

# Perspectives on mathematical modelling for Alzheimer's disease

Bartolomé Ortiz Viso

*Master en Física y Matemáticas  
Universidad de Granada*

17/01/2018

---

## Abstract

This work is a brief revision and study about some research articles related to Alzheimer's disease (AD) published in last years. My aim is to present its mains results, some technical highlights related to the mathematical way of modelling the disease, and comment about its implications and future research. Although this work is merely a revision it could be useful as a source of interesting models in cell dynamics and at a biomolecular size dynamics due to the complexity of AD.

*Keywords:* Alzheimer disease, cells dynamics, ordinary differential equations, partial differential equations

---

## 1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que destruye la memoria y las habilidades cognitivas. Es una enfermedad muy común pero altamente destructiva a todos los niveles desde el puramente biológico al social.

5 La EA tiene una gran tendencia a aparecer en personas de edades avanzadas, y las cifras entorno a ella no son nada alentadoras: Si no se encuentra una cura, para 2050, la cantidad de pacientes con Alzheimer en los EE. UU. llegará a 15 millones y el costo de cuidarlos excederá 1 billón anualmente [1] A pesar de lo que conocemos sobre la enfermedad hoy en día y de las investigaciones que se llevan a cabo, los mecanismos

10 detrás del desarrollo de esta enfermedad siguen siendo un misterio. Durante nuestro recorrido matemático se han escogido 4 artículos de referencia que, al estar en distintos periodos temporales modelan de una forma distinta la enfermedad centrándose en los conocimientos que se tenían en la época. Actualmente sabemos que la EA se caracteriza por la presencia de dos tipos de características neuropatológicas: placas extracelulares que

15 consiste en péptidos  $\beta$ -amiloides y marañas neurofibrilares intracelulares de proteínas tau-hiperfosforiladas. Sin embargo actualmente no hay medicamento que pueda curar, detener o incluso ralentizar la progresión de la enfermedad. Esto se debe en gran parte a las conversaciones cruzadas complejas y dinámicas que se producen entre múltiples tipos

11 de febrero de 2018

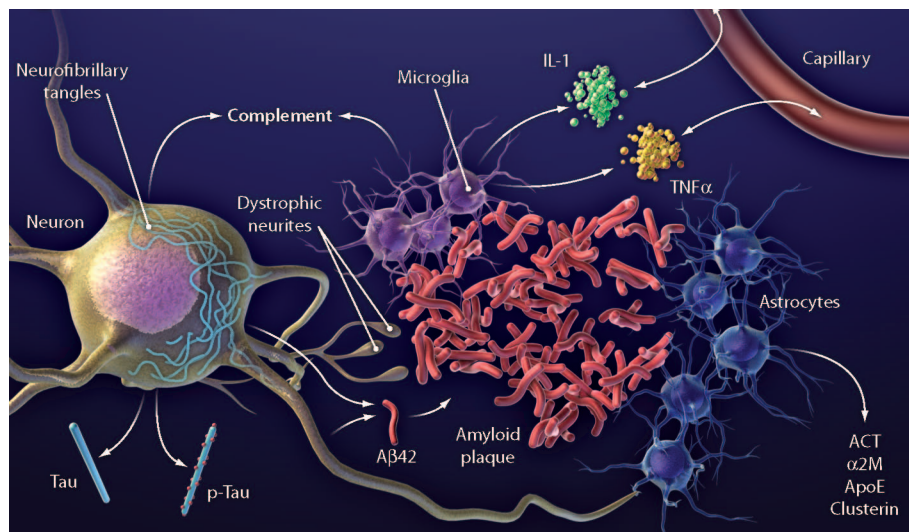


Figura 1: Representación esquemática del mecanismo biológico implicado

de células en todo el proceso de envejecimiento. A lo largo del trabajo presentaremos  
 20 un pequeño esquema biológico global y luego presentaremos los modelos particulares, así  
 como su motivación biológica y matemática particular.

