



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

ESCUELA DE BIOLOGÍA

MODELACIÓN DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE TUMORES
CANCERÍGENOS DURANTE EL PROCESO DE ANGIOGÉNESIS

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

PRESENTA:
JESSICA ITZEL FLORES GUZMÁN

DIRECTOR: DR. ADRIÁN APOLINAR HERNÁNDEZ SANTIAGO



MARZO 2015

1. AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Adrián Apolinar y Dr. Fernando Rojas; mis asesores, quien con su paciencia y constancia guiaron mi conocimiento y progreso durante todo el camino. Así como a los integrantes del Cuerpo académico de Química Biofísica de Ciencias Químicas. Al Instituto de Física, sin cuyos medios este trabajo no hubiera podido ser finalizado. A la BUAP y a la Escuela de Biología, así como al apoyo de todos los directivos que me guiaron y apoyaron en cada momento.

De manera muy especial quiero agradecer al profesor M. en C. Martín Mora, con quien tomé Biología teórica y quien me inspiró a incursionar dentro de la Biología Teórica, sin su guía y entusiasmo en sus clases, estaría en otra área de la biología. De manera especial, agradezco a los profesores que con tanta pasión por la enseñanza en sus clases guiaron mi conocimiento, en especial los siguientes profesores: Sergio Espinoza, Héctor García, María Rosete y Monserrat Balbuena, quienes respeto y admiro por su pasión por la enseñanza, que se ve reflejada en sus métodos, son mi inspiración. Y a mi Maestro Sergio le agradezco por todo; sus consejos, enseñanzas, paciencia, y conocimiento; estaré siempre agradecida con usted.

Agradezco a los científicos que estuvieron guiando mi aprendizaje de manera indirecta: la Profesora Ana, Omar, Gabriel, Abraham, Daniel, Rubén, Rogelio, Marco y los demás. Todos ellos mentes brillantes que el destino hizo aparecer en mi camino.

Agradezco a mi familia, familiares y amigos, quienes estuvieron apoyándome directamente para la realización de este trabajo, y cuya ayuda contribuyó a la culminación de este documento.

Doy gracias a la madre tierra, y a su fértil tierra en donde crece el pan y las tortillas que alimentan a las bocas, de todos nosotros día a día. Doy gracias a las estrellas, a la luna, al sol, a la vida y a la muerte, a los seres vivos y al universo.

Y aunque al último pero no menos importante, doy gracias a eso que algunos llaman el Big Bang, Bosón de Higgs, nada, causa primera, o al todo; ya que eso, como quiera que se llame contiene a todo, y por eso, este trabajo fue posible. Doy gracias a la causa por la nos encontramos aquí, ahora, todos nosotros. Ya que sin su existencia, nada de esto hubiera sido posible. ¡Gracias!

2. DEDICATORIA

Dedico este trabajo al conocimiento científico, así como a las maravillosas mentes que nos han legado la ciencia como la conocemos al día de hoy. Que si bien, la ciencia que el día de hoy conocemos, lleva tantas etiquetas en la frente, también es lo mejor que tenemos. Y, a mi punto de vista, es como la luz de un farol que guía nuestro sendero en la oscuridad de lo desconocido; y sí, podrá haber más oscuridad, pero si encendiéramos más faroles iluminaríamos de conocimiento el mundo, y es, aunque a veces se olvida, es así; la ciencia.

Además dedico este trabajo a mis colegas biólogos, físicos, químicos; a todos los científicos de las generaciones del siglo XXI y venideras. Esperando que sea de ayuda y practicidad este conocimiento para generaciones posteriores.

”Querido amigo,
toda teoría es gris,
y es verde
el dorado árbol de la vida”

J. W. von Goethe

El misterio de los números estriba en una desconcertante paradoja: si los números son sólo un producto de la mente humana, entonces ¿por qué existe una correspondencia tan notable con el universo físico?

Calvin C. Clawson

3. ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	1
2. DEDICATORIA	3
3. ÍNDICE	6
4. RESUMEN.....	8
5. INTRODUCCIÓN.....	9
Tumor y cáncer: Generalidades	9
Carcinogénesis.....	10
¿Qué es un tumor?	11
Etapas de un tumor	12
Angiogénesis.....	25
Factores potenciadores e inhibidores de la angiogénesis tumoral	34
Antiangiogénesis y la paradoja del tumor primario	36
Ecuaciones de Reacción Difusión	43
Adimensionalización.....	46
6. JUSTIFICACIÓN.....	49
7. HIPÓTESIS.....	50
8. OBJETIVOS.....	51
Objetivo general	51
Objetivos particulares.....	51
9. MATERIAL Y MÉTODOS	52
Modelo para la angiogénesis en el tumor secundario	53
Suposiciones.....	54
Desarrollo del modelo matemático.....	55

Ecuación para las células endoteliales.....	55
Ecuación para la difusión del TAF.....	57
Ecuación para la difusión de la Angiostatina.....	58
Adimensionalización.....	61
Sistema de Ecuaciones Adimensional	65
Valores numéricos.....	66
Valores adimensionales	70
10. RESULTADOS	72
Sección 1:	72
Soluciones analíticas de las ecuaciones de difusión para el TAF y la angiostatina ...	72
Simulación de las ecuaciones de difusión para la angiostatina y el TAF, sin funciones fuente.	75
Simulación de las ecuaciones de difusión para la angiostatina y el TAF con funciones fuente y la ecuación de las células endoteliales.....	78
Trabajo interdisciplinario entre física, química y biología; puntos clave.	81
11. DISCUSIÓN	90
12. CONCLUSIÓN	93
13. BIBLIOGRAFÍA	96
14. ANEXO A	105
15. ANEXO B	116
16. ANEXO C:	118
Sección 1: Solución analíticas de las ecuaciones de difusión para el TAF y la angiostatina.....	118
Sección 2: Simulación de las ecuaciones de difusión para la angiostatina y el TAF, sin funciones fuente.	121

MODELACIÓN DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE TUMORES CANCERÍGENOS DURANTE EL PROCESO DE ANGIOGÉNESIS

4. RESUMEN

El cáncer es un padecimiento que al día de hoy permanece como una de las enfermedades más difíciles de tratar, y esto es la consecuencia de factores que incluyen limitación de modelos animales, heterogeneidad de los tumores, la resistencia a drogas y efectos secundarios entre otros (Bradbury, R. 2006). El estudio del tema a nivel mundial es amplio, ya que es un padecimiento que aqueja alrededor de todo el mundo. Lo cual ha generado diversas investigaciones al respecto, todo con un fin: conocer más a fondo sobre el fenómeno, buscando encontrar una cura o un tratamiento, y ayudar a mejorar tanto la prognosis, como el tratamiento posterior, a un diagnóstico de cáncer. Por la complejidad del fenómeno, se decide abordar el tema mediante este trabajo, en el cual se llevó a cabo una revisión de la información relacionada sobre el fenómeno cáncer, y su respectiva relación con el proceso de angiogénesis, proponiendo las bases para el posterior planteamiento de un modelo matemático que esboce la angiogénesis en tumores cancerígenos. Además, se reprodujo un modelo matemático usado para la simulación del proceso de angiogénesis en tumores cancerígenos, el cual permite su simulación *in silico*. La simulación del modelo mencionado nos permite observar de manera bidimensional la difusión de las sustancias pro angiogénicas y anti angiogénicas en estudio. Este trabajo fue enfocado hacia comprender de una manera general el fenómeno de carcinogénesis, y en forma subsecuente aportar conocimiento a ésta área de estudio.

5. INTRODUCCIÓN

Tumor y cáncer: Generalidades

Las células contenidas en un organismo multicelular, tienen un compromiso de “colaboración” con sus vecinas y, acatando las señalizaciones internas y externas para la colaboración, llevan al organismo a un funcionamiento óptimo. Sin embargo existen diferentes causas por las cuales se puede alterar dicho funcionamiento. Karp, G., (2011) define al cáncer como una enfermedad genética, porque se pueden rastrear dichas alteraciones dentro de genes específicos, aunque los cambios también pueden ser considerados como: a).-una alteración en los mecanismos de diferenciación de las células en un organismo en cualquier etapa de su desarrollo, desde la concepción hasta la senectud (Gilbert, S., 2006), b).- otros afirman que los cambios no tienen que ser estrictamente a nivel de genoma, sino también en los territorios cromosómicos los cuales pueden presentar una posición alterada (Meaburn, K., y Misteli, T., 2000), c).- o la translación incorrecta de los cromosomas, como es el caso de la leucemia promielocítica aguda (Karp, G., 2011), d).- también pudiera ser hiperactividad, expresión baja o eliminación de las proteínas involucradas en procesos de supervivencia y proliferación (Karp, G., 2011), e).- cambios a nivel epigenético (Bellono, N., 2008), f).- o la organización a nivel de tejido (Gilbert, S., 2006). Lo cual, a su vez, puede desembocar en un tumor o *neoplasia*. Que etimológicamente significa *crecimiento nuevo* (Romero, M., 2010).

Carcinogénesis

En cuanto la generación de cáncer o carcinogénesis esta puede estar ligada a un cambio en la secuencia de ADN (mutagénesis) o en las vías que llevan a la expresión del genoma, el cual puede darse por factores: físicos, químicos, genéticos y ambientales, como por ejemplo; la integración de genoma viral a un genoma hospedero, ya sea un virus o un plásmido; otro ejemplo podría ser: la expresión de genes en mal estado: por sobreexpresión, subexpresión o silenciamiento de un gen. Otra causa puede deberse a cambios en el metabolismo, cambios en las vías celulares, en la tasa de reproducción o en la capacidad de apoptosis. La modificación en la expresión de una enzima como es el caso de la telomerasa, la cual aumenta la longitud de los telómeros en células tumorales. Otros eventos causales son las aneuploidías en los cromosomas: es decir deleciones y/o translocaciones o alteración en los territorios cromosómicos. Otro factor es la interacción con el tejido adyacente, es decir modificaciones en las proteínas que dan cohesión al tejido subyacente. Y uno de crucial importancia es la alteración en el sistema inmune: los procesos carcinogénicos se presentan con más frecuencia en: personas con un trasplante, que tienen tratamiento para supresión del sistema inmune o en personas que padecen SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirido), algún otro gente viral como el Virus del Papiloma Humano (VPH) o el virus de la Hepatitis. En algunos casos los factores hormonales: especialmente el tipo de tumores hormonodependientes como cáncer de mama, adenocarcinoma de endometrio, cáncer de próstata y otros en menor medida, que modifican el ambiente hormonal. Otros como la diferenciación aberrante por las alteraciones a nivel genético o epigenético; la exposición a químicos carcinogénicos: como el asbesto o el arsénico entre otros y exposición a radiaciones: sean rayos X o rayos UV. (Karp, G., 2011) (Romero, M., 2010) (Meaburn, K., y Misteli, T., 2000) (Gilbert, S., 2006).

¿Qué es un tumor?

En vista de las diferentes opiniones encontradas, emerge necesariamente la siguiente pregunta ¿Qué es un tumor?

Y en general se puede decir que un tumor proviene de una célula, en la cual las vías están alteradas, los cambios acumulativos llevan a una proliferación anormal de la misma. Esta proliferación es más rápida que en las células normales y hay una pérdida del equilibrio en esa población de células (Karp, G., 2011).

