

# Modelación Matemática de la Biología del Cancer

Dr. Juan Carlos Chimal  
Eguía

Centro de Investigación  
en Computación IPN

[chimal@ipn.mx](mailto:chimal@ipn.mx)



- La prueba más común para cáncer de próstata (conocida como PSA screening) falla fuertemente cuando se trata de tumores de próstata que están creciendo, visto típicamente en pacientes jóvenes. Hecho aceptado por la comunidad médica después de un estudio de 9000 pacientes en 2004.
- Sin embargo, Kristin Swanson predijo que la prueba era inadecuada en 2001, usando una sola ecuación diferencial, que cualquier estudiante de ingeniería pudiera haber resuelto.

**K. R. Swanson**, J. D. Murray, D. Lin, L. True, K. Buhler, R. Vessella: [A Mathematical Model for the Dynamics of Prostate Specific Antigen as a Marker for Cancerous Growth: An Explanation for a Medical Anomaly](#), *American Journal of Pathology*, 158(6):2195-2199, 2001

- El modelo de K. Swanson era muy simple:

Tasa de cambio de PSA=

Fuente de PSA de células benignas +

Fuente de PSA de células cancerosas –

Perdida de PSA en la sangre

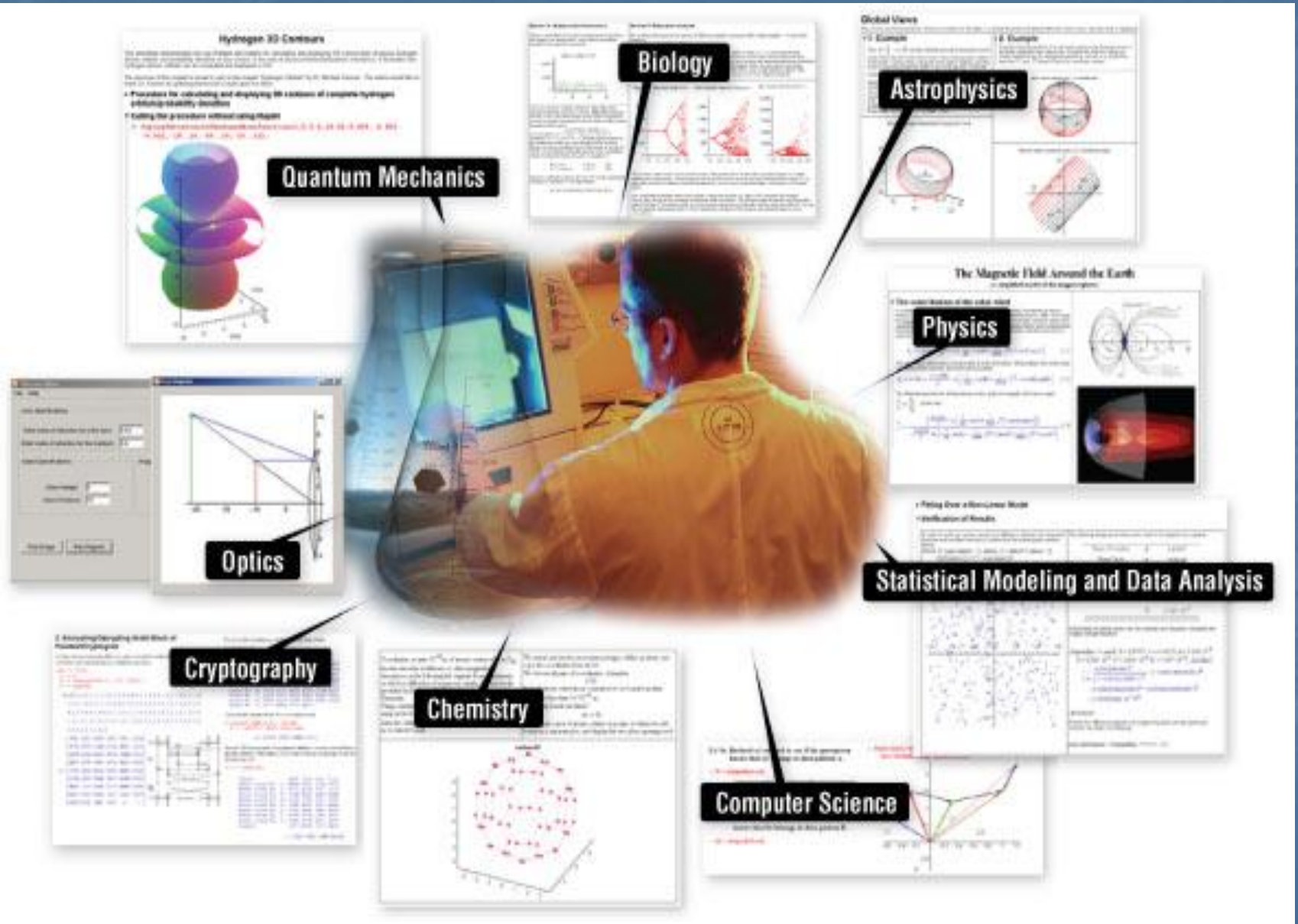
$$\frac{dp}{dt} = \beta_H V_H + \beta_C V_C - \gamma P$$

