realidad, esta suposición es bastante dudosa. Por tanto, si introducimos la tendencia de una población a extenderse en áreas habitables, que es representada mediante el coeficiente de difusión de la *Ley de Fick* (3.2), el modelo queda:

$$y_t = dy_{xx} + ay(K - y) \quad (3.4)$$

donde d es el coeficiente de difusión, $y = y(x, t)$ la densidad de población y a la tasa de crecimiento de la población y K la llamada capacidad de carga. Hemos empleado la notación $y_x \equiv \frac{dy}{dx}$ y $y_{tt} \equiv \frac{d^2y}{(dt)^2}$.

Evidentemente, la introducción de un término de difusión conduce a una ecuación diferencial parcial que, a diferencia de la ecuación ordinaria (1.1), en general no puede resolverse analíticamente. Reescribiendo la ecuación anterior, tenemos:

$$y_t = dy_{xx} + f(y) \quad (3.5)$$

donde $f(y)$ modela la proliferación de las células (la velocidad de crecimiento del tumor considerado principalmente) y du_{xx} viene del hecho de que cuando las células tumorales han crecido lo suficiente, migran a otras zonas.

Definición 3.3. *Las ecuaciones de la forma (3.5) reciben el nombre de ecuación de Fisher.*

Generalmente, la ecuación de Fisher se estudia con condiciones de frontera del tipo Neumann, ya que suponemos una superficie cerrada, por lo que no hay difusión a través del dominio. Tenemos entonces que:

$$\begin{aligned} y_x(0, t) &= 0 \\ y_x(L, t) &= 0 \end{aligned} \quad (3.6)$$

donde L es la longitud del dominio considerado. Consideramos también la condición inicial:

$$y(x, 0) = g(x) \quad (3.7)$$

Nótese que en la ecuación (3.5) se modela dos de las características más importantes de los tumores, la proliferación y la difusión de las células cancerígenas. En nuestro caso, según las condiciones de frontera elegidas, suponemos que no ocurre metástasis puesto que en la frontera no hay migraciones de células.

Ahora, estudiaremos la resolución numérica de dicha ecuación.

3.2. Análisis discreto de la ecuación

El método de diferencias finitas es utilizado para calcular, de manera numérica, las soluciones de ecuaciones diferenciales o ecuaciones en derivadas parciales en espacios finitos, mediante una discretización del espacio y del tiempo.

Veamos un método en diferencias finitas para la resolución de la ecuación de Fisher (3.5) con la condición inicial:

$$y(x, 0) = g(x)$$

y condiciones de contorno de tipo Neumann.

Sea $U = (0, 1)$, tenemos que $y(x, t)$ en $(0, 1)$ satisface el siguiente problema:

$$\left. \begin{aligned} y_t &= y_{xx} + y(1 - y) & \forall & x \in (0, 1), t \in (0, T], \\ y_x(0, t) &= y_x(1, t) = 0 & \forall & t \in [0, T], \\ y(x, 0) &= g(x) & \forall & x \in [0, 1] \end{aligned} \right\} \quad (3.8)$$

donde hemos establecido por simplicidad que $d = r = K = L = 1$ y, por tanto, podemos suponer que $0 \leq g(x) \leq 1$ para todo $x \in [0, 1]$.

Discretizando el espacio y el tiempo en una malla cuadrada, consideramos a $y_i^j \approx y(x_i, t_j)$ como la aproximación numérica de la solución en el punto discreto x_i a tiempo t_j .

Teniendo en cuenta las condiciones de contorno y la condición inicial del problema (3.8), podemos establecer el siguiente método numérico:

$$\left. \begin{aligned} y_i^0 &= g(x_i), \quad i = 0, \dots, n+1 \quad j \geq 0 \\ y_0^{j+1} &= (1-2r)y_0^j + 2ry_1^j + \Delta t y_0^j (1-y_0^j) \\ y_i^{j+1} &= ry_{i-1}^j + (1-2r)u_i^j + ry_{i+1}^j + \Delta t y_i^j (1-u_i^j), \quad 1 \leq i \leq n \\ y_{i+1}^{j+1} &= 2ry_i^j + (1-2r)y_{n+1}^j + \Delta t y_{n+1}^j (1-y_{n+1}^j) \end{aligned} \right\} \quad (3.9)$$

donde $r = \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2}$ y $j \geq 0$.

