

## 1 Identifique los dos actores implicados más relevantes y exponga la importancia que estos tienen en su modelo.

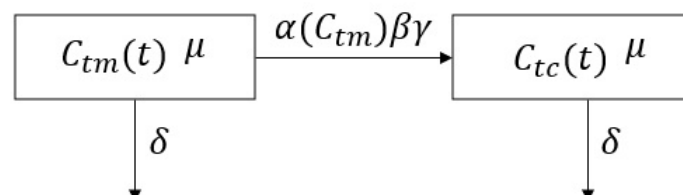
La metástasis es el proceso por el cual las células tumorales migran del tumor original y establecen colonias en tejidos circundantes. Esta migración depende del tránsito de las células cancerígenas migratorias por medio de los sistemas circulatorio y linfático. Durante esta migración, algunas de estas 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.

En los últimos años se han identificado a estas células migratorias como células madre cancerígenas (CMC)[1]. Las CMC presentan características de células madre que pueden diferenciarse posteriormente en células cancerígenas del tejido del tumor original. Estas representan una pequeña fracción del contenido celular cancerígeno tumor. Cuando el tumor original alcanza un tamaño determinado, algunas células maduras cancerígenas son inducidas en un proceso conocido como des-diferenciación, en donde pierden sus 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 mas densa del tumor que podría promover la des-diferenciación celular produciendo CMC[1][5].

Teniendo en cuenta lo anterior, para este modelo queremos representar, por medio de un sistema continuo, el crecimiento de un tumor principal y la migración celular hacia un órgano o tejido objetivo determinado en donde se forma una colonia que prolifera y conforma un tumor cancerígeno derivado del original teniendo en cuenta el efecto de la des-diferenciación, crecimiento celular y supervivencia a la migración. Por este motivo consideramos que los principales actores serán el tejido donde se formó el tumor original y el tejido objetivo en donde se establecerá la colonia. La importancia de estos dos actores radica en poder observar y analizar cómo se da el proceso de metástasis en tejidos circundantes al tejido original.

## 2 Diseñe un diagrama de cajas que muestre las dinámicas entre sus dos actores o poblaciones y realice una tabla que exponga la descripción de cada parámetro y variable de estado con sus unidades correspondientes.

A continuación presentamos el diagrama de cajas de las dinámicas de nuestro sistema:



Las variables a tener en cuenta son:

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
$\delta$	Tasa de muerte celular debido al crecimiento del tumor y el aumento del centro necrótico	$\frac{1}{Tiempo}$
$\beta$	Proporción de células des-diferenciadas que migran	N/A
$\gamma$	Proporción de células des-diferenciadas que migran y sobreviven	N/A
$\mu$	Tasa de crecimiento celular. Hace referencia a la proliferación y tamaño del tumor	$\frac{1}{Tiempo}$
$\theta$	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	$\frac{Células}{Tiempo}$

### 3 Defina claramente todos los supuestos de su modelo.

1. Asumimos que el tumor secundario al estar formado a partir de células del tejido del tumor original, tendrá una tasa de crecimiento igual a la del tumor original así como una tasa de necrosis interna idéntica a la del tumor original.
2. Para este caso, asumimos que la formación del tumor 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
3. El tumor formado no alcanza un estadio de des-diferenciación, por lo que todas las CMC provenientes del tumor original se diferencian en células cancerígenas comunes y proliferan normalmente al llegar al tejido objetivo.
4. Asumimos que la tasa de des-diferenciación depende únicamente del tamaño del tumor y no de otros factores externos como la composición de la matriz extracelular, la señalización y sustancias secretadas por otras células tumorales que conducen dicha des-diferenciación. Para este modelo, consideramos la tasa de des-diferenciación como una función lineal.

#### 4 Escriba las ecuaciones diferenciales que modelan la dinámica de su sistema.

Teniendo en cuenta los parámetros descritos en la sección anterior, establecimos las siguientes ecuaciones:

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

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

$$(3) \quad \alpha(C_{tm}(t)) = C_{tm}(t)\theta$$

Reemplazando la ecuación (3) en (1), obtenemos:

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

$$(4) \quad \frac{dC_{tm}(t)}{dt} = (\mu - \delta - \beta\theta)C_{tm}(t)$$

Reemplazando la ecuación (3) en (2), obtenemos:

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

$$(5) \quad \frac{dC_{tc}(t)}{dt} = (\mu - \delta)C_{tc}(t) + \beta\gamma\theta C_{tm}(t)$$

De esta manera obtenemos un sistema lineal de dos ecuaciones diferenciales, el cual describe el tamaño de los tumores.

