

CARACTERIZACIÓN DE LA DINÁMICA DE INTERACCIÓN TUMOR-HOSPEDERO

Rolando Placeres Jiménez. Grupo de Sistemas Dinámicos No Lineales. Universidad de Camagüey. Camagüey. Cuba .rplaceres@em.reduc.edu.cu

*Eloy Ortiz Hernández .Facultad de Medicina. Universidad Médica “Carlos J. Finlay”. Camagüey. Cuba.
eoh@shine.cmw.sld.cu*

Luis Morales Molina .Physikalisches Institut. Universitat Bayreuth. D-95540. Bayreuth. Germany

Luis Quintanar Medina. División Académica de Ciencias Básicas Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México

Guillermo Molero Denes. Dpto de Radioterapia. Hospital Oncológico “Madam Courtí” .Camagüey. Cuba.

Resumen

Se analiza un modelo de interacción tumor-hospedero. La investigación se hace en el espacio de fase utilizando las técnicas cualitativas y la simulación. Se analizan las diferentes etapas de desarrollo del tumor mediante casos particulares del modelo general y se hacen algunas recomendaciones para el tratamiento médico. Mediante el análisis de las bifurcaciones se establece la acción de los diferentes parámetros en el comportamiento del sistema. Finalmente se estudia el modelo general y se simuló la evolución del sistema bajo la acción de la radioterapia.

Abstract

A model of tumour-host interaction is analysed. The investigation is made in the phase space using the qualitative technique and simulation. The different phases of development of tumour are studied as special case of the general model and some recommendations are given for medical treatment. The action of different parameters on the behaviour of the system is established by means of the bifurcation analysis. Finally the general model is studied and the evolution of the system under the action of radiotherapy is simulated.

Introducción

En los últimos años con el desarrollo fundamentalmente de la biología molecular y de otras ramas de la ciencia se han descubierto algunos de los mecanismos de acción de las células cancerosas [1,2], observándose un incremento del número de publicaciones en prestigiosas revistas y libros en el mundo, que se dedican al estudio del cáncer. A partir de la evidencia experimental acumulada durante muchos años, se ha logrado modelar, entre otros, el comportamiento de la población de células cancerosas en su interacción con los tejidos y órganos circundantes, factores que estimulan el crecimiento del tumor o que lo inhiben y formas de tratamiento [1,3,4,7]. Estos han sido expresados en lenguaje matemático, mediante funciones complejas que se han introducido en diferentes modelos dinámicos que permiten explicar en muchos casos el proceso de génesis de la enfermedad y su evolución, permitiendo incluso diseñar nuevos tratamientos más efectivos.

En el presente trabajo se parte de un modelo utilizado por Gatenby en 1995 [3], donde se analiza el sistema dinámico por el método de las isoclinas, examinando el tumor no como una colección aislada de células neoplásicas en transformación, sino como parte de una sociedad dinámica de células en interacción con las sanas, donde estas a pesar de su ventaja numérica y del efecto inhibitorio del hospedero, son reemplazadas. En el mismo se predice la existencia de tres estados del sistema: La fase inicial con poca agresividad del tumor, la de coexistencia en equilibrio del tumor con las células sanas y de alta agresividad del tumor con la consiguiente destrucción del tejido sano.

En nuestro trabajo se hace una caracterización del sistema dinámico, obteniendo los puntos críticos y las soluciones numéricas en el retrato de fases, presentando además un análisis de la estabilidad del sistema [5,6] y algunas de sus implicaciones prácticas.

Modelo

La interacción entre la población de células sanas y malignas se modela por medio del sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a - bx - cxy \\ \frac{dy}{dt} &= d - ey - fxy \end{aligned} \quad (1)$$

donde:

- x Número de células malignas
- y Número de células sanas
- $a(d)$ Tasa de crecimiento de la población de células cancerosas (sanas)
- $b(e)$ Número máximo de células cancerosas (sanas) que puede ocupar un espacio en el tejido y ser admitido por este, sin que exista competencia de poblaciones.
- c Relación entre los factores de crecimiento (c_e), estimuladores del tumor, como el TGF- ζ o η y la inhibición por contacto (c_i): $c = c_e - c_i$
- f Mide la agresividad del tumor en relación al tejido sano.