Cabe destacar que existen dos tipos de tumores llamados o conocidos como: *benignos* y *malignos*. Los *benignos* son no invasivos, es decir, son tumores que suelen estar encapsulados, y al crecer sus células no se dirigen a otros tejidos. Sin embargo en otros casos acontece una proliferación descontrolada en los tumores *malignos* se le denomina; hiperproliferación, por lo tanto al crecer; invaden, destruyen los tejidos circundantes, evaden la muerte celular programada (apoptosis), crean su propia red vascular (proceso conocido como angiogénesis), y en algunos de estos tumores, hay grupos de células que aparte de las características ya enunciadas, poseen la capacidad de realizar la metástasis, es decir desprenderse del tumor, viajar por el torrente sanguíneo, o por vasos linfáticos, y depositarse en otros tejidos, y a dichas células se les conocen como unidades formadoras de tumores (Karp, G., 2011). Una vez que un tumor maligno ha metastizado (ver en glosario) se encuentra en varias partes del organismo y la mayoría de veces no puede ser detectado por métodos clínicos debido a su tamaño. Siendo ésta una de las razones por las cuales estos tumores son muy difíciles de erradicar por completo del cuerpo (Romero, M., 2010). Posterior al proceso de metástasis, un tratamiento es más difícil, ya que las células resultantes de la célula inicial pueden invadir sitios en el cuerpo que son difíciles o imposibles de alcanzar (Karp, G., 2011). Hay también que tomar en cuenta que un tumor es clínicamente detectable hasta que alcanza la acumulación de 10^8 células (Romero, M., 2010).

Etapas de un tumor

En los tumores cancerosos se conocen tres posibles etapas o estados (Romero, M., 2010):

- i. *Avascular*
- ii. *Vascular*
- iii. *Metastásico*

i. *Avascular*

Un tumor avascular, es aquel que, como su nombre lo indica, se desarrolla en ausencia de vasos sanguíneos; según los experimentos in vitro estos tumores se asemejan a agregados esféricos, pero las razones aún no son muy claras (Romero, M., 2010).

Se ha observado que los tumores avasculares dependen de procesos de difusión como el único medio para la recepción de nutrientes, y la eliminación de productos de desecho, por lo cual, su crecimiento en esta etapa es limitado. Además el crecimiento y la proliferación del tumor, lleva al desarrollo de un tumor avascular (Anderson, A., 2008). Puede decirse que cuando el tumor es relativamente pequeño, este proceso es suficiente para que a toda célula le llegue alimento. En esta etapa el tumor crece exponencialmente, pero a medida que éste crece, los nutrientes, en particular el oxígeno, van siendo absorbidos por sus capas más externas, y el proceso difusivo no es suficiente para proveer de estas sustancias a las células que se encuentran en el interior del tumor. Eso da como resultado la formación de tres regiones diferenciadas: las células del centro, que al no tener alimento mueren, formando una capa interna llamada *núcleo necrótico*; un conjunto de células inactivas que se encuentra en medio del tumor creando la *capa quiescente*; y más externamente están las células que se dividen las cuales forman la *capa proliferante* (Romero, M., 2010), como es ilustrado en la Figura 1.

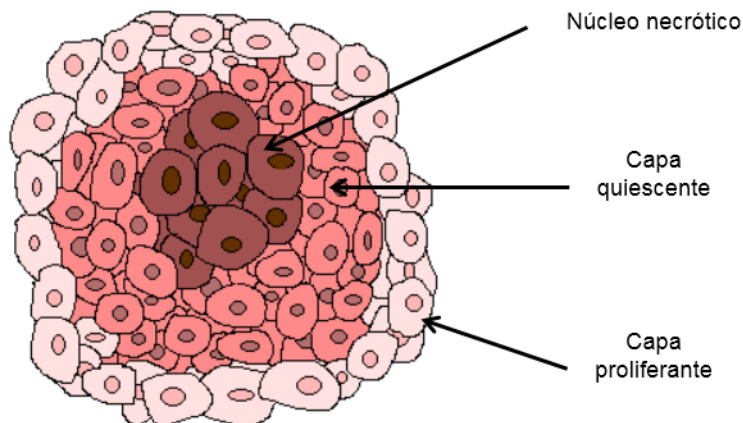


Figura 1. Capas del tumor avascular. Debido a que los nutrientes llegan al tumor avascular por medio de transporte difusivo, al aumentar el tumor su tamaño, este proceso no es suficiente para suministrar de nutrientes a sus células más internas y se forman tres capas o regiones: núcleo necrótico, capa quiescente y capa proliferante (Tomado de Romero, M., 2010, de Trabajo de tesis para licenciatura).

Se ha observado, que este tipo de agregados crecen hasta alcanzar un determinado tamaño (aproximadamente de 1 a 2 milímetros de diámetro), el cual está dado por el balance entre las células muertas del interior del tumor y las células proliferantes. Una vez que ha alcanzado dicho tamaño, el tumor entra en un estado latente, y deja de expandirse (Chaplain, M., y Stuart, A., 1991).

ii. Vascular

Fue el Dr. Judah Folkman, quien a principios de los años 60's, trabajando con tumores cancerosos en los laboratorios de la marina estadounidense, se percató de que si colocaba a los tumores en cultivos *in vitro*, estos sólo crecían hasta un determinado tamaño y se morían, a diferencia de los tumores estudiados *in vivo*, los cuales eran implantados en ratones, y dichos tumores, crecían desmesuradamente. Observó que la diferencia entre unos y otros, era que los segundos, habían sido capaces de generar su propia red vascular, a partir de los vasos capilares ya existentes en los tejidos de sus

alrededores, obteniendo así el medio para su alimentación y excreción (ésta es la fase vascular del cáncer). Y los primeros, al estar en un medio artificial, no tenían cómo obtener nutrientes para seguir creciendo (Romero, M., 2010). Así Folkman y su equipo de trabajo propusieron en 1971 al Instituto Nacional de Cancerología de EUA su hipótesis, de que los tumores cancerosos y su crecimiento, era dependiente de la red vascular que generaban ellos mismos, y que si por el contrario se inhibe el proceso de la angiogénesis, podía ser combatido el cáncer.

Al inicio hubo un rechazo de la hipótesis por la comunidad científica, ya que aunque si se había observado el proceso de la *angiogénesis* (es decir la formación de nuevos vasos) en tumores, se creía que ésta era dependiente de la pus y de la inflamación, y no del tumor mismo.

Sin embargo Folkman y otros, entre ellos Gimbrone, siguieron realizando una gran variedad de experimentos para demostrar la veracidad de su supuesto. Algunos de estos experimentos consistían en injertar un tumor en la córnea de los ratones y observar la respuesta de los vasos sanguíneos de los alrededores, ante la presencia del tumor; estos experimentos les permitieron observar a detalle el proceso de la angiogénesis tumoral, pues al estar el tumor implantado en este tejido, permitía que los vasos sanguíneos fueran más visibles. Después de diez años de que Folkman sugirió su hipótesis, fue que los científicos empezaron a darle credibilidad, ya que él fue el primero en aislar una proteína segregada por el tumor, que estimula el desarrollo de una red vascular nueva, que se origina desde los vasos sanguíneos que se encuentran cerca del tumor. De esta manera fue como pudo demostrar que la vasculatura que adquiere el tumor es dependiente del tumor mismo y de los vasos en derredor (Romero, M., 2010).

Ya que la naturaleza de las células cancerosas es proliferar indefinidamente, cuando se encuentran *in vivo*, éstas logran encontrar una forma para seguir creciendo. Un punto relevante de dicho proceso es la invasión de tejidos adyacentes, y esto requiere otro tipo de mecanismos por parte de las células tumorales.

Y para llevar a cabo la invasión de tejidos circundantes, es necesario desencadenar por parte de las células cancerosas el *proceso invasivo*, que no es más que la capacidad

de las células cancerosas para degradar el tejido circundante o de la *Matriz Extracelular* (ECM por sus siglas en inglés).

Y la *Matriz Extracelular* (ECM) es una compleja *Mezcla de Macromoléculas* (MM), la cual puede contener diferentes tipos de macromoléculas. Como es el caso de los colágenos, que desempeñan un papel estructural y otros: como la laminina, fibronectina y vitronectina, que son importantes para la adhesión celular, la difusión y la motilidad. Hay que notar de que todas estas macromoléculas están unidas dentro del tejido, es decir, son no difusibles.

Además la *Matriz Extracelular* (ECM) también puede secuestrar factores de crecimiento; y éstos ser degradados para liberar fragmentos, que pueden tener actividad promotora del crecimiento. Por lo tanto, mientras que la *Matriz Extracelular* (ECM) puede tener que ser eliminada físicamente, con el fin de permitir que un tumor se extienda, su degradación puede, además, tener efectos biológicos sobre las células tumorales (Anderson, A., 2008).

Un número de *Enzimas de Degradación de la Matriz* (MDEs; por sus siglas en inglés), tales como la gran familia de *Metaloproteinasas de la Matriz* (MMPs; por sus siglas en inglés) se han descrito y se han implicado repetidamente en la invasión tumoral. Además, para abrir las rutas migratorias, las *Enzimas de Degradación de la Matriz* (MDEs) pueden alterar las propiedades de adhesión celular regulados a través de varias clases de receptores de la superficie celular. Estos receptores, incluyendo las caderinas, CD44, integrinas y receptores para la fibronectina, laminina y vitronectina, que regulan negativamente la motilidad celular y crecimiento a través de la interacción célula-célula y célula-matriz. Las moléculas que facilitan la interacción entre las células y entre las células con la *Matriz Extracelular* (ECM), conocido como moléculas de adhesión celular, ahora se cree que son centrales en el proceso invasivo (Anderson, A., 2008).

iii. Metastásico

Generalmente, una vez que se ha dado el proceso de invasión y destrucción de tejidos circundantes, y la correspondiente vascularización, que es necesaria para el proceso de invasión y vascularización, ocurre la etapa de metástasis.

Dicha etapa o estado de metástasis de un tumor maligno, es la fase en que las células pertenecientes a las *unidades formadoras de colonias*, se desprenden del tumor, y viajan por el torrente sanguíneo del sistema circulatorio (es decir, a través de la red vascular) o por vasos linfáticos, y se depositan en sitios distantes en el cuerpo, resultando en las denominadas *metástasis* o *tumores secundarios*. Por lo tanto, la angiogénesis es clave para la invasión metastásica, aunque no es la única vía (Anderson, A., 2008).

Una definición más propia de metástasis sería la que propone Welch (2006) que es la siguiente: Es la diseminación de células neoplásicas hacia células, sean cercanas o en sitios distantes, tal que éstas proliferan hasta formar una masa extracelular de células que no están completamente diferenciadas.

El primer ímpetu para una revisión de la definición de metástasis, es la información experimental reciente que llega de la caracterización de supresores metastásicos. En muchos casos, las células que expresan supresores de la metástasis, se diseminaron con igual eficiencia a las correspondientes células parentales, sin embargo estas fallaron al colonizar sitios secundarios. Los datos hicieron que surgiera la siguiente pregunta; ¿Qué constituye una masa metastásica? más aún, dado el hecho que ahora está aumentado la posibilidad de detectar células individualmente en sitios secundarios, una pregunta primordial es; ¿deberían ser modificados los criterios de todos los estados por los que atraviesa un tumor, para poder ajustar con las nuevas metodologías que están surgiendo hoy en día?