Podemos observar que la solución numérica permanece en el intervalo $(0, 1)$ y que converge hacia $y = 1$ cuando $t \rightarrow \infty$ para todo x si se cumple la condición (3.10). El intervalo, $(0, 1)$, donde permanece siempre la solución se denomina región invariante. Se cumple esta propiedad si:

$$\Delta t \leq \frac{(\Delta x)^2}{2 + (\Delta x)^2} \quad (3.10)$$

Podemos ver que $y = 1$ es una solución asintótica para $\forall g(x) = cte \neq 0$. Por otro lado, sea $g(x)$ una función no constante y satisfaciendo $0 < g(x) \leq 1$, si cumple la condición (3.10), la solución converge a 1 cuando $t \rightarrow \infty$.

3.3. Análisis continuo de la ecuación

Consideramos el problema (3.8) y supongamos que existe una única solución y que es una función suave. Podemos ver que existe una región invariante en la cual siempre permacene dentro; es decir, sea $\varepsilon \in (0, 1)$, podemos comprobar que el intervalo $[\varepsilon, 1 + \varepsilon]$ es una región invariante de y :

Teorema 3.2. *Sea y , satisfaciendo $y, y_x, y_{xx}, y_t \in C([0, 1] \times [0, \infty))$, una solución del problema (3.8). Entonces, si la condición inicial g verifica*

$$0 < \varepsilon \leq g(x) \leq 1 + \varepsilon,$$

tenemos que:

$$0 < \varepsilon \leq y(x, t) \leq 1 + \varepsilon$$

para todo $x \in [0, 1]$, $t \geq 0$.

Demostración. Procediendo por reducción al absurdo, supongamos que y sobrepasa el valor $1 + \varepsilon$. Luego tenemos que, por la irregularidad de y , existe un t_0 tal que:

$$y(x, t) \leq 1 + \varepsilon \quad \forall x \in [0, 1], \quad t < t_0.$$

Además en $t = t_0$, debe haber un punto $x = x_0$ tal que:

(i) $y_t(x_0, t_0) \geq 0$,

(ii) $y_{xx}(x_0, t_0) \leq 0$,

$$(iii) \quad y(x_0, t_0) = 1 + \varepsilon;$$

Usando que $y_t = y_{xx} + f(u) = y_{xx} + y(1 - y)$ y las condiciones (ii) y (iii), obtenemos:

$$y_t(x_0, t_0) + y(x_0, t_0)(1 - y(x_0, t_0)) \leq (1 + \varepsilon)(1 - (1 + \varepsilon)) = -\varepsilon(1 + \varepsilon) < 0,$$

lo que contradice la condición (i). Por tanto, no existe dicho punto (x_0, t_0) y, por consiguiente, $y \in [\varepsilon, 1 + \varepsilon]$.

Análogamente se puede ver que y no puede ser más pequeña que ε . □

Veamos ahora las condiciones bajo las cuales la solución del problema (3.8) es convergente. Para ello, consideramos el siguiente teorema:

Teorema 3.3. *Sea y la solución de (3.8) con una condición inicial g satisfaciendo*

$$0 < \varepsilon \leq g(x) \leq 1 + \varepsilon \quad \forall x \in [0, 1].$$

Entonces, y se aproxima a la solución $y = 1$ en el sentido de que:

$$\int_0^1 (y(x, t) - 1)^2 dx \leq e^{-2\varepsilon t} \int_0^1 (1 - g(x))^2 dx \quad (3.11)$$

para todo $t \geq 0$.