Este es el tipo de poderoso enfoque que las matemáticas pueden ofrecer en la biología del cáncer. Sin embargo, las matemáticas han permanecido mucho tiempo ocultas y despreciadas por los biólogos quienes son escépticos:

**Como el Cáncer, el cual es muy complejo e impredecible, puede ser reducido a un conjunto de ecuaciones?**

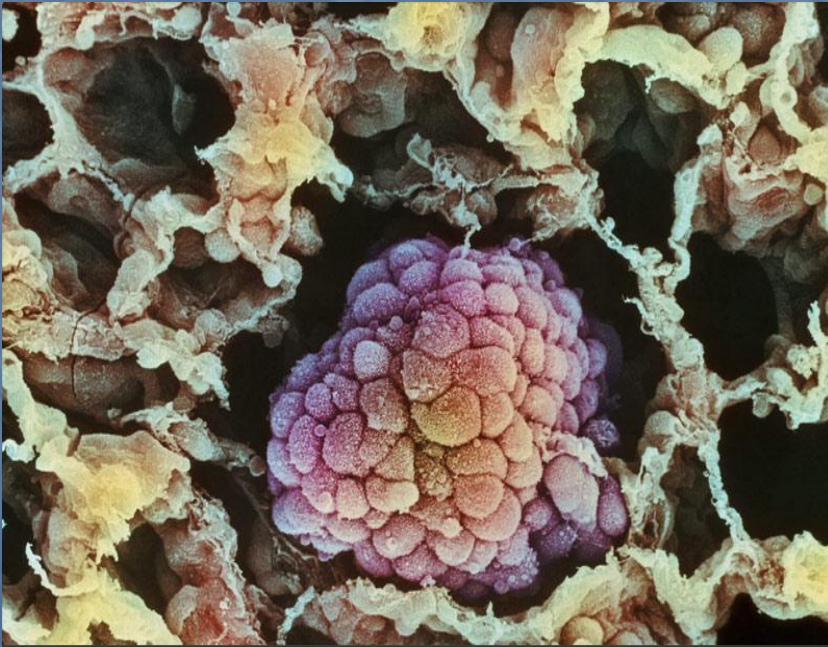
- Nunca como ahora ha surgido una gran necesidad para el campo de la biología de cáncer de incorporar las matemáticas y la computación.
- Muchas revistas especializadas en biología como Cell and Cancer Research ahora contienen secciones teóricas
- En 2003, la NIH estableció el programa integral de Biología del Cáncer que financia a 9 centros interdisciplinarios que aplican el enfoque de modelado teóricos y biología de sistemas al cáncer
- La modelación matemática promete mucho. El modelado y la posterior simulación permiten experimentos en laboratorios virtuales que dan mucha información en como los tumores se desarrollan, crecen y se diseminan incluso se han producido óptimos regimenes de tratamiento

# Modelación



- El modelado matemático se suele pensar por parte de los biólogos como una especie de arte mágico o magia negra.
- Sin embargo los matemáticos solo traducen ciertas hipótesis en un conjunto de ecuaciones demostrables experimentalmente.
- Son ellos (los biólogos!) quienes dicen que la biología es muy compleja. Y son ellos quienes usan un razonamiento verbal lineal.
- A continuación se dan algunos ejemplos de cómo la modelación esta incorporando ciertas pistas o intuición a la biología del cáncer.