Para construir una definición apropiada de lo que es la metástasis, es de forma esencial que primero hay rechazar los conceptos erróneos con respecto a todos los pasos desde antecedentes y basarnos en los resultados obtenidos a la fecha con respecto a la investigación de lo que es la metástasis. Cinco mitos con relación a las metástasis se han infiltrado en la literatura científica y médica, por el uso de una terminología poco precisa (Welch, D., 2006). Estos cinco mitos serán definidos a continuación:

Mito 1: La metástasis es una propiedad inherente de las células cancerosas.

En una revisión del 2000, Hanahan y Weinberg describen seis puntos relevantes de las células cancerosas. Donde nos dicen que: a pesar de la inmortalidad, la regulación anormal del crecimiento, el crecimiento llevado a cabo de forma autosuficiente, evasión de la apoptosis y la angiogénesis sostenida, la invasión y la metástasis fueron listadas como características distintivas. Desafortunadamente algunos comprenden la lista de manera errónea, como si significara que todos los tumores son invasivos y/o metastásicos, el cual no es el caso (Nota: no se citará Hanahan & Weinberg., 2000 ya que se consultó en Welch, D., 2006).

Mito 2: La metástasis y la invasión son fenotipos equivalentes.

Algunos tumores son altamente agresivos, formando lesiones secundarias con alta frecuencia (por ejemplo carcinoma de pulmón, melanoma, carcinoma pancreático); mientras, otros son raramente metastásicos a pesar de ser localmente invasivos (por ejemplo carcinomas basales de la piel, o el glioblastoma multiforme).

Por lo tanto, la metástasis no es una propiedad inherente de todas las células neoplásicas o incluso de células invasivas. Igualmente, mientras la invasión a través de la membrana basal, es el sello cuyo objetivo define la malignidad, no todos los neoplasmas son invasivos (por ejemplo; carcinoma *in situ* de pecho (DCIS) o neoplasia intraepitelial de próstata (PIN)).

Profesionales de las ciencias médicas podría discutir que el criterio morfológico son mediciones objetivas de la malignidad; sin embargo, la discordancia entre los patólogos para delimitar el estado del cáncer (o incluso la diagnosis) puede ser bueno, sugiriendo sin embargo que estos parámetros pueden ser subjetivos en su naturaleza. En corto, no todos los tumores son invasivos y metastásicos, y aún menos es necesario un criterio menos subjetivo (Welch, D., 2006).

Mito 3: La metástasis sólo surge de células que se diseminan vía circulación o sistema linfático.

Más comúnmente, la metástasis es descrita en términos de diseminación hematológica. Sin embargo, los tumores secundarios se pueden originar porque las células del tumor han migrado vía sistema linfático (por ejemplo, metástasis en nódulos linfáticos, que son extremadamente comunes en muchas formaciones cancerígenas) a través de las cavidades del cuerpo (por ejemplo en el caso de las células del carcinoma ovárico, se establecen más frecuentemente en tumores secundarios mediante la diseminación en el peritoneo, en contraste, raramente realizan la metástasis mediante la vía de dispersión hematológica). (Lugassy y colaboradores “hay que poner los autores” profesor así venía en el libro del Welch, no venían más autores pero abajo se especifica) recientemente documentaron diseminación de células de melanoma a lo largo del espacio entre el endotelio y la membrana basal, sin embargo las células no parecen entrar a la vasculatura del lumen *per se*. Esta ruta de diseminación evoca la expansión perineural que es común en el carcinoma pancreático y prostático. Por consiguiente, la ruta de diseminación no es inherente a la definición de metástasis (Nota: No se citará Lugassy y colaboradores (s.f.) ya que se consultó en Welch, D., 2006).

Mito 4: Las células tumorales en sitios secundarios son metástasis.

Aún las células que han sido seleccionadas por la capacidad metastásica, exhiben baja eficiencia para desarrollar metástasis, raramente exceden 0.01%. La entrada de las células tumorales a la circulación sanguínea, es aparentemente común. De hecho, más de un millón de células por gramo de tumor pueden desprenderse diariamente. Afortunadamente, el establecimiento de células que se fijan es mucho menos frecuente. Este punto fue demostrado elegantemente por Tain y colaboradores, quienes mediante un tratamiento paliativo para aliviar la ascitis que presentaban las pacientes a causa del cáncer ovárico, demostraron (Tain y colaboradores que desarrollaban un tratamiento paliativo experimental para la ascitis presentada por sus pacientes con cáncer ovárico), demostraron que a pesar de que millones de células tumorales fueron depositadas diario y directamente en la vena cava de las pacientes, ya que su hipótesis, era que el de depositar las células en vena cava como tratamiento paliativo les ayudaría con la ascitis, en el grupo experimental no se desarrollaron ningún tumor secundario, con más o una mayor frecuencia de lo esperado (Nota: No se citará Tain y colaboradores (s.f.) ya que se consultó en Welch, D., 2006).

Mito 5: Las células extravasadas son metástasis.

Los resultados experimentales que arrojan evidencia sobre el proceso de metástasis son más fácilmente integrados por la explicación siguiente: a).- de que los mecanismos de metástasis serán dependientes del tipo de tumor, b).- dependiente de tejidos colonizados, c).- y del estado del anfitrión. En otras palabras, hay varios mecanismos y vías de soporte para que las células colonicen sitios secundarios. Como con la mayoría de las propiedades de las células tumorales, va a haber un espectro del comportamiento (Welch, D., 2006).

iv. Características de las células metastásicas

Basados en las proposiciones de Hanahan y Weinberg, las siguientes características son propias de las células metastásicas (Nota: No se citará Hanahan y Weinberg (2011) ya que se consultó en Welch, D., 2006)

Realizar el proceso de invasión; es decir las células neoplásicas deben ser capaces de migrar lejos del tumor primario, para lo cual se valen de una gran variedad de proteinasas (por ejemplo las MMPs, cataepsinas, uPA, etc.) y de mecanismos de movilidad. Sin embargo la ruta determinada de diseminación no es inherente al tipo de metástasis (Welch, D., 2006).

Poseer adhesión desregulada; esto significa que las células tumorales se deben despegar de la masa primaria y re-adherirse en un lugar diferente del tumor primario, constituyendo las metástasis o tumores secundarios. Es importante reconocer que el tráfico sanguíneo desde las puntas de los dedos de los pies hasta el cerebro va de segundos a minutos, lo cual significa que las células tumorales que viajan no podrían apagar la expresión de todas las moléculas de adhesión que poseen cuando estas parten del tumor primario y re-expresarlas usando exclusivamente la convencional traducción/transcripción cuando llegan a sitios secundarios. Así que dichas células deben usar moléculas de adhesión alternativas o pueden selectivamente alterar la adhesión por la modificación postraduccional de las ya expresadas proteínas, glicoproteínas, lectinas u otras moléculas. Quizás ellas podrían incluso alterar la señalización de las moléculas de adhesión de la superficie (Welch, D., 2006).

Bajo circunstancias normales las células epiteliales entran en *anoikis*, que es un tipo especial de *apoptosis* que se presenta cuando la adhesión es limitada. Por lo tanto las células metastásicas deben ser por lo menos relativamente resistentes a la *anoikis*, y además deben evadir el sistema inmune para no ser eliminadas. Una de las estrategias que las células metastásicas usan para protegerse de las Natural Killers cuando se encuentran en el sistema circulatorio, es generar embolias cuando interaccionan con

las plaquetas, así, la formación de agregados plaquetarios con incorporación de células cancerosas facilita su detección y adhesión a la pared de los pequeños vasos, creando un ambiente protector contra los mecanismos defensivos biológicos que favorece el desarrollo de las metástasis (Welch, D., 2006).

Una vez que las células metastásicas han llegado al sitio secundario se presentan un proceso de modulación en dicho sitio. A la fecha se ha encontrado que las células metastásicas manipulan los sitios a donde estas llegan. Por ejemplo en cáncer de hueso, próstata y de mama desorganizan el balance de osteoclastos y osteoblastos. Incluso a un nivel rudimentario (es decir cuando las células cancerígenas reconocen otra células, no lo hacen de la misma manera que las células de un tejido determinado, ya que las segundas, buscan colaborar con las células aledañas, y las tumorales no, estas crecen más rápido, por lo cual a eso se refiere ASÍ ESTA EN EL LIBRO EN LA VERSIÓN EN INGLÉS, las células tumorales reconocen la matriz extracelular para crear un ambiente más hospitalario. A menudo la disrupción de la homeostasis es la razón por la que se dan los síntomas cuando se produce un tumor (ver glosario), en lugar de la simple presencia del mismo (Welch, D., 2006).

Por último, la mera habilidad de diseminarse y detenerse en un sitio secundario no es adecuada para constituir la metástasis. Las células vagabundas (término atribuido a que no se encuentran en un sitio establecido dentro del organismo, sino que van y vienen dentro de la circulación sanguínea) deben colonizar sitios secundarios es decir, proliferar en sitios secundarios. La metástasis no ocurre al azar. Dependiendo sobre cuál sea el origen tumoral, los patrones de colonización varían, dependiendo a su vez de los patrones de distribución anatómicos, susceptibilidad del tejido para ser invadido y susceptibilidad del mismo para hospedar. Las células tumorales diseminadas deben hacer dos decisiones críticas: a).- si comienzan a crecer b).- o si continúan dividiéndose. Las decisiones que se hagan dependen directamente de las capacidades de la célula para expresar todos los genes que sean necesarios para obtener dichas capacidades, sin olvidar, que se requiere un correspondiente camino de señalización intracelular, nivel de diferenciación al tiempo de la llegada por parte de las células

metastásicas, y el medio microambiental adecuado (Welch, D., 2006).

Anteriormente se han descrito los pasos de la cascada metastásica, para la cual ahora se pueden destacar los siguientes principios:

- La metástasis es distinta de la tumorigenicidad. Este principio es demostrado más directamente y elegantemente por datos, demostrando que ciertas moléculas, conocidas como supresores metastásicos bloquean la tumorigenicidad.
- El potencial metastásico de células individuales varía entre los organismos, por el tipo de tumor y dentro del tumor (es el caso de la heterogeneidad).
- La metástasis llega mediante múltiples rutas: hematológica, linfática, a través de las cavidades epiteliales o serosas (ver término en glosario).
- La mayoría de tumores secundarios son clonales en origen. Conforme proliferan, la heterogeneidad puede (y a menudo lo hace) volverse a desarrollar. Entre las características tempranas de las células transformadas son: a).- la inestabilidad genética b).- y la fenotípica. Además las células pertenecientes a tumores cancerígenos son más propensas a la mutación y a la deriva fenotípica que sus contrapartes normales. Las neoplasias tienden a volverse más agresivas con el tiempo.
- Las metástasis se ubican preferencialmente en determinados tipos de tejidos, dependiendo del tipo de cáncer al que se refiera, invocando interacciones entre el tumor y el tejido hospedero como claves reguladoras del proceso.
- La metástasis es un proceso extraordinariamente ineficiente, ya que las células metastásicas deben tener éxito en cada una de las fases anteriormente explicadas: invasión, adhesión desregulada, supervivencia modificada, invasión, y proliferación de sitios secundarios. De no realizar con eficiencia cada uno de los pasos, no hay metástasis. Conforme a que los diferentes modelos que existen de tumores, se han logrado ejemplificar las fallas para realizar

metástasis, y estas pueden ser causadas por: a).- la incapacidad para la intravasación, b).- su capacidad para sobrevivir en la circulación, c).- su capacidad para sobrevivir al ataque inmune, d).- su capacidad invasiva, e).- su capacidad para realizar extravasación, f).- su capacidad para proliferar en sitios secundarios.