Demostración. Sea y la solución de (3.8) para la condición inicial g satisfaciendo la condición del enunciado. Si definimos:

$$E(t) = \int_0^1 (y(x, t) - 1)^2 dx \quad \forall t \geq 0.$$

Usando la ecuación del problema (3.8) y las condiciones de frontera, obtenemos

$$E'(t) = -2 \int_0^1 (y_x)^2 dx - 2 \int_0^1 y(1 - y)^2 dx$$

Usando el Teorema (3.2), se deduce que:

$$y(x, t) \geq \varepsilon > 0 \quad \forall x \in [0, 1], t \geq 0$$

y, en consecuencia, tenemos:

$$E'(t) \leq -2\varepsilon \int_0^1 (1 - y(x, t))^2 dx = -2\varepsilon E(t).$$

Por tanto, la *desigualdad de Gronwall* (ver [ref. biblio]), implica que:

$$E(t) \leq e^{-2\varepsilon t} E(0)$$

□

Analicemos cómo decae la derivada espacial, y_x , de y . Para este fin, basta con considerar el teorema:

Teorema 3.4. *Sea y una solución suave de (3.8) para una condición inicial $g = g(x)$ satisfaciendo*

$$0 < \varepsilon \leq g(x) \leq 1 + \varepsilon$$

Entonces, la derivada espacial de y decae de la siguiente forma:

$$\int_0^1 (y_x(x, t))^2 dx \leq e^{2(1-\pi^2)t} \int_0^1 (g'(x))^2 dx \quad (3.12)$$

Demostración. Definamos

$$F(t) = \int_0^1 (y_x(x, t))^2 dx, \quad t \geq 0$$

donde y es la solución del problema (3.8). Derivando, respecto la variable espacial x , la ecuación

$$y_t = y_{xx} + y(1 - y),$$

obtenemos:

$$(y_x)_t = (y_x)_{xx} + (y_x - 2yy_x)$$

Si definimos

$$v = y_x,$$

deducimos que v satisface

$$v_t = v_{xx} + (1 - 2y)v$$

con condiciones de contorno

$$v(0, t) = v(1, t) = 0.$$

Consideremos ahora la derivada de $F(t)$, tenemos que:

$$\begin{aligned} F'(t) &= \frac{d}{dt} \int_0^1 v^2(x, t) dx = 2[vv_x]_0^1 - 2 \int_0^1 (v_x)^2 dx + 2 \int_0^1 (1 - 2y)v^2 dx \\ &\leq -2 \int_0^1 (v_x)^2 dx + 2 \int_0^1 v^2 dx \quad (3.13) \end{aligned}$$

donde se supone que $\varepsilon \leq y(x, t) \leq 1 + \varepsilon$ para todo $x \in [0, 1]$ y $t \geq 0$.

Consideramos la *desigualdad de Poincaré* para cualquier función continuamente diferenciable, $w = w(x)$, y con condiciones $w(0) = w(1) = 0$, entonces:

$$\pi^2 \int_0^1 (w(x))^2 dx \leq \int_0^1 (w'(x))^2 dx.$$

Debido a las condiciones de contorno, podemos deducir de la desigualdad de Poincaré que:

$$\int_0^1 (v_x(x, t))^2 dx \geq \pi^2 \int_0^1 (v(x, t))^2 dx,$$

y la condición (3.13) implica que

$$F'(t) \leq -2\pi^2 \int_0^1 v^2 dx + 2 \int_0^1 v^2 dx = 2(1 - \pi^2)F(t)$$

Aplicando la desigualdad de Gronwall, obtenemos:

$$F(t) \leq e^{2(1-\pi^2)t} F(0)$$

□

Ahora veamos cuándo la solución de la ecuación de reacción-difusión y puede ir al infinito en un tiempo $t = t^* < \infty$. Para el problema con condiciones de frontera de tipo Neumann (3.8) es fácil comprobar que la solución $y \rightarrow \infty$ en un tiempo finito t^* para ciertas elecciones de g . Por ejemplo, podemos comprobar esto si la condición inicial g es constante:

Sea $g(x) = g_0 \quad \forall x \in [0, 1]$, entonces

$$y(x, t) = v(t), \quad x \in [0, 1], \quad t > 0,$$

donde v es la solución de

$$v'(t) = f(v), \quad v(0) = g_0.$$

Por tanto, la solución de (3.8), viene dada por la solución de una ecuación diferencial ordinaria que se sabe que se va al infinito en tiempos finitos para algunas funciones g .