## 2. Esquema biológico global

Con el fin de comprender a grandes rasgos qué sabemos sobre la enfermedad de  
 Alzheimer presentamos un breve esquema 3 sobre lo que sabemos hasta ahora. Aportamos  
 25 el dibujo de [?] para apoyar visualmente los puntos centrales del esquema:

- La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la aparición de placas seniles (o  
 placas amiloides) y ovillos neurofibrilares, y desemboca en una pérdida de neuronas  
 y sinapsis en la corteza cerebral y en ciertas regiones subcorticales.
- Las placas son depósitos densos, insolubles, de la proteína beta-amiloide y de ma-  
 30 terial celular que se localizan fuera y alrededor de las neuronas. Estas continúan  
 creciendo hasta formar fibras entrelazadas dentro de la célula nerviosa, los llamados  
 ovillos.
- Recientemente también se ha incorporado el rol de la proteína tau: su aglomeración  
 en fibras desintegra el sistema de transporte de la neurona. Así como el papel de la  
 35 proteína APP de cuya proteólisis apreciarían los conglomerados iniciales de proteína  
 beta-amiloide

- Aunque no se sabe exactamente el papel que juegan las placas seniles, se sabe que la acumulación de las fibras amiloides es responsable de la perturbación de la homeostasis del ion calcio intracelular, lo que induce la muerte celular programada, llamada apoptosis.
- Varios mecanismos inflamatorios y la intervención de las citoquinas pueden también jugar un papel en la patología de la enfermedad de Alzheimer. La inflamación es el marcador general de daño en los tejidos en cualquier enfermedad y puede ser secundario al daño producido por el alzhéimer, o bien, la expresión de una respuesta inmunológica, algo que recogen muchos modelos a través de las poblaciones de la microglia (sistema inmune, macrófagos inmunes innatos residentes dentro de los tejidos del cerebro) y la astroglia.

*Código representativo.* Como comentabamos en la introducción, durante el trabajo se exponen varios artículos. Durante el estudio del mismo se ha diseñado un pequeño código, que se aporta a continuación y en el encabezado de los modelos, para discernir rápidamente las características que involucran en el desarrollo de ese modelo en particular:

1. Poblaciones neuronales
2. Péptidos de Beta-Amiloide (Comportamiento priónico:A, Sin él:B)
3. Microglia
4. Astroglia
5. Proteínas *PPA* y *PrPC*
6. Escala temporal (única: A, combinación de varias: B)

Pasamos ya a tratar los modelos uno a uno, por orden cronológico.

### 3. 1º Modelo: Patogénesis (1,2B,3,4,6B)

Se trata del modelo que proponen *Puri, Ishwar K, Li, Liwu* en su artículo **Mathematical modeling for the pathogenesis of Alzheimer's disease**[2]. En este caso tratamos con un modelo que pretende abordar la enfermedad desde el punto de vista patogénico describiendo como se relacionan los gr,es grupos de células involucrado en la EA: Microglia (M1 y M2), Astroglia (Aq y Ap), Beta-Amiloide ( $A\beta$ ) y la población de Neuronas ( $N_s, N_d$ ).

#### 3.1. Hipótesis de modelado

Partimos de las sugerencias presenciadas en estudios sobre como la microglia puede jugar un papel importante durante el inicio y la progresión de la enfermedad. Microglia es capaz de expresar carácter proinflamatorio y reactivos especie de oxígeno cuando se activa por señales inflamatorias cuando aumenta el  $A\beta$ . En cerebros sanos, junto con

