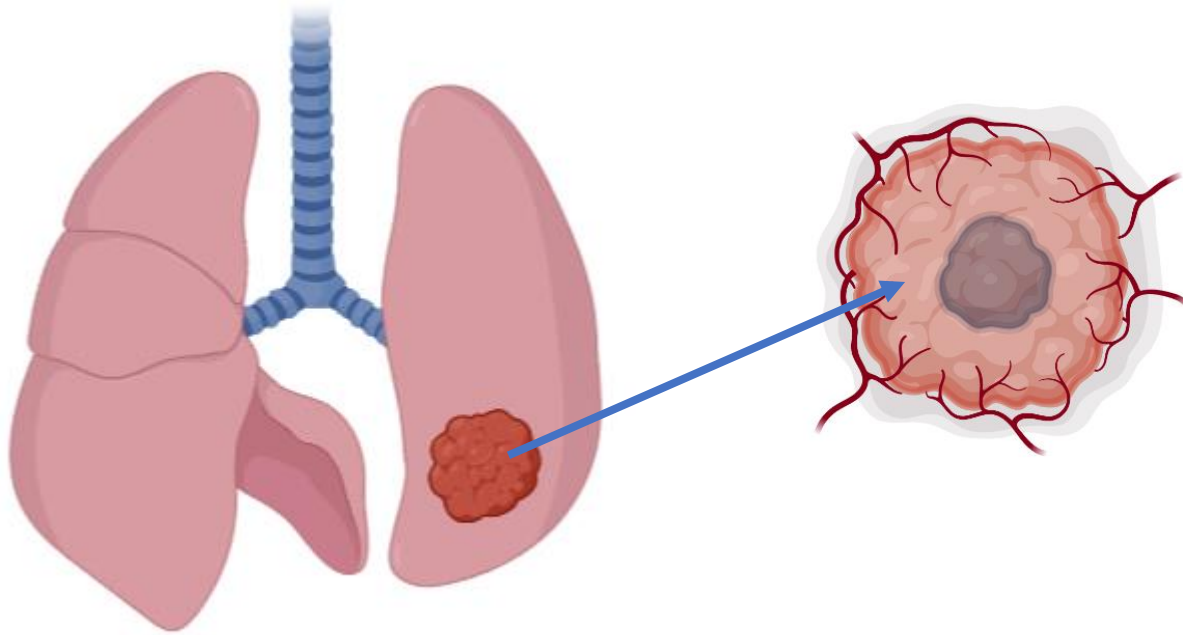


Modelamiento del proceso de metástasis producto de la desdiferenciación de células cancerígenas adultas (CAC) en células madre cancerígenas (CMC)

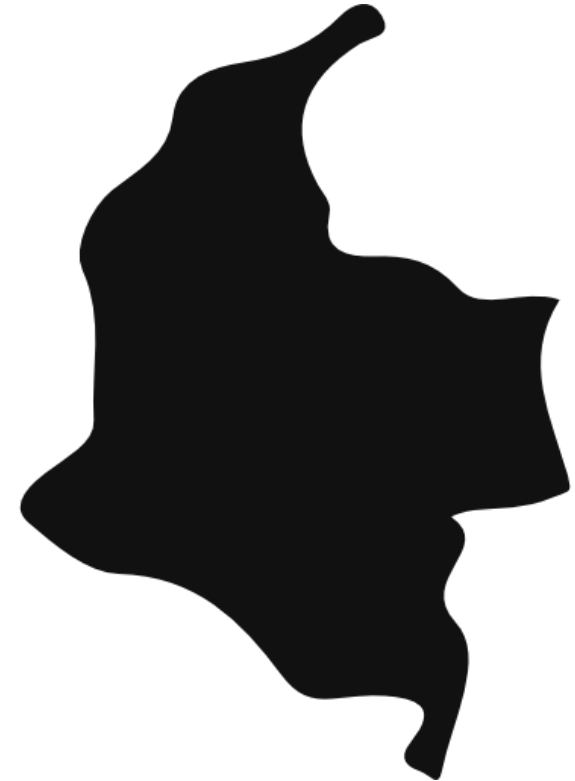
Nicolás Garnica (201713127), José Rodríguez (20161715)