Capítulo 4

Autómatas celulares en el crecimiento de tumores

4.1. Definición de autómatas celulares

Un autómata celular (A.C.) es un modelo matemático y computacional para un sistema dinámico compuesto por un conjunto de células que adquieren distintos estados a medida que evoluciona el tiempo de una forma discreta. Los estados de unas células se ven afectados por los estados de las células vecinas, lo que llamamos regla de transición local. Es adecuado para modelar sistemas naturales que puedan ser descritos como una colección masiva de objetos simples que interactúen localmente unos con otros.

Cada A.C. debe de estar compuesto por:

- Una división regular del espacio; a cada región homogénea del espacio se denomina célula o celda.
- Un conjunto finito de estados y una asignación a cada elemento o célula del espacio de un valor de ese conjunto, lo que llamamos conjunto de estados o alfabeto.
- Inicialmente se debe asignar a cada célula del espacio un estado.
- También hay que tener en cuenta el conjunto de células adyacentes a una dada, así como la posición relativa respecto de ella, a esto lo denominamos vecindad.
- La regla de transición local es la regla de evolución que describe el comportamiento del sistema. Define el cambio de estado de cada célula dependiendo de su estado anterior y de los estados anteriores de su vecindad.

Especificaremos ahora los tipos de límites o fronteras que tienen los A.C :

- Frontera abierta, se considera que todas las células de fuera del espacio del autómata toman un valor (o estado) fijo
- Frontera Reflectora, las células de fuera del espacio del autómata toman los valores que están dentro, como si se tratara de un espejo.

- Frontera periódica o Circular, las células que están en la frontera interactúan con sus vecinos inmediatos y con las células que se encuentran en el extremo opuesto del espacio.
- Sin frontera, la representación del autómata no tiene fin, es infinito.

Los autómatas celulares pueden generar sistemas dinámicos con comportamientos extremadamente diversos y ricos. Es por ello por lo que son utilizados en ciencias como modelos de comportamientos complejos. Dentro del mundo matemático los autómatas celulares se encuadran como sistemas dinámicos simbólicos.

Un A.C. puede representarse mediante una ecuación en diferencias de orden uno:

$$x_{n+1} = F(x_n) \quad \forall \quad n \geq 0$$

donde $x_n = \{x_n\}_{i \in \mathbb{Z}^d}$ con $d \in \mathbb{Z}^+$ fijo cada $x_n(i)$ se encuentra en un espacio métrico, denotado por M_i al que llamamos espacio de fase en el punto $i \in \mathbb{Z}^d$ y F es un endomorfismo del producto topológico $M = \prod_{i \in \mathbb{Z}^d} M_i$ tal que $\{F_i(x)\}_{i \in \mathbb{Z}^d}$ donde $F_i : M \rightarrow M_i$.

En este marco matemático, los elementos necesarios para definir un A.C. son:

- Sea \mathbb{Z}^d el espacio donde se distribuye cada célula de forma homogénea y sin frontera. Para cada $i \in \mathbb{Z}^d$, $M_i = \mathcal{A}$ (métrica discreta) es un conjunto finito, el llamado conjunto de estados.
- El espacio de configuraciones es el conjunto de las sucesiones d-infinitas (puesto que suponemos que no hay frontera) con valores en $M_i = \mathcal{A}$ para cada $i \in \mathbb{Z}^d$, es decir, $\mathcal{A}^{\mathbb{Z}^d}$.
- Un conjunto finito de células vecinas a cada célula \mathbb{V} (vecindad) y todas las posibles funciones de \mathbb{V} en \mathcal{A} , $\mathcal{A}^{\mathbb{V}}$.
- La regla de transición local, $\delta : \mathcal{A}^{\mathbb{V}} \rightarrow \mathcal{A}$, que es la función que describe la evolución del autómata.

Definición 4.1. *Un autómata celular en un espacio \mathbb{Z}^d con un conjunto de estados \mathcal{A} y una regla de transición δ , es el endomorfismo $F : \mathcal{A}^{\mathbb{Z}^d} \rightarrow \mathcal{A}^{\mathbb{Z}^d}$ definido por:*

$$F(x)(n) = f(x|\mathbb{V} + n)$$

para cada $x \in \mathcal{A}^{\mathbb{Z}^d}$ y cada $n \in \mathbb{Z}^d$, donde $x|\mathbb{V} + n$ denota la función de \mathbb{V} en \mathcal{A} dada por los valores que asume la sucesión x en el traslado de \mathbb{V} por el vector d -dimensional n .