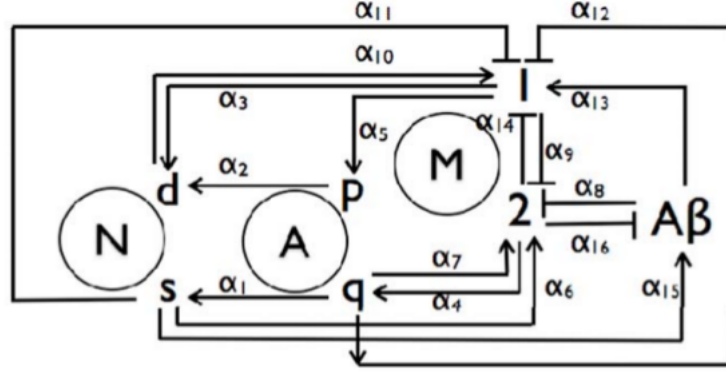


Figura 2: Representación esquemática del mecanismo

quiescentes astroglia  $A_q$ , la microglía en reposo puede adoptar un estado antiinflamatorio  $M_2$  y a su vez fomentar la supervivencia neuronal  $N_s$  y prevenir proliferación de astroglia proliferante  $A_p$ . Si aparecen esas señales como el  $A\beta$  la microglía puede adoptar un estado proinflamatorio  $M_1$ , lo que lleva a la proliferación de  $A_p$  y la muerte neuronal  $N_s$ . Restos neuronales,  $A\beta$  y / o la  $A_p$  a su vez puede exacerbar aún más la inflamación de la microglía. El esquema final de las interacciones se puede ver en la figura 4

### 3.2. Modelo final

Para modelar las interacciones se utiliza una ley de acción de masas clásica quedando el siguiente resultado:

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

### 3.3. Puntos a destacar

Aunque el modelado mediante ley de acción de masas es consecuente, realmente no tenemos idea alguna sobre los parámetros del sistema. Es por ello que el estudio se centra

en calcular unas cotas de la estabilidad numérica frente a variaciones de los parámetros y las condiciones iniciales.

Constituye un interesante avance en su época y aun con las carencias que presenta el estudio es capaz de señalar la importancia de la microglia en el desarrollo de la enfermedad y a puntar al beta-amiloide como un posible target para el desarrollo de terapias.

Sin embargo, como decimos, muchos aspectos que hoy sabemos se dejan en el proceso de abstracción. Entre ellos cabe destacar el comportamiento del beta-amiloide. Al ser señalado como principal target para las terapias, empiezan a desarrollarse artículos que estudian su comportamiento, como el siguiente de nuestra lista.

#### 90 4. 2º Modelo: Comportamiento del $A\beta$ (1,2A,5,6A)

Se trata del modelo que proponen *Helal, Mohamed, Hingant, Erwan, Pujo-Menjouet, Laurent, Webb, Glenn F.* en su artículo **Alzheimer's disease: analysis of a mathematical model incorporating the role of prions** [3]. En este caso tratamos con un modelo que pretende abordar el mecanismo por el cual se generan las acumulaciones de beta-amiloide.

##### 4.1. Hipótesis de modelado

El modelo estudia la relación entre cuatro especies diferentes. Primero, la concentración de oligómeros de  $A\beta$  que consiste en agregados de unos pocos péptidos  $A\beta$ ; segundo, la concentración de la Proteína PrP<sup>C</sup>; tercero, la concentración del complejo formado a partir de un oligómero de  $A\beta$  unión a una proteína PrP<sup>C</sup>. Estas cantidades son solubles y su concentración se describirá en términos de ecuaciones diferenciales ordinarias. En cuarto lugar, tenemos las placas  $A\beta$  descritas por una densidad de acuerdo con su tamaño  $x$ . Este enfoque es estándar en el modelado de fenómenos de proliferación de priones. Señalamos que el tamaño  $x$  es una variable abstracta que podría ser el volumen del agregado. Aquí, sin embargo, se ven los agregados como fibrillas que se alargan en una dimensión. La variable de tamaño  $x$  por lo tanto pertenece al intervalo  $(x_0, +\infty)$ , donde  $x_0 \geq 0$  representa un tamaño crítico por debajo del cual las placas no pueden formarse. Tenemos por tanto  $\forall t \geq 0$ :

