

Modelamiento del proceso de metástasis producto de la des-diferenciación de células cancerígenas adultas (CCA) en células madre cancerígenas (CMC)

José German Rodríguez Bermeo (201617152)
Universidad de los Andes
Bogotá, Colombia

jg.rodriquezb@uniandes.edu.co

Pablo Nicolás Garnica Cuellar (201713127)
Universidad de los Andes
Bogotá, Colombia

pn.garnicar@uniandes.edu.co

1. Introducción

La metástasis es el proceso por el cual las células tumorales cancerígenas migran del tumor original y establecen colonias en tejidos circundantes. Esta migración depende del tránsito de las células cancerígenas migratorias por medio de los sistemas circulatorio y linfático.[2] Durante esta migración, algunas de estas células mueren antes de poder llegar a un tejido que permita el establecimiento de una colonia y teniendo en cuenta la importancia de establecer una buena vascularización para que la colonia celular pueda sobrevivir, algunas colonias celulares no logran proliferar lo suficiente para poder formar tumores.[1]

En los últimos años se han realizado investigaciones que han llevado a concluir que las células madre cancerígenas (CMC) son las responsables de promover el proceso de metástasis[1][3] en conjunto con modificaciones en la composición de la matriz extracelular del tumor original.[1] Las CMC presentan características de células madre que pueden diferenciarse posteriormente en células cancerígenas adultas (CCA) del tejido del tumor original, donde las CMC representan una pequeña fracción del contenido celular del tumor. Cuando el tumor original alcanza un tamaño determinado, algunas CCAs son inducidas en un proceso conocido como des-diferenciación, en donde pierden las características del tejido original y comienzan a exhibir características de células madre convirtiéndose en CMC y posteriormente desprendiéndose del tumor original para migrar a otros tejidos en los cuales puedan establecer nuevas colonias y formar tumores. El proceso de des-diferenciación depende del tamaño y densidad celular del tumor original, posiblemente por el crecimiento del tamaño del centro necrótico del tumor producido por la ausencia de irrigación sanguínea en la zona más densa del tumor que podría promover la des-diferenciación celular produciendo CMC.[5]

Para el desarrollo de nuevas terapias contra la metástasis del cáncer, es esencial conocer cual es el impacto de las

des-diferenciación de las CCA en CMC y como afectan estas en el tiempo de formación de nuevos tumores dispersados en el cuerpo. En este artículo proponemos un modelo determinístico continuo, que ayuda a analizar el impacto del proceso de des-diferenciación de las CCA y en CMC y el tiempo que le toma a un tumor nuevo alcanzar un tamaño similar al tumor original. Para esto nos basaremos en los actores principales que son el tumor original y un tejido objetivo.

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más comunes del mundo y es también el de mayor mortalidad, independientemente del sexo del paciente.[1] En Colombia, la incidencia del cáncer de pulmón es de 11,8 habitantes por cada 100000 [9], lo que convierte a esta enfermedad en una prioridad para la salud pública de nuestro país y por lo tanto, en nuestro modelo, el actor de tumor original será un tumor cancerígeno pulmonar. El crecimiento del tumor original pulmonar es promovido por diversos factores, entre los más importantes se encuentra la producción de fibronectina[8], la cual aumenta entre más grande es el tumor. Esta última, contribuye también a la des-diferenciación y migración de células desde el tumor original a otras zonas del cuerpo, promoviendo así la metástasis, por lo que entre mayor sea la producción de fibronectina, mayor será la migración celular.[8] Algunos de los tejidos donde más frecuentemente se forman tumores aledaños a un tumor original pulmonar en el proceso de metástasis, son el hígado, huesos, estómago y cerebro[7]. Para nuestro modelo, tomaremos al tejido cerebral como actor de tejido objetivo.

2. Metodología

2.1. Supuestos del modelo

Para la construcción de nuestro modelo, estableceremos los siguientes supuestos:

- Las células del tumor nuevo en el tejido objetivo son del mismo tipo celular que las del tumor original[5],

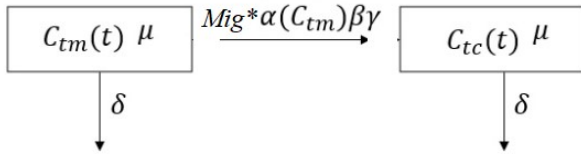
por lo tanto sus condiciones de crecimiento y proliferación serán las mismas