Nótese que el estado de la célula ubicada en la posición n de $\mathcal{A}^{\mathbb{Z}^d}$, depende de los estados que tenga x en las células que forman la vecindad de n dada por $\mathbb{V} + n$, ese nuevo estado es el valor $f(x|\mathbb{V} + n)$.

Ejemplo 4.1. *Triángulo de Sierpiński.*

Tomemos un espacio \mathbb{Z} , un conjunto de estados $\mathcal{A} = \mathbb{Z}_2 = \{0, 1\}$, y una vecindad $\mathbb{V} = -1, 0, 1$ y con una regla de transición conocida como la Regla 90 en la nomenclatura de Wolfram (referenciar), definida por $\delta(a_{-1}, a_0, a_1) = a_{-1} + a_1 \pmod{2}$. Por tanto, para una configuración inicial:

$$x = \{\dots, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, \dots\}$$

obtenemos, para la evolución temporal hasta un tiempo ($n = 3$), que:

$$(n = 0) \quad x_0 = \{\dots, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, \dots\}$$

$$(n = 1) \quad x_1 = \{\dots, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, \dots\}$$

$$(n = 2) \quad x_2 = \{\dots, 0, 1, 0, 0, 0, 1, 0, \dots\}$$

$$(n = 3) \quad x_3 = \{\dots, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, \dots\}$$

donde cada x_i son las configuraciones de las sucesivas iteraciones de x a través de F hasta $n = 3$.

Obsérvese que, si representamos geoméricamente este autómatas celular, obtenemos la siguiente figura:

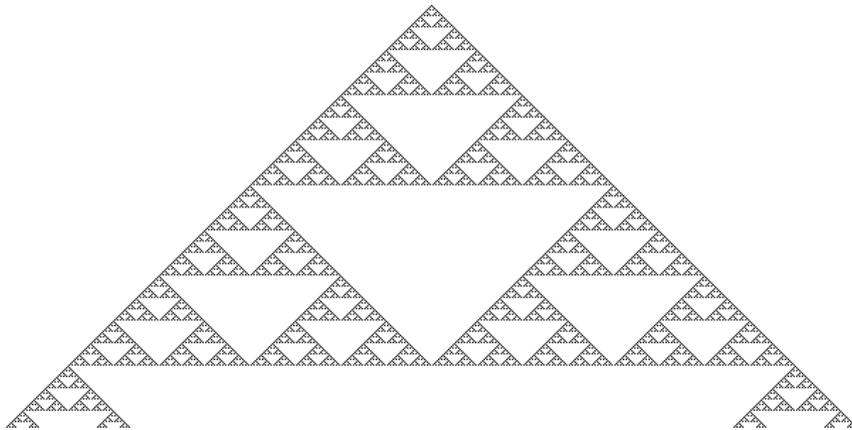


Figura 4.1: Representación geométrica del “Triángulo de Sierpiński”. Representa la evolución dinámica del AC. Las celdas con color representan las células con estado 1 y las blancas representan las células con estado 0

4.2. Aplicación de autómatas celulares al crecimiento tumoral

Aunque los modelos continuos son capaces de describir el comportamiento del crecimiento tumoral, parecería más razonable adoptar un enfoque discreto al describir la

primera etapa del tumor. En esta etapa del tumor hay pocas células cancerosas presentes y la proliferación de éstas depende predominantemente de las interacciones de estas células con las células adyacentes y con el medio ambiente. Además, en el enfoque discreto, es más fácil capturar el patrón espacio-temporal generado por el modelo para compararlo con patrones reales. Para modelar el crecimiento neoplásico consideramos que cada individuo de la población de células tumorales es una célula del autómata. Empezamos definiendo el concepto de autómata celular. Suponemos un modelo de autómatas celulares bidimensionales que consta de 4 estados (celda vacía, célula estable, célula cancerosa y célula tumoral necrótica) para describir el crecimiento tumoral. En este estudio, el término de crecimiento tumoral se usa para referirse al número de células cancerosas en lugar del volumen del tumor. Suponemos que nos encontramos en la primera etapa del tumor, no hay aumento de nutrientes, que se distribuyen uniformemente sobre la red. En este modelo simple, se evalúan los procesos de proliferación de células cancerosas y la competencia entre células normales y cancerosas por nutrientes y espacio. Dado que la necrosis (creación de células necróticas) suele estar presente en esta etapa del crecimiento tumoral, también debe tenerse en cuenta la posibilidad de necrosis en el modelo. Finalmente, se incluye el efecto de la terapia para investigar si el sistema evoluciona a un estado de curación (obsérvese [3], [6])