- $f(t, x) \geq 0$ : la densidad de las placas  $A\beta$  de tamaño  $x$  en el tiempo  $t$ ,
- 110 ■  $u(t) \geq 0$ : la concentración de oligómeros solubles de  $A\beta$  (oligómeros ilimitados) en tiempo  $t$ ,
- $p(t) \geq 0$ : la concentración de proteínas priónicas celulares PrP<sup>C</sup> en el momento  $t$ ,
- $b(t) \geq 0$ : la concentración del complejo  $A\beta$ - $x$ -PrP<sup>C</sup> (oligómeros acotados) en el tiempo  $t$ .

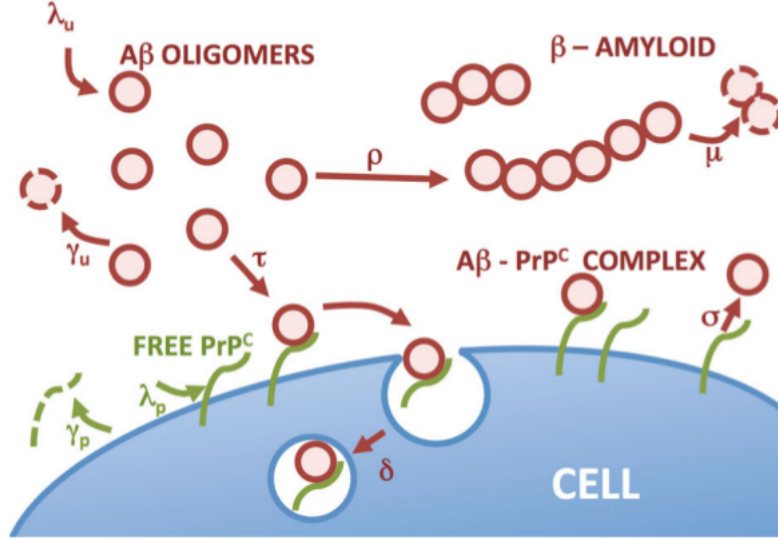


Figura 3: Representacion esquemática del mecanismo

115 Tengamos en cuenta que las placas de  $A\beta$  se forman a partir de la agrupación de  
oligómeros de  $A\beta$ . La velocidad de aglomeración depende de la concentración de oligóme-  
ros solubles y la estructura del amiloide está vinculada a su tamaño. Suponemos, de  
hecho, que la masa de un oligómero está dada por un parámetro "suficientemente pe-  
queño"  $\epsilon > 0$ . Por lo tanto, el número de oligómeros en una placa de masa  $x > 0$  es  $x/\epsilon$   
120 que justifica nuestra suposición de que el tamaño de las placas es un continuo. Además,  
los amiloides tienen un tamaño crítico  $x_0 = \epsilon n > 0$ . El esquema de las interacciones se  
puede ver en la figura 3

#### 4.2. Modelo final

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

125 Destacamos la ecuación de evolución del primer término (donde  $\rho(x)$  es la tasa de con-  
versión de oligómeros en placa) y la integral en la segunda ecuación, que representa el  
total de oligómeros que se unen formando polímeros.

### 4.3. Puntos a destacar

El estudio del artículo se centra en estudiar el buen planteamiento del problema y algunos resultados de su comportamiento. EN primer lugar hay que destacar que debemos  
130 escoger un  $\rho$  para comenzar el estudio de nuestro modelo. En el artículo se toman dos posibles respuestas: no depende del tamaño de la placa o que dependa exponencialmente de esta. El primer caso es biológicamente poco realista pero más tratable analíticamente, el segundo conlleva un trabajo más pesado, aunque tiene mayor sentido biológico. Dentro del trabajo destacamos algunos detalles que nos parecen de interés:

- 135 1. La formación de polímeros es compleja e intervienen muchos procesos.
2. No todo conjunto  $A\beta$  es estable, sería necesaria la intervención de ecuaciones más precisas que describan de una manera más representativa este proceso.
3. El resultado teórico en el primer caso expone una estabilidad ¿Es representativo?  
Se podría argumentar que dados los pasos abstractivos que nos ha llevado a él, no  
140 posee una fuerza predictiva relevante.