Introducción

Cáncer de pulmón



11.8 habitantes por cada 100,000.
Segunda causa de muerte en
Colombia



Introducción

Metástasis de cáncer de pulmón:

- Hígado
- Huesos
- Estomago
- Cerebro



Células de la misma clase del tumor original



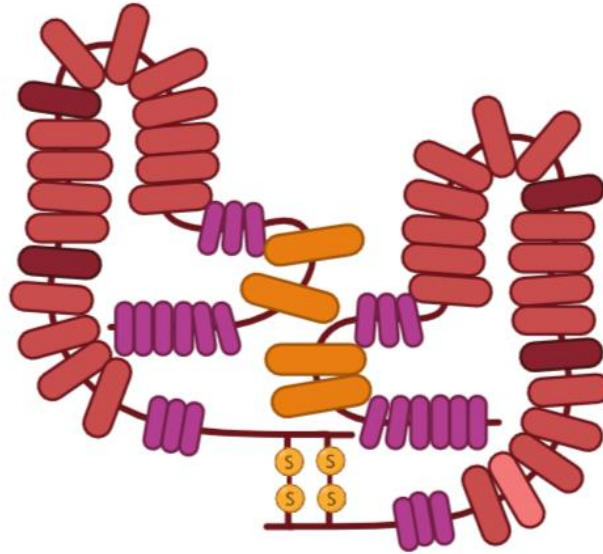
Características de crecimiento son las mismas

Introducción

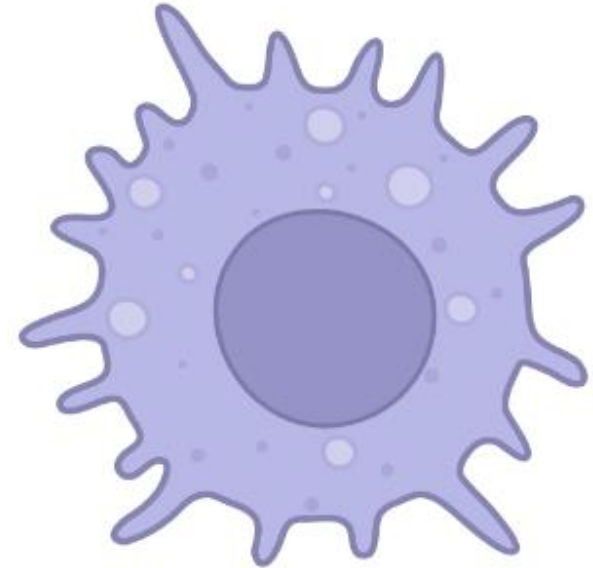
Metástasis de cáncer de pulmón:



Tamaño del tumor



Fibronectina en ECM



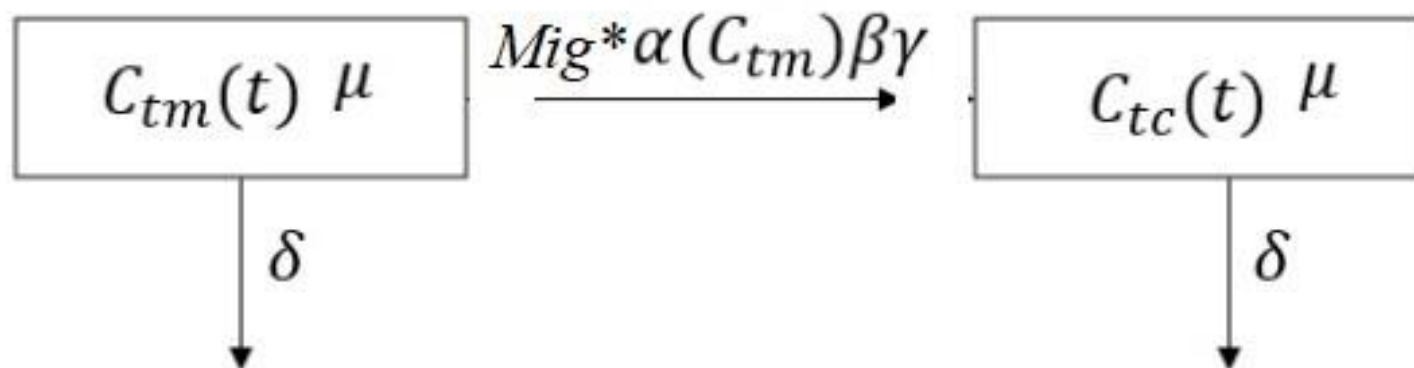
Des-diferenciación

Objetivo

- Plantear un modelo que permita el análisis del impacto que tiene el proceso de des-diferenciación de CACs en CMCs.



Metodología



Variables	Descripcion	Unidades
$C_{tm}(t)$	Cantidad de células cancerigenas en el tumor original, incluyendo CACs y CMCs (Pulmón)	<i>Celulas C_{tm}</i>
$C_{tc}(t)$	Cantidad de CACs en el tejido objetivo (Cerebro)	<i>Celulas C_{tc}</i>
$\alpha(C_{tm}(t))$	Tasa de desdiferenciación de CACs en CMCs	$\frac{\text{Celulas } C_{tm} * \text{Fibronectina}}{t^3}$

Metodología

$$\#CAC_{\text{tumorOriginal}} = C_{tm} = C_{tm}nacen - C_{tm}mueren - CMC$$

$$\#CAC_{\text{tumorCerebral}} = C_{tc} = C_{tc}nacen - C_{tc}mueren + CMC$$



$$(1) \quad \frac{dC_{tm}(t)}{dt} = \mu C_{tm}(t) - \delta C_{tm}(t) - \alpha(C_{tm}(t))\beta$$

$$(2) \quad \frac{dC_{tc}(t)}{dt} = \mu C_{tc}(t) - \delta C_{tc}(t) + \alpha(C_{tm}(t))\beta\gamma$$

Metodología

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

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

$\alpha(C_{tm}(t))$	Tasa de desdiferenciación de CACs en CMCs	$\frac{\text{Celulas } C_{tm} * \text{Fibronectina}}{t^3}$
$FN(C_{tm}(t))$	Fibronectina producida por unidad de tiempo	$\frac{\text{Fibronectina}}{t}$
θ	Tasa de proliferación de CMCs	$\frac{1}{t}$
μ_{fn}	Produccion de fibronectina por célula por unidad de tiempo	$\frac{\text{Fibronectina}}{t * \text{Celulas } C_{tm}}$

Metodología

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

Mig	Tasa de tiempo transcurrido hasta que la fibronectina producida genere la des-diferenciación de una CAC en una CMC.	$\frac{t^2}{Fibronectina}$
δ	Tasa de muerte celular de células tumorales	$\frac{1}{t}$
β	Proporción de células des-diferenciadas (CMCs) que migran	N/A
γ	Tasa de CMCs que migran hacia el tejido objetivo y que efectivamente se adhieren al tejido cerebral, formando un tumor y diferenciándose en CACs	$\frac{Células C_{tc}}{Células C_{tm}}$
μ	Tasa de reproducción celular de las CACs	$\frac{1}{t}$
θ	Tasa de proliferación de CMCs	$\frac{1}{t}$

Metodología

Queremos que halla un limite de crecimiento celular...

$$\alpha(C_{tm}(t)) = \begin{cases} C_{tm}(t)^2 \theta \mu_{FN} & \text{Cuando: } C_{tm}(t) \geq K_{max} \\ 0 & \text{dlc} \end{cases}$$