Existe la posibilidad que las células tumorales encuentren una vía de escape a través del sistema circulatorio, y así las células tumorales serán depositadas en sitios distantes en el cuerpo, resultando en tumores secundarios o en metástasis. Por lo tanto, la angiogénesis, es decir la formación de nuevos vasos sanguíneos, es un evento importante para la invasión metastásica, del tipo que se lleva a cabo a través de la circulación (Anderson, A., 2008), pero no necesaria (Welch, D., 2006).

Por los estudios y evidencias expuestos anteriormente, Welch, D. (2006), propone una definición más apropiada de metástasis, y la define así: Es la diseminación de células neoplásicas hacia células sean cercanas, contiguas o en sitios distantes, tal que dichas células proliferan hasta formar una masa extracelular formada por células que no están completamente diferenciadas.

Entonces, al tumor progenitor se le designa como tumor primario y al tumor nuevo se le conoce como tumor secundario o metástasis (Figura 2).

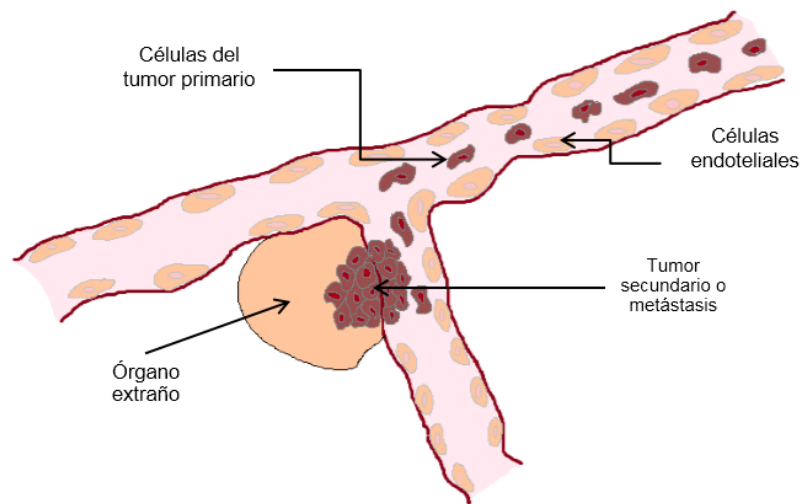


Figura 2. Metástasis. Las células que se desprenden del tumor primario viajan por el torrente sanguíneo adhiriéndose a órganos por medio de moléculas de adhesión; atraviesan su endotelio, proliferan y forman un nuevo agregado de células cancerosas conocido como *tumor secundario* o *metástasis* (Tomado de Romero, M., 2010, de Trabajo de tesis para licenciatura).

Al llegar la metástasis a otro tejido comienza un proceso de evolución análogo al del tumor primario, hasta que eventualmente se vasculariza tras haber llevado a cabo el switch angiogénico, que es a grandes rasgos el cambio de etapa avascular hacia vascular, mediado por sustancias angiogénicas y proangiogénicas.

Sin embargo la metástasis es una de las etapas más críticas, ya que el tumor es capaz de invadir tejidos locales o distantes, y si el tumor primario ya se encuentra vascularizado, los vasos sanguíneos son una ruta de escape para las metástasis (Romero, M., 2010).

Angiogénesis

El término *angiogénesis*, fue estudiado primeramente por el Dr. John Hunter en 1787 para describir vasos creciendo en la cornamenta de un reno. Actualmente angiogénesis puede ser definida como la generación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes. La angiogénesis es un mecanismo crucial y necesario para condiciones tanto fisiológicas como patológicas, además de estar altamente regulado, con un proceso de múltiples etapas. Bajo condiciones normales, la angiogénesis ocurre durante el desarrollo embrionario estudiado principalmente en vertebrados superiores, la cicatrización y la menstruación estudiada en humanos. En contraste, la angiogénesis descontrolada es observada en varios estados patológicos, como rinopatía diabética, artritis y cáncer. El proceso de angiogénesis en tumores, fue atribuido por Folkman en 1971. (Darren, D., McConkey, D.J., Zhang, W., & Herbst, R. S, 2003).

En el caso de las células tumorales, estas comienzan por promover la angiogénesis durante el proceso temprano de crecimiento del tumor para permitir la apropiada alimentación y remoción de desechos del metabolismo del lugar donde se encuentra el tumor (Paz, K., y Zhu, Z., 2007).

Las células que participan en el proceso de angiogénesis, y que responden a estímulos de crecimiento, son las células endoteliales. Estas se encuentran en la capa íntima, es decir la capa más interna de las arterias, en la cual además comparten espacio junto con la matriz extracelular, perteneciente a la capa media (ver Figura 3) (Dvorkin, M., Cardinali, D., y Lermoli, R., 2010).

Cabe destacar que las arterias están formadas por 3 capas o tunicas según Dvorkin, M., Cardinali, D., y Lermoli, R., (2010):

1. Intima: Está constituida por una capa de células endoteliales y una matriz extracelular.
2. Media: Está separada de la capa íntima por una lámina elástica interna, y

comprende células del *musculo liso vascular* (mlv), fibrillas elásticas y una matriz extracelular.

3. Adventicia: Es la más variable y contiene tejido fibroelástico denso, vasos, nutrientes y nervios.

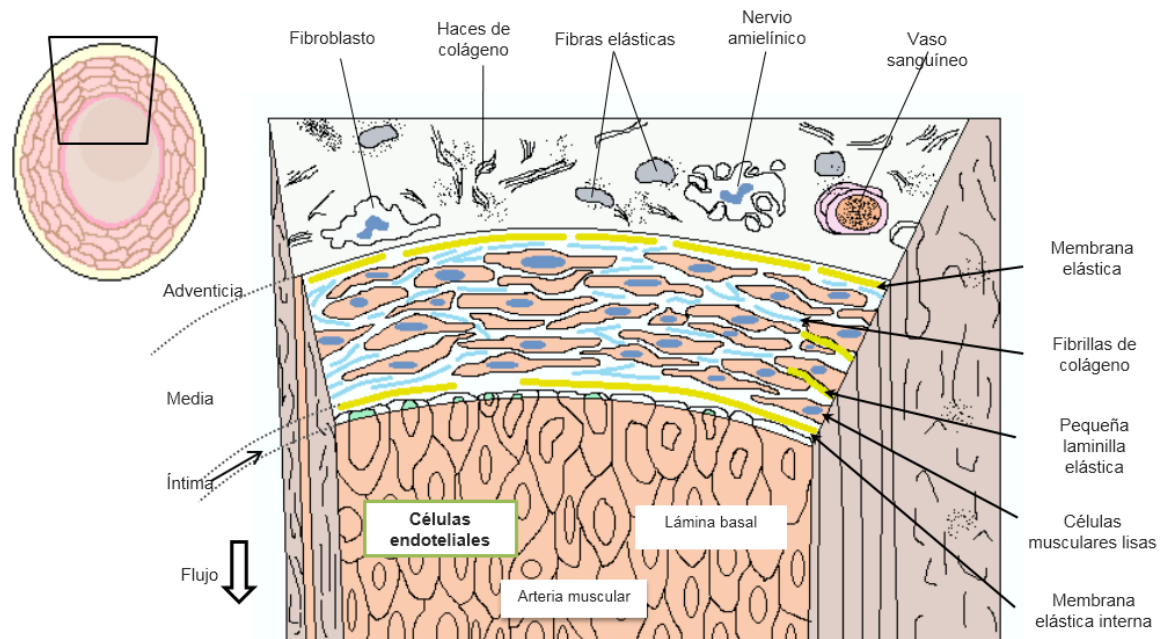


Figura 3. Estructura morfológica de la pared arterial. Donde se muestra la ubicación de las células endoteliales dentro de una arteria muscular (Dvorkin, M., Cardinali, D., y Lermoli, R., 2010).

Las células endoteliales, están orientadas en la dirección del flujo sanguíneo, o sea paralela al eje principal del vaso, y tienen forma longitudinal. La función de una célula endotelial normal es crucial para la homeostasis del sistema vascular. Según Dvorkin, M., Cardinali, D., y Lermoli, R. (2010) las principales funciones de esta célula son:

- Participación en el desarrollo y el remodelado de los vasos sanguíneos, proceso denominado como angiogénesis.
- Actúa como una barrera, y presenta una permeabilidad selectiva que interviene en mecanismos de pinocitosis y fagocitosis.

- Regulación del tono vascular.
- Interactúa con leucocitos, mediante la participación de moléculas de adhesión como las selectinas, con la superfamilia de inmunoglobulinas y mediante la secreción de moléculas quimiotácticas como MCP-1 y IL-8.

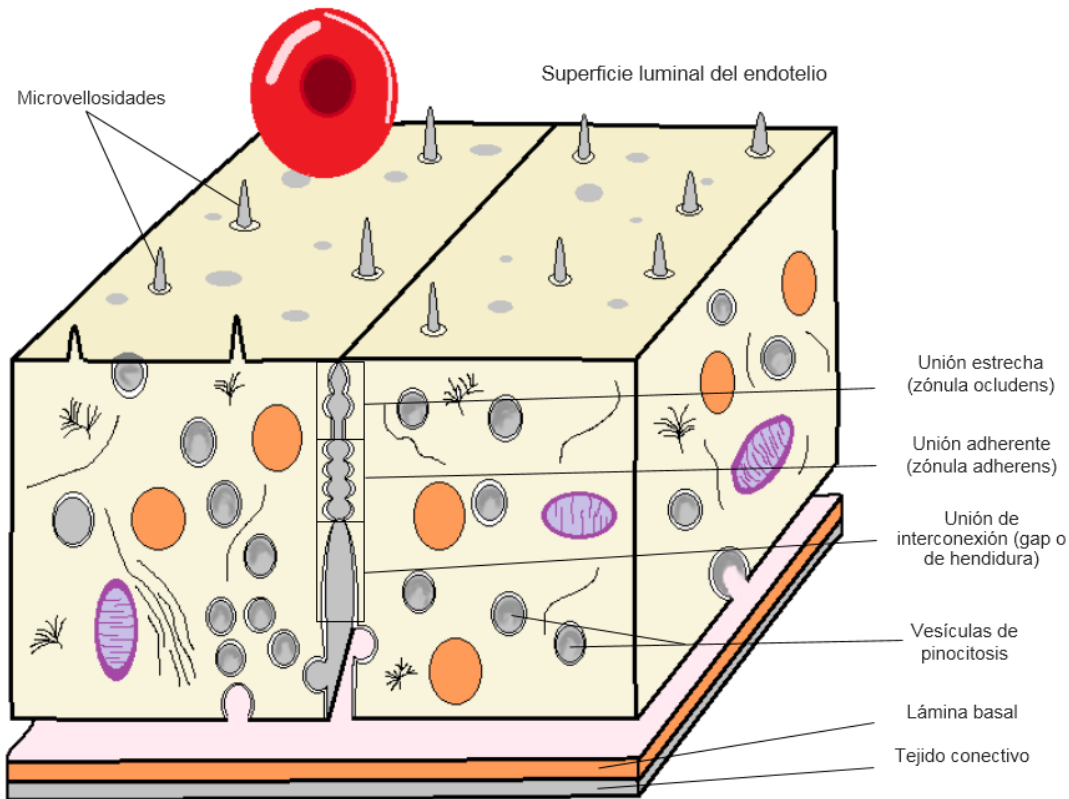


Figura 4. Estructura de la célula endotelial. En ésta imagen se muestra la estructura de la célula endotelial. (Dvorkin, M., Cardinali, D., y Lermoli, R. 2010).