- Para este caso, asumimos que la formación del tumor cerebral es exitosa, es decir, toda CMC que emigra y sobrevive llega al tejido objetivo y forma una colonia celular exitosa, donde se comenzará a formar el tumor
- El tumor formado no alcanza un estadio de diferenciación, por lo que todas las CMC provenientes del tumor pulmonar se diferencian en células cancerígenas comunes y proliferan normalmente al llegar al tejido objetivo.
- La muerte celular únicamente será producto del crecimiento del tumor, es decir, de su tamaño en relación con la ausencia de vascularización de su centro necrótico

2.2. Construcción del modelo

Se definieron algunos parámetros, tasas y variables, con las cuales construiremos nuestro modelo. Los parámetros, variables y tasas los definimos en la Figura 4. que se encuentra en la sección de anexos, en donde se muestran la notación, descripción y unidades de cada una.

Con base en la Figura 4., construimos el siguiente diagrama de cajas, que representa las dinámicas de nuestro modelo:



Teniendo en cuenta el diagrama de cajas, planteamos nuestro modelo con base al principio de balance de masa: A

$$\begin{aligned} \#CCA_{tumor} &= Cel. Nacen - Cel. Mueren - Cel. Migran \\ \#CCA_{tumor} &= Cel. Nacen - Cel. Mueren - CMC \end{aligned}$$

partir de esto y de los parámetros, tasas y variables definidas en la Figura 4., hallamos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dC_{tc}(t)}{dt} = \mu C_{tc}(t) - \delta C_{tc}(t) + Mig * C_{tm}(t) \alpha(C_{tm}(t)) \beta * \gamma$$

$$\frac{dC_{tm}(t)}{dt} = \mu C_{tm}(t) - \delta C_{tm}(t) - Mig * \alpha(C_{tm}(t)) \beta$$

Posterior a esto, fue necesaria la definición de una función $\alpha(C_{tm})$ que representa la tasa de diferenciación y dado que está depende a su vez de la tasa de producción de fibronectina por célula, se define también la función $FN(C_{tm}(t))$:

$$\alpha(C_{tm}(t)) = C_{tm}(t) \theta FN(C_{tm}(t))$$

$$FN(C_{tm}(t)) = \mu_{FN} * C_{tm}(t)$$

Y reemplazando en el sistema de ecuaciones anterior, se obtiene:

$$\frac{dC_{tc}(t)}{dt} = \mu C_{tc}(t) - \delta C_{tc}(t) + Mig * C_{tm}(t) * \theta * \mu_{FN} * C_{tm}(t) * \beta * \gamma$$

$$\frac{dC_{tm}(t)}{dt} = \mu C_{tm}(t) - \delta C_{tm}(t) - Mig * C_{tm}(t) \theta * \mu_{FN} * C_{tm}(t) * \beta$$

De esta manera obtenemos nuestro sistema de ecuaciones diferenciales que representan el modelo que planteamos:

$$\begin{bmatrix} \frac{dC_{tm}(t)}{dt} \\ \frac{dC_{tc}(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu C_{tm}(t) - \delta C_{tm}(t) - Mig * C_{tm}(t)^2 \theta \mu_{FN} \beta \\ (\mu - \delta) C_{tc}(t) + Mig * \beta \gamma \theta C_{tm}(t)^2 \mu_{FN} \end{bmatrix}$$

2.3. Simulación del sistema

Realizamos simulaciones del sistema con ayuda de Python. Buscamos algunos parámetros y tasas en la literatura, mientras que otros fueron definidos por nosotros mismos. Los valores de los parámetros y tasas utilizados en la simulación se encuentran descritos en la Figura 5.

3. Resultados preliminares

Obtuvimos un sistema de ecuaciones diferenciales homogéneas y no lineales. Con este sistema, realizamos simulaciones con diferentes ventanas temporales para poder observar la dinámica del sistema. Las ventanas escogidas fueron de 3 días, 15 días y de 1 día. Se tomaron en cuenta todos los parámetros y tasas mencionadas previamente, y una cantidad inicial de células de $(C_{tm}(t_0) = 100)$

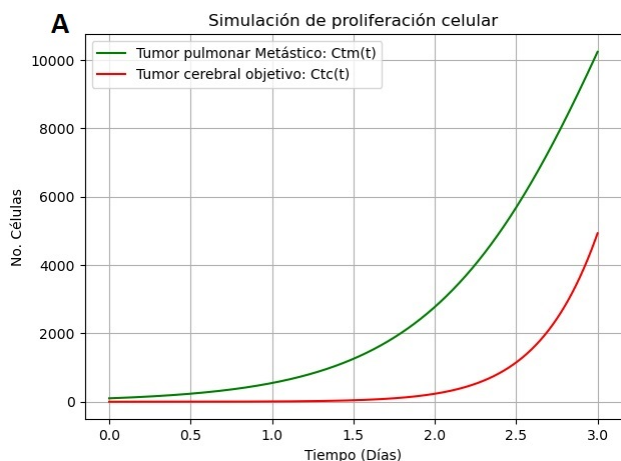


Figure 1. Simulación del sistema con ventana temporal de 3 días.

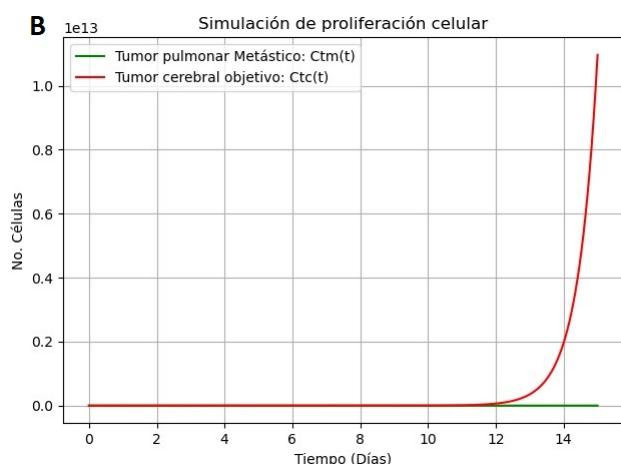


Figure 2. Simulación del sistema con ventana temporal de 15 días.

En la Figura 1., se puede apreciar que el tumor cerebral comienza a crecer debido a la migración de células por parte del tumor pulmonar. Esta migración es producida por la des-diferenciación en CMC, teniendo en cuenta la producción de fibronectina por las células cancerígenas. Al considerar este parámetro encontramos que, durante los primeros días de la metástasis, la cantidad de células del tumor original del pulmón será mucho mayor a la cantidad de células en el tumor cerebral. En la Figura 2 observamos como al pasar el tiempo, la cantidad de células cancerígenas en el tumor cerebral será mucho mayor a la cantidad de células del tumor original.

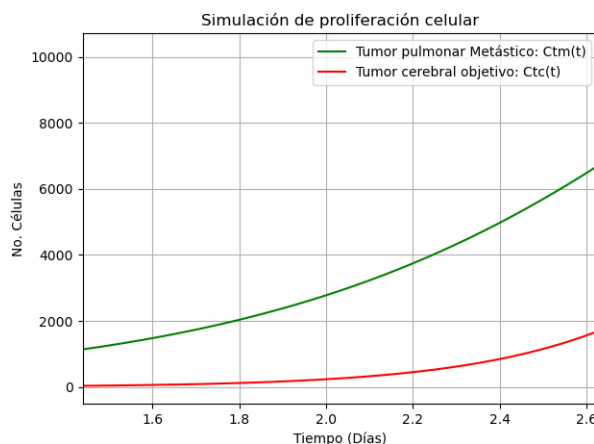


Figure 3. Simulación del sistema con ventana temporal de 1 día.

En la Figura 3. mostramos como la proliferación celular en el tumor cerebral comienza a aumentar su tasa de proliferación aproximadamente después de 1.5 días luego de la metástasis. Atribuimos el crecimiento desproporcionado celular desproporcionado del tumor cerebral con respecto al tumor original, a la tasa de migración, la cual no tiene un máximo definido en este modelo. Adicionalmente nos faltaría el análisis de estabilidad para el modelo.

4. Trabajo a futuro

Para solucionar el problema del crecimiento desproporcionado, se propone implementar el modelo de crecimiento tumoral de Gompertz, el cual con su característica de capacidad de carga, podríamos obtener un máximo de crecimiento para los tumores. El modelo de Gompertz sería implementado en la parte de proliferación celular, teniendo en cuenta la migración de células del tumor metastásico. Esta migración debería ir acompañada también con una distribución de probabilidad que permita construir un modelo que tenga en cuenta la probabilidad de que una célula migratoria proveniente del tumor de origen se adhiera al tejido cerebral y prospere formando una colonia cancerígena. Adicionalmente, habría que realizar el análisis de estabilidad del sistema.