En el análisis de la estabilidad en la vecindad de los puntos críticos del sistema dinámico (1), solo se considera el primer cuadrante del plano de fases, ya que no tienen sentido un número de células negativos. Consideremos los diferentes casos posibles:

Caso A $f > 0$.

En la fase inicial del tumor (carcinogénesis), cuando resulta pequeño el número de células cancerosas, se puede considerar despreciable en el modelo el término f , de manera que el sistema queda como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a - bx - cxy \\ \frac{dy}{dt} &= d - ey - cxy \end{aligned} \quad (2)$$

En el plano de fases, este tiene cuatro puntos críticos y se distinguen tres regímenes.

Régimen I ($a > 0$ y $d > 0$)

En estas condiciones solo aparecen tres puntos críticos:

P1: $(x, y) = (0, 0)$ nodo inestable P3: $(x, y) = \left(\frac{a}{b}, 0\right)$ silla

P2: $(x, y) = \left(0, \frac{d}{e}\right)$ nodo estable

La figura 1 corresponde a la fase inicial del tumor, es decir el sistema inmunológico es competente y capaz por si solo de eliminar la población maligna. La inhibición por contacto (c_i), juega un importante papel en la regulación del crecimiento de la población neoplásica, de manera que los factores estimuladores del crecimiento del tumor (c_e) no son significativos, aunque están presentes ($c_i > c_e$).

Régimen II ($a > 0$ y $d < 0$)

Además de los puntos críticos anteriores aparece un cuarto punto crítico

P1: $(x, y) = (0, 0)$ nodo inestable P3: $(x, y) = \left(\frac{a}{b}, 0\right)$ silla

P2: $(x, y) = \left(0, \frac{d}{e}\right)$ silla P4: $(x, y) = \left(\frac{ae - cd}{be}, \frac{d}{e}\right)$ nodo estable

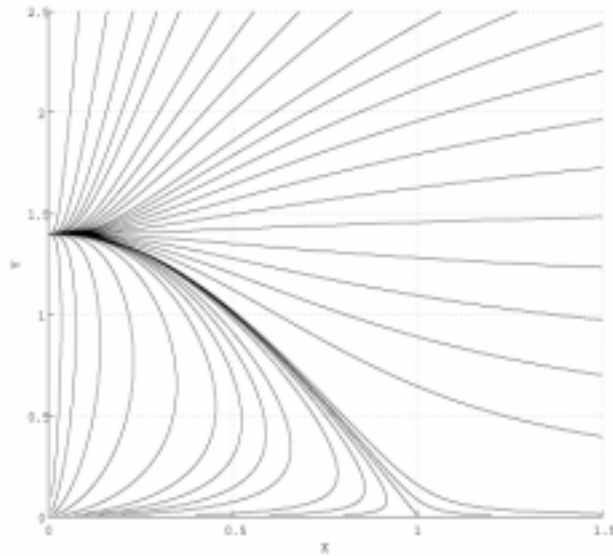


Figura 1.