Con esta idea en mente, presentamos el tercer modelo.

## 5. 3º Modelo: Comportamiento prionico + difusión + Transporte (1,2A,5,6AB)

Se trata del modelo que proponen *Bertsch, Michiel, Franchi, Bruno, Marcello, Norina, Tesi, Maria Carla, Tosin, Andrea* en su artículo **Alzheimer's disease: a  
145 mathematical model for onset, progression** [4]. En este caso tratamos con un modelo que pretende abordar el mecanismo por el cual se generan las acumulaciones de beta-amiloide y como se transmiten de neurona a neurona, junto mucha de la información disponible. El artículo además presenta gran cantidad de simulaciones numéricas, sin embargo en 2017 sus autores prueban el buen planteamiento del sistema.

### 150 5.1. Hipótesis de modelado

El modelo presenta el comportamiento de las agregaciones de  $A\beta$  mediante la ecuación de difusión y le añade un término que hemos visto en clase: ecuaciones de aglomeración de Smoluchowski. Estas poblaciones vendrán determinadas por la longitud del polímero, e identificadas por  $u_k$  con  $k$  la longitud. Por otra parte el malfuncionamiento de la neurona  
155 viene determinado por el parámetro  $a$  que puede variar en un rango de 0 a 1. Esto nos vale para definir una variable  $f(t, x, a)$  que representa la cantidad de neuronas próximas a  $x$  que en tiempo  $t$  tienen un grado de malfuncionamiento  $a$ . De  $f$  saldrá además un término que indica como las neuronas dañadas producen  $A\beta$  oligómeros y la propia fuente de estos fallos vendrá determinada por un término que depende de una función de probabilidad,  
160 donde se engloba fallos genéticos que produzcan malfuncionamiento o saltos aleatorios de manera que la enfermedad se extiende. Con ello tenemos dos grupos de variables ( $f$  y  $u_k$ )

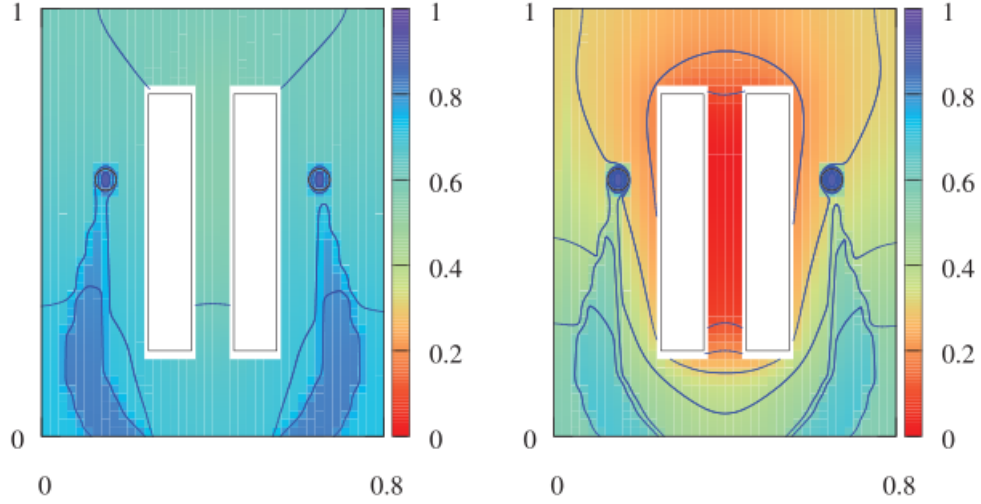


Figura 4: Expansión de malfuncionamiento neuronal en T=52 según la cantidad de  $A\beta$ . A la izquierda se puede observar como una cantidad mayor, provoca unos efectos devastadores (el degradado de colores representa la variable a)

que pueden funcionar a tiempos distintos, por lo que se añade una escala temporal en el modelo final.