Definición 4.2. *Nos referiremos a autómata celular estocástico como un autómata celular cuya función de transición utiliza elementos estocásticos (aleatoriedad).*

Definición 4.3. *La Vecindad de Moore se define como el conjunto de las ocho celdas que rodean una celda central en una malla cuadrada bidimensional.*

Modelaremos un autómata celular estocástico bidimensional. Sea $L \times L$ un espacio discreto bidimensional que representa la muestra de un tejido con frontera periódica, utilizando una vecindad de Moore \mathbb{V} . En la condición inicial ($t = 0$), solo hay una célula cancerosa (podemos suponer que es la celda central del A.C.) y cada celda del autómata puede estar en uno de los cuatro estados: célula estable (CS), célula cancerosa (CC), célula necrótica (CN) o espacio vacío (EV). Suponemos que las células estables no se transforman en células cancerosas con la excepción de la célula cancerosa que desencadena el tumor. Suponemos que los nutrientes están disponibles uniformemente sobre la red. En este sentido, la falta de espacio se identifica con la falta de nutrientes en nuestro modelo.

Considerando el potencial de crecimiento para cada CS y CC . El potencial de crecimiento de una célula cancerosa, P_{cc} , corresponde a la proliferación de las células cancerosas, es decir, al número total de células cancerosas, que es igual a la célula cancerosa de la celda de la malla más las células cancerosas generadas por esta célula. Sea ρ_0 un parámetro que mide los recursos disponibles al inicio del tumor, que disminuye en un factor $\Delta\rho$ hasta alcanzar el valor nulo:

$$\Delta\rho = e^{-\left(\frac{x_{cs}(t)}{x_{cc}(t)}\right)^2} \quad (4.1)$$

donde $x_{cs}(t)$ y $x_{cc}(t)$ son el número de células estables y cancerígenas a tiempo t , respectivamente. Nótese que a medida que $x_{cs}(t)$ aumenta, $\Delta\rho$ disminuye. El efecto de la

proliferación de células cancerosas es que su potencial de crecimiento aumenta en una unidad en cada paso de tiempo.

Las regla de transición local del A.C. vienen dadas por:

- Las células cancerosas compiten con las células normales por los sitios vacíos, dependiendo del crecimiento potencial de las células de \mathbb{V} . Generalmente, una célula normal es desplazada por una célula cancerosa tras las batallas locales que ocurren entre células sanas y cancerosas.
- Si el potencial de crecimiento de una célula cancerosa alcanza un valor umbral, ϵ , que es una fracción del tamaño de la red L y sus vecinas también son células cancerosas, se vuelve una célula necrótica y su potencial de crecimiento, P_{cc} , disminuye a cero.
- Dependiendo de sus potenciales de crecimiento y de su vecindad, tanto las células sanas como las cancerosas pueden morir, con probabilidades P_{mcs} y P_{mcc} , respectivamente, debido a la aplicación de algún tratamiento farmacológico después de su aplicación en el paso de tiempo t_i ; en este caso, el sitio queda vacío.
- Si no hay células cancerosas en la vecindad de una célula muerta (sitio vacío), se produce la regeneración de células sanas; si las células cancerosas en la vecindad de una célula necrótica mueren como resultado de alguna terapia, la célula necrótica se elimina.