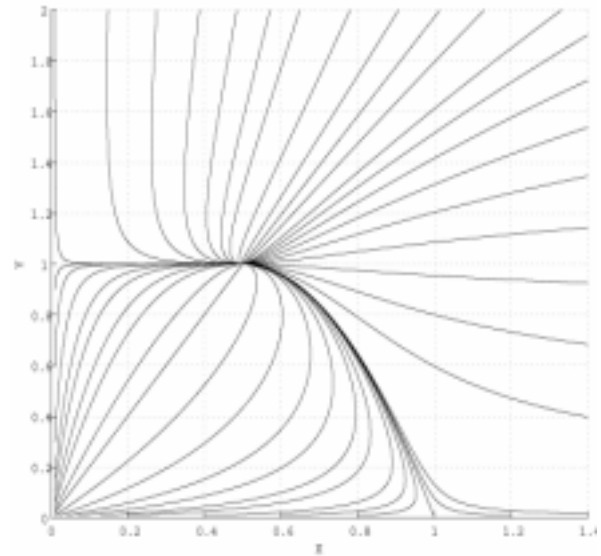


Figura2

La presencia del punto crítico P4. (Figura 2) significa la aparición del tumor, a pesar del predominio de los factores inhibidores del tumor ($c_e > 0$), que si bien se encuentra en equilibrio estable, resulta peligroso para el organismo. Esta es la segunda fase descrita por Gatenby. Aquí puede ocurrir una bifurcación [6] de unión cuando $(a \downarrow | b \downarrow)$, perdiendo la estabilidad del sistema en el punto crítico P2, transformándose en una conexión ensilladura-nodo y desapareciendo el punto P4, lo que significa que han sido potenciados los factores inhibidores del tumor (c_i), de manera que el organismo puede controlar el desarrollo de la formación neoplásica. (Figura 3), algo similar al régimen I.

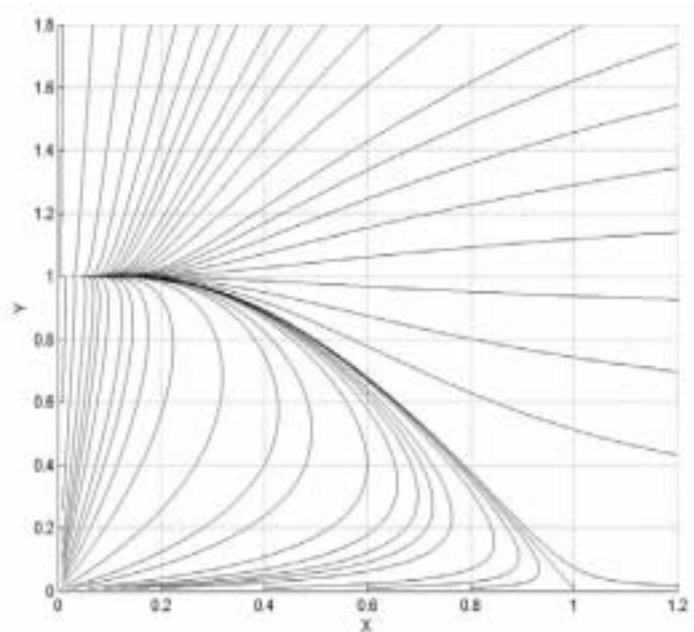


Figura 3

Régimen III ($c \neq 0$)

Aquí se mantienen los cuatro puntos críticos del sistema en el régimen II, así como su estabilidad y estructura en el plano de fases, sin embargo se observa que el punto P4 se ha corrido hacia la derecha (Figura 4), lo que significa que a pesar de que la población neoplásica está controlada y en equilibrio con la población de células sanas, aparece el predominio de los factores estimuladores del crecimiento del tumor (c_e), respecto a los inhibidores (c_i) como son el TGF- ζ y TGF- η , expresados por el término c_e aunque todavía no consideramos la agresividad, expresado por f . Este régimen también se corresponde con la fase dos del modelo de Gatenby, pero resulta ya muy peligroso para el organismo.

