

## Investigación de modelos no lineales de evolución de tumores cancerosos

JORGE A. GONZÁLEZ

*Departamento de Física, Universidad de Camagüey, Camagüey, Cuba*

LUIS QUINTANAR MEDINA

*Departamento de Física, I.S.P. José Martí, Camagüey, Cuba*

Y

ELOY ORTÍZ HERNÁNDEZ

*Departamento de Física, Universidad de Camagüey, Camagüey, Cuba*

Recibido el 21 de septiembre de 1993; aceptado el 11 febrero de 1994

**RESUMEN.** Se realiza una investigación completa de algunos modelos de interacción entre poblaciones de linfocitos y de células cancerosas. Se describen las bifurcaciones que pueden sufrir estos sistemas dinámicos. Se hacen recomendaciones para el tratamiento.

**ABSTRACT.** A complete investigation of some models of interaction between population of lymphocytes and cancer cells was carried out. Bifurcations of this dynamical systems are described. Some recommendations are given for the medical treatment.

PACS: 87.10.+e

### 1. INTRODUCCIÓN

Partimos de un modelo básico sencillo, propuesto por Romanovsky y colaboradores [1] para describir la interacción entre el sistema inmune y la formación neoplásica:

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy, \quad (1.a)$$

$$\frac{dy}{dt} = d(x - ex^2)y - fy + V. \quad (1.b)$$

Aquí,  $x$  y  $y$  representan, respectivamente, las poblaciones de células cancerosas y linfocitos (killers). El término  $ax$  describe la reproducción de células cancerosas, las cuales son destruidas en su encuentro con los linfocitos (miembro  $-bxy$ ). La reproducción de linfocitos se modela con el término  $d(x - ex^2)y$ , donde se tiene en cuenta que inicialmente la presencia de pequeñas cantidades de células malignas estimula la proliferación de linfocitos, mientras que grandes cantidades inhiben al sistema inmunológico. Los términos  $-fy$  y  $V$  corresponden, respectivamente, a la muerte natural de linfocitos y al flujo de los mismos desde otras células.

Primero haremos una investigación general del sistema (1), mostrando todas las bifurcaciones que puede sufrir y los aspectos cualitativos del modelo. Posteriormente se introducirán nuevos términos en el modelo, los cuales describen acciones externas sobre el tumor y la participación de la inmunidad no específica. Finalmente se analizará la información que se puede obtener del modelo, las aplicaciones médicas del mismo, la forma en que el modelo explica diferentes casos clínicos y se darán recomendaciones para tratamientos del cáncer.

2. MODELO BÁSICO

El sistema dinámico (1) puede tener, en principio, hasta tres puntos críticos:

- I)  $x_1 = 0, y_1 = V/f;$
- II)  $x_2 = 1/2e + \sqrt{(1/4e^2 - h)}, y_2 = a/b;$
- III)  $x_3 = 1/2e - \sqrt{(1/4e^2 - h)}, y_3 = a/b;$

donde  $h = (1/de)(f - Vb/a).$

Por supuesto, para que los puntos II y III tengan sentido físico, deben ser reales y estar en el primer cuadrante. La condición para esto se expresa por las desigualdades

$$[1/4e^2 - h] > 0, \tag{2.a}$$

$$h > 0. \tag{2.b}$$

Esta última es necesaria para el punto III. Después de hacer la clasificación de los puntos críticos, estudiar su estabilidad y construir los retratos de fase globales, tenemos las siguientes situaciones de interés:

- A) si  $h \leq 0$  [ $af \leq Vb$ ], el punto I es un nodo estable. En el cuadrante positivo aparece además el punto II, que es una silla (véase Fig. 1).
- B) Si  $h > 0$  y  $[1/4e^2 - h] > 0$  los tres puntos críticos coexisten en el primer cuadrante. El punto I pierde su estabilidad (se convierte en una silla), el II continúa siendo silla y a su izquierda se encuentra el punto III, que es estable (véase Fig. 2).
- C) Si  $1/4e^2 - h < 0$  [ $Vb + (ad/4e) < af$ ], entonces existe solamente el punto ( $x = 0, y = V/f$ ), que es inestable y todas las trayectorias tienden al infinito ( $x \rightarrow \infty$ ).

Para que pueda realizarse un análisis cuantitativo de la dinámica, damos las expresiones para los valores propios de la matriz de Jacobi correspondientes a los puntos críticos:

Punto I:  $\lambda_1 = a - (Vb/f), \lambda_2 = -f.$

Punto II:  $\lambda_1 = \frac{1}{2}[B + \sqrt{(B^2 - 4C)}], \lambda_2 = \frac{1}{2}[B - \sqrt{(B^2 - 4C)}],$  donde  $B = d(x_2 - ex_2^2) - f,$   
 $C = bd(1 - ex_2)x_2y_2.$

Punto III:  $\lambda_1 = \frac{1}{2}[B + \sqrt{(B^2 - 4C)}], \lambda_2 = \frac{1}{2}[B - \sqrt{(B^2 - 4C)}],$  donde  $B = d(x_3 - ex_3^2) - f,$   
 $C = bd(1 - ex_3)x_3y_3.$

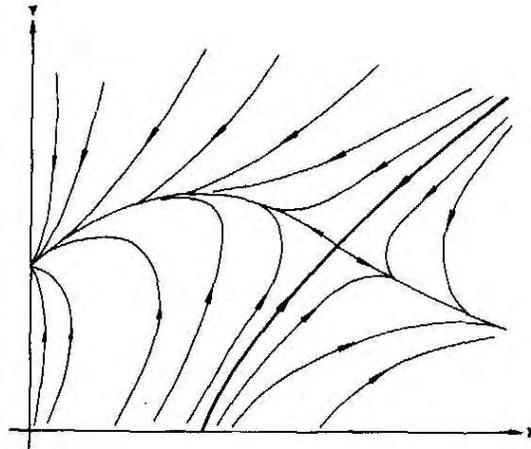


FIGURA 1. Retrato de fase del sistema (1) cuando  $h < 0$ .

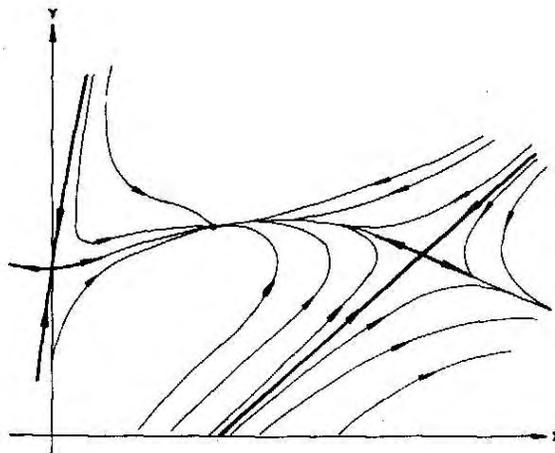


FIGURA 2. Retrato de fase del sistema (1) cuando  $h > 0$ ,  $[1/4e^2 - h] > 0$ .

En una vecindad del punto II la separatriz que se señala en las Figs. 1 y 2 con trazo grueso puede aproximarse por la recta

$$y = - \left( \frac{\lambda_2}{bx_2} \right) x + \frac{a + \lambda_2}{b}. \quad (3)$$

Cualquier punto correspondiente a las condiciones iniciales del problema que se encuentre a la derecha de esta separatriz conduce a un pronóstico fatal, mientras que si las condiciones iniciales corresponden a un punto situado a la izquierda de la separatriz, evolucionará hacia un estado estable.

Usando la Ec. (3) podemos obtener aproximadamente el valor umbral o crítico de células cancerosas que en ausencia de linfocitos crecerá sin límites:

$$x_{crit} = \frac{(a + \lambda_2)x_2}{\lambda_2} \tag{4}$$

Nótese que los diferentes estados cualitativos A, B y C descritos arriba dependen fuertemente de la competencia entre los parámetros que describen las "potencialidades" del sistema inmunológico y los que describen la "fuerza" del tumor.

El caso A representa a un sistema inmunológico competitivo que en principio es capaz de reducir a cero cualquier formación pequeña de células cancerosas. El caso B muestra cierto equilibrio entre las fuerzas opositoras, lo que puede conducir a la formación de estructuras cancerosas estables que, aunque muy peligrosas, por ahora están controladas por el organismo. Por último, el caso C es el resultado de un sistema inmunológico muy deprimido, incapaz de sostener la lucha.

### 3. OTROS MODELOS

Vamos a considerar ahora un modelo donde se tiene en cuenta un término de muerte de células cancerosas a velocidad constante que puede describir cierta acción externa sobre el tumor:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax - bxy - k, \\ \frac{dy}{dt} &= d(x - ex^2)y - fy + V. \end{aligned} \tag{5}$$

Los puntos críticos en  $x$  están dados por los ceros del polinomio cúbico

$$F(x) = x^3 - Lx^2 + Nx - M, \tag{6}$$

donde  $N = (af + dk - Vb)/ade$ ,  $M = kf/ade$  y  $L = (ad + kde)/ade$ .

A medida que hacemos crecer a  $k$ , el gráfico de  $F(x)$  va a ir variando como se muestra en la Fig. 3.

Como se puede notar, los puntos I y III (partiendo del caso B en el que los tres puntos coexisten) tienden a acercarse entre sí, mientras que el punto II se aleja hacia la derecha (considerando solamente la coordenada  $x$ ).

Cuando se cumple la condición

$$M \geq x_m^3 - Lx_m^2 - Nx_m, \tag{7}$$

donde  $x_m = (L/3)[1 - \sqrt{1 - 3N/L^2}]$ , se produce la bifurcación de unión (primero) y desaparición (después) de los puntos I y III. El movimiento de los puntos se puede observar también en la Fig. 4.

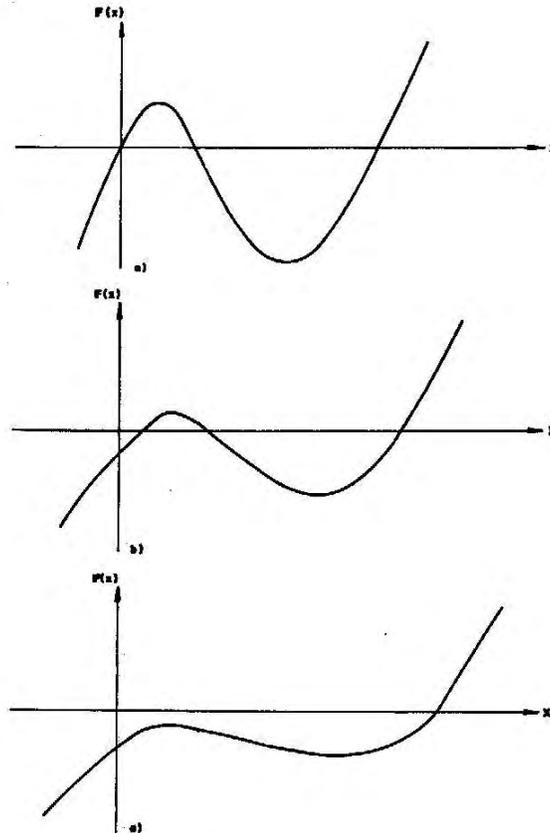


FIGURA 3. Gráfico de  $F(x)$  a medida que  $k$  crece.

Otro modelo que presenta interés es el que considera que la acción de la inmunidad no específica, la cual se introduce con el término  $-g/(x+r)$ , el cual afecta la velocidad de crecimiento del tumor [1]:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \left[ a - \frac{g}{x+r} \right] x - bxy, \\ \frac{dy}{dt} &= d(x - ex^2)y - fy + V. \end{aligned} \tag{8}$$

El punto I se mantiene en su posición original ( $x_1 = 0, y_1 = V/f$ ). Sin embargo, a medida que crece  $g$ , el punto II se aleja hacia la derecha y descende, mientras que el punto III tiende a acercarse al I.

Los valores propios de la matriz de Jacobi para el punto I son

$$\lambda_1 = a - \frac{g}{r} - \frac{Vb}{f}, \quad \lambda_2 = -f. \tag{9}$$

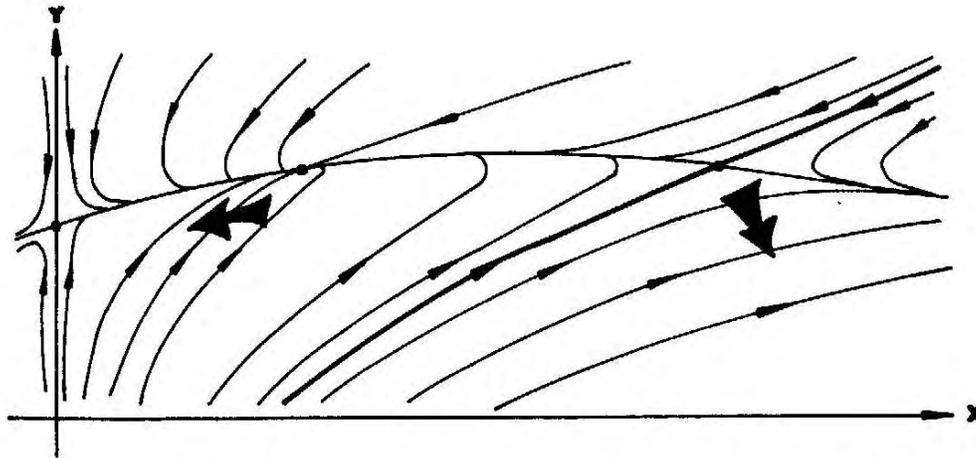


FIGURA 4. Retrato de fase del sistema (5). Se indica con flechas el movimiento de los puntos II y III a medida que  $k$  crece.

Cuando  $(g/r)$  alcanza el valor  $[a - (Vb/f)]$ , los puntos I y II se unen en la posición  $(x_1 = 0, y_1 = V/f)$ . Si  $g$  continúa creciendo  $[g/r > (a - bV/f)]$ , el punto I se convierte en estable (véanse Figs. 5 y 6).

Otros estudios que pueden ser de ayuda para analizar la dinámica del sistema (1) son los siguientes:

- a) Las isoclinas del sistema pueden obtenerse de la expresión

$$\frac{dy}{dx} = \frac{d(x - ex^2)y - fy + V}{ax - bxy} = m, \tag{10}$$

donde  $m$  es la pendiente de las trayectorias de fase. La expresión explícita de las isoclinas es

$$y = \frac{amx - V}{d(x - ex^2) + bmx - f}. \tag{11}$$

Veamos las isoclinas principales. Para  $m = \infty$ , tenemos dos rectas:

$$x = 0, \quad y = a/b, \tag{12}$$

mientras que para  $m = 0$ ,

$$y = \frac{V}{f - d(x - ex^2)}. \tag{13}$$

Es necesario diferenciar los casos:  $d > 4ef$  y  $d < 4ef$  (véase Fig. 7).

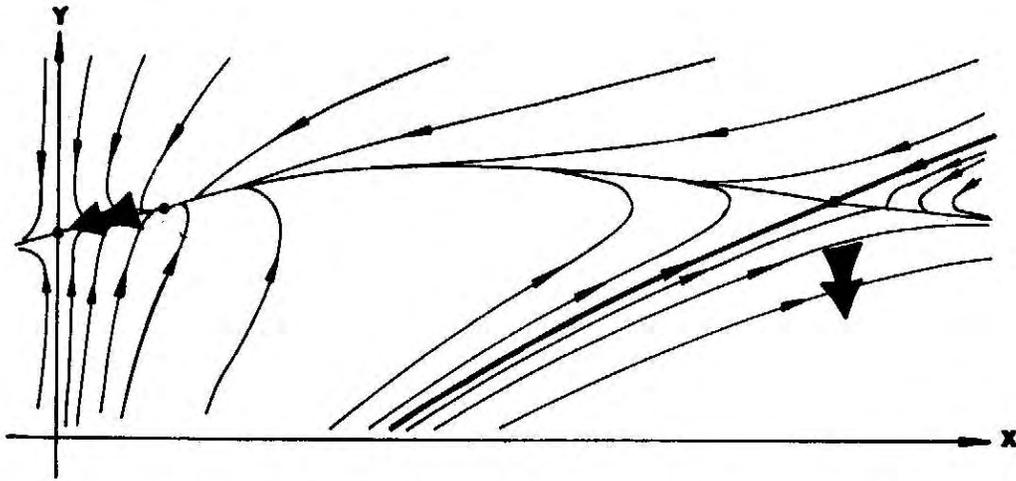


FIGURA 5. Retrato de fase del sistema (8). Se indica con flechas el movimiento de los puntos II y III a medida que  $g$  crece.

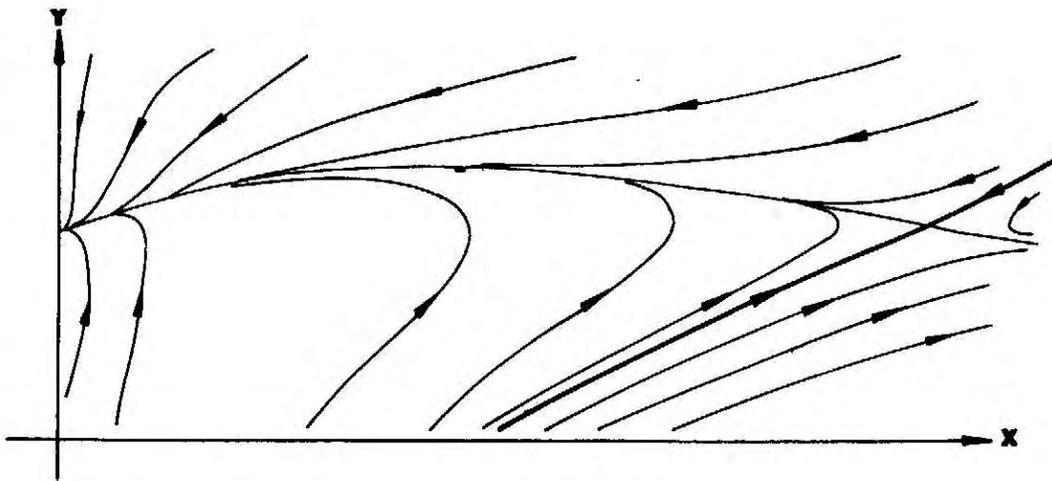


FIGURA 6. Retrato de fase del sistema (8) cuando  $g/r > [a - bV/f]$ .

Un estudio profundo de la influencia de la disposición de las separatrices en el comportamiento de las trayectorias de fase nos permite concluir que la condición

$$d > 4ef \tag{14}$$

ofrece una seguridad adicional (en particular, nótese que la condición (14), aunque no es necesaria, es suficiente para no caer en la situación C). Pero, además, la zona que se encuentra a la izquierda de la separatriz del punto II es mucho más amplia. Sin embargo, aun cuando se cumpla (14), la zona sombreada de la Fig. 7a puede ser extremadamente peligrosa.

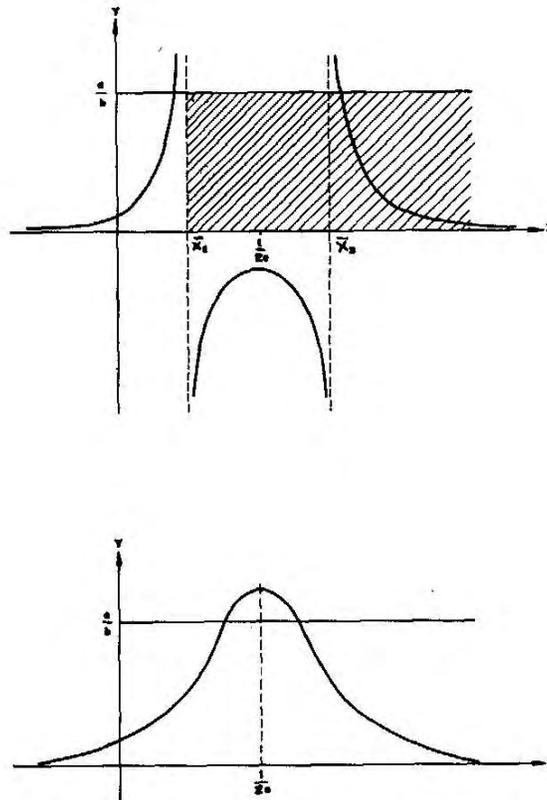


FIGURA 7. Isoclinas principales. Caso a)  $d < 4ef$ . Caso b)  $d > 4ef$ , donde  $\bar{x}_1 = (d - \sqrt{d^2 - 4def})/2de$ ,  $\bar{x}_2 = (d + \sqrt{d^2 - 4def})/2de$ .

En muchos casos puede ser conveniente tener el sistema (1) expresado como una ecuación única donde aparezca como variable solamente  $x$ , independientemente de  $y$ :

$$\frac{d^2x}{dt^2} + [f - d(x - ex^2)]\frac{dx}{dt} - \frac{1}{x} \left(\frac{dx}{dt}\right)^2 = (af - Vb)x - adx^2 + adex^3. \quad (15)$$

La Ec. (15) se puede escribir de la forma [2,3]

$$\frac{d^2x}{dt^2} + F_{\text{dis}} \left(x, \frac{dx}{dt}\right) = -\frac{\partial U(x)}{\partial x}, \quad (16)$$

donde  $U(x) = \frac{1}{2}(Vb - af)x^2 + (ad/3)x^3 - (ade/4)x^4$  y

$$F_{\text{dis}} \left(x, \frac{dx}{dt}\right) = [f - d(x - ex^2)]\frac{dx}{dt} - \frac{1}{x} \left(\frac{dx}{dt}\right)^2.$$

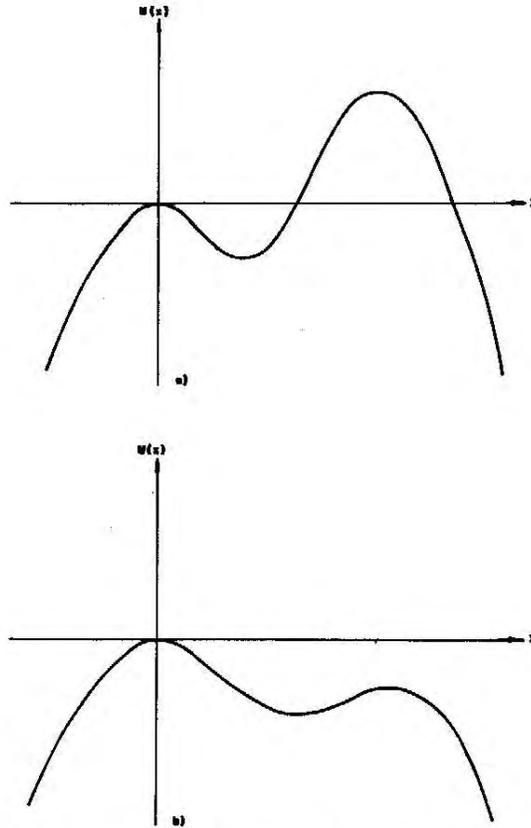


FIGURA 8. Gráficos del potencial  $U(x)$ . Caso a)  $9e(bV - af) + 2ad > 0$ , caso b)  $9e(bV - af) + 2ad < 0$ .

La Ec. (16) se puede ver como una ecuación de Newton para una partícula que se mueve en el potencial  $U(x)$  bajo la acción de las fuerzas disipativas no lineales  $F_{dis}$ . El potencial  $U(x)$  para la situación B tiene la forma de la Fig. 8.

Es necesario notar que cuando se cumple la desigualdad

$$9e(Vb - af) + 2ad > 0, \quad (17)$$

entonces la altura del máximo de la derecha es superior a la altura del máximo que se encuentra en  $x = 0$  (Fig. 8a). En el caso contrario,  $U(x)$  tiene la forma de la Fig. 8b.

El análisis de la dinámica de la partícula bajo la acción de la fuerza disipativa  $F_{dis}$  es bastante complejo. Supongamos que la "velocidad" de la partícula no es muy grande en el momento inicial del movimiento. Entonces el caso de la Fig. 8b ofrece mayores posibilidades para que la partícula salte por encima del máximo de la derecha, lo que es equivalente a un crecimiento ilimitado del número de células cancerosas.

Una condición suficiente para que se cumplan (17) y (14) es

$$2d > 9ef. \quad (18)$$

Por lo tanto, (18) es una condición de alta seguridad. Por otra parte, para restringir el crecimiento canceroso, es conveniente que los valores propios del punto III sean reales y negativos, es decir, se comporte como un nodo y no como un foco. Esto limita la inercia de movimiento de la "partícula" en el mínimo central del potencial  $U(x)$  y hace menos probable los "saltos" por encima del máximo de la derecha.

#### 4. APLICACIONES Y CONCLUSIONES

Modelos del tipo (1), ajustados usando métodos inversos a partir de datos experimentales, pueden ser usados en la solución de varias tareas, tales como pronóstico, control del tratamiento, investigación de la etapa temprana, investigación epidemiológica, etc.

A manera de ejemplo, veamos el caso de potenciación del sistema inmunológico mediante linfocinas: Se ha mostrado que existe sinergia entre interleukinas, por ejemplo, IL-2 con IL-1, IL-2 con interferón, etc. [8]. En estos casos, la efectividad de la combinación presenta un máximo para cierto valor de una de ellas, manteniendo constante la otra. Además, este comportamiento se cumple para un intervalo alto de concentraciones de IL-2, incluyendo valores bajos.

El efecto de las linfocinas puede ser tomado en cuenta en el valor del parámetro  $b$  de (1): si  $b < M$ , estamos en el caso C; si  $M < b < af/V$ , estamos en el caso B; y si  $b > af/V$ , en el caso A ( $M = af/V - ad/4eV$ ).

Por ser C el caso más desfavorable, se ve que la acción de las linfocinas (y su sinergia), es beneficiosa para el paciente. Un caso concreto se ejemplifica con los datos experimentales en ratones [6]. En este experimento se utilizó ciclofosfamida conjuntamente con sobrenadante de cultivo de linfocitos estimulados (SCLE). De los varios grupos de ratones, en uno se desarrolló el tumor con violencia, en otro se encontraron depósitos de tumor, y en el de estudio, se detectó la ausencia completa del mismo. Esto pudiera explicarse suponiendo que el primer grupo mencionado era representado por el estado C, el segundo por el B (se trató con sobrenadante de cultivo de linfocitos estimulados mitogénico (SCLN) y ciclofosfamida). en donde existe el punto III, estable, y el tercer grupo, por el A, en donde existe la posibilidad de reducir completamente el tumor (punto I).

Utilizando el modelo (5) hemos visto que una acción externa que produzca una destrucción a velocidad constante de las células cancerosas puede conducir a situaciones muy favorables. Sin embargo, en la práctica, si no se logra una selectividad en la destrucción de las células cancerosas pueden ser dañados también tejidos vecinos y las propias células del sistema inmunológico pueden sufrir pérdidas.

Si en (5) el aumento de  $k$  conlleva a una reducción de  $V$ , podemos caer en una situación muy peligrosa (recuérdese que  $V$  juega un papel muy importante en las condiciones de estabilidad del sistema). Basta observar que una drástica reducción de  $V$  puede llevar al sistema a la situación C, que es la más desfavorable para el paciente.

Por otro lado, usando el modelo (6) probamos que se pueden obtener resultados favorables similares al modelo anterior con una potenciación de la inmunidad no específica (si es que ésta realmente juega un papel importante en oncología). Nótese que potenciando la inmunidad podemos llegar a una situación semejante a la A del modelo (1), que es la más favorable. Es importante señalar que la condición (18) de alta seguridad implica una reproducción eficiente de linfocitos.

Todo este análisis nos conduce a la conclusión de que, en muchos casos, es recomendable el uso de tratamiento inmunológico, si no para sustituir los tratamientos más comunes (radio y quimioterapia), al menos para complementarlos. Entre los métodos conocidos para potenciar el sistema inmune tenemos: Uso de virus no carcinogénicos, reforzamiento de los linfocitos con determinados fármacos o sustancias activas, estimulación de inmunidad no específica mediante vacunas contra la tuberculosis, introducción de glucosa desde fuera [4,5]. Recientemente se han desarrollado nuevos métodos relacionados con el TNF y las ya mencionadas interleukinas.

Los autores han estado investigando una nueva metodología [7] para potenciar el sistema inmunológico utilizando radiaciones electromagnéticas en general y láser de baja potencia en particular, la cual parece estar resultando extremadamente eficaz. Esto será tema de una próxima comunicación.

#### REFERENCIAS

1. Yu. M. Romanovsky, H.B. Stelpanova, D.S. Chernavsky, *Biofísica Matemática*, Nauka, Moscú (1984). (En ruso.)
2. J.A. González, A. Holyst, *Phys. Rev.* **B35** (1987) 3643.
3. J.A. González, *Oscilaciones y ondas no lineales en sistemas disipativos bajo la acción de campos externos*, Universidad de Camagüey, Camagüey, Cuba (1990).
4. E.I. Volkov, D.C. Chernavsky, *Uspeji Sovremienoi Biologii* **91** (1981) 419.
5. N.V. Flantnin, L.A. Pernitsky, *Tolerancia inmunológica*, Medicina, Moscú (1978). (En ruso.)
6. A. Daneri, A. del Toro, J.C. García y M. Fafutis, *Cancerología* **36** (1990) 1039.
7. J.A. González (en preparación).
8. W.L. Crump III, L.B. Owen-Schaub y E.A. Grimm, *Cancer Research* **49** (1989) 149.