Es un hecho que las células endoteliales participan en el desarrollo y remodelado de los vasos sanguíneos es decir en la angiogénesis.

Cuando el tumor canceroso es avascular, se encuentra en estado latente; las células que se encuentran en la capa interna, se suelen encontrar en estado de hipoxia, que es la deficiencia de oxígeno en los tejidos, y esto es debido a que estas células no pueden recibir suficiente oxígeno mediante la difusión (Romero, M., 2010).

Hay entonces que destacar que las células tumorales, además, tienen un cambio de “switch” de células en reposo o estado quiescente al fenotipo invasivo. Este “switch” es

acompañado invariablemente por la expresión de propiedades angiogénicas, y es considerado un punto relevante del proceso maligno, por lo tanto los mecanismos pro-angiogénicos superan o eluden los reguladores negativos de la angiogénesis. Además el aumento de la vascularización y la expresión de los factores pro-angiogénicos ha sido asociado con el avance de la etapa del tumor y el pobre diagnóstico en una variedad de cánceres en humano (Paz, K., y Zhu, Z., 2007).

En los tumores cancerígenos el proceso de angiogénesis comienza con la quimiotaxis, que es el movimiento de las células endoteliales provocado por un gradiente de concentración de una sustancia determinada, hacia el sitio de mayor concentración de la sustancia. En el caso de la quimiotaxis de células endoteliales, desde el vaso parental hasta el tumor primario, ésta acción es producida, por las sustancias quimiotácticas segregadas por las células tumorales que se encuentran en estado de hipoxia. La falta de oxígeno en casi cualquier tipo de célula provoca un incremento intracelular de la concentración del *Factor Hipoxia-Inducible* (HIF-1 por sus siglas en inglés), que estimula la secreción extracelular de proteínas (Romero, M., 2010). Los HIF-1 están conformados por subunidades α y β . En tejidos con oxigenación normal, éstas subunidades se unen rápidamente a ubiquitina y se destruyen. Sin embargo, en las células en estado de hipoxia las subunidades α se dimerizan con las subunidades β , y los dímeros activan los genes que producen tanto factores angiogénicos como eritropoyetina (Barret, K. E., Boitano, S., Barman, S. M., y Brooks, H. L., 2012). En tejidos normales bajo hipoxia se producen los mismos factores de crecimiento, y en el caso de los tumores, se conocen como *Señales o Factores Angiogénicos Tumorales (TAFs)* o en singular *Factor Angiogénico Tumoral (TAF)* (ambas siglas atribuidas por sus siglas en inglés; correspondientes a *Tumoral Angiogenic Factors* y *Tumor Angiogenic Factor* (Romero, M., 2010). Un ejemplo de los TAFs es el *Factor Vascular de Crecimiento Endotelial* (VEGF por sus siglas en inglés) (Paz, K., y Zhu, Z., 2007). Décadas de investigación enfocadas en las bases moleculares de la angiogénesis han identificado varias vías que involucran a los receptores del factor de crecimiento que contribuyen a la promoción de la angiogénesis en el tumor. Una de ellas y probablemente la mayor vía involucrada en el proceso, es la familia del *Factor de Crecimiento Endotelial Vascular* (VEGF por sus siglas en inglés), cuyo receptor es el

VEGFR2 o KDR por sus siglas en inglés que hacen referencia a *Kinase Insert Domain-containing Receptor*) (Paz, K., y Zhu, Z., 2007). A la fecha se ha corroborado que VEGF con su respectivo receptor VEGFR2, se ve involucrado de forma importante en el proceso de generación de nuevos vasos sanguíneos en tumores (Véase Figura 5).

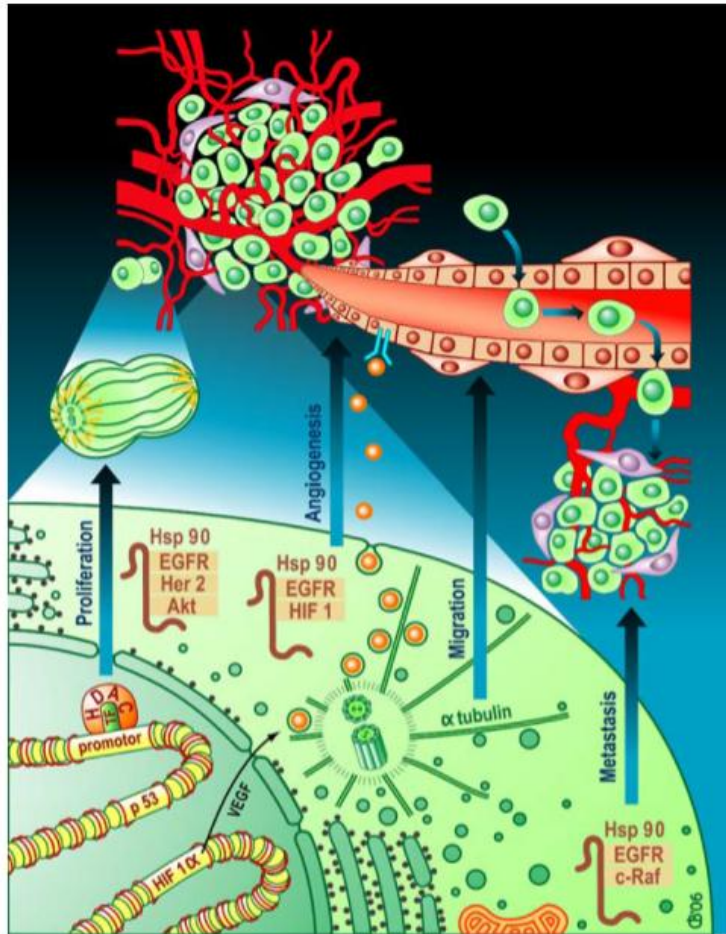


Figura 5. HDACs desacetilan un panel de sustratos proteínicos, dando como resultado la regulación de varias vías de señalización que son claves en la tumorigenesis. Las HDACs de clase I, las que han sido demostradas ser decisivas en la proliferación tumoral, estas son reclutadas a la cromatina por factores de transcripción, y localmente desacetilan las proteínas de las histonas, de este modo regulando la expresión génica. Ha sido demostrado que HDAC7 activa el Factor de Hipoxia Inducible (HIF)1 α , el cual es además una proteína cliente de Hsp90. HIF1 α es activado en células tumorales, e induce la transcripción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual es clave para regulación de la angiogénesis (© Diane Bruyninchx. Nota: no se incluirán datos de © Diane Bruyninchx ya que los datos fueron tomados de Paz, K. y Zhu, Z. 2007).

La vascularización de la colonia metastásica, se realiza a través de los vasos del huésped, en respuesta a estímulos angiogénicos (es decir a señales producidas mediante la secreción de sustancias encargadas de estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos). Los estímulos angiogénicos se derivan de las células tumorales, aunque también pueden proceder de las células del huésped (Curto, C., y Moreno, M., 1999).

El proceso de la angiogénesis tumoral consta de los siguientes pasos (Curto, C., y Moreno, M., 1999):

1. Las células endoteliales que se encuentran en los capilares o en pequeñas vénulas del huésped y son cercanas al tumor, se produce su activación.
2. Degradación local de la *Membrana Basal* (MB) por las propias células endoteliales, en el lado del vaso situado hacia el estímulo angiogénico. Cuando las células endoteliales son activadas por las sustancias angiogénicas, producen enzimas degradativas como: el serino y las metaloproteinasas, de la misma forma que las mismas células tumorales.
3. Proliferación de células endoteliales y pericitos, con la consecuente migración quimiotáctica (ver en glosario) de las primeras en dirección al estímulo angiogénico. Los pseudópodos, que son prolongaciones citoplasmáticas (Ver Figura 6.), guían la dirección en la que se va a desarrollar el nuevo vaso, y poco a poco la membrana basal permite el paso a células endoteliales completas, las cuales migran a la matriz extracelular formando columnas celulares o brotes, que van a dar origen a la nueva vasculatura.

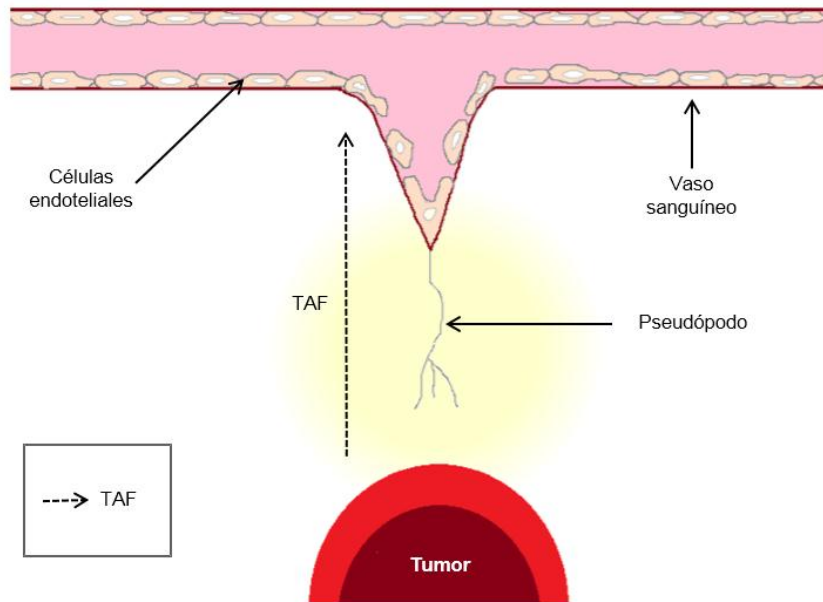


Figura 6. Pseudópodo. Extensiones de la superficie de las células endoteliales, las cuales guían la dirección en la que se va a desarrollar un nuevo vaso sanguíneo (Tomado de Romero, M., 2010, de Trabajo de tesis para licenciatura).