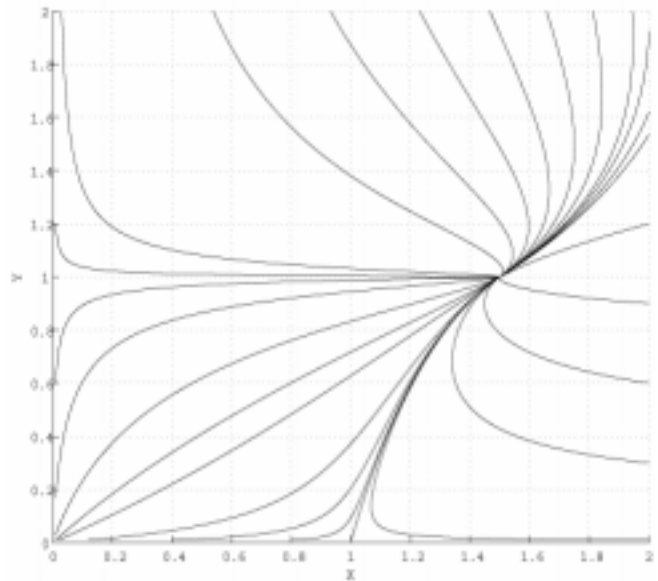


Figura 4

Caso B ($c \neq 0$)

En estas condiciones se hace notar la agresividad del tumor, o sea, $f \neq 0$ y consideramos por tanto que los efectos de los factores estimuladores del tumor, son reflejados con mayor intensidad en los términos b , e y f , por lo que consideraremos despreciable el término (c), que de tenerse en cuenta implicaría una reducción aún más drástica de la población de células cancerosas. De manera que despreciaremos el factor c , quedando el sistema de ecuaciones (1), como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a - bx - bx^2 \\ \frac{dy}{dt} &= d - ey - fxy \end{aligned} \tag{3}$$

Régimen I ($f \neq 0, b \neq 0$)

En el plano de fases (Figura 5) se muestran los cuatro puntos críticos del sistema en estas condiciones

P1: $(x|0, y|0)$ nodo inestable

P2: $(x|\frac{a}{b}, y|0)$ silla

P3: $(x|0, y|\frac{b}{e})$ silla

P4: $(x|\frac{a}{b}, y|\frac{b(d - af)}{b(e - af)})$ nodo estable

$P4 : (x \frac{cd - 4ae}{cf - 4be}, y \frac{af - 4bd}{cf - 4be})$	$i \quad ?$	<p>Si $\{c, f\} \neq 0, \{a, d\} \neq 0$ y $\{a, f\} \neq 0$ es una silla</p> <p>Si $\{c, f\} = 0, \{a, d\} = 0$ y $\{a, f\} = 0$ es un nodo estable</p>
---	-------------	--

Los autovalores no se indican para el punto P4, pues el problema algebraico se hace muy complicado por la cantidad de parámetros, sin embargo la estabilidad de este punto se puede inferir comparando con el sistema de ecuaciones (2), del cual (1) se puede considerar el sistema perturbado.

Esto es confirmado por los retratos de fase de las figuras 7 y 8 correspondientes al los regímenes 2 y 3 del sistema de ecuaciones (1).

Veamos los diferentes regímenes que presenta el sistema:

<u>Régimen I</u>	<u>Condiciones</u>
P1 Nodo inestable	
P2 Nodo estable	$\{c, d\} \neq 0$
P3 Silla	$\{a, f\} \neq 0$