- ¿Qué es el Cáncer? El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizado por un crecimiento de células no controlado ( o no regulado), la invasión, y esparcimiento de éstas células a otras partes del cuerpo.



Cancerous lung tumor  
Photograph by Moredun Animal Health Ltd/Science Photo Library



- El tejido de origen da al cáncer las características que lo distinguen
- Han sido identificados más de 100 tipos de cánceres
- 85% de los cánceres suceden en las células epiteliales y se denominan carcinomas
- Los cánceres derivados en células mesodermas (hueso y músculo) se llaman sarcomas
- Los cánceres del tejido glandular se denominan adenocarcinomas.



- El cáncer surge por medio de una serie de cambios genéticos.
- Ciertas mutaciones en protooncogenes permiten a las células crecer y dividirse sin necesidad de las señales normales de crecimiento.
- Por supuesto que al ser la mutación el proceso de daño del DNA, se necesita un modelo estocástico que nos ayude a demostrar las hipótesis de cómo se acumulan las mutaciones genéticas.

- Por ejemplo, Natalia Komarova modela por medio de un modelo estocástico (2-hit model) para el evento que inicia el cáncer de colon.
- Revisemos un poco este modelo:
- Asumamos que hay dos tipos de células en una población a la que llamaremos Tipo A y Tipo B. Las células pueden:
  - a) Reproducirse
  - b) Mutar
  - c) Morir
- Supongamos que la probabilidad de que una célula del Tipo A se reproduzca correctamente es:  $1 - u$
- La probabilidad de que una célula del Tipo A mute a una célula del Tipo B es:  $u$
- Consideremos que las células del Tipo B siempre se reproducen satisfactoriamente
- Asumimos que el número de células es constante
- La tasa de reproducción de las células del Tipo A es  $1$  y de las células Tipo B:  $r$

- Asi entonces, la probabilidad de que una célula del Tipo A se reproduzca es:

$$P = \frac{a}{a + rb}$$

- La probabilidad de que una célula del Tipo B se reproduzca es:

$$P = \frac{rb}{a + rb}$$

- La probabilidad de que una nueva célula sea del Tipo A o Tipo B es:

$$P_{+A} = \frac{a}{a + rb} (1 - u)$$

$$P_{+B} = u \left( \frac{a}{a + rb} \right) + \left( \frac{rb}{a + rb} \right)$$

- La probabilidad de que las células del Tipo A o B tienen una misma probabilidad de morir que es proporcional a su abundancia, es decir,

$$P_{-A} = \frac{a}{N} \quad P_{-B} = \frac{b}{N}$$

- Hablando burdamente un proceso de Markov (el cual es la base de la basta mayoría de modelos estocásticos de sistemas dinámicos), es un proceso con la propiedad de que dado el valor de  $X_t$  los valores de  $X_s$  no dependen de los valores de  $X_U$ , esto es, la probabilidad de cualquier conducta futura del proceso, cuando su estado presente es conocido por completo, no se ve alterado por cierto conocimiento adicional a su pasado, formalmente:

$$\text{probabilidad} = \{a < X_t < b \mid X_{t1} = X_1, X_{t2} = X_2, \dots, X_{tn} = X_n\} =$$
$$\text{probabilidad} = \{a < X_t < b \mid X_{tn} = X_n\}$$

- Además podemos pasar de un estado a otro considerando la probabilidad de transición dada por:

$$P_{ij}^{n,n+1} = \text{probabilidad} \{X_{n+1} = j | X_n = i\}$$

- Regresemos ahora a nuestro problema, y usando las ideas anteriores tenemos:
- La probabilidad de que un evento elemental resulte en un incremento de las células de Tipo B es:  $P_{+B}P_{-A} = P_{i,i+1}$
- La probabilidad de que el número de células Tipo B decrezca es:  $P_{-B}P_{+A} = P_{i,i-1}$

- Finalmente, la matriz de transición nos queda como:

$$P_{i,j} \begin{cases} \frac{u(N-i) + ri \left( \frac{N-i}{N} \right)}{Ni} & si \quad j = i + 1 \\ \frac{(1-u)(N-i)}{Ni} \frac{i}{N} & si \quad j = i - 1 \\ 1 - P_{i,i+1} - P_{i,i-1} & si \quad j = i \end{cases}$$

- Muy bien, hemos encontrado como pasar de un estado a otro, sin embargo nos gustaría saber como es la evolución en el tiempo de un proceso de Markov, para ello tenemos la ecuación de Chapman-Kolmogorov (CKE)

$$\frac{\partial P_{i,j}(t)}{\partial t} = \lambda_{j-1} P_{i,j-1}(t) - (\lambda_j + \mu_j) P_{i,j}(t) + \mu_{j+1} P_{i,j+1}(t)$$

donde,  $\lambda_i$  es la tasa de nacimiento y  $\mu_j$  es la tasa de muerte



- Haciendo las respectivas sustituciones se tiene que la CKE está dada por:

$$\frac{\partial P_i(t)}{\partial t} = (1-u) \left[ \frac{(i-1)(N-(i-1))}{\eta_{i-1}} P_{i-1} - \frac{i(N-i)}{\eta_i} P_i \right] + (i+1) \left[ \frac{r(N-(i+1))+u(i+1)}{\eta_{i+1}} P_{i+1} - \frac{r(N-i)+ui}{\eta_i} P_i \right]$$

- Si tomamos el límite continuo y hacemos un expansión en serie de Tylor a segundo orden obtenemos la siguiente ecuación diferencial para  $P(\eta, t)$  con  $\eta = i/N$

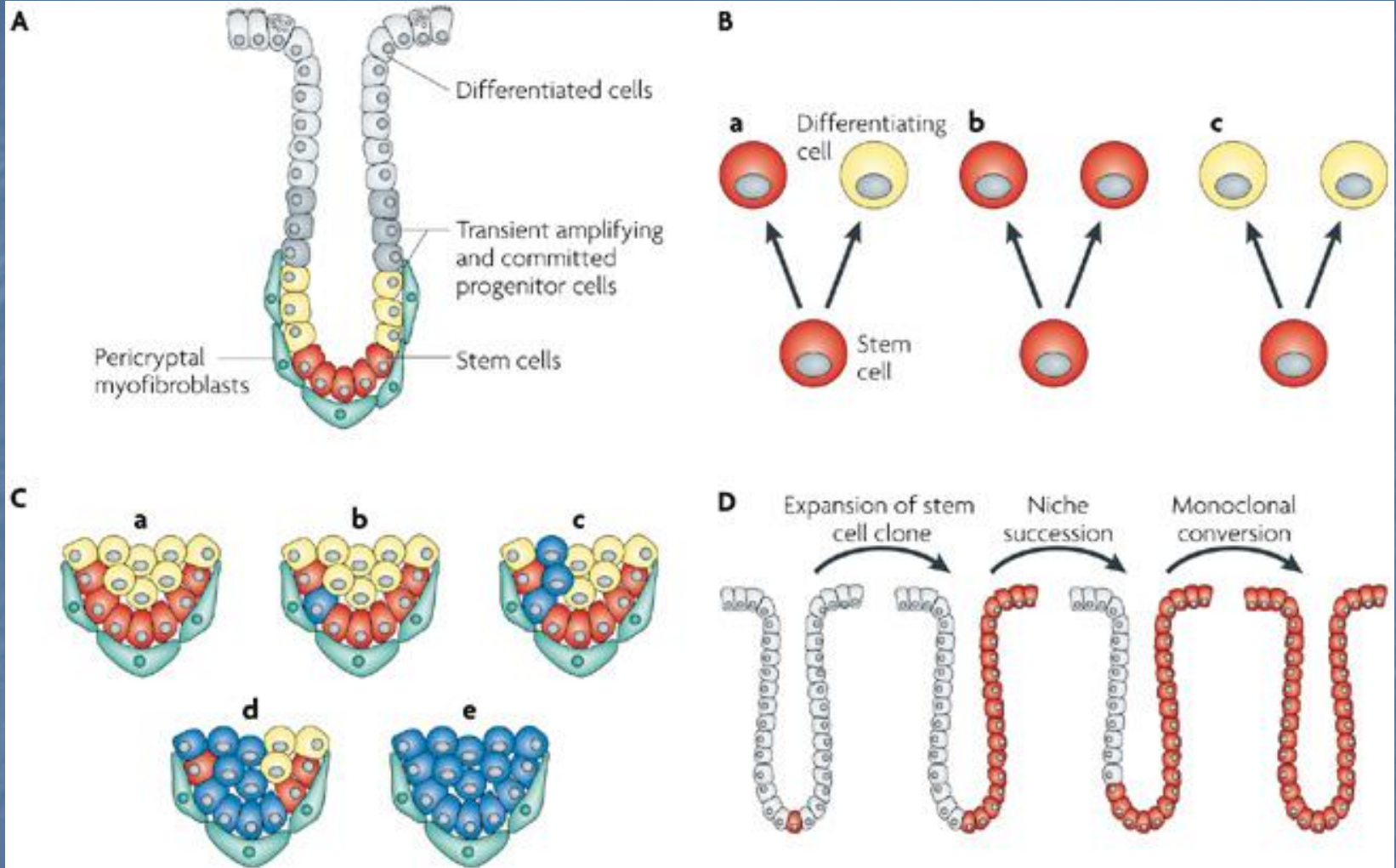
$$N \frac{\partial P}{\partial T} = S \frac{\partial}{\partial \eta} (\eta P) + \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} (\eta P)$$

- La ecuación anterior es una ecuación tipo Fokker-Planck y esta ecuación se puede resolver en términos de los polinomios de Laguerre, y en general se tiene:

$$P(\eta, T) = e^{-S\eta} \sum_{n=0}^{\infty} C_n L_n^1(S\eta) e^{-\frac{S(1+\eta)T}{N}}$$

- Que hemos encontrado, pues bien, tenemos la probabilidad de tener un cierto tipo de células en cualquier instante de tiempo.

- El cáncer de colon se tiene evidencia que inicia con la inactivación de gene supresor de tumores APC.
- Este gene es el causante de que la célula entre en apoptósis (muerte celular) al fin de su función en el tejido del colón.
- Las células en el colon están constantemente expuestas a elementos y por lo tanto, tienen un alto riesgo de mutación.
- Es muy importante, que estas células se modifiquen rápidamente.
- En la cavidad del tejido del colon se encuentran las criptas, que son las cavidades donde las células madre producen otras células que continuamente recubren el colon.
- Estas células hijas van subiendo por la cripta se diferencian en células del colon y mueren en aproximadamente una semana



- Una pregunta que no se había respondido experimentalmente era: Cuantas células madre hay en cada cripta.
- Por medio del modelo matemático del tipo anterior N. Komarova encontró el número óptimo de células madre que un individuo debe tener para minimizar la probabilidad de una mutación del gene APC.

## ■ Conclusiones

- El enfoque de la biología del cáncer está cambiando dramáticamente de manera acelerada.
- La manera de hacer oncología experimental en la actualidad incorpora simulaciones computacionales con modelos matemáticos.
- Esta creciendo las problemáticas que los matemáticos nunca habían enfrentado, por ejemplo modelar, como modelar la mecánica de un tejido que está creciendo o como construir modelos multi-escala que estén en concordancia con lo modelos biológicos multi-escala, en espacio y tiempo.
- Es muy importante que existan personas que se dediquen a esta área pues es demasiada la información que se tiene.

Gracias  
Por su atención!!!