#### 5 Si usted ha diseñado un modelo no-lineal encuentre los equilibrios de su sistema y luego explique qué representa biológicamente cada uno de estos. Si usted ha diseñado un modelo lineal encuentre la solución explícita de su modelo y analice qué dinámica podría encontrar luego mucho tiempo.

El modelo al ser lineal es necesario encontrar la solución explícita del mismo, para ello se desarrollan 3 pasos, el primero es hallar los valores  $\lambda$  que hacen referencia a los valores propios de la matriz  $A$  y posteriormente se calculan los vectores propios.

Lo primero que se hace es encontrar los  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  por medio del determinante de la matriz  $A$ .

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

$$A = \begin{bmatrix} \mu - \delta - \beta\theta & 0 \\ \beta\gamma\theta & \mu - \delta \end{bmatrix} \rightarrow \lambda_1 = \mu - \delta - \beta\theta, \quad \lambda_2 = \mu - \delta$$

Donde se obtiene la solución implícita:

$$\begin{bmatrix} C_{tm}(t) \\ C_{tc}(t) \end{bmatrix} = K_1 \vec{v}_1 e^{(\mu - \delta - \beta\theta)t} + K_2 \vec{v}_2 e^{(\mu - \delta)t}$$

El siguiente paso es hallar los vectores  $v_1$  y  $v_2$ . Para esto se hallan los vectores propios del sistema de ecuaciones con los  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  hallados.

Inicialmente se utiliza la expresión:

$$(A - \lambda I) = \begin{bmatrix} \mu - \delta - \beta\theta - \lambda & 0 \\ \beta\gamma\theta & \mu - \delta - \lambda \end{bmatrix}$$

Se reemplaza por  $\lambda_1$  y se halla el vector propio  $v_1$ :

$$(A - \lambda_1 I) = (A - (\mu - \delta - \beta\theta)I) = \begin{bmatrix} \mu - \delta - \beta\theta - (\mu - \delta - \beta\theta) & 0 \\ \beta\gamma\theta & \mu - \delta - (\mu - \delta - \beta\theta) \end{bmatrix}$$

$$(A - (\mu - \delta - \beta\theta)I) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ \beta\gamma\theta & \beta\theta \end{bmatrix} \rightarrow \begin{matrix} C_{tm} = C_{tm} \\ \beta\gamma\theta C_{tm}(t) + \beta\theta C_{tc}(t) = 0 \end{matrix}$$

$$\beta\gamma\theta C_{tm}(t) + \beta\theta C_{tc}(t) = 0 \rightarrow C_{tc}(t) = -\gamma C_{tm}(t), \rightarrow E_1 = \begin{bmatrix} C_{tm}(t) \\ -\gamma C_{tm}(t) \end{bmatrix} = C_{tm}(t) \begin{bmatrix} 1 \\ -\gamma \end{bmatrix}$$

$$\vec{v}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ -\gamma \end{bmatrix}$$

Luego se reemplaza por  $\lambda_2$  y se halla el vector propio  $v_2$ :

$$(A - \lambda_2 I) = (A - (\mu - \delta)I) = \begin{bmatrix} \mu - \delta - \beta\theta - (\mu - \delta) & 0 \\ \beta\gamma\theta & \mu - \delta - (\mu - \delta) \end{bmatrix}$$

$$(A - (\mu - \delta - \beta\theta)I) = \begin{bmatrix} -\beta\theta & 0 \\ \beta\gamma\theta & 0 \end{bmatrix} \xrightarrow{R1+\gamma} \begin{bmatrix} -\beta\gamma\theta & 0 \\ \beta\gamma\theta & 0 \end{bmatrix} \xrightarrow{R2+R1} \begin{bmatrix} -\beta\gamma\theta & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\begin{matrix} -\beta\gamma\theta C_{tm} = 0 \rightarrow C_{tm} = 0 \\ C_{tc} = C_{tc} \end{matrix} \rightarrow E_1 = C_{tc} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \rightarrow \vec{v}_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

Finalmente se obtiene la solución general del sistema planteado:

$$\begin{bmatrix} C_{tm}(t) \\ C_{tc}(t) \end{bmatrix} = K_1 \begin{bmatrix} 1 \\ -\gamma \end{bmatrix} e^{(\mu-\delta-\beta\theta)t} + K_2 \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} e^{(\mu-\delta)t}$$

Dado que la tasa de mortalidad de las células cancerígenas es muy baja, se esperaría que ambos sistemas crecieran indefinidamente ya que si la tasa de muerte celular es muy pequeña en comparación con la de proliferación, los valores de  $\lambda$  nunca serán negativos y por lo tanto el sistema no llegará a un equilibrio. Esto querría decir que los tumores seguirían creciendo indefinidamente y, según nuestro modelo, el tumor generado a partir del original tendría una tasa de crecimiento mayor que el original debido a que de este no se desprenden células.