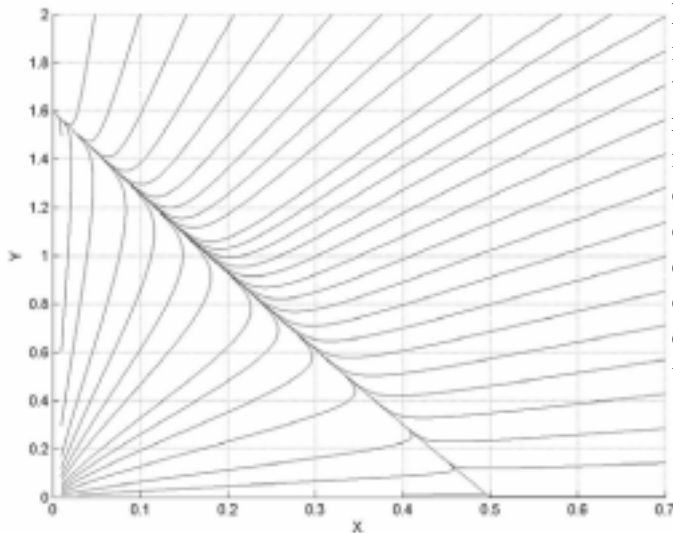


Figura 6

Este régimen corresponde a un sistema inmunológico capaz por si solo de eliminar toda la población cancerosa, análogo al régimen I del caso A. Supóngase que en un momento determinado el tejido sano fue dañado y en mismo espacio aparece un grupo de células cancerosas. Inmediatamente las células malignas comenzarían a decrecer hasta desaparecer y la población de células normales comenzarían a restablecerse hasta alcanzar un valor en el cual el sistema queda en equilibrio.

Régimen II

P1 Nodo inestable

P2 Silla

P3 Silla

P4 Nodo estable

En este régimen (Figura 7), se encuentra formada una población tumoral correspondiente al punto P4, que si bien es peligrosa para el organismo, aún el sistema inmunológico es capaz de controlar, aunque no la elimina por si solo, aquí los factores inhibidores del crecimiento del tumor son mayores que los que estimulan su crecimiento y la agresividad de esta es muy pequeña. Este régimen tiene su análogo en el régimen I del **caso B**.

Condiciones

$$/c \{ f \} b \notin 0$$

$$/c \{ d \} a \notin 0$$

$$/a \{ f \} b \{ d \}$$

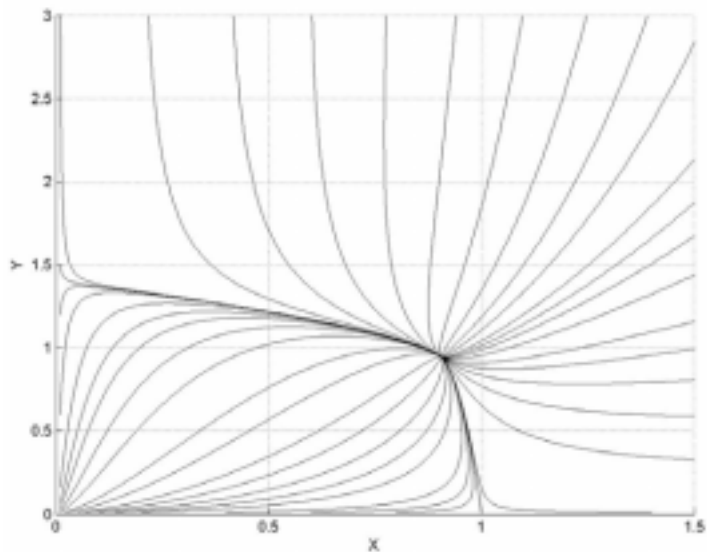


Figura 7

Régimen III

P1 Nodo inestable

P2 Nodo estable

P3 Nodo estable

P4 Silla

Condiciones

$$/c \{ f \} b \notin 0$$

$$/c \{ d \} a \notin 0$$

$$/a \{ f \} b \{ d \}$$

En la figura 8, se muestra el punto 4 como una silla a la cual corresponde una separatriz, que divide el plano de fase en dos regiones: La izquierda corresponde a estados del sistema cuya evolución natural es hacia el decrecimiento de la población de células cancerosas, mientras que la región a la derecha, corresponde a estados que van a evolucionar hacia el crecimiento ilimitado de células cancerosas y la muerte de las células sanas, es por ello que se le nombra a esta separatriz en particular la línea de la vida y la muerte [4]. Este régimen no tiene análogo en los **casos A y B** analizados anteriormente.