### 5.2. Modelo final

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

### 165 5.3. Puntos a destacar

Es interesante como este modelo puede utilizarse para estudiar comportamientos en discretizaciones similares al cerebro, como se puede ver en la figura4 También es interesante como se pueden estudiar en estos modelos la posible eficacia de medicamentos cuyo target es conocido, gracias a su orientacion en comprender la evolucion no solo de las sustancias si no de los biomarcadores. Se puede observar por ejemplo en la figura5 Con esta idea saltamos al ultimo modelo, objetivo: crear un sistema complejo que nos permita probar la eficacia teórica que pudieran tener los marcadores.



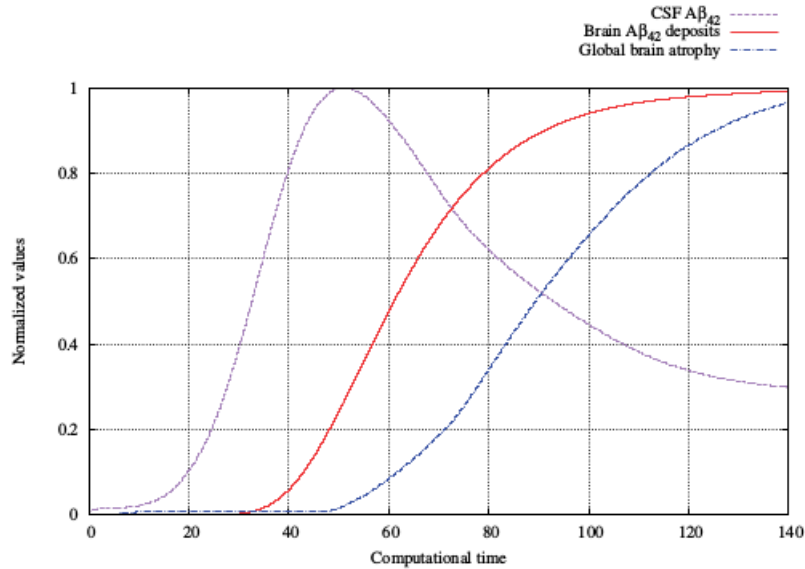


Figura 5: Evolución de los biomarcadores (CSF es el utilizado para medir el  $A\beta$ )

## 6. 4º Modelo: Comportamiento complejo total (1,2A,3,4,5,6B)

Se trata del modelo que proponen Hao, Wenrui, Friedman, Avner en su artículo **Mathematical model on Alzheimer's disease** [1]. En este caso tratamos con un modelo que pretende abordar el mecanismo de la EA desde un punto de vista global considero muchas variables que afectan en el desarrollo de la enfermedad.

### 6.1. Hipótesis de modelado

El modelo presenta una estructura sencilla que involucra el movimiento de grupos celulares a través de la difusión y de la interacción de sustancias a través de la ley de acción de masas. En este modelo, al componerse de 18 ecuaciones diferenciales acopladas, se pasa directamente a su estudio numérico y se compara como disintos medicamentos pueden influir en la enfermedad. A continuación se muestran figuras ilustrativas para tal caso 671089

## Referencias

- [1] W. Hao, A. Friedman, Mathematical model on alzheimer's disease, BMC systems biology 10 (1) (2016) 108.
- [2] I. K. Puri, L. Li, Mathematical modeling for the pathogenesis of alzheimer's disease, PLoS One 5 (12) (2010) e15176.