Según estas reglas, podemos entenderlas de una forma algorítmica de la siguiente forma:

- CS** - Sea y un número aleatorio, si $y < P_{mcs}$, se comprueba el potencial de crecimiento P_{cs} : si $P_{cs} = 0$, la célula muere y el sitio se vacía; si $P_{cs} = 1$, la celda del A.C. permanece ocupada por una célula sana pero $P_{cs} = 0$.
Si $y \geq P_{mcs}$, $t > t_i$ y si hay al menos una célula cancerosa en su vecindad, la célula normal es desplazada, $P_{mcs} = 0$ y el sitio se convierte en vacío. De o contrario sigue siendo una célula normal.
- CC** - si todas las vecinas de la célula cancerosa son también células cancerosas y P_{cc} alcanza la fracción umbral ϵ , la célula cancerosa se convierte en necrótica. De lo contrario, consideramos el número y . Si $y < p_{mcc}$ y $t > t_i$, estudiamos el potencial P_{cc} : si $P_{cc} > 0$, se reduce en una unidad y la célula sigue siendo cancerosa; por contra, la célula muere y el sitio queda vacío. Finalmente, si $y \geq P_{mcc}$ la célula permanece cancerosa y su potencial de crecimiento P_{cc} aumenta en una unidad.
- EV** - si hay células cancerosas y células normales en su vecindad, la competición por el sitio vacío entre las células cancerosas y las células estables es tal que si la suma de los potenciales de crecimiento de las CC vecinas es mayor o igual a la suma de los potenciales de crecimiento de las CS vecinas, entonces el sitio es ocupado por una de las células cancerosas vecinas (elegida al azar); de lo contrario, la celda es ocupada por una célula estable que haya sido anteriormente desplazada. Si solo hay células estables en la vecindad, el EV se convierte en una célula estable por regeneración. Finalmente, si ninguno de sus vecinos son células normales o cancerosas, la celda permanece vacía.

CN - si al menos unos de sus vecinos no es una célula cancerosa ni una célula necrótica, se elimina y el sitio se vacía; de lo contrario, continúa necrótico.

Podemos observar que la región necrótica permanece siempre dentro del tumor para cualquier momento t .

Estudiaremos los casos de la evolución del tumor cuando se aplica tratamiento y cuando no.

Caso de no tratamiento

En este caso consideramos que $P_{mcs} = P_{mcc} = t_i = 0$. Observamos que la evolución del tumor obedece la función de Gompertz:

$$f(t) = ae^{-be^{-ct}}$$

con $a, b, c \in \mathbb{R}$. En el crecimiento Gompertziano, la tasa de crecimiento del número de células cancerígenas decrece logarítmicamente, esto es:

$$\frac{dx_{cc}}{dt} = x_{cc} \left(\alpha_0 - \beta \left(\frac{x_{cc}}{x_0} \right) \right) \quad (4.2)$$

con x_0 el número de células cancerígenas a tiempo $t = 0$, α_0 es la tasa de crecimiento de x_0 y β mide la rapidez con la que la curva se aparta de una exponencial singular y se curva.

La solución de la ecuación (4.2) viene dada por:

$$x_{cc}(t) = x_0 e^{\frac{\alpha_0}{\beta}(1-e^{-\beta t})} \quad (4.3)$$

Es evidente que el valor estacionario de x_{cc} es $x_{cc\infty} = x_0 e^{\frac{\alpha_0}{\beta}}$. En relación con los parámetros α_0 y x_0 , los valores simulados no son comparables con los valores reales, ya que en nuestro modelo no se incluyó información sobre el tamaño inicial del tumor. Tanto α_0 como x_0 dependen en gran medida de esa información. Es evidente que cuando $t \rightarrow \infty$, x_{cc} disminuye de acuerdo el parámetro necrótico ϵ pero crece linealmente con el tamaño L y exponencialmente con el parámetro ρ_0 . Vemos, como dijimos anteriormente, que el proceso de necrosis se encuentra dentro del tumor.

Caso con tratamiento

Si $P_{mcc} > \rho_0$, el tratamiento es exitoso (curación) y si $P_{mcc} < \rho_0$, el tratamiento es no exitoso (no curación). Podemos observar que el éxito del tratamiento no cambia para distintos valores de P_{mcs}

En caso de tratamiento con éxito, $P_{mcc} > \rho_0$, cuanto mayor sea P_{mcs} más células sanas van a ser eliminadas. Por tanto, podemos concluir que valores muy pequeños de P_{mcs} corresponden a una terapia óptima.