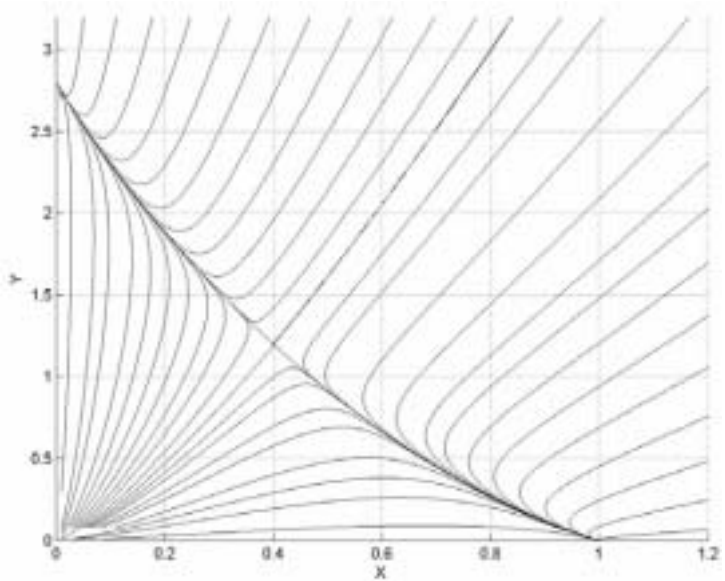


Figura 8

Régimen IV

- P1 Nodo inestable
- P2 Silla
- P3 Nodo estable

Condiciones

$$|c| \{ a \neq 0$$

$$|a| \{ b \neq 0$$

Este régimen corresponde a la etapa de alta agresividad del tumor, donde los factores de crecimiento tumoral juegan un papel principal de manera que el cáncer escapa del control del sistema inmunológico creciendo la población de células cancerosas hasta minimizar (teóricamente cero) la población de células sanas, figura 9. Este régimen también tiene su análogo con el **caso B**, donde se han considerado equilibrados los factores inhibidores y de crecimiento del tumor ($c \neq 0$) y hay una alta agresividad del tumor.

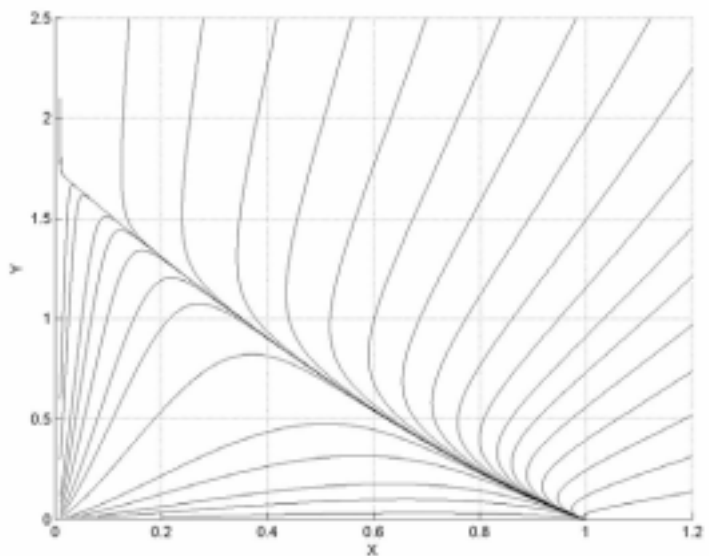


Figura 9

Efecto de la radiación

En el modelo representado por el sistema de ecuaciones (1), se incluye un término que significa la firma de terapia, representado en este caso por una función tipo delta de Dirac, multiplicada por la forma de dosis ampliamente conocida por el modelo lineal cuadrático [2], quedando como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a - bx - cxy - \zeta_x (D - \eta_x D^2) \delta(t - j\vartheta) \\ \frac{dy}{dt} &= d - ey - fxy - \zeta_y (D - \eta_y D^2) \delta(t - j\vartheta) \end{aligned} \quad (4)$$

Donde ζ y η son parámetros que dependen de la característica de la célula; D es la dosis aplicada en cada sesión; t es la delta de Dirac; ϑ es el período con el cual se aplica la radiación.