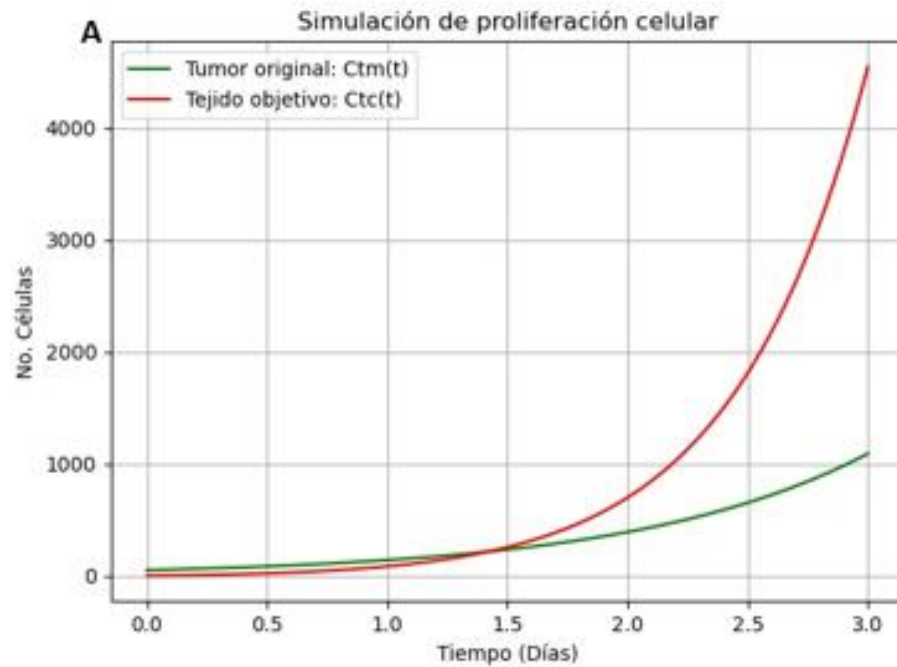
Agregamos un limite al crecimiento:

$$\begin{bmatrix} \frac{dC_{tm}(t)}{dt} \\ \frac{dC_{tc}(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \left(\mu C_{tm}(t) - (\delta C_{tm}(t) + (Mig * \beta * \alpha(C_{tm}(t)))) \right) * \left(1 - \frac{C_{tm}(t)}{K_{max}} \right) \\ \left((\mu - \delta) C_{tc}(t) + (\gamma * (Mig * \beta * \gamma * \alpha(C_{tm}(t)))) \right) * \left(1 - \frac{C_{tc}(t)}{K_{max}} \right) \end{bmatrix}$$

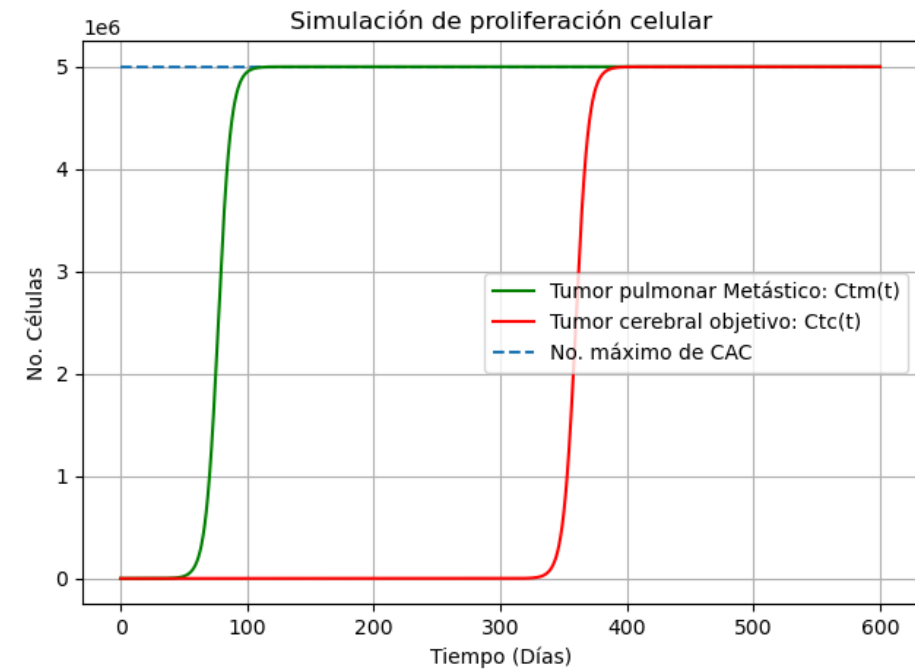
K_{max}	Numero máximo de CACs antes de que se comiencen a desdiferenciar en CMCs. El parámetro es igual para ambos tejidos.	<i>Celulas C_{tm} ó Celulas C_{tc}</i>
-----------	---	--

