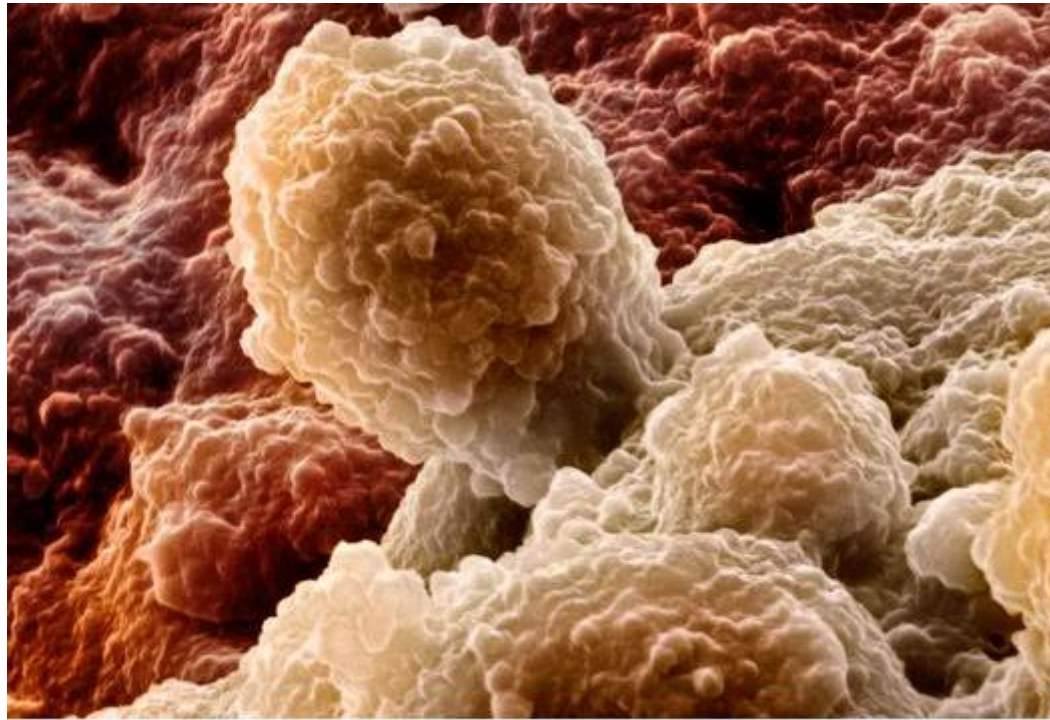


# 2013

Universidad de Alcalá

Ana Álvarez Suárez



## [ MODELIZACIÓN. COMPUTACIÓN Y MATEMÁTICAS CONTRA EL CÁNCER ]

Nunca las matemáticas, la informática y la biología habían estado tan unidas.  
En la actualidad, a través de las matemáticas, se intentan crear modelos de simulación computables de procesos biológicos.

## Índice

|   |                                 |    |
|---|---------------------------------|----|
| ● | Introducción: -----             | 3  |
| ● | Modelos poblacionales: -----    | 6  |
|   | Unipoblacionales -----          | 6  |
|   | Bipoblacionales -----           | 8  |
| ● | La matemática del cáncer: ----- | 13 |
|   | Modelo Kuznetsov -----          | 14 |
|   | Modelo Kirschner-Panetta -----  | 16 |
|   | Otros -----                     | 17 |
| ● | Bibliografía -----              | 19 |

## Introducción

### ¿Qué es un modelo matemático?

Un **modelo matemático** es un tipo de modelo científico que emplea términos matemáticos para expresar hechos, variables, parámetros, entidades y relaciones entre éstos con el objetivo de estudiar comportamientos de sistemas complejos ante situaciones difíciles de observar en la realidad.

Toda modelización supone una mera imitación de la realidad, lleva consigo una cierta “idealización” o simplificación de los problemas reales.

La modelización matemática es el arte de traducir problemas a un destino más aplicable a partir de funciones matemáticas tratables cuyo análisis numérico y teórico proporciona una visión, respuestas y orientaciones útiles para la aplicación de origen.

*La modelización matemática:*

- es indispensable en numerosas aplicaciones
- puede resultar exitosa en futuros problemas
- da precisión y orientación para la solución del enunciado
- prepara para un mejor enfoque y diseño de un sistema
- está permitida gracias a la eficiencia actual de las capacidades computacionales modernas

Sin duda, una enorme ventaja es la cantidad de tiempo ahorrada a la hora de simular escenarios en lugar de tener que recrearlos en el laboratorio y, con ello, exponer predicciones sobre el mundo real. La modelización supone una comprensión completa y profunda del sistema que se está modelando. Aportando, a su vez, un desglose preciso del problema creando, simultáneamente una vía para la mejora del diseño.

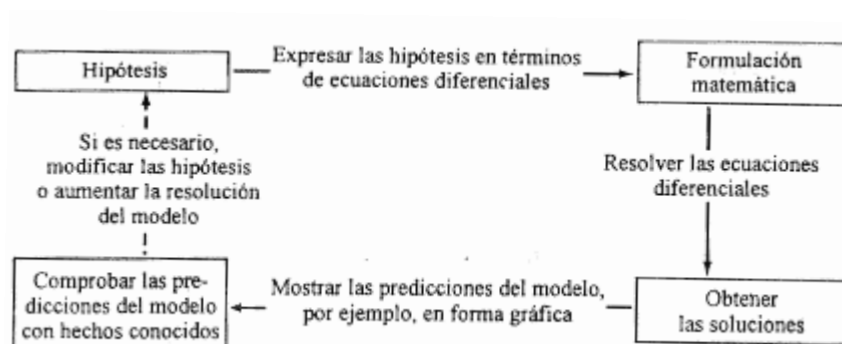
En definitiva, la modelización de fenómenos es esencial para todas las ramas de la ciencia en cuanto a la vertiente más práctica se refiere ofreciendo, asimismo, una formulación muy pura (al menos, libre de errores humanos).