En la Figura 10 se muestra un círculo azul correspondiente al estado inicial del sistema antes de recibir la terapia, seleccionado a la derecha de la separatriz del punto P4, y que corresponde a un pronóstico fatal (trayectoria azul). Simultáneamente se representan con triángulos negros los puntos correspondientes a estados del sistema luego de recibir diferentes sesiones de radiación, que coinciden con la separatriz que conecta el punto P4 con el P3. El estado final se muestra en rojo. Esto significa que con la dosis empleada y la frecuencia de las sesiones de este tratamiento, lo que se logra es empeorar la situación del paciente y contribuir a la muerte progresiva de células normales y al crecimiento de las cancerosas.

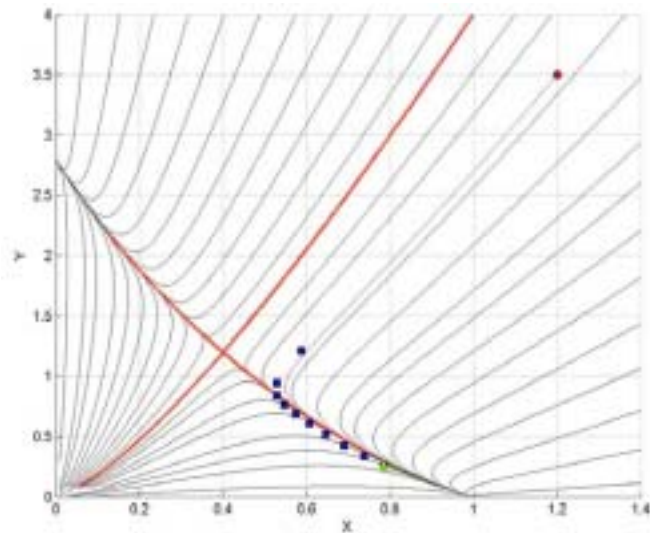


Figura 10

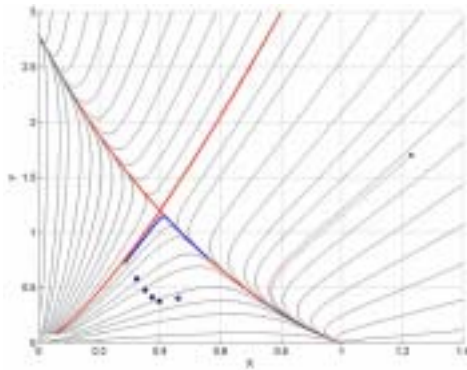


Figura 11

La Figura 11 representa, la misma situación inicial de la Figura 10 , pero aumentando la frecuencia de las sesiones de radioterapia, observándose que los estados después de cada sesión (señalados por triángulos) se acercan a la separatriz y la evolución del último estado (trayectoria roja), sigue revelando un pronóstico fatal, pero indica que la terapia ha surtido efecto en la disminución de la población tumoral, pero no lo suficiente para pasar la separatriz, y que las trayectorias sean en el sentido de la disminución de células cancerosas progresivamente (hacia el punto P2).

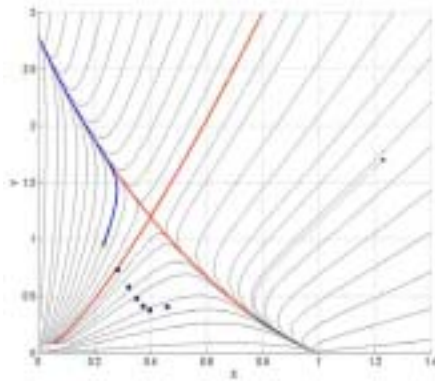


Figura 12

En la Figura 12, a diferencia del análisis anterior, se continuó aumentando la frecuencia de las sesiones de radioterapia y se observa que el último estado (triángulo rojo) logra pasar la separatriz y evolucionar hacia la eliminación de la población de células cancerosas y la recuperación de las sanas (trayectoria roja), de manera que este resulta un tratamiento efectivo.

A partir de las simulaciones presentadas bajo la acción de radioterapia, se sugiere la necesidad de conocer con la mayor exactitud posible, el estado del paciente, pues lejos de ayudar, la terapia lo

que puede lograr es un efecto contrario como se describe en la interpretación de los resultados de la simulación en la Figura 10.

Si se tiene la sospecha de indicadores bajos de linfocitos, síntomas de depresión, etc., de manera que el paciente pudiera evolucionar desfavorablemente (a la derecha de la separatriz), es recomendable entonces elevar los niveles de inmunidad, estimular el crecimiento de los factores inhibidores de la actividad de las células cancerosas, etc., y después realizar el tratamiento. El caso de la Figura 10 se refleja un tratamiento inadecuado, por la no observación de estas recomendaciones.

De la discusión de las Figuras 11 y 12, se sugiere que es conveniente aumentar la frecuencia con que se aplican las sesiones de radioterapia, para lograr un tratamiento efectivo. Este tipo de tratamiento se realiza en el mundo y se conoce como fraccionamiento de las dosis o

hiperfraccionamiento, donde se ha demostrado la efectividad del mismo, por lo que de alguna manera podemos considerar que este modelo explica resultados experimentales no explicados de esta manera hasta ahora.

CONCLUSIONES

Se han presentado y discutido diferentes variantes del modelo general, utilizando el método de los planos o retratos de fase, el análisis de la estabilidad de los puntos críticos y un análisis de bifurcaciones. En el trabajo se discute una simplificación del modelo general, llegando a la misma clasificación de las fases de desarrollo del tumor, obtenidos por Gatenby, describiéndose además estados intermedios que no han sido presentados anteriormente. Se discute el modelo general y se obtienen como caso particular los obtenidos por Gatenby, así como los discutidos en los casos particulares A, B y C. Fue incluido un término que simula un tratamiento de radioterapia, similar a los que se sigue actualmente en muchos de los centros dedicados a este propósito en el mundo, de aquí la utilidad práctica de las sugerencias que pueden obtenerse para los diferentes esquemas de tratamientos de radioterapia existente, así como para el diseño de nuevos tratamientos, en los cuales se tenga cada vez más en consideración el carácter de sistema complejo del fenómeno cáncer.

Mediante la utilización de modelos podemos contribuir al diseño de nuevos tratamientos, sin la necesidad en las etapas iniciales de realizar ensayos clínicos directamente con pacientes, lo cual ahorra tiempo y recursos. Es importante tener en cuenta que este modelo, se limita al análisis de poblaciones de dos tipos y no distingue la existencia de células diferentes en distintas localizaciones, así como que no tiene en cuenta el cambio que produce la acción de la terapia en los propios parámetros del sistema, que hemos considerado constantes.

REFERENCIAS

1. Michelson, S. & Leith J.T. Growth Factor and Growth Control of heterogeneous cell population. *Biology* 55, 993-1011. (1993)
2. T. E. Wheldon. *Mathematical Models in Cancer Research*. Adam Hilger.(1988)
3. Robert A. Gatenby. Models of tumor-host interaction as competing population: Implications for tumor biology and treatment. *J. Theor. Biol* 176,447-455. (1995).
4. Jorge A. Gonzáles, Luis Quintanar Medina, Eloy Ortiz Hernández. Investigación de Modelos no lineales de evolución de tumores cancerosos. *Revista Mexicana de Física* 40, No.4, 616-626. (1994).
5. Guckenheimer, J. and P. Holmes, *Nonlinear Oscillation Dynamical Systems and Bifurcations of Vector Fields*. Springer-Verlag. New York. (1983).
6. M. Lakshmanan, S. Rajasekar. *Nonlinear dynamics, integrability, chaos and Patterns*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. (2003).
7. D. M. Werr. *Enfermedad maligna. El manual moderno*, México D.F.(1990).