References

- [1] Nikolaos Sfakianakis, Niklas Kolbe, Nadja Hellmann, Mária Lukáčová-Medvid'ová. 2017 "A Multiscale Approach to the Migration of Cancer" Stem Cells: Mathematical Modelling and Simulations. doi: 10.1007/s11538-016-0233-6.
- [2] Brabletz, T., Jung, A., Spaderna, S. et al. Migrating cancer stem cells — an integrated concept of malignant tumour progression. Nat Rev Cancer 5, 744–749 (2005). <https://doi.org/10.1038/nrc1694>
- [3] Eyles CE, Rich JN. Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. J Clin Oncol. 2008;26(17):2839-2845. doi:10.1200/JCO.2007.15.1829

- [4] Dolores Hambardzumyan, Oren J. Becher and Eric C. Holland (2008) Cancer stem cells and survival pathways, *Cell Cycle*, 7:10, 1371-1378, DOI: 10.4161/cc.7.10.5954
- [5] Liu ZG, Jiao D. Necroptosis, tumor necrosis and tumorigenesis. *Cell Stress*. 2019;4(1):1-8. Published 2019 Dec 19. doi:10.15698/cst2020.01.208
- [6] Robert E. Hynds, Kristopher K. Frese, David R. Pearce, Eva Grönroos, Caroline Dive and Charles Swanton. (2021) Progress towards non-small-cell lung cancer models that represent clinical evolutionary trajectories. taken from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.200247>
- [7] Miguel Mayoral, Edgar Zenteno, Blanca Espinosa, Salvador Martinez y Jorge Guevara (2004) PERSPECTIVA MONOGRÁFICA DEL CÁNCER PULMONAR: UN ENFOQUE MOLECULAR Y LA METÁSTASIS AL CEREBRO. taken from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852004000400007
- [8] Christina Cho, Carol Horzempa, Christine M. Longo, Donna M. Peters, David M. Jones and Paula J. McKeown-Longo (2020) Fibronectin in the Tumor Microenvironment Activates a TLR4-dependent Inflammatory Response in Lung Cancer Cells. taken from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097952/>
- [9] Ministerio de Salud de Colombia (2020) "Boletín No. 01 Día mundial del cáncer de pulmón" taken from: https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncancer/Paginas/onc_boletin_01_cancer_pulmon.aspx

Realizado en L^AT_EX

Variables	Descripción	Unidades
$C_{tm}(t)$	Cantidad de células cancerígenas en el tumor original, incluyendo diferenciadas y des-diferenciadas, en el tiempo t	Células
$C_{tc}(t)$	Cantidad de células cancerígenas en el tejido objetivo, producto de la formación de colonias, en el tiempo t	Células
Parametros	Descripción	Unidades
δ	Tasa de muerte celular debido al crecimiento del tumor y el aumento del centro necrótico	$\frac{1}{Tiempo}$
β	Proporción de células des-diferenciadas que migran	N/A
γ	Proporción de células des-diferenciadas que migran y sobreviven	N/A
μ	Tasa de crecimiento celular. Hace referencia a la proliferación y tamaño del tumor	$\frac{1}{Tiempo}$
θ	Tasa de proliferación de CMC	$\frac{1}{Tiempo}$
Tasa	Descripción	Unidades
$\alpha(C_{tm})$	Tasa de des-diferenciación, que depende del tamaño del tumor, representado por la cantidad de células presentes en el tumor original	$\frac{Células}{Tiempo}$
Parametros adicionales		
$FN(C_{tm}(t))$	Producción de fibronectina en el tiempo	$\frac{Fibronectina}{t}$
μ_{FN}	Tasa de producción de fibronectina	$\frac{Fibronectina}{Células}$
Mig	Migración celular por fibrina producida	$\frac{1}{Fibronectina}$

Figure 4. Tabla de parámetros, variables y tasas definidas para nuestro modelo

Parametros	Valor
δ	$1 \times 10^{-8} \frac{1}{s} = 8,64 \times 10^{-4} \frac{1}{dia}$
β	0.8
γ	0.6
μ	$2 \times 10^{-5} \frac{1}{s} = 1,72 \frac{1}{dia}$
θ	$1 \times 10^{-5} \frac{1}{s} = 0,864 \frac{1}{dia}$
$C_{tm}(0)$	50 Celulas
$C_{tc}(t)$	0 celulas
Parametros escogidos	
μ_{FN}	$\frac{500ng \text{ Fibronectina}}{Celula}$
Mig	$\frac{100}{500ng \text{ Fibronectina}}$

Figure 5. Tabla de parámetros escogidos para realizar las simulaciones