Figura 6: Evolución del sistema biológico particular asociado a las rutas de APP

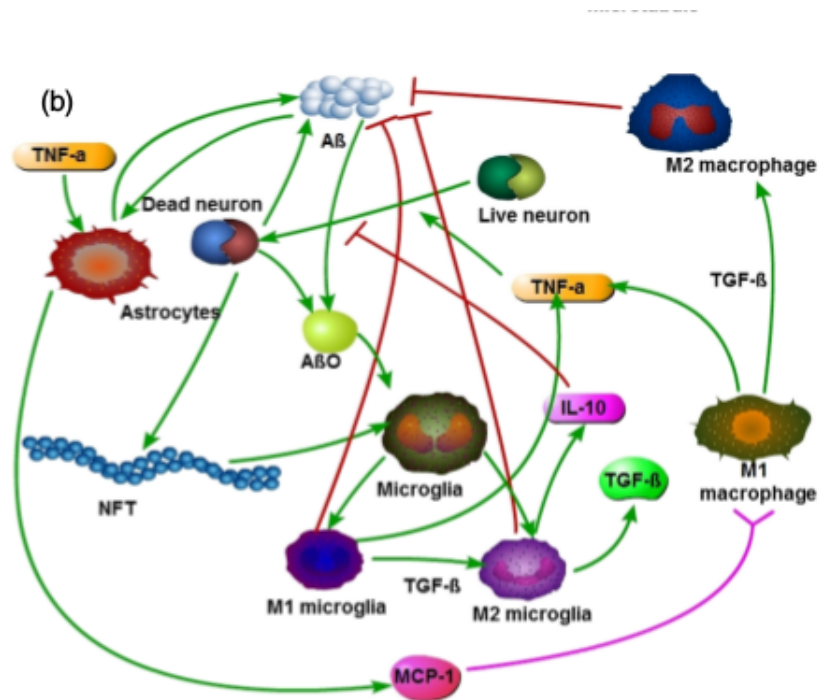


Figura 7: Evolución del sistema biológico en general con todas las poblaciones posibles y las relaciones entre ellas

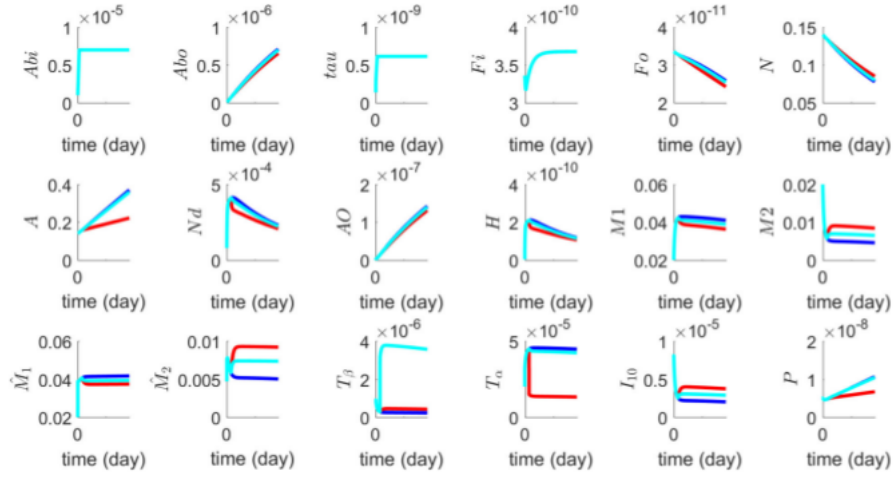


Figura 8: Evolución del sistema con tratamiento (rojo y azul claro) o sin el (azul oscuro)