## 6 Busque valores a sus parámetros y evalúe la estabilidad de sus equilibrios o brinde su solución general (modelo no-lineal o modelo lineal) analizando si lo encontrado corresponde a lo que usted esperaba en su modelamiento. Acompañe con simulaciones.

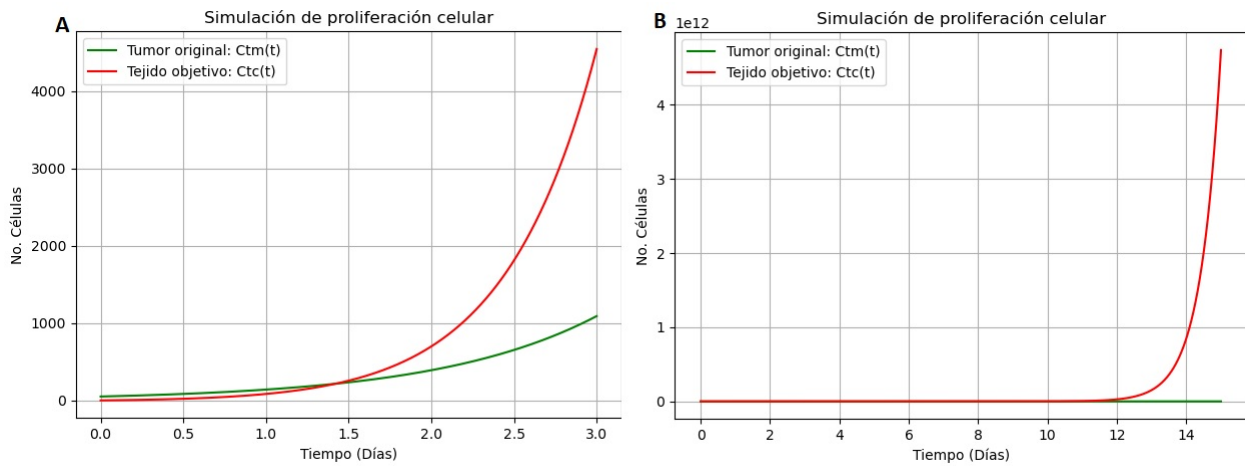
En la siguiente tabla se presentan los valores escogidos para nuestros parámetros:

Parametros	Valor
$\delta$	$1 \times 10^{-8} \frac{1}{s} = 8,64 \times 10^{-4} \frac{1}{dia}$
$\beta$	0.8
$\gamma$	0.6
$\mu$	$2 \times 10^{-5} \frac{1}{s} = 1,72 \frac{1}{dia}$
$\theta$	$1 \times 10^{-5} \frac{1}{s} = 0,864 \frac{1}{dia}$
$C_{tm}(0)$	50 Celulas
$C_{tc}(t)$	0 celulas