Resultados

Simulaciones en Python:

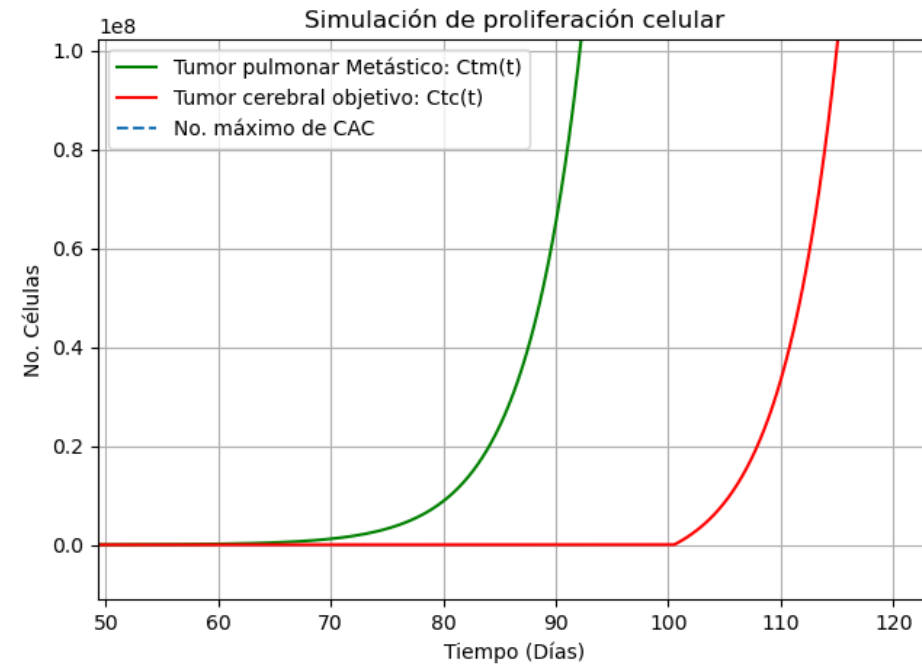
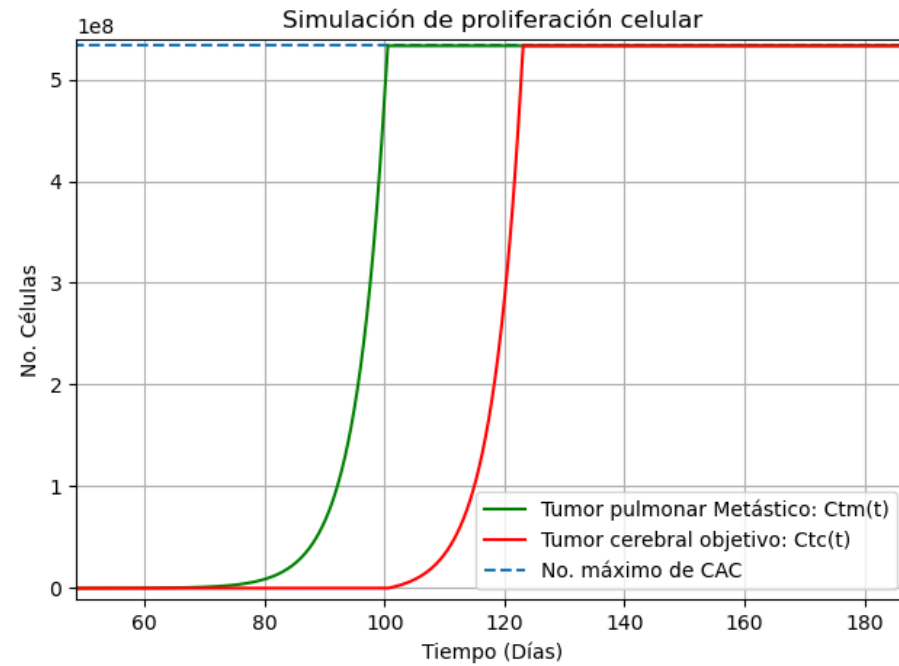


Simulación 1



Simulación 2

Resultados

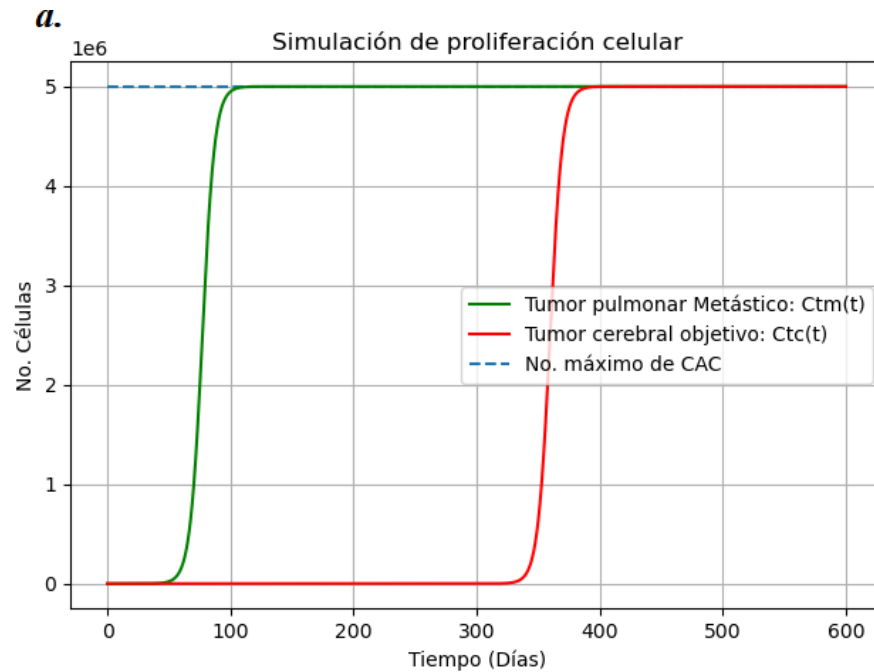


Simulación 3

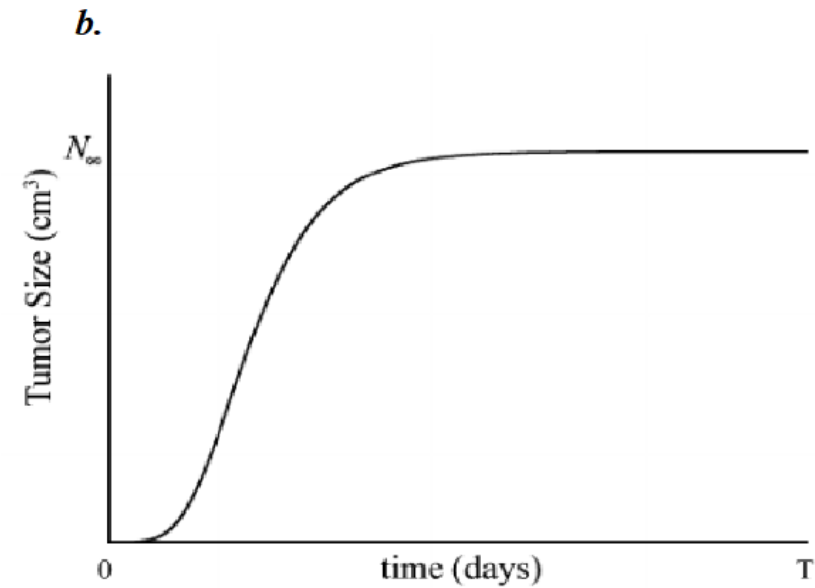
Discusión

- Modelo continuo no lineal
- Cantidad máxima hallada después de realizar cálculos de cantidad de células dentro de un tumor de 4cm de largo, de forma ovalada.
- Tasa de proliferación de CACs, disminuye en gran medida al acercarse al límite, en la Simulación 2

Discusión



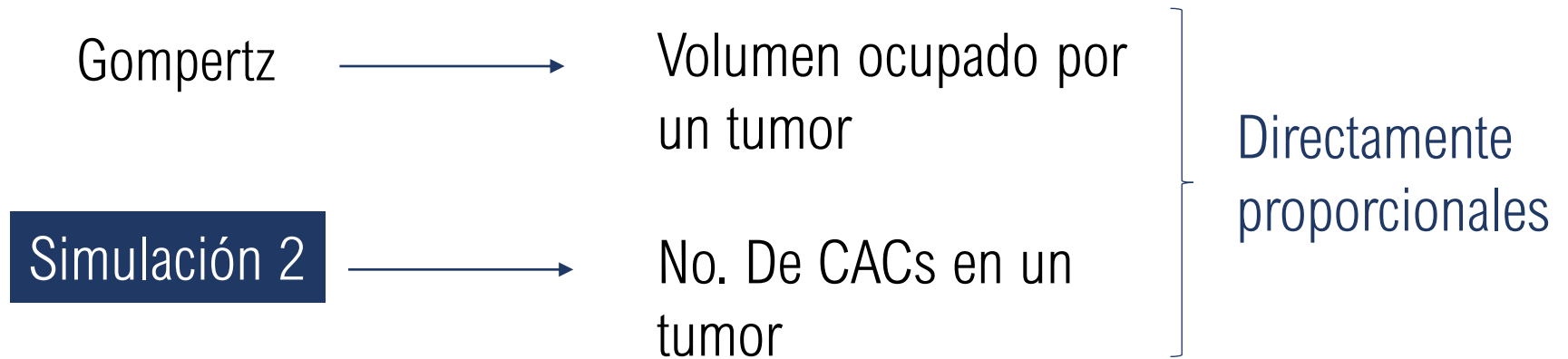
Simulación 2



Modelo de Gompertz [10]

Discusión

- Curvas del la **Simulación 2** son parecidas a las curvas obtenidas por medio del modelo de Gompertz.
- Diferencia en las variables medidas

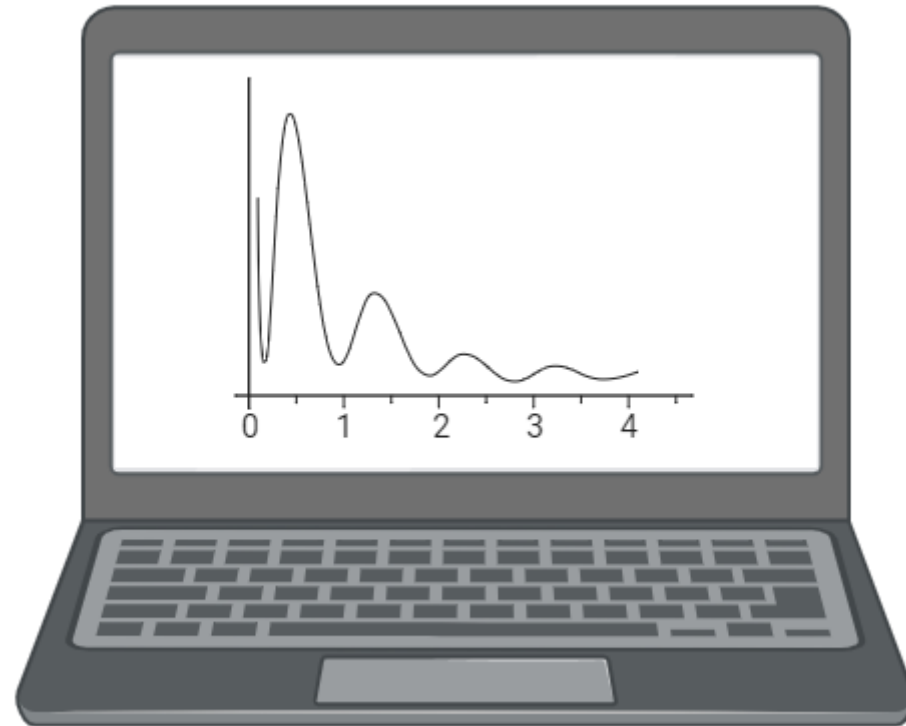


Discusión

- Curvas del la **Simulación 3** de las tasas de proliferación de CACs cambian abruptamente al llegar al límite. Desdiferenciación en CMCs y diferenciación, al llegar al tejido cerebral, en CACs es instantanea!
- Algoritmo desarrollado modifica los resultados obtenidos.
- Es más difícil la toma de datos de cantidades celulares en comparación con la medición del volumen de un tumor in-vivo.

Discusión

- Necesaria la recolección de datos para hallar los mejores parametros que ajusten el modelo a la vida real
- Algunos parámetros de nuestro modelo no se encuentran en la literatura



Conclusión

- El modelo propuesto en este trabajo, permitió el análisis de la migración tumoral, teniendo en cuenta la tasa de desdiferenciación de CACs en CMCs con la influencia de la generación de fibronectina en el medio celular
- En comparación con nuestras anteriores iteraciones de este modelo, se logró implementar un límite de crecimiento el cual permite establecer el momento en el cual las CACs se convierten en CMCs. Sin embargo, es indispensable contar con datos reales en el futuro para poder ajustar los parámetros del modelo.

Referencias

- [1] Nikolaos Sfakianakis, Niklas Kolbe, Nadja Hellmann, Maria ´ Luka´cova-Medvid'ov ´ a. 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] Eyler 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 Gronroos, 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 MONOGRAFICA DEL C ´ ANCER PUL- ´ MONAR: UN ENFOQUE MOLECULAR Y LA METASTASIS 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) "Bolet´in No. 01 D´ia mundial del cancer de pulm ´ on" taken from: ´ https://www.sispro.gov.co/observatorios/oncancer/Paginas/onc_boletin_01_cancer_pulmon.aspx
- [10] Jorge A. Gonzaleza, Harold P. de Vladar and Morella ´ Rebolledo (2003) "NEW LATE-INTENSIFICATION SCHEDULES FOR CANCER TREATMENTS", Centro de F´isica. Departamento de Matematicas y Centro ´ de Ecolog´ia. Instituto Venezolano de Investigaciones Cient´ificas. Aptdo. Postal 21827, Caracas 1020-A, Venezuela. Acta Cient´ifica Venezolana. taken from: https://www.researchgate.net/publication/7825977_New_late-intensification_schedules_for_cancer_treatments
- [11] American Society of Clinical Oncology (2019) "Cancer ´ de pulmon de c ´ elulas no peque ´ nas: Estadios", taken from: ´ <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/estadios>