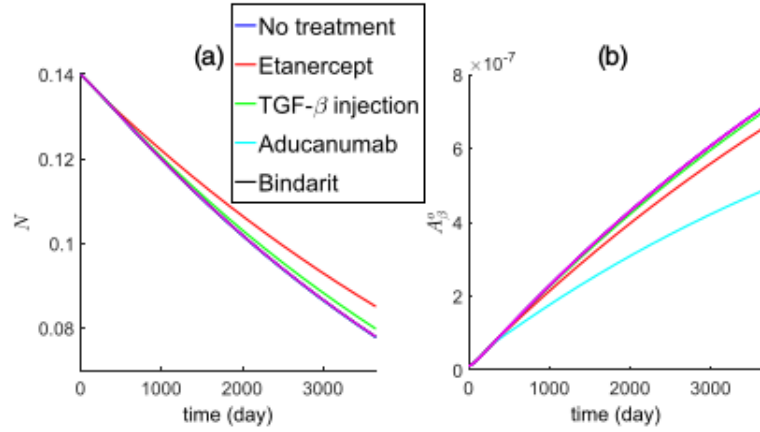


Figura 9: Evolucion de la enfermedad con distintos tratamientos, se puede observar como tratamiento que afectan sobre la tasa de degradacion del  $A\beta$  (rojo y azul claro) afectan positivamente frente a otros o a la ausencia del mismo

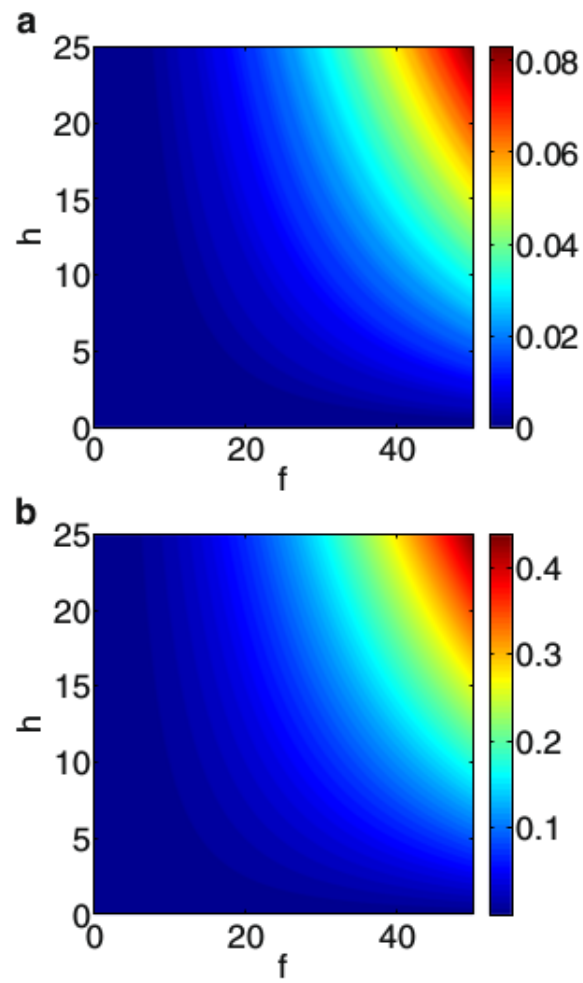


Figura 10: Efectividad del tratamiento con la simulación, este proceso se calcula para hallar una dosis optima de varios tratamientos ( $h$  y  $f$ ) y estudiar de que forma se complementan.

- 190 [3] M. Helal, E. Hingant, L. Pujo-Menjouet, G. F. Webb, Alzheimer's disease: analysis of a mathematical model incorporating the role of prions, *Journal of Mathematical Biology* 69. doi: 10.1007/s00285-013-0732-0.  
URL <http://gen.lib.rus.ec/scimag/index.php?s=10.1007/s00285-013-0732-0>
- 195 [4] M. Bertsch, B. Franchi, N. Marcello, M. C. Tesi, A. Tosin, Alzheimer's disease: a mathematical model for onset and progression, *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA* 34 (2) (2016) 193–214.