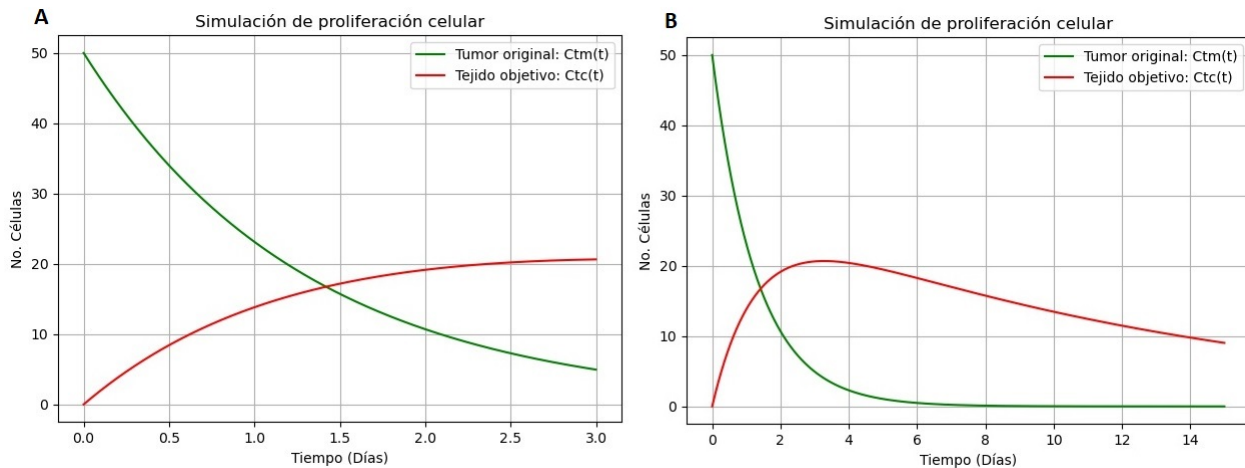
Los parámetros  $\mu$  y  $\theta$  fueron escogidos con base en el estudio realizado por Sfakianakis et al.[1]; mientras que los parámetros de  $\delta$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  fueron estimados a partir de los estudios realizados por Brabletz et al.[2], Eyler et al.[3] y Hambardzumyan et al.[4]. Las condiciones iniciales fueron escogidas por nosotros. Después de reemplazar los parámetros en la solución, obtenemos la solución general, donde  $K_1$  y  $K_2$  estarán determinados por las condiciones iniciales:

$$\begin{bmatrix} C_{tm}(t) \\ C_{tc}(t) \end{bmatrix} = K_1 \begin{bmatrix} 1 \\ -0.6 \end{bmatrix} e^{(1.72-0.000864-(0.8*0.864))t} + K_2 \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} e^{(1.72-0.000864)t}$$

Finalmente, realizamos algunas simulaciones con los parámetros escogidos. En estas simulaciones solo variamos la ventana temporal, en donde se puede apreciar en la Figura (A) como hacia el día y medio de proliferación la cantidad de células en el tumor nuevo sobrepasa a la del tumor original, sin embargo se observa que la tasa de crecimiento es mucho mayor en comparación con el tumor original. La Figura (B) muestra a largo plazo como se vería el sistema propuesto, en donde se evidencia un crecimiento exponencial mucho mayor por parte del tumor nuevo en comparación con el original. Esto se debe a que el tumor original sigue enviando CMC que ayudan a proliferar el tumor nuevo, en donde las células que ya están establecidas también se están reproduciendo en cada instante de tiempo.



Realizamos otra simulación para observar el efecto del parámetro  $\delta$  de muerte celular. Para esta simulación utilizamos un  $\delta = 1.8/\text{día}$  que es mucho mayor al parámetro de crecimiento celular de  $\mu = 1.72/\text{día}$  por lo que los resultados mostrados en la Figura (A) muestran como el tumor original pierde células producto de la migración y la muerte celular y como el tumor nuevo va ganando células producto de la migración celular desde el tumor original. En la Figura (B) se observa cómo el tumor nuevo llega a un máximo de crecimiento hacia el tercer día, mientras que cuando el tumor original está totalmente muerto ya no tiene más células que puedan migrar, por lo que la tasa de muerte celular  $\delta$  eliminara lo que quede del tumor nuevo.



Teniendo en cuenta la suposición realizada sobre el modelo en la sección 5, encontramos que nuestra suposición de que la tasa de proliferación celular en el tumor nuevo sería mucho mayor en comparación con el tumor original era cierta y por consiguiente la cantidad de células que conforman el tumor nuevo iba a ser mayor en algún punto a las del tumor original. Por otro lado, Con la segunda simulación encontramos que la migración celular de CMC es el factor que más contribuye a la proliferación y crecimiento del tumor cancerígeno nuevo.

## 7 Explique que mejoraría de su modelo para la siguiente iteración con el fin de llegar a una respuesta más sensata a su pregunta de investigación.

Para la próxima iteración de nuestro modelo deberíamos intentar que la proliferación de las células en el tumor nuevo sea determinada también por el tamaño, es decir, que al llegar a cierto tamaño (cantidad de células en el tumor nuevo), este deje comience también un proceso de des-diferenciación y migración hacia otros tejidos. Por otro lado, nos gustaría añadir más factores que puedan influir en la tasa de des-diferenciación de las CMC. Finalmente nos gustaría añadir alguna interacción con un medicamento y/o tratamiento que actúe sobre el crecimiento de los tumores, influyendo en la tasa de muerte celular.

## Literatur

- [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 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