En caso de tratamiento no exitoso, $P_{mcc} < \rho_0$, cuando P_{mcs} aumenta, encontramos una disminución en el número de células estables y una tasa de aumento de células cancerosas más lenta.

Capítulo 5

Conclusiones

El objetivo de este trabajo es presentar diferentes formas, cada vez más realistas, de la representación de un tumor mediante modelos matemáticos para poder analizar qué modelos se ajustan más a la realidad.

En el primer capítulo, los modelos expuestos son modelos básicos ya que solo tenemos en cuenta el parámetro de la tasa de crecimiento celular en un espacio uniforme, que siempre converge a la capacidad de carga, lo que significa que no es muy útil ya que solo representa el crecimiento de una población en general con recursos limitados, sin tener en cuenta las interacciones con las células del entorno, ni la acumulación de mutaciones...

En el Capítulo 2, se presenta un análisis detallado de un modelo de cuasiespecies con mutaciones. Este modelo es más completo que el anterior, aunque suponemos que el espacio es uniforme, se tienen en cuenta variables y parámetros que incluyen mutaciones, reparación celular, apoptosis, etc, representa una forma más realista que la propuesta en el capítulo anterior, ya que se tienen en cuenta parámetros que influyen, como hemos visto, en el aumento (o disminución) del volumen de un tumor. Aún así, es un modelo sencillo ya que no se tienen en cuenta otros fenómenos que ocurren en el cancer, como por ejemplo la metástasis.

Posteriormente, consideramos un modelo en ecuaciones en derivadas parciales en el que se incluye la proliferación y la difusión de células cancerosas de un tumor, este modelo representa de una forma más exacta el tumor ya que tenemos en cuenta la distribución de la densidad de población celular sobre el espacio y la posibilidad de migración de células del tumor considerado.

Finalmente, consideramos la definición de autómatas celulares y modelamos el crecimiento tumoral con un autómata celular estocástico para poder analizar los casos en los que hay tratamiento y en los que no, basándonos en probabilidades que se tienen en cuenta para la configuración de espacios. Los autómatas celulares son capaces de representar con bastante exactitud la dinámica del tumor, pero tiene el inconveniente de que con unas reglas de transición sencillas, los A.C evolucionan a una forma compleja. En nuestro modelo consideramos reglas de transición local estocásticas, basadas en probabilidades, lo que nos acerca a la representación exacta del tumor, ya que normalmente, la evolución de

un tumor también es aleatoria.

Bibliografía

- [1] **CUESTA, J. A.** *Las matemáticas de la evolución*, vol. 12. La Gaceta de la RSME, 2009, vol. 12, n. 4, p. 667-686.
- [2] **EIGEN, M., MCCASKILL, J., AND SCHUSTER, P.** *Molecular quasi-species*. The Journal of Physical Chemistry, 1988, vol. 92, no 24, p. 6881-6891.
- [3] **KANSAL, A. R., TORQUATO, S., HARSH IV, G. R., CHIOCCA, E. A., AND DEISBOECK, T. S.** *Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics*. Biosystems, 2000 vol. 55, no 1-3, p. 119-127.
- [4] **LEVEQUE, R. J.** *Finite difference methods for differential equations*. Draft version for use in AMath, 1998,, vol. 585, no 6, p. 112.
- [5] **LUJÁN, E., SOTO, D., ROSITO, M. R., SOBA, A., GUERRA, L. N., MARSHALL, G., AND SUÁREZ, C.** *Modelado matemático de un patrón de invasión tumoral a través de ecuaciones de reacción-difusión y fractales DLA (diffusion limited aggregation)*. Mecánica Computacional, 2017, vol. 35, no 8, p. 387-400.
- [6] **REIS, E. A., SANTOS, L. B. L., AND PINHO, S. T. R. D.** *A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy*. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 2009, vol. 388, no 7, p. 1303-1314.
- [7] **RÍOS, S.** *Modelización*. Alianza Universidad, Madrid, 1995.
- [8] **TVEITO, A., & WINTHER, R.** *Introduction to partial differential equations: a computational approach*, vol. 29. Springer Science & Business Media, 2004.
- [9] **WODARZ, D. & KOMAROVA, N. L.** *Dynamics of Cancer: Mathematical Foundations Of Oncology*. World Scientific, 2014.