4. Alineación de las células endoteliales entre sí para formar un brote capilar. Dando lugar a un crecimiento longitudinal, manteniendo la polarización de las células endoteliales continuamente, y permaneciendo en contacto con las células endoteliales del vaso original, con la posterior formación de cordones sólidos.
5. Creación de una luz vascular, que es la zona interna de las venas u arterias, y se encuentra entre las células endoteliales. Dicha luz vascular siempre permanece directamente conectada con la luz del vaso parental.
6. Formación de yemas vasculares, que posteriormente se expanden, y asumen una estructura tubular. Una vez que se han formado la estructura tubular, comienza a producirse la mitosis en las células endoteliales, a nivel de la zona media en la yema. Mientras que las primeras células endoteliales, situadas en el extremo distal del brote vascular dejan de dividirse de manera habitual.

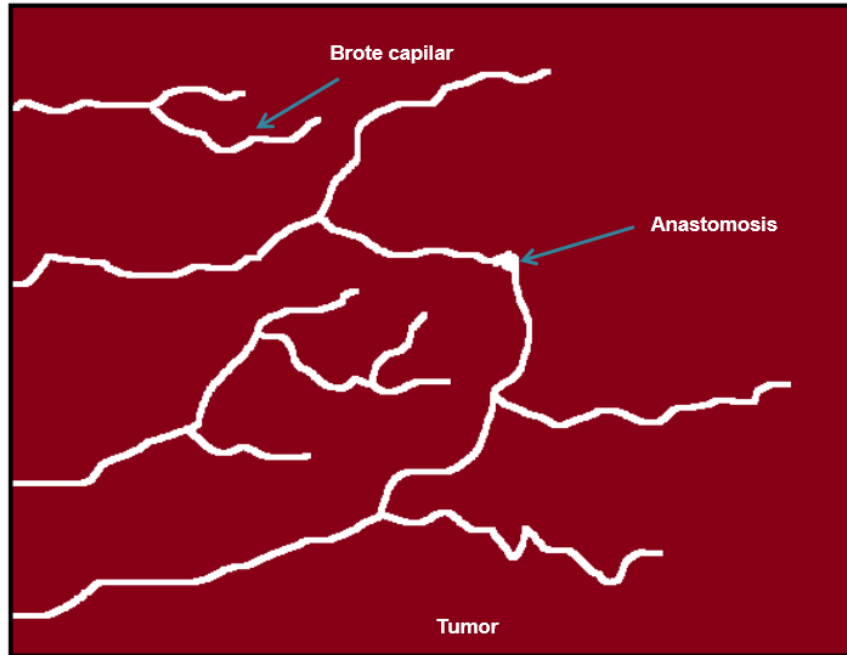


Figura 7. Anastomosis de vasos capilares. Algunos de los brotes capilares que se forman, al crecer fusionan sus puntas formando “loops” o ciclos, durante un proceso conocido como *anastomosis* (Tomado de Romero, M., 2010, de Trabajo de tesis para licenciatura).

7. La proliferación endotelial permite la formación de asas vasculares, mediante la fusión de las puntas de los pericitos (los pericitos aparecen en la base de los bucles formados que son nuevos), (Chaplain, M. A. J., & Stuart, A. M., 1991) durante un proceso conocido como anastomosis (que es la unión de unas yemas o puntas de los pericitos con otras) (véase Figura 7), y subsecuente comienzo del flujo sanguíneo a ese nivel, dando lugar a la formación de una nueva sección del sistema circulatorio. Y los vasos nuevos continúan creciendo hacia el tumor, que éste a su vez se encuentra mediando la actividad angiogénica.

8. Formación de capilares maduros, cubiertos por una membrana basal bien definida, y rodeada por algunos pericitos (Curto, C., y Moreno, M., 1999). Y dependiendo del tipo de tumor, la subsecuente migración de células cancerígenas hacia el torrente sanguíneo, a través de los vasos recién formados (Ver Figura 8).

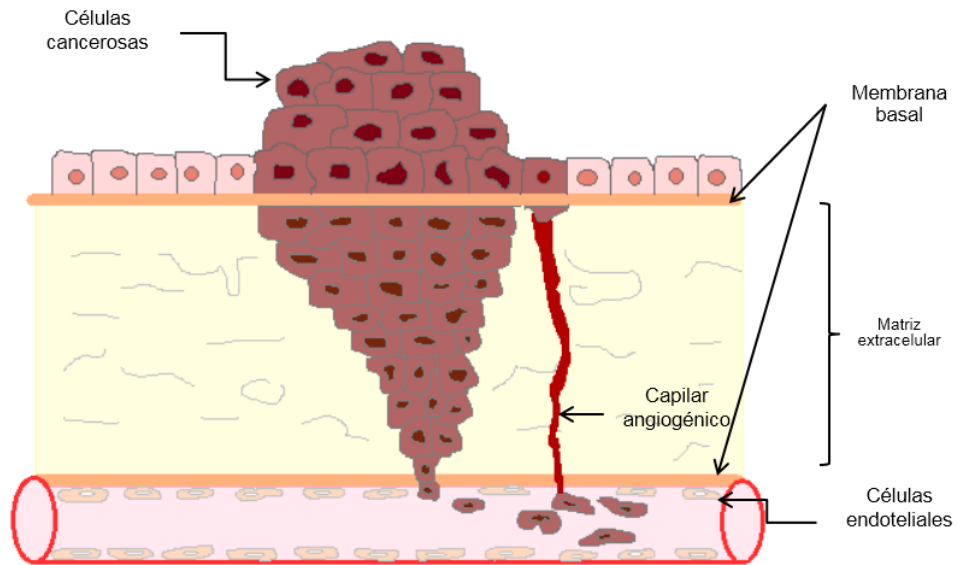


Figura 8. Las células del tumor atraviesan la membrana basal, la matriz extracelular y la capa de células endoteliales logrando así penetrar un vaso sanguíneo o linfático, liberándose a la circulación (Tomado de Romero, M., 2010, de Trabajo de tesis para licenciatura).

Factores potenciadores e inhibidores de la angiogénesis tumoral

Se han descrito factores potenciadores e inhibidores de la angiogénesis tumoral. Entre los factores potenciadores de la angiogénesis se encuentran los siguientes: el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), los Factores de Crecimiento Fibroblástico alfa y beta (FGF alfa y FGF beta por sus siglas en inglés), el Factor de Crecimiento Ácido (aFGF), el Factor de Crecimiento Fibroblástico Básico (bFGF), el Factor de Crecimiento de la Células Endoteliales Derivado de las Plaquetas (PD-ECGF), los Factores de Crecimiento Transformante (TGF) alfa y beta, el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa) y la angiogeína (Roman, C., 1999).

Muchos agentes angiogénicos tienen generalmente tres formas específicas de estimulación sobre las células endoteliales (Roman, C., 1999), éstas son: a).- la motilidad, b).- la proteólisis (ver glosario), c).- y el crecimiento sobre las células endoteliales. A continuación se especifican:

1. La motilidad es necesaria para la quimiotaxis de las células endoteliales hacia el lugar del estímulo angiogénico, y la alineación de estas células durante la formación los brotes vasculares.
2. La proteólisis ocurre para que los brotes capilares puedan penetrar en la matriz extracelular, y se produzca la expansión lateral que permita la formación de la luz vascular.
3. El crecimiento endotelial se precisa para el desarrollo de la red vascular.

Estas propiedades se ven implicadas cuando hay células tumorales invasivas pero, a diferencia de éstas, la población de células endoteliales revierte a un estadio no angiogénico, cuando desaparece el estímulo que indujo para que se produjera la formación de nueva vasculatura (Roman, C., 1999).

Aunque los nuevos vasos sanguíneos deriven de un vaso parental, sus estructuras suelen ser muy diferentes, presentando formas muy irregulares, debido a la proliferación excesiva de las células endoteliales. Por ejemplo, puede verse los siguientes casos en los nuevos vasos sanguíneos: a).- estar incompletos, b).- tener forma torcida, c).- o presentar una circulación sanguínea lenta; todos estos factores facilitan la diseminación de las metástasis, y dificultan la llegada de los químicos usados para quimioterapias, que van dirigidas hacia el tumor (Romero, M., 2010).

Antiangiogénesis y la paradoja del tumor primario

De la misma manera en que se han descubierto y descrito sustancias que promueven el fenómeno de angiogénesis, también hay la existencia de sustancias que la inhiben. Aún se desconoce porque ocurre el proceso de angiogénesis, pero se cree que el balance entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos (ver glosario) determina si se lleva a cabo o no el proceso de angiogénesis.

A la progresión del tumor desde la etapa avascular hacia la etapa vascular se le conoce como “*switch del fenotipo angiogénico*” o “switch angiogénico”. Una posible explicación del mecanismo que produce el cambio desde la etapa avascular hacia la etapa vascular, y viceversa, es por la segregación diferencial de factores proangiogénicos y antiangiogénicos. A continuación se explican los dos casos anteriormente mencionados: 1).- cuando el tumor pasa desde el estado avascular y latente hacia una etapa vascular. Se cree que en este caso son segregados más factores proangiogénicos. 2).- cuando el tumor permanece en etapa avascular, y es inactivo, se cree que es cuando se segregan más factores antiangiogénicos, (ver Figura 9) (Darren, D., McConkey, D.J., Zhang, W., & Herbst, R. S., 2003).

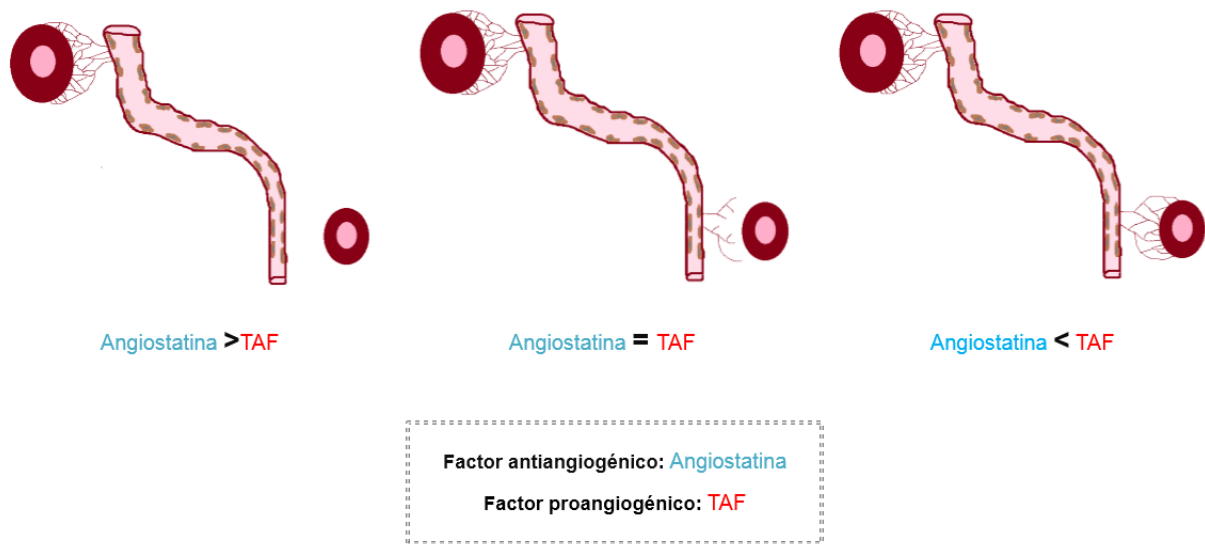


Figura 9. Balance de factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Se cree que el balance entre los factores proangiogénicos (el TAF en éste caso) y antiangiogénicos (la Angiostatina en éste caso) determina si se lleva a cabo o no el proceso de angiogénesis. Al ser segregados más factores proangiogénicos, el tumor pasa desde el estado latente hacia el estado vascular, y cuando segrega más antiangiogénicos, el tumor permanece inactivo (cita propia).

