



**Encuentro
de Jóvenes
Investigadores**

MODELOS MATEMÁTICOS: EL CRECIMIENTO DE UN TUMOR

Persoglia, Agustín

Departamento de Matemáticas de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas- UNL

Director/a: Mazzieri, Gisela L. Codirector/a: Temperini, Karina G.

Área: Ciencias Exactas

Palabras claves: Modelo Matemático, Gompertz, Tumor.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo se enmarca en la Cientibeca titulada *Modelos matemáticos: problemas directos e inversos en bioquímica y biología*. Durante el desarrollo de la beca se estudiaron algunos procesos biológicos y bioquímicos particulares que se modelizan a través de una ecuación diferencial ordinaria o un sistema de ecuaciones. En particular, en este trabajo nos abocaremos al estudio de la modelización del crecimiento de un tumor a través de la ecuación de Gompertz (Zill y Wright, 2015), un modelo bicompartimental (Gylleberg y Webb, 1989) y, finalmente, una combinación de ambos modelos (Kozusko and Bajzer, 2003). Asimismo se realizará un análisis cualitativo de la sensibilidad de una tasa de transferencia de un estado a otro en el modelo bicompartimental.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es estudiar, analizar y comprender la modelización del crecimiento de un tumor a partir de la ecuación diferencial de Gompertz, luego de un modelo bicompartimental de poblaciones donde se consideran dos subpoblaciones: de células proliferantes y de células quiescentes. Por último, se presenta un modelo híbrido que combina los dos modelos anteriores.

METODOLOGÍA

La metodología utilizada fue la lectura, el estudio y la comprensión de los tres modelos de crecimiento de un tumor. En cada modelo se relacionaron las hipótesis dadas en el contexto biológico con el planteo de las ecuaciones diferenciales. Se realizaron los cálculos necesarios para obtener los resultados presentados en la bibliografía.

Título del proyecto: MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA PROBLEMAS INVERSOS Y APLICACIONES
Instrumento: CAI+D
Año convocatoria: 2020
Organismo financiador: UNL
Director/a: Spies, Ruben.





Encuentro de Jóvenes Investigadores

Modelos de crecimiento tumoral

Modelo de Gompertz

La ecuación diferencial de Gompertz es muy utilizada en la descripción del crecimiento de la población N de células tumorales en un amplio espectro de situaciones biomédicas (Alzharani et al., 2014). Dicha ecuación está dada por

$$\frac{dN}{dt} = aN - b \ln(N), \quad (1)$$

donde a y b son constantes positivas. Bajo el supuesto que un tumor crece a partir de una sola célula neoplásica, se tiene que $N(0) = 1$ y así, la solución explícita de (1) está dada por $N(t) = e^{\frac{a}{b}(1-e^{-bt})}$. La gráfica de la curva solución que se muestra en la Figura 1, tiene un punto de inflexión $(t_i; N_i)$, en el cual se alcanza la máxima tasa de crecimiento del tumor. Por otro lado, puede probarse que la población de células tumorales tiende a un valor llamado capacidad de carga, dado por $e^{\frac{a}{b}} \stackrel{\text{def}}{=} N_{\infty}$.

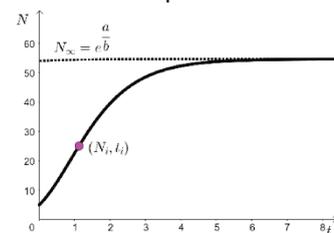


Figura 1. Curva de crecimiento de Gompertz

Modelo bicompartimental de la dinámica poblacional de células tumorales

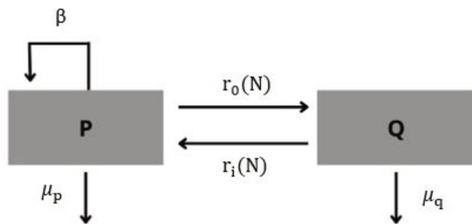
El modelo propuesto por Gylleberg y Webb considera la población total de células tumorales $N(t)$ compuesta por dos subpoblaciones: células proliferantes $P(t)$ y células quiescentes $Q(t)$ (Gylleberg y Webb, 1989). En este modelo se supone, además, que las células muertas del tumor se eliminan instantáneamente.

En un tumor esférico y avascular, las células proliferantes, como consecuencia de la falta de nutrientes y espacio para desarrollarse, a menudo entran en un estado de reposo en el cual dejan de dividirse; este estado se conoce como quiescencia y a las células que ingresan en él se las conoce como células quiescentes. Las células quiescentes pueden salir del reposo, volver al ciclo celular y reproducirse, regresando al estadio proliferante. Las células alejadas de los vasos sanguíneos tienen mayor probabilidad de ser quiescentes que las cercanas a éstos.

La razón $r_i(N)$ con la que las células quiescentes vuelven a proliferar decrece al aumentar el tamaño del tumor mientras que, la razón $r_0(N)$ con la que las células proliferantes se transforman en quiescentes, aumenta. El modelo bicompartimental (ver representación en la Figura 2) de la dinámica celular del tumor está dado por el siguiente sistema de ecuaciones



Encuentro de Jóvenes Investigadores



$$\frac{dP}{dt} = [\beta - \mu_p - r_o(N)]P + r_i(N)Q \quad (2)$$

$$\frac{dQ}{dt} = r_o(N)P - [r_i(N) + \mu_q]Q \quad (3)$$

$$N(t) = P(t) + Q(t) \quad (4)$$

Figura 2. Representación de la dinámica celular del

donde $\beta > 0$ es la tasa de división de las células proliferantes, μ_p y μ_q , las tasas de mortalidad de células proliferantes y quiescentes, respectivamente.

Modelo híbrido

F. Kozusko y Ž. Bajzer propusieron una combinación de los modelos de Gompertz y bicompartimental de dinámica de poblaciones descritos anteriormente (Kozusko y Bajzer, 2003). En este trabajo suponen, en el contexto del modelo bicompartimental de dinámica de población celular compuesta por las subpoblaciones proliferante P y quiescente Q , que la población total N crece según la ecuación de Gompertz. Para construir este modelo híbrido se comienza definiendo una función de tasa de transición neta $\Phi(N)$ como la diferencia entre la tasa en la cual las células abandonan la subpoblación proliferante y la tasa con la cual las células entran a la misma, es decir, $\Phi(N) = r_o(N)P - r_i(N)Q$. Sustituyendo Φ en (2) y (3) y usando la ecuación (4), resulta $\frac{dP}{dt} = (\beta - \mu_p)P - \Phi(N)$ y $\frac{dN}{dt} = (\beta - \mu_p + \mu_q)P - \mu_q N$. Mediante una serie de procedimientos algebraicos (que omitiremos en este trabajo por cuestiones de espacio) se puede probar que $P = P_0 \frac{\mu_q + a e^{-bt}}{\mu_q + a} e^{\frac{a}{b}(1 - e^{-bt})}$, donde la población inicial $P_0 = 1$. La subpoblación quiescente se obtiene haciendo $Q = N - P$.

Aplicaciones numéricas

En esta sección mostraremos el comportamiento de las curvas P y N asociadas al crecimiento de células tumorales de cáncer paratiroideo y mieloma múltiple, reproduciendo los resultados obtenidos en Kozusko y Bajzer, 2003. Los parámetros a y b utilizados para graficar dichas curvas son los proporcionados en Parfitt y Fyhrie, 1997.

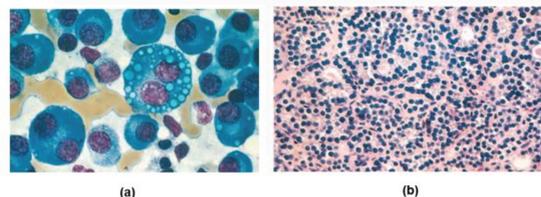


Figura 3. Morfología de tumores. (a) Mieloma múltiple (b) Adenoma paratiroideo (Kumar et al., 2021)

Las imágenes (a) y (b) de la Figura 4 muestran la curva de crecimiento para cada uno de los tumores, mientras que en (c) y (d) se grafican las poblaciones de células proliferantes para distintos valores de la tasa de mortalidad μ_q de células quiescentes. En estas últimas gráficas,



Encuentro de Jóvenes Investigadores

se observa que a medida que aumenta μ_q , también lo hace la población de células proliferantes (consecuencia natural del hecho que se mantenga constante la población total).

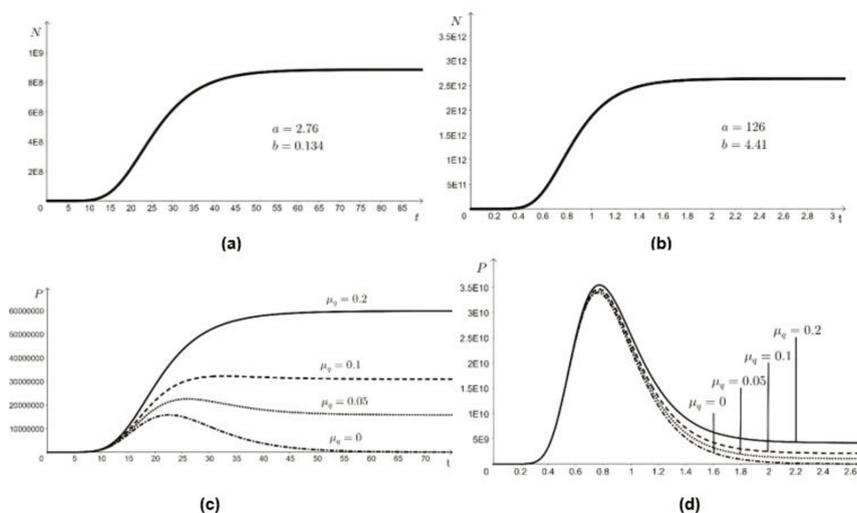


Figura 4. Curvas de crecimiento de un tumor paratiroideo (a) y mieloma múltiple (b). Poblaciones proliferantes (c) y (d).

CONCLUSIONES

En este trabajo se estudió y analizó la modelización del crecimiento de un tumor a partir de la ecuación diferencial de Gompertz, de un modelo bicompartimental de poblaciones donde se consideran dos subpoblaciones: de células proliferantes y de células quiescentes y, finalmente, de un modelo híbrido que combina los dos modelos anteriores. Asimismo se reprodujeron las gráficas que muestran el crecimiento de las poblaciones celulares de dos tipos de tumores.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Alzharani E. O. et al.**, 2014. Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth revisited. *Mathematical Biosciences*, 254, 76-82.
- Gyllenberg, M. and Webb, G. F.**, 1989. Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth. *Growth Dev Aging*, 53, 25-33.
- Kozusco, F. and Bajzer, Ž.**, 2003. Combining Gompertzian growth and cell population dynamics. *Mathematical Biosciences*, 185, 153-167.
- Parfitt, A. M. and Fyhrrie, D. P.**, 1997. Gompertzian growth curves in parathyroid tumors: further evidence for the set-point hypothesis. *Cell Prolif.*, 30, 341-349.
- Zill, D. G. y Wright, W. S.** 2015. Ecuaciones Diferenciales con problemas con valores en la frontera. Cengage Learning. Santa Fe. México.