[-----]

Intentemos aclarar el concepto a través de su desarrollo. Sus fases más importantes, paralelas a las conocidas fases del método científico clásico, son:

1. **Identificación:** formular en palabras del problema, clarificar las preguntas que se intenta resolver, documentar datos e investigar los mecanismos base del problema. Elegir el tipo de modelo a construir y la precisión necesaria.
2. **Suposiciones:** analizar el problema para decidir qué factores son importantes y cuáles no para realizar una serie de idealizaciones al respecto.

3. **Construcción:** traducir al lenguaje matemático el problema y las suposiciones para obtener un conjunto de ecuaciones con las variables o factores identificados anteriormente.
4. **Análisis:** solucionar el problema, resolver las ecuaciones, es decir, expresar las variables dependientes en términos de las independientes, o, si el sistema no es analítico, realizar una aproximación computada con métodos numéricos. Aquí se fijan también datos iniciales y parámetros, que pueden ser obtenidos por dato, hipótesis o solucionando el problema inverso.
5. **Interpretación:** comparar la solución matemática con la realidad y con lo esperado. Si carece de sentido, recomenzar el proceso.
6. **Validación:** comprobar numéricamente con datos conocidos. Existen muchos criterios que miden la precisión: Criterio Bayesiano de Información (*BIS*), el criterio de eficiencia
7. de Nash-Sucktliffe, el porcentaje de pronósticos acertados...
8. **Implementación:** usar el modelo para obtener predicciones, obtener su rango de validez.



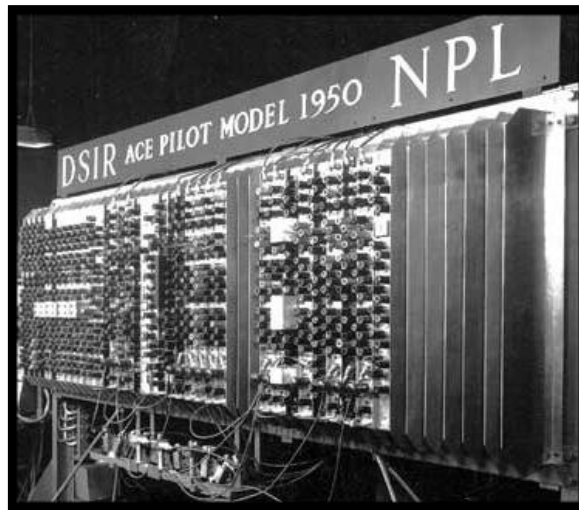
[-----]

Podemos distinguir entre modelos **heurísticos** (basados en explicaciones sobre los mecanismos inherentes al fenómeno) y modelos **empíricos** (observación directa o experimental), **deterministas** (no hay incertidumbre, datos completamente conocidos) y **estocásticos** (sólo se conocen probabilidades). En cuanto a su forma, bien pueden ser sistemas dinámicos, modelos estadísticos, conceptuales, lógicos o de ecuaciones diferenciales... Nos centraremos en estos últimos. Recordar que una ecuación diferencial es aquella en la que intervienen las derivadas de la función solución.

[-----]

La **historia** de la modelización matemática es casi tan antigua como la historia del ser humano, se puede decir que comienza con la geometría Euclídea en la Antigua Grecia y continúa un desarrollo constante centrado en la Física (pues esta ciencia está basada en modelos, newtoniano, cuántico, relativista...) y las Matemáticas, a las que se les une la Economía a finales del XIX hasta el “boom” que suponen el perfeccionamiento de los métodos numéricos tras el fin de la segunda guerra mundial y la introducción de las computadoras en ese gran momento de avance científico que fue la Guerra Fría.

El siglo XXI es el siglo de la modelización matemática aplicada a la Biología y a la Medicina, y precisamente ése es el tema de este trabajo. Los primeros modelos biológicos fueron los que intentaban simular el crecimiento de poblaciones.



*El primer ordenador de Londres. NPL photographs © Crown Copyright 1950.*

## Modelos de población

### Unipoblacionales

Se llama población a un conjunto de organismos de la misma especie viviendo en un espacio particular en el mismo lapso de tiempo. Los primeros modelos, los más sencillos, se centraban en una única especie y despreciaban su interacción con otras, cosa no tan impensable en ciertos microorganismos.

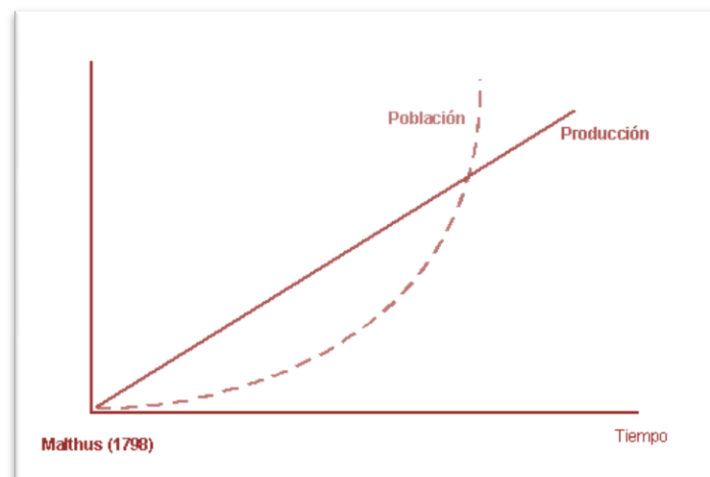
Aunque una población sea una variable claramente discreta, para grandes poblaciones se puede considerar un crecimiento continuo e incluso diferencial lo que hace que pueda verse reflejada en una ecuación diferencial. Llamaremos  $P$  al número de individuos existentes de una especie determinada en un determinado tiempo  $t$ .

[-----]

### Modelo malthusiano

Primer modelo poblacional, fue nombrado en honor al archiconocido Thomas Malthus, clérigo que en su *Ensayo sobre el principio de la población* (1798) defendió que la población crecía en progresión geométrica mientras que el alimento lo hacía aritméticamente, dando lugar a ideas tan horribles como la siguiente:

*“Cuando se averiguó que el gas oxígeno o el aire vital puro, no curaba la tisis, como se creyera en un principio, si no que más bien agravaba los síntomas de la enfermedad, ensayose un aire dotado de distintas propiedades. Propongo pues aplicar a la cura de la pobreza igual procedimiento filosófico. Supuesto es de toda evidencia que, aumentando el número de obreros, no hacemos más que agravar los síntomas de esta funesta enfermedad, yo desearía que se ensayase ahora el disminuir su número” Thomas Malthus*



Su ecuación diferencial, que parte de una tasa de crecimiento constante  $k$ , es, con su simple solución analítica:

$$\frac{dP}{dt}(t) = kP(t) \Rightarrow \ln P = kt + C \Rightarrow P(t) = e^{kt+C} = Ae^{kt}, \text{ siendo } A = E^C$$

$$P(0) = A \Rightarrow \boxed{P(t) = P_0 e^{kt}}$$

Donde  $P_0$  es la población inicial.

Al estudiarla se comprobó que no se ajustaba a la realidad. Ninguna población puede crecer indefinidamente a una tasa constante. Cuando llega a ser demasiado numerosa, aparecen restricciones del medio: limitaciones de espacio, de recursos, etc..., que harán disminuir la tasa de crecimiento o, incluso, que la harán negativa provocando que disminuya. Por tanto, se supuso un *máximo de población* que puede soportar un medio, lo cual llevó al siguiente modelo.

[-----]

### La ecuación logística de Verhulst

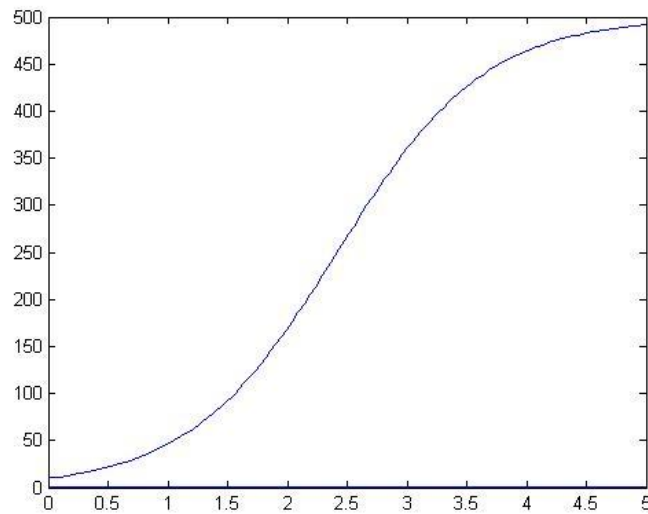
Publicada por Pierre François Verhulst en 1838, es también llamada "ecuación Verhulst-Pearl" por su redescubrimiento en 1920. Para pequeños valores, el crecimiento logístico se asemeja mucho al exponencial. Sin embargo, adopta forma sigmoidea ya que a partir de un punto el crecimiento disminuye, ya que parte de una tasa de reproducción proporcional ( $r$ ) no sólo a la población existente sino también a los recursos disponibles.

$$\frac{dP}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{K}\right)$$

Tiene por solución general una función logística, la muy conocida función en forma de S que es también modelo de propagación de enfermedades o difusión de "rumores":

$$P(t) = \frac{KP_0 e^{rt}}{K + P_0(e^{rt} - 1)}$$

Como hemos dicho,  $K$  es la capacidad de soporte del ambiente, su población máxima. Es fácil ver que:  $\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = K$ . El resto de parámetros y condiciones se corresponden con lo anteriormente mencionado.



Función logística, pintada con Matlab.

Por supuesto, es también un modelo altamente idealizado. No tiene en cuenta muchas cosas, la difusión espacial de la especie, los individuos tienen diferentes edades, la proporción de sexos... Pero, por supuesto, lo más importante es que no tiene en cuenta variables exógenas que afecten al número de habitantes, y con eso nos referimos a las relaciones intraespecie. Relaciones como el parasitismo, la simbiosis, el comensalismo, la competencia o la predación.

### Bipoblacionales

El más conocido y representativo de éstos es el modelo de Volterra – Lotka (1925, 1926).

#### Modelo Volterra – Lotka

En el modelo Volterra - Lotka simplificado se exponen dos tipos de especies diferentes pero relacionadas por la selección natural: una especie “presa” y otra “predadora” comparten un mismo ecosistema.

Las premisas de partida son las siguientes:

- La especie presa se desenvuelve en un medio sin escasez de alimento y la especie presa no tiene otro predador adicional al declarado en el modelo.
- La especie predadora únicamente consume la especie presa declarada en el modelo y ninguna otra, incluida la propia especie.
- El modelo parte de la hipótesis de trabajo de ser un sistema cerrado.



Si nos preguntamos qué es lo que ocurre en el ecosistema, no tenemos más que apelar a las ecuaciones que el modelo Volterra – Lotka interpreta.

$$\frac{dx}{dt} = x(\alpha - \beta y)$$

$$\frac{dy}{dt} = -y(\gamma - \delta x)$$

Donde  $x$  es el número presas,  $y$  es el número de predadores, las derivadas representan su crecimiento con el tiempo y los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  representan la tasa de crecimiento de las presas, la tasa de eliminación de las presas por parte de los predadores; la tasa de eliminación natural de los predadores, y la tasa de crecimiento de los predadores como resultado del consumo de presas, respectivamente.

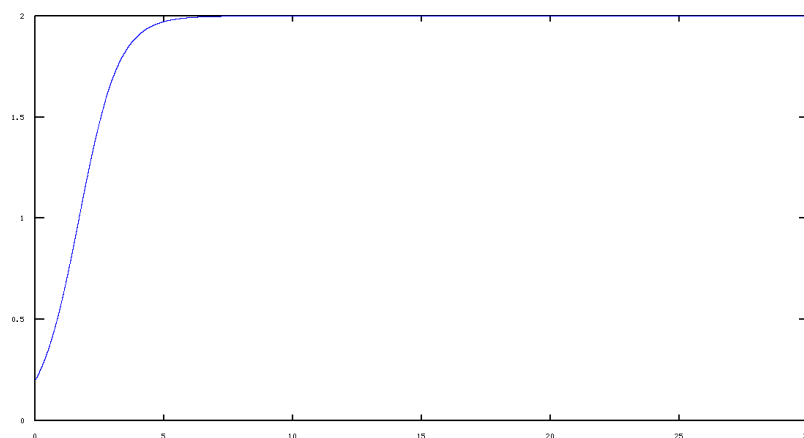
Naturalmente, la velocidad con la que varía la población de presas debe depender de la condición inicial del número de presas en el tiempo  $y$ , obviamente, debe reducirse cuando interaccione con los predadores. Combinando ambos efectos, la velocidad de variación de la población de presas será (el primer término es el crecimiento normal y el segundo las muertes por interacción y naturales):

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy$$

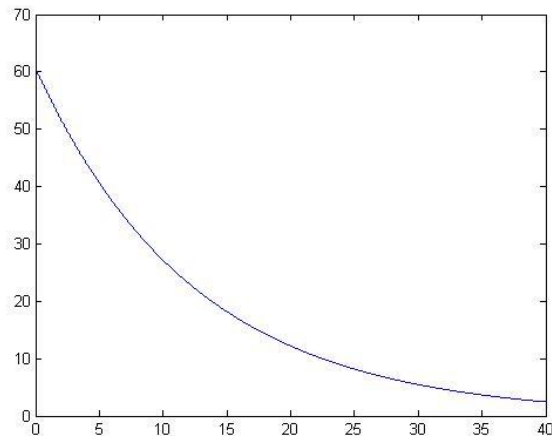
El razonamiento es análogo para los predadores:

$$\frac{dy}{dt} = \delta xy - \gamma y$$

Si se diese una situación en la cual no existiesen predadores naturales ( $\beta = 0$ ), las presas deberían crecer exponencialmente sin trabas, suponiendo un ecosistema con límite de saturación:



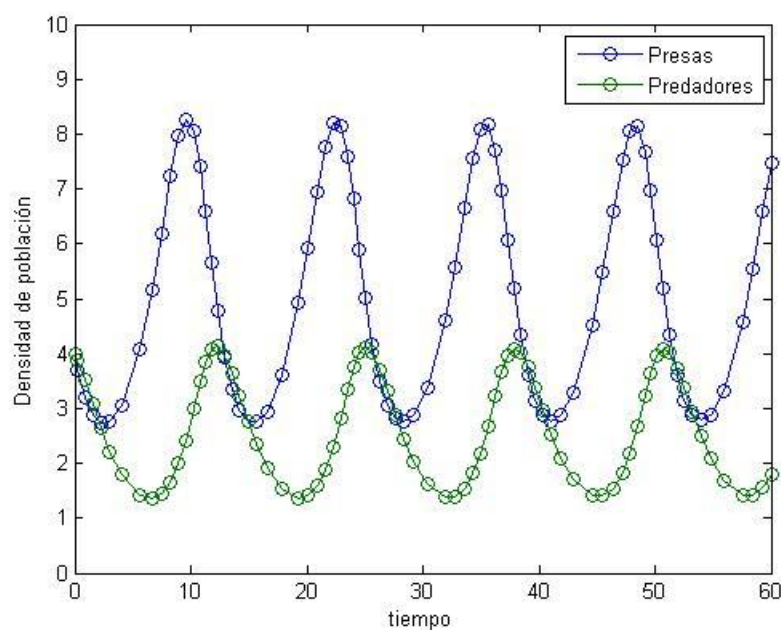
Por otra parte, en ausencia de presas ( $\delta = 0$ ), la población de predadores decae de forma exponencial.



No obstante, si los parámetros de interacción  $\beta$  y  $\delta$  son distintos a cero (además de las tasas de natalidad y mortalidad), es entonces cuando nos encontramos con un sistema de dos ecuaciones acopladas donde la variación de uno de los componentes del sistema afecta al segundo y a la evolución del primero.

Es esa simplificación la que ha nublado la perspectiva cualitativa del modelo y la que llevó a Volterra a descubrir algunas propiedades dignas de mención:

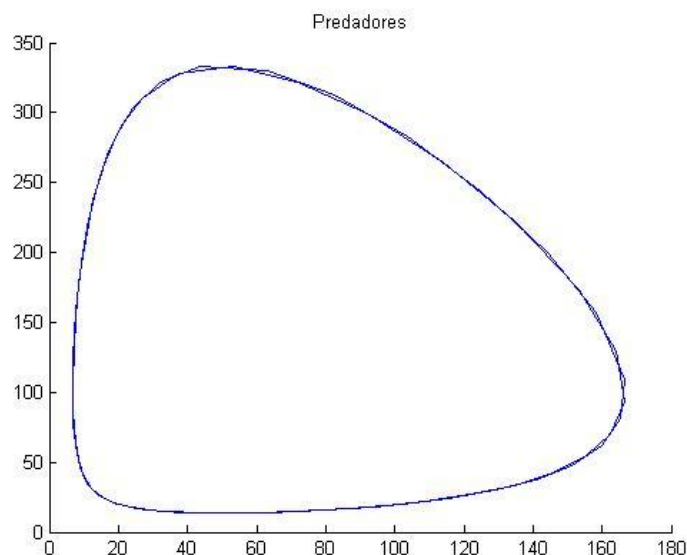
La primera se denomina “**Ley de Periodicidad**” de que explica que la evolución poblacional de ambas especies es periódica, en efecto:



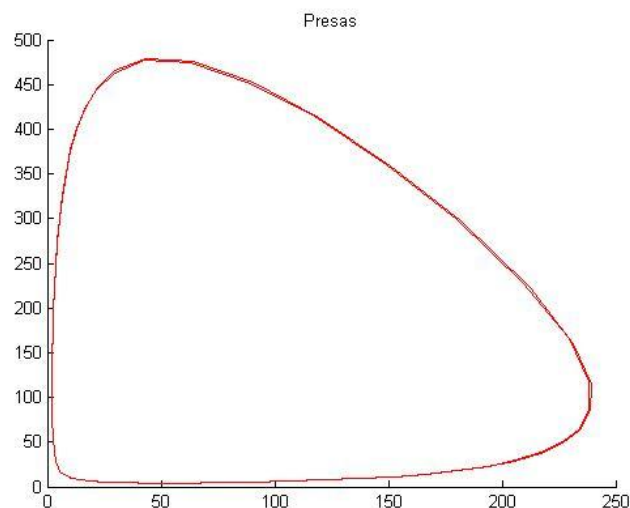
La segunda es la “**Ley de Conservación de los Promedios**”. Según ésta ley los promedios de los tamaños poblacionales de las especies son independientes de su tamaño inicial  $y$ , calculados en un periodo son  $\alpha/\beta$  y  $\gamma/\delta$ . Chocante.

La más extraña es la “**Ley de Perturbación de los Promedios**” más conocida como el “**Principio de Volterra**” que expone que si ambas especies son reducidas a una razón proporcional a su tamaño, el promedio de las presas aumenta mientras que el de los predadores disminuye.

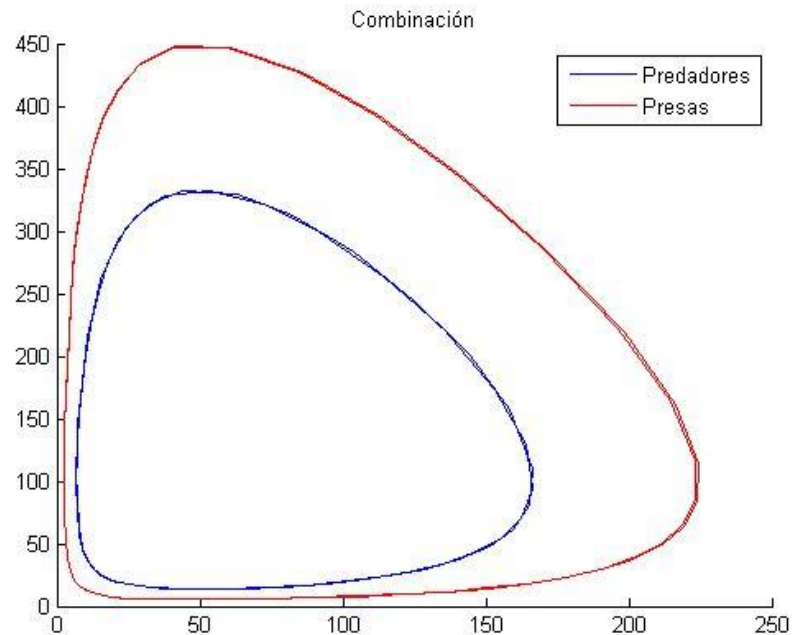
Con el fin de verificar la primera ley, resulta clarividente representar la solución de las ecuaciones del modelo en forma paramétrica en su espacio de fases. Se obtiene la superposición de dos funciones oscilatorias que podemos graficar. En efecto, si observamos el ciclo poblacional de las presas en función del de los predadores comprobaremos un patrón gráfico típico en el comportamiento de muchos sistemas. Tenemos puntos críticos centros.



Idénticamente, en función del ciclo poblacional de las presas:



La combinación de ambos da lugar a:



La vertiente más realista del modelo se lograría imponiendo límites a la capacidad del número de presas del ecosistema, o también incorporando competencia de primer orden (predadores de la misma presa) o incorporando otras especies predadoras de segundo orden (predadores de predadores).

Las gráficas utilizadas en este y el siguiente modelo han sido realizadas en Matlab expresamente para este trabajo, por métodos numéricos (Runge Kutta de orden 4), ya que el sistema es analíticamente irresoluble. En general, casi cualquier modelo matemático más complejo que este será no analítico y por tanto requerirá de métodos numéricos para su resolución. Es ahí donde entra la Computación como parte indispensable de la modelización.

Este modelo es la base que se utiliza para tratar de modelar el cáncer, por la relación entre las células cancerígenas y el sistema inmune.

## La matemática del cáncer

Un 13% de las muertes de hoy día tienen como causa el cáncer. Una de cada tres personas ha sufrido, sufre o sufrirá algún tipo de cáncer.

El cáncer se define como el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo. No se conoce del todo bien, pero parece ocurrir cuando las células se dividen demasiado rápido, e, incluso, puede ocurrir cuando las células olvidan cómo morir.

A decir verdad, el cáncer no discrimina a la hora de escoger tejido sobre el que aparecer. Sin embargo, no tiende a manifestarse sin motivo ¿cuáles suelen ser los desencadenantes? Es sabido que ciertos compuestos químicos como el benceno pueden ponernos en serio peligro, actitudes tan desgraciadamente extendidas como el alcoholismo o la drogadicción son muy perjudiciales, tóxicos medioambientales, radiación, desequilibrios nutricionales e, inevitablemente, problemas genéticos. Y, pese a tantos estudios, la razón ulterior sigue escondida.

Existen muchísimos tipos de cáncer, y eso es por su facilidad de exhibirse en cualquier tejido. No obstante, hay uno que destaca sobre todos ellos en cuanto a la causa más común de muerte: el pulmonar.

Cáncer de colon, de garganta, de laringe, de mama, de próstata, endometrial, esofágico, gástrico pulmonar de células no pequeñas, testicular, tiroideo, hepatocelular, pancreático,... la lista parece interminable. Los más comunes son el de próstata, pulmonar, de colon y de mama.

Es muy imaginable que los síntomas pueden ser muy variados en función del cáncer: escalofríos, fatiga, fiebre, inapetencia, pérdida de peso, tos, diarrea. Pero también los hay asintomáticos, al menos hasta que la enfermedad alcanza un estadio avanzado.

Los médicos aconsejan hacerse exámenes con cierta periodicidad: biopsias, radiografías o TAC's, y pueden resultar cruciales a la hora de detectar el cáncer. La determinación del tamaño y de la localización establecerá la delicadeza de la operación, sin embargo, la variable definitiva es el estadio.

El estadio indica la evolución del cáncer (incluyendo su metástasis). Habitualmente se opta por la extirpación, pero en ocasiones es inviable y hay que decidirse por la radioterapia o quimioterapia. Las fases o estadios del cáncer son:

*I. Inicio.* Tumor de menos de 2 cm de diámetro y bien ubicado dentro de un tejido u órgano específico.

*II.* Mayor de 2 cm y ya aparece en zonas epiteliales o externas al tejido u órgano original.

III. Invade algunos ganglios cercanos. Ya se considera detección tardía.

IV. *Metástasis*. El cáncer ya se extendió a otros ganglios y está presente en varios órganos y tejidos lejos de su lugar de origen.

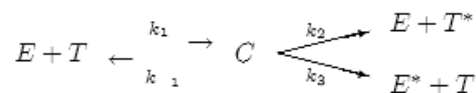
La genética juega un papel fundamental y es ella la que decide el futuro de la enfermedad si ésta llegase a producirse.

Existen multitud de modelos matemáticos relacionados con el cáncer y su crecimiento, con diferentes complejidades y centrados. Primero vamos a exponer el modelo Kuznetsov (1994) como ejemplo sencillo de los modelos de cáncer.

### Modelo Kuznetsov

El modelo propuesto por Kuznetsov y Taylor describe la respuesta de las células inmunes efectoras (E) al crecimiento de las células tumorales (T). Lo más importante del modelo es que tiene en cuenta las interacciones de inactivación T-E y penetración E-T. Es claro su parecido con el modelo presa-predador de Volterra.

Partiendo de la siguiente reacción, su cinética cognoscible y suposiciones tales como que los cambios en el crecimiento de las células inactivas (C) son despreciables, se llega a un conjunto de ecuaciones.



La forma adimensional simplificada del modelo es:

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x$$

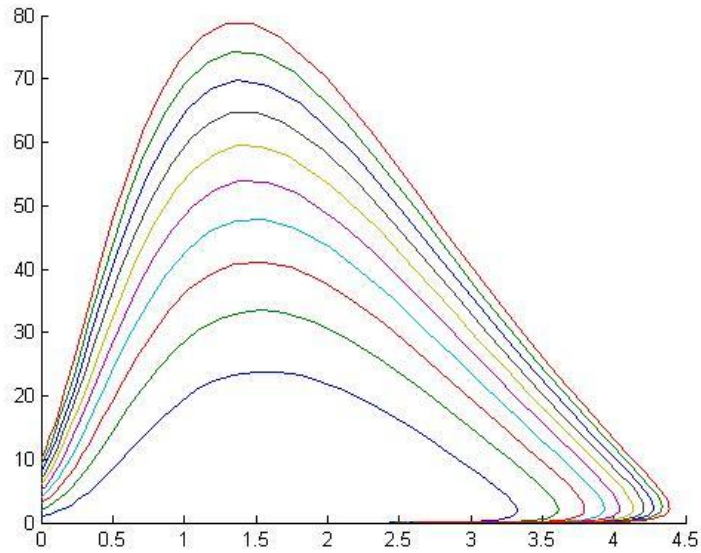
$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy$$

Donde x son las células inmunes e y las tumorales. Los términos y parámetros son equivalentes a Volterra, salvo por el crecimiento logístico  $\delta x$  y añadido para perfeccionar y algunos parámetros derivados de la cinética química mencionada, estilo Michaelis-Menten.