En el concepto anterior recae la base para el desarrollo de la terapia angiogénica, es decir, cuando el tumor segrega más factores proangiogénicos, son administrados externamente los factores antiangiogénicos para la inhibición de la vascularización del tumor. Además se ha observado en algunos casos, los siguientes efectos como consecuencia de la aplicación de la terapia angiogénica: a).- ocurrir inhibición en el crecimiento del tumor, b).- el tumor puede inhibir su diseminación, c).- el tumor puede volver al tamaño basal, d).- inclusive en caso aislados se puede inducir necrosis en el tumor, ya que las células del tumor al ser privadas de nutrientes para crecer, como consecuencia de la inhibición de la angiogénesis, mueren. El desarrollo de este tipo de terapias, fue propuesto luego de la investigación de Folkman (1971), pero el desarrollo de fármacos dirigidos a EGFR que es una proteína de la superficie celular, su clonación y secuenciación del cDNA fue por 1983 aproximadamente, y el primer estudio genómico de la inhibición de RTK Herceptin ® fue una década después (Darren, D., McConkey, D.J., Zhang, W., & Herbst, R. S., 2003).

Las células tumorales tienen una alta tasa de mutación, esto significa que sus genes suelen estar alterados de alguna manera afectando y/o modificando su funcionamiento. Al tener las células tumorales una alta tasa de mutación suelen fácilmente desarrollar resistencia a las terapias, sean por ejemplo, las quimioterapias citotóxicas convencionales (ver glosario) que van dirigidas contra este tipo de células. En cambio, en la terapia angiogénica, cuyo blanco son las células endoteliales, presenta varias ventajas sobre las quimioterapias citotóxicas convencionales, ya que las células endoteliales en su expresión génica poseen mayor estabilidad, por lo cual difícilmente acumulan mutaciones, y son fácilmente accesibles mediante la circulación, lo que permite la óptima y homogénea entrega de drogas al tumor.

Estas ventajas terapéuticas potenciales han llevado al desarrollo estratégico de las terapias angiogénicas. Surgiendo tres grandes tipos de inhibidores de la angiogénesis, dichos inhibidores pueden ser de tipo: *a).- directos*, *b).- indirectos* y *c).- múltiples* (Darren, D., McConkey, D.J., Zhang, W., & Herbst, R. S., 2003).

a).- Inhibidores Directos

Los *inhibidores directos* son aquellos que bloquean la proliferación y migración de las células endoteliales (Romero, M., 2010). De los inhibidores directos hay de tres tipos:

1. Los inhibidores sintéticos: Éstos son diseñados para interferir en alguno de los pasos del proceso angiogénico.
2. Moléculas de bajo peso molecular.
3. Inhibidores endógenos o naturales, aquellos que son segregados por el tumor mismo o por las células que se encuentran a sus alrededores: un ejemplo de éste es la angiostatina.

b).- Inhibidores Indirectos

Los *inhibidores indirectos* son aquellos que bloquean los receptores de las células endoteliales a los productos segregados por el tumor. Por ejemplo: algunos de estos bloquean o neutralizan los receptores de las células para el VEGF.

Debido al modelo matemático que se pretende estudiar, solo hace referencia a los inhibidores directos endógenos. Y en éste estudio, solamente se considera la angiostatina. Ésta es un inhibidor endógeno natural, también denominada factor antiangiogénico. Ésta inhibe el crecimiento, y fue uno de los primeros factores antiangiogénicos en ser descubierto.

La angiostatina tiene los siguientes efectos: a).- detiene el crecimiento de tumores primarios b).- inhibe la proliferación y migración de las células endoteliales de manera dependiente de la dosis es decir, a mayor concentración mayor inhibición c).- promueve que los tumores regresen a su estado de latencia, posiblemente por el balance de células apoptóticas y proliferantes, pues la angiostatina provoca que aumente el índice de apoptosis sin que se modifique el índice de proliferación celular (Romero, M., 2010)

Sin embargo, hay un proceso que se conoce como la paradoja del tumor primario el cual se explica a continuación. La paradoja del tumor primario ha sido reportada por varios investigadores y médicos, la cual consiste en lo siguiente: cuando buscan los médicos poner fin al cáncer de sus pacientes, en tumores sólidos, extirpan el tumor, sin embargo después de un tiempo, que puede ir desde meses a años, hay un crecimiento exponencial de las micrometástasis, las cuales permanecen ocultas clínicamente por su tamaño (Romero, M., 2010). El hecho de que no se elimine el cáncer, que es el objetivo principal de retirar el tumor quirúrgicamente, es lo que se define como paradoja, ya que lo que se esperaría es que desaparezca el cáncer si se retira el tumor primario, sin embargo, contrario a la lógica, no ocurre, ya que las micrometástasis comienzan a crecer tras la ausencia del tumor primario (cita propia).

Por la cual se han desarrollado estudios, con el fin de demostrar que la presencia del tumor primario en el organismo era lo que detenía el crecimiento de los tumores secundarios. Uno de los principales estudios fue el llevado a cabo por Folkman y colaboradores, que usaron en ratones y ratas células cancerosas pertenecientes a la línea de Carcinoma Pulmonar de Lewis. Se procedió implantando células de dicho carcinoma de forma subcutánea en la parte dorsal, simulando la presencia del tumor primario en dos grupos de ratones, y dejando presentes los tumores, para que realizaran metástasis, después de unos días al primero grupo experimental se le extirpó el tumor primario, y luego de un tiempo se estudió dicho grupo, encontrando que se dio una vascularización total de las metástasis que normalmente hace este tipo de carcinoma en pulmón. No obstante el segundo grupo, al cual no se extirpa el carcinoma de Lewis, se encontró que no se presentaba vascularización o muy poca de las metástasis que suele realizar este carcinoma hacia pulmón. Con este experimento se aisló por primera vez la angiostatina, lo cual fue llevado a cabo, en el análisis del suero de la sangre, perteneciente al segundo grupo experimental de ratones, ya que este grupo se encontraba en concentraciones altas la angiostatina en el suero (O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Chen, C., & Folkman, J., 1996).

Folkman y colaboradores buscando demostrar que la presencia del tumor primario inhibe la angiogénesis directamente mediante la segregación de angiostatina, implantaron en la córnea del ojo de conejos un polímero biocompatible, desarrollados por Langer y Folkman, el cual liberaba constantemente Factores Angiogénicos Tumorales o TAF a su alrededor simulando la actividad del tumor, esto debido a que el tumor también libera TAF. Una vez pasado el tiempo del experimento referido, se presentó vascularización alrededor del polímero biocompatible, y en ambos grupos experimentales. Posteriormente a un grupo de los que portaban el biopolímero, se les administraron inyecciones subcutáneas de angiostatina, pasadas 48 horas se observó que a comparación del grupo control, a aquellos que se administró angiostatina, hubo una notable inhibición de la angiogénesis. Con base en los experimentos mencionados se concluye que el efecto inhibitorio de la angiogénesis hacia las metástasis está directamente relacionado a la presencia del tumor primario en el organismo; ya que

éste produce más sustancias antiangiogénicas que evitan el crecimiento de las metástasis (Langer, R., & Folkman, J., 1976) (O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Chen, C., & Folkman, J., 1996).

Esta inhibición de las metástasis ocurre porque mientras el tumor primario estimula su propia vascularización también segrega factores proangiogénicos y antiangiogénicos; estos son secretados hacia la circulación, y permanecen en el torrente sanguíneo durante su vida media. La vida media del *Factor de Crecimiento Endotelial Vascular* o VEGF, que es un Factor Angiogénico Tumoral (TAF), ha sido ampliamente estudiado encontrando que la vida media de esta sustancia en circulación es de 3 minutos aproximadamente y la vida media de la angiostatina es de 2.5 días según Romero, M., (2010) y de unas pocas horas, que van desde 4 hasta 6 horas, según Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000). Siendo que la angiostatina permanece más tiempo en el torrente sanguíneo, y puede alcanzar a tumores secundarios, de dicha manera contribuye al balance de los factores antiangiogénicos que se encuentra interactuando con las metástasis, inhibiendo de ésta manera su proceso de angiogénesis. Sin embargo para que se lleve a cabo este proceso inhibitorio descrito, es necesario que el tumor primario sobrepase un tamaño umbral, ya que su tamaño se correlaciona directamente con sus efectos angiogénicos que tendrá sobre los tumores secundarios, dicho de otro modo, mientras más grande es el tumor primario más angiostatina segrega, y se inhibe más la angiogénesis en las metástasis (O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Chen, C., & Folkman, J., 1996) (Sckell, A., Safabakhsh, N., Dellian, M., & Jain, R. K., 1998).

La angiostatina no solo inhibe la angiogénesis hacia las metástasis, sino que también hace que dichas metástasis permanezcan en su estado de latencia. Entonces la angiostatina presenta un potencial antiangiogénico. Por lo cual se incorporó a la terapia antiangiogénica, ya que después de haber extraído el tumor primario, se puede seguir suministrando de manera externa o sistémica ciertas dosis de angiostatina, para simular la presencia del tumor primario, con un tamaño por arriba del umbral, y detener el crecimiento exponencial de los secundarios (Romero, M., 2010).

Estos estudios, sugirieron a Folkman que una de las posibles formas, en que se podía atacar el cáncer, era viéndolo como dos poblaciones celulares diferentes, es decir como células cancerosas y células endoteliales. En la actualidad la terapia antiangiogénica es muy utilizada para erradicar cáncer en humanos, sin embargo en muchos casos ésta no es suficiente, y tiene que ser complementada con quimioterapia (ver término en glosario) y radioterapia (ver término en glosario). Sin embargo, la comprensión de este fenómeno, así como los efectos de angiogénesis y de la antiangiogénesis, y de las sustancias proangiogénicas y antiangiogénicas que median dichos efectos, hace que sea un campo de estudio prometedor para comprender más a fondo dicho fenómeno.

Ecuaciones de Reacción Difusión

Las ecuaciones de reacción-difusión implican la combinación de dos procesos diferentes

- 1) Difusión: Movimiento local
- 2) Reacción: Crecimiento, interacciones, cambios de estado

1) *Difusión*

Es un fenómeno por medio del cual un grupo de partículas se mueven como grupo de acuerdo a la trayectoria irregular de cada una de las partículas. Así los movimientos particulares irregulares dan como resultado un movimiento regular como grupo, a este fenómeno se le conoce como proceso de difusión.

Uno de los ejemplos más comunes de ecuaciones diferenciales parciales son las ecuaciones pertenecientes a la ecuación de calor. Para un subconjunto Ω de \mathbb{R}^n con frontera suave, si $u \in C^2(\Omega \times \mathbb{R}^+, \mathbb{R})$ denota la densidad de las partículas, es decir para $\Omega_1 = \Omega$

$\int_{\Omega_1} u(x, t) dt \approx$ número de partículas en Ω (si la integral existe),

entonces, $\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D\Delta u(x, t) = D \sum_{j=1}^n \frac{\partial^2 u(x, t)}{\partial x_j^2}$, $u(0, t) = u_0(t)$. Las condiciones de frontera pueden ser

$u|_{\partial\Omega}(x, t) = 0$ (Problema Dirichlet),

o

$\frac{\partial u}{\partial n}|_{\partial\Omega}(x, t) = 0$ (Problema de Neumann).

En el caso de Neumann, se sabe que $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, x) = \langle u_0 \rangle$ donde $\langle f \rangle$ representa el promedio espacial de $f(x)$ en Ω .

2) Reacción

Las partículas pueden cambiar su estado, debido por ejemplo a interacciones, o de manera espontánea. En ésta sección se hace referencia de reacciones químicas o procesos biológicos.

- *Combinación de reacción y difusión*

Si se suman los dos procesos anteriores se obtiene:

$$\partial_t u(x, t) = D\Delta u(x, t) + f(x, t, u(x, t)), \quad (1)$$

$$u(x, 0) = u_0(x), \quad (2)$$

La ecuación (1) y (2) con alguna de las condiciones de frontera, es una ecuación de reacción-difusión. Sistemas de reacción-difusión pueden dar lugar a un número de interesantes fenómenos como comportamiento asintótico, múltiples estados estacionarios, estructuras espaciales, pulso o frentes móviles y oscilaciones.

El estudio de estos fenómenos necesita de una variedad de métodos provenientes de muchas áreas de las matemáticas como, por ejemplo, análisis numérico, bifurcación, teoría de la estabilidad, teoría de semigrupos, perturbaciones singulares, espacios fase, métodos topológicos y muchos otros.

- *Existencia*

Como en cualquier problema de ecuaciones diferenciales el punto de importancia radica en el hecho de que la solución exista para todos los tiempos (existencia global), que sea única que varíe continuamente con respecto a los datos, y ésto se puede demostrar para una clase bastante grande de ecuaciones de reacción-difusión. Hay varias formas de hacerlo, por ejemplo, transformando la ecuación de reacción-difusión en una ecuación diferencial ordinaria en un espacio de dimensión infinita.

$$\begin{aligned}\dot{u} &= F(u), \\ u(0) &= u_0 \in X.\end{aligned}$$

Donde el estado $u(t) \in X$, X es un espacio de dimensión infinita, por ejemplo $X = C^2(D(F), \mathbb{R}^m)$ y $F: D(F) \subset X \rightarrow X$, $F(u) = Au + f(u)$ donde A es un operador lineal, $A: D(A) \subset X \rightarrow X$ y $F(\cdot)$ es la parte no lineal. Aquí como en muchas partes del análisis matemático, tratamos primero la parte lineal, considerando lo siguiente

$$\begin{aligned}\dot{u} &= Au, \\ u(0) &= u_0,\end{aligned}$$

cuya solución es $u = e^{At}u_0$, esto nos conduce a la teoría de semi grupos.

Ahora si se considera una ecuación completa $\dot{u} = Au + f(u)$, $u(0) = u_0$, la cual se ve como una perturbación de la ecuación lineal. A través de la teoría de perturbaciones es posible probar que las ecuaciones de reacción-difusión están bien planteadas. Otro método para probar la existencia es a través de subsoluciones y supersoluciones, de manera constructiva se prueba la existencia y unicidad, además ello sirve para aproximar numéricamente la solución. Otra vía es a través de teoremas de punto fijo.

Adimensionalización

Las ecuaciones adimensionales o también llamadas “fórmulas adimensionales”, son expresiones matemáticas que colocan a las magnitudes derivadas en función de las fundamentales, utilizando para ello las reglas básicas de álgebra, excepto la suma y resta.

Notación

A: se lee magnitud “A”; [A]: se lee Ecuación adimensional de “A”

Reglas:

1. Las magnitudes físicas así como sus unidades no cumplen con las leyes de la adición o sustracción, pero sí con las demás operaciones aritméticas.

$$L^2 + L^2 + L^2 = L^2; LT^{-2} - LT^{-2}$$

2. Todos los números en sus diferentes formas son cantidades adimensionales, y su fórmula dimensional en la unidad.

$$[2\pi \text{ rad}] = 1, [\text{sen } 45^\circ] = 1; [\log 19] = 1$$

Propiedades de las ecuaciones adimensionales

1º Principio de Homogeneidad Adimensional o Principio de Fourier (P.H.)

Toda ecuación será dimensionalmente correcta si los términos que componen una adición o sustracción son de iguales dimensiones y si en ambos miembros de la igualdad aparecen las mismas dimensiones. En forma práctica, lo que se puede hacer, es cambiar los signos de suma y resta por signos de igualdad.

2º Términos Adimensionales

Los números, los ángulos, los logaritmos, las constantes numéricas y las funciones trigonométricas, se consideran como términos adimensionales porque no tienen dimensiones, pero para los efectos de cálculo, se asume que es la unidad, siempre que vayan como coeficientes, de lo contrario conserva su valor

3º No se cumplen la suma y la resta algebraica

4º Todas las ecuaciones adimensionales deben expresarse como productos y nunca dejarse como cocientes

6. JUSTIFICACIÓN

El cáncer, a la fecha, permanece como a una de las enfermedades más difíciles de tratar. Entre los principales factores se incluyen limitaciones de los modelos animales, diferentes tipos de tumores, resistencia hacia drogas, y los efectos secundarios de las terapias.

A pesar de que ha existido un éxito parcial, principalmente en el tratamiento de cáncer testicular, la quimioterapia puede aún ofrecer solamente un incremento modesto del tiempo de supervivencia en los casos de enfermedad avanzada.

La incidencia del cáncer está aumentando, debido a que las personas ahora en la mayoría de los países viven hasta una edad más avanzada de adultez. Y ha sido estimado que en 20 años habrá 20 nuevos millones de pacientes con cáncer alrededor del mundo por año (Bradbury, R. 2007).

Un punto de vista optimista, es que en las décadas venideras los avances en la prevención, detección, tratamiento y la visión del cáncer cambiará, y será más visto como una enfermedad crónica, que como una enfermedad mortal (Bradbury, R. 2007).

Sin embargo el cambio de perspectiva, no se verá afectado si no se lleva a cabo más investigación sobre el tema del cáncer. De ahí que surge como una necesidad imperiosa llevar cabo más estudios, todo con el fin de comprender el fenómeno más a fondo, y así poder contribuir para llevar a cabo un cambio, esperando sea favorecedor en la esperanza de supervivencia de pacientes que padecen esta enfermedad.

7. HIPÓTESIS

Se espera que posterior al uso de la modelación en éste trabajo, con sus respectivas herramientas matemáticas y computacionales, ayudará para una mejor comprensión del comportamiento de tumores cancerígenos durante el proceso de angiogénesis.

8. OBJETIVOS

Objetivo general

- Establecer una metodología teórica mediante la implementación de un modelo dinámico para el estudio del proceso de angiogénesis en el tumor primario y su interacción con el tumor secundario.

Objetivos particulares

- Conformación y empleo de una metodología para el estudio teórico del cáncer.
- Implementación de un modelo matemático que explique el comportamiento dinámico de la progresión de un tumor cancerígeno en proceso de angiogénesis.
- Determinación de ecuaciones, parámetros, variables y constantes.
- Comprensión e implementación de ecuaciones de difusión para las sustancias seleccionadas: Factor Angiogénico Tumoral (TAF) y angiostatina. Con su respectiva representación geométrica en un espacio bidimensional, para la comprensión espacial de la difusión conjunta de ambas sustancias.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la definición de variables y parámetros, se realizó una búsqueda intensiva de información en las siguientes bases de datos: a).- National Center of Biotechnological Information (NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) b).- y en European Bioinformatics Institute (EBI: <http://www.ebi.ac.uk>).

Además se realizó una revisión de los modelos existentes de Cáncer, presentes en libros, como: a).- *Computational Biology of Cancer; Lectures notes and mathematical modeling* (Wordarz, D., y Komarova, N., 2005) b).- y *Selected Topics in Cancer Modeling; Genesis, Evolution Inmune Competition, and Theraphy* (Ed. Bellomo, N., Chaplain, M., y De Angelis, E., 2008). Y diversos artículos de modelación matemática; entre los principales para la realización de este trabajo fueron: de Anderson A. R. A. y Chaplain M.A.J. (2000), del cual se tomó el modelo matemático para ser estudiado.

De todas las obras mencionadas se llevó a cabo una revisión y evaluación para llevar a cabo éste trabajo. Posteriormente se clasificó la información obtenida, para categorizar los datos, y así incluirlos propiamente en el modelo.

Para la simulación se usó un servidor Xeon de alto rendimiento para el corrimiento del modelo seleccionado en Phyton 2.7 de Ubuntu versión 14.04. Los scripts de los programas que se corrieron se incluyen en la sección de Anexo B. Las ecuaciones que conforman el modelo y valores numéricos se incluyen a continuación en este mismo capítulo.

Modelo para la angiogénesis en el tumor secundario

En esta sección, se explica el modelo matemático usado para la difusión conjunta del *Factor Angiogénico Tumoral* o TAF (por sus siglas en inglés) y la *Angiostatina*. El cual está conformado por ecuaciones de reacción difusión, y sirve para modelar la concentración del TAF y angiostatina en el dominio. En el cual, se busca reflejar los eventos relevantes asociados con la angiogénesis descritos en la introducción, y comprender el proceso de difusión y reacción conjunta de las sustancias TAF y angiostatina en el dominio.

El modelo que se presenta a continuación fue propuesto por Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000). En este modelo se consideran dos sustancias que promueven o inhiben la quimiotaxis en las células endoteliales, las cuales son el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) que es un Factor Angiogénico Tumoral (TAF) específico y la angiostatina. El modelo fue propuesto con el fin de describir algunos de los aspectos relacionados con la fenomenología de la paradoja del tumor primario (véase Figura 9). Que además de estar casado en los trabajos anteriores de Anderson, A. R., & Chaplain, M. A. J. (1998) y Anderson, A. R. A., Sleeman, B. D., Young, I. M., & Griffiths, B. S. (1997), en los cuales se describe la dinámica de las células endoteliales que se encuentran en las puntas de los brotes. También hay que destacar que este modelo pretende describir el proceso de angiogénesis alrededor del tumor secundario, y no como la mayoría de los modelos buscan describir el proceso en el tumor primario.

Suposiciones

Se consideran las siguientes suposiciones con respecto a los parámetros biológicos, para el modelo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000):

- El tumor primario se encuentra vascularizado, razón por lo cual la angiostatina segregada por el mismo llega al torrente sanguíneo.
- La angiostatina que pasa por el vaso capilar más cercano (también denominado vaso parental) al tumor secundario, llega hasta él, por medio de difusión a través de la matriz extracelular.
- Al inicio el tumor secundario no se encuentra vascularizado, pero por el estado de hipoxia (ver glosario) se encuentