



Perspectives on mathematical modelling for Alzheimer's disease

Bartolomé Ortiz Viso

bortiz@correo.ugr.es

@bortizmath

Dinámica celular y tumoral
Máster en Física y Matemáticas

17 Enero, 2018



Índice

Introducción

Mecanismos biológicos implicados

Propuestas de modelado

- Patogénesis

- Incorporación de comportamiento priónico

- Comportamiento priónico +Difusión+Transporte

- Comportamiento global

Conclusiones y futuro trabajo



Introducción

La enfermedad de Alzheimer (DA, por sus siglas en inglés), es una **enfermedad neurodegenerativa**.

Se caracteriza en su forma típica por una pérdida de la memoria inmediata y de otras capacidades mentales en representación directa de la muerte de las células nerviosas con la consiguiente atrofia cerebral.

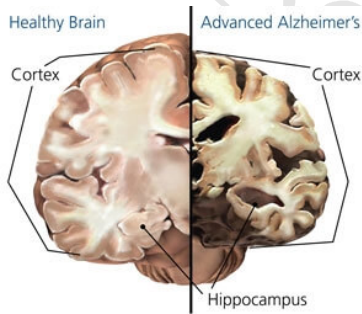


Figura: Representación del deterioro cerebral



Mecanismos biológicos implicados

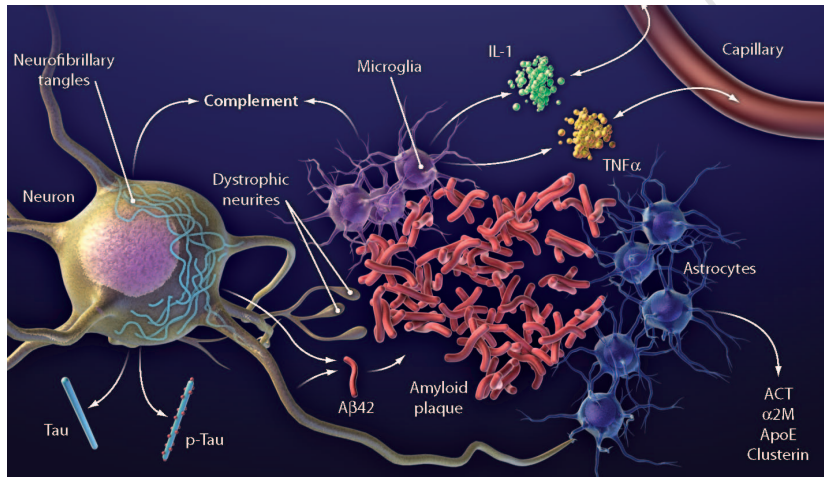
A tener en cuenta

Aún no se conocen las causas exactas de la enfermedad, aunque se investigan varias hipótesis. El conocimiento actual, y los modelos, se basan en los marcadores patológicos que se sabe están implicados.

Principales variables/componentes de los estudios

- 1 Poblaciones neuronales
- 2 Péptidos de Beta-Amiloide (C. priónico:A, Sin él:B)
- 3 Microglia
- 4 Astroglia
- 5 Proteínas *PPA* y *PrP^C*
- 6 Escala temporal (microscópica: A, macroscópica: B)

Mecanismo biológicos implicados



Resultados teóricos: 1º Modelo. 1,2B,3,4,6B

Puri, Ishwar K and Li, Liwu

Mathematical modeling for the pathogenesis of Alzheimer's disease

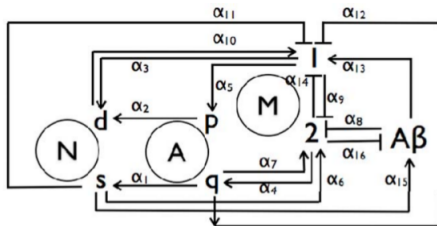


Figura: Representación esquemática del mecanismo

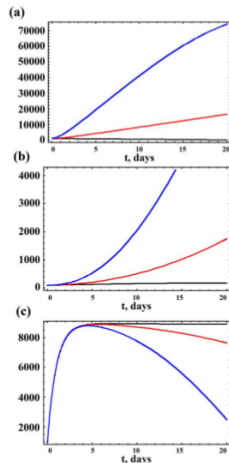


Resultados teóricos: 1º Modelo. 1,2B,3,4,6B

$$\left\{ \begin{array}{l} dN_s/dt = \alpha_1 A_q - \alpha_2 A_p - \alpha_3 M_1 \\ dN_s/dt = -dN_d/dt \\ dA_q/dt = \alpha_4 M_2 - \alpha_5 M_1 \\ -dA_q/dt = dA_p/dt \\ dM_2/dt = (\alpha_6 + \alpha_{11})N_s - \alpha_{10}N_d - (\alpha_7 + \alpha_{12})A_q - \alpha_9 M_1 \\ + \alpha_{14}M_2 - (\alpha_8 + \alpha_{13})A\beta \\ dM_1/dt = -dM_2/dt \\ dA\beta/dt = \alpha_{15}N_s - \alpha_{16}M \end{array} \right. \quad (1)$$

Resultados teóricos: 1º Modelo. 1,2B,3,4,6B

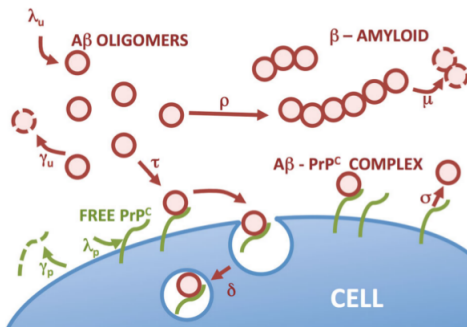
- 1 Estudio de la sensibilidad de parámetros
- 2 Destacar el recorrido
 $M_2 \mapsto A\beta$
- 3 ¿Eficacia de los tratamientos si removemos $A\beta$?
- 4 Valores de $M_1, N_d, A\beta$ en la gráfica \rightarrow



Resultados teóricos: 2º Modelo. 1,2A,5,6A

Helal, Mohamed and Hingant, Erwan and Pujo-Menjouet, Laurent and Webb, Glenn F.

Alzheimer's disease: analysis of a mathematical model incorporating the role of prions



Resultados teóricos: 2º Modelo. 1,2A,5,6A

- ① $f :=$ Densidad de placa β -amiloide
- ② $u(t) \geq 0$ Concentración de $A\beta$ oligómeros
- ③ $p(t) \geq 0$ Concentración de PrP^c
- ④ $p(t) \geq 0$ Concentración de complejos $A\beta - x - PrP^c$

$$\begin{cases} \partial_t f(t, x) + u(t) \partial_x [\rho(x) f(t, x)] = \mu(x) f(x, t) \\ du/dt = \lambda_u - \gamma_u - \tau u p + \sigma b - nN(u) - \frac{1}{3} u \int_{x_0}^{\infty} p(x) f(x, t) dx \\ dp/dt = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \\ db/dt = \tau u p - (\sigma + \delta) b \end{cases} \quad (2)$$

Resultados teóricos: 2º Modelo. 1,2A,5,6A

- 1 La formación de polimeros es compleja e intervienen muchos procesos.
- 2 No todo conjunto $A\beta$ es estable
- 3 Diferentes tipos y constantes de polimerizacion
- 4 El resultado teórico expone una estabilidad ¿Es representativo?

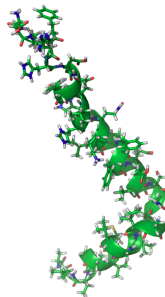


Figura: Molecula de *Amiloide β*



Resultados teóricos: 3º Modelo. 1,2A,5,6AB

Bertsch, Michiel and Franchi, Bruno and Marcello, Norina and Tesi, Maria Carla and Tosin, Andrea

Alzheimer's disease: a mathematical model for onset and progression

2 escalas temporales: Una para la difusión:

$$\partial_t u_m = d_m \nabla^2 u_m + \left[\frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m} u_j u_{m-j} - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j \right]$$

otra para el progreso de la enfermedad:

$$\partial_t f + \partial_a(f\nu[f]) = J[f]$$



Resultados teóricos: 3º Modelo. 1,2A,5,6AB

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t f + \partial_a(f\nu[f]) = J[f] \\ \epsilon \partial_t u_1 = d_1 \nabla^2 u_1 + [u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j] + F[f] - \sigma_1 u_1 \\ \epsilon \partial_t u_m = d_m \nabla^2 u_m + [\frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m} u_j u_{m-j} - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j] \\ \epsilon \partial_t u_N = +\frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N} a_{j,k} u_j u_k \end{array} \right. \quad (3)$$

Resultados numéricos: 3º Modelo. 1,2A,5,6AB

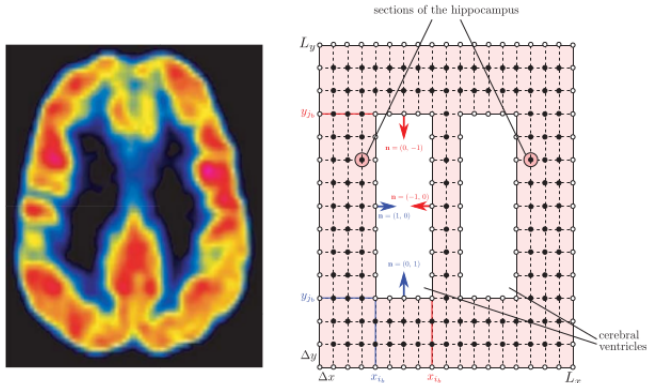


Figura: Esquema de simulación numérica

Resultados numéricos: 3º Modelo. 1,2A,5,6AB

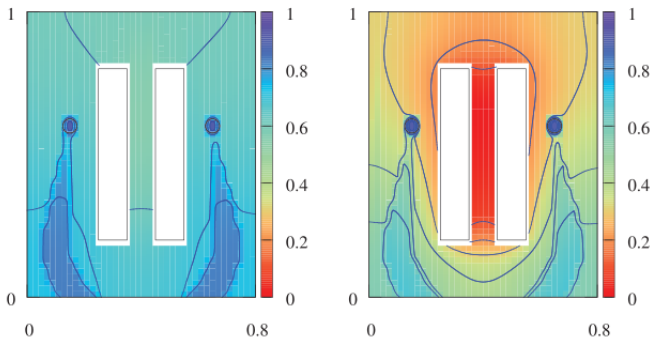


Figura: Expansión de malfuncionamiento neuronal



Resultados numéricos: 3º Modelo. 1,2A,5,6AB

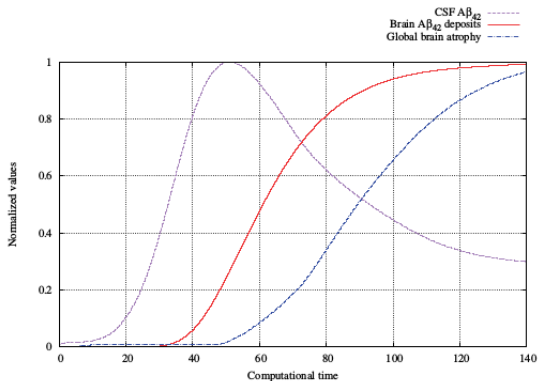


Figura: Evolución de los biomarcadores



Resultados teóricos: 4º Modelo. 1,2A,3,4,5,6B

Hao, Wenrui and Friedman, Avner

Mathematical model on Alzheimer's disease

Pretende presentar un modelo amplio y completo para la identificación de posibles vías para mitigar la enfermedad. Tratamiento analítico se hace inviable debido a la cantidad de ecuaciones que se presentan.

Resultados teóricos: 4º Modelo. 1,2A,3,4,5,6B



Figura: Evolución del sistema biológico

Resultados teóricos: 4º Modelo. 1,2A,3,4,5,6B

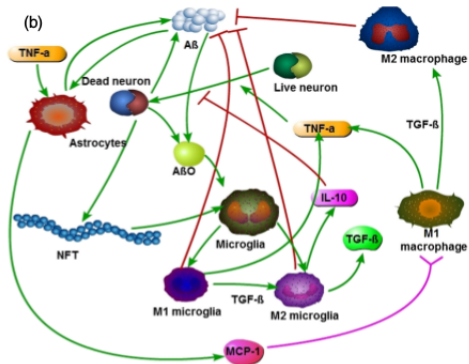


Figura: Evolución del sistema biológico

Resultados teóricos: 4º Modelo. 1,2A,3,4,5,6B

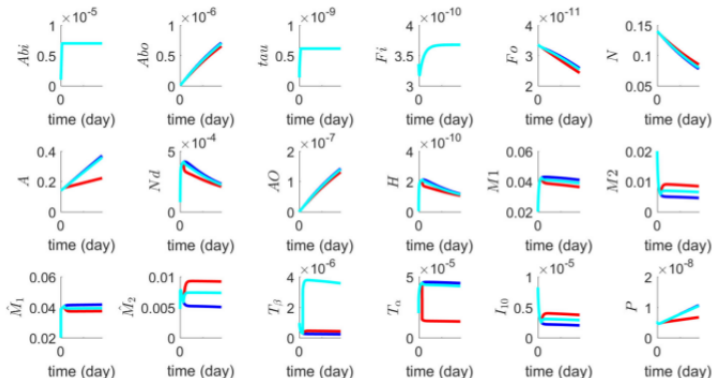


Figura: Evolución del sistema con tratamiento o sin el

Resultados teóricos: 4º Modelo. 1,2A,3,4,5,6B

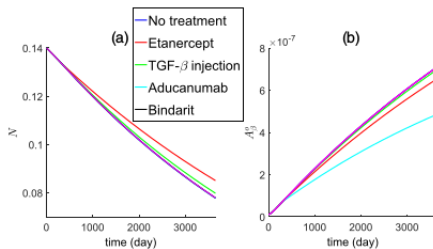


Figura: Evolucion de la enfermedad con distintos tratamientos

Resultados teóricos: 4º Modelo. 1,2A,3,4,5,6B

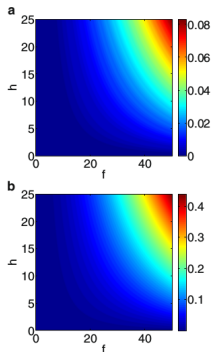


Figura: Efectividad del tratamiento con la simulación



Conclusiones y futuro trabajo

- Problema de gran complejidad
- Fuente de nuevas matemáticas
- Desarrollo de simulaciones
- Importancia de complementar desarrollo teórico y numérico
- Importancia de la interdisciplinariedad