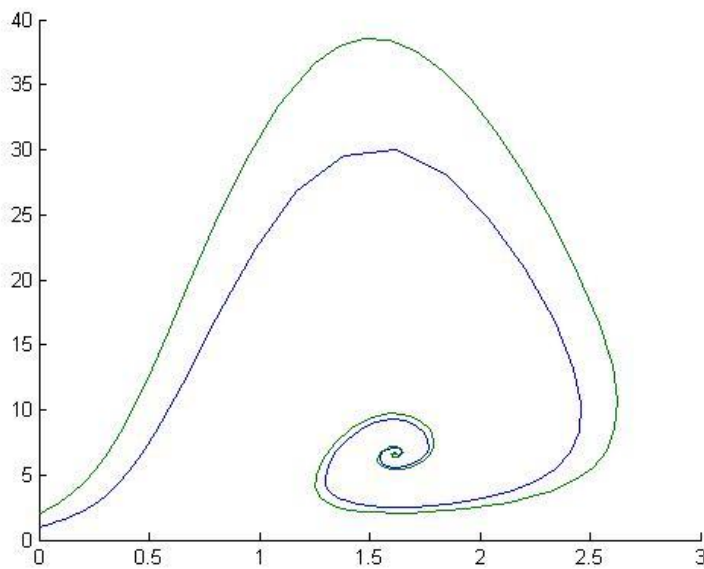
Este modelo quería describir dos fases del tumor: el tumor durmiente (una fase en la que el número de células tumorales no cambia) y el mecanismo de escabullida (durante la fase anterior, si el nivel inicial de células inmunes es demasiado alto tiende a decrecer por la constancia del otro y produce por tanto la proliferación del tumor)

Si representamos una variable contra la otra obtenemos un tipo de diagrama muy útil para el estudio de la estabilidad, diagramas de fase.

En este caso, hay una recuperación total, las células tumorales vuelven a ser cero.



Mientras que éste es un claro ejemplo de tumor durmiente, con un punto de equilibrio de forma espiral.



**Modelo Kirschner-Panetta**

Es una de las muchas ampliaciones del simple modelo anterior, nacida en 1998. Añade una tercera variable, las citoquinas (un conjunto de proteínas que regulan interacciones de las células del sistema inmune), para estudiar la influencia que puede tener un tratamiento que las incluya.

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T}$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C$$

Aquí,  $C$  es la concentración de citoquinas,  $E$  la de células inmunes y  $T$  la de células tumorosas.

El primer término de la primera ecuación es debido a que el tumor estimula la creación de células inmunes. La  $c$  minúscula es la antigenicidad del tumor. El segundo, es la muerte natural. El tercero, proliferación por citoquinas.

La segunda ecuación tiene por términos el crecimiento logístico del tumor y la limpieza producida por las células inmunes.

La tercera: la citoquina la producen las células inmunes (esos términos que aparecen son también por el modelo cinético de Michaelis-Menten), desactivaciones naturales.

Llega incluso a presentar comportamiento caótico.

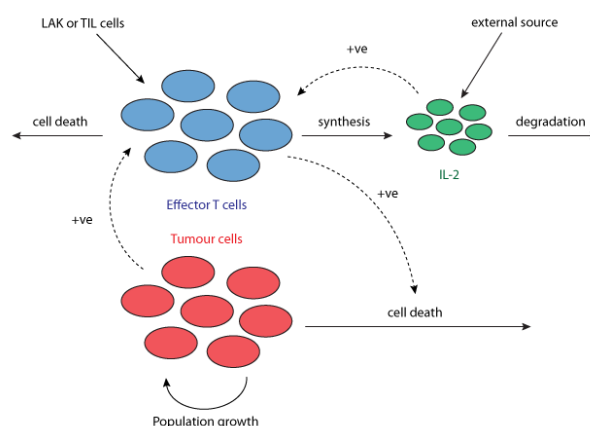


Imagen descriptiva. IL-2 es C. Models.cellml.org

Kirschner-Panetta introdujo varios conceptos, como **ACI**, inmunoterapia celular adoptiva (introducen células inmunes, linfocitos, junto con grandes cantidades de citoquinas), esto se ve en los términos  $s_1$  y  $s_2$  que modelan dichos añadidos artificiales.



Una de las ampliaciones más conocidas de este modelo incluye siRNA y lo convierte en una aplicación de terapia génica.

#### Otros.

La **terapia génica** es mucho más difícil de modelar ya que necesita de términos probabilísticos y convierte el modelo en uno estocástico.

Hoy día, el modelado matemático del cáncer está en auge y es portada continuamente de revistas científicas. Matemáticos como P. Macklin han conseguido grandes avances en el tratamiento del cáncer de mama, Durrett estudia los niveles de HPV en el cáncer de útero, Mark Chaplain en Dundee busca modelos que predigan la evolución de un tumor según su forma y tamaño...

El modelo de la dos-mutación de Knudson explica la incidencia del cáncer, su crecimiento y diferenciación en el tejido sano. Este modelo es una particularización del modelo estocástico de Moolgavkar y Venzon al considerar que la muerte celular es posible en cualquiera de las fases de la misma, al igual que su diferenciación.

El modelo supone que a una edad  $t$  hay  $X(t)$  células madre, cada una de las cuales sujeta a una posible mutación a cualquier tipo de célula en una cantidad  $M(0)(t)$ . Las células intermedias se dividen en una cantidad  $G(1)(t)$  y a un ratio  $D(1)(t)$ , mueren o se diferencian. Finalmente, cierta cantidad  $M(1)(t)$  serán células malignas.

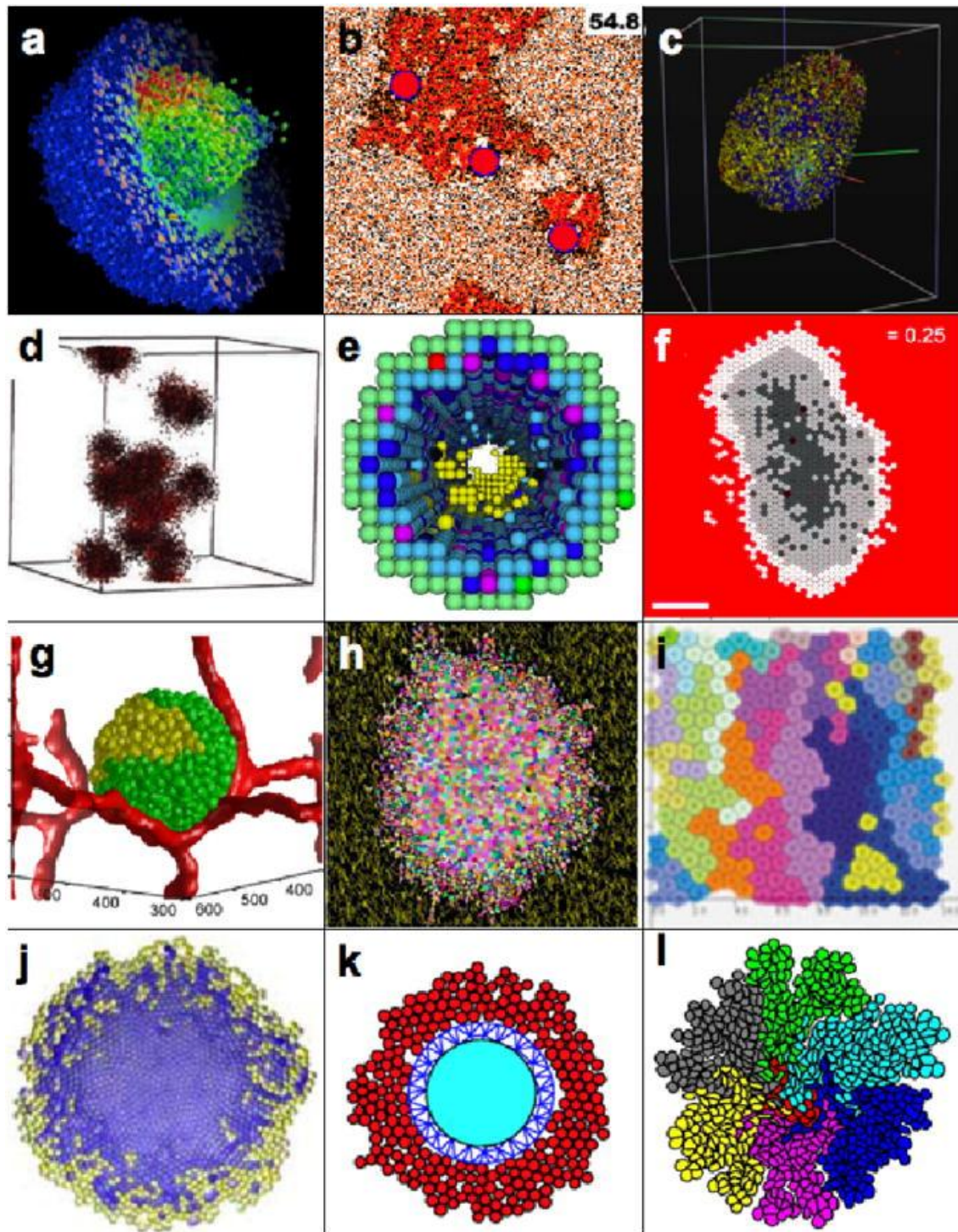
Un biólogo del Virginia Tech, John Tyson, dijo: *"So we do what any good engineer would do. We create a mathematical model of the components and their interactions, and let the computer work out the details."* No hay mejor descripción.

Otro buen ejemplo de la utilidad de los modelos es la iniciativa CancerMath.net, que da a los médicos idea de la mortalidad y evolución de un tumor a partir de los datos que este introduzca.

En realidad no hace falta irse muy lejos para encontrarnos con ejemplos, en España, el polémico físico Dr. Antonio Bru basó en un modelo suyo la creación del medicamento G-CSF, aunque ha recibido fuertes críticas por él y por haberle dado uso no legal.

En la siguiente página hay una recopilación de imágenes de modelos en 3 dimensiones de crecimiento de un tumor.

En definitiva, modelos cada vez más perfectos dan y darán lugar a una investigación cada vez mejor, más rápida y con menos riesgos para los humanos.



De [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/)

- a)** Tumor 3D, Birkhauser-Verlag. **b)** Invasión en conductos de la próstata **c)** Tumor 3D, Springer. **d)** Metástasis, Nature Publishing Group. **e)** 3D modelo de carcinoma in situ Elsevier. **f)** 2D tumor, BioMed Central, the Open Access Publisher. **g)** 3D , modelo de Potts. **h)** 2D modelo de Potts. **i)** 2D colorrectal con triangulación Voroloi. **j)** 2D tumor. **k)** 2D modelo híbrido **l)** 2D tumor multiclonar simulado con fluidos.

## Bibliografía

<http://campus.usal.es/~mpg/Personales/PersonalMAGL/Docencia/TeoriaTema3MM.pdf>

<http://www.mathcancer.org/files/tutorials/summerschool2010/Lecture2.pdf>

<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/02/130221141121.htm>

<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/02/100221110340.htm>

<http://www.elmundo.es/suplementos/salud/2005/620//1117836007.html>

<http://www.umpa.ens-lyon.fr/~atsygvin/Tsygvintsev.pdf>

<http://dlibra.bu.uz.zgora.pl/Content/2772/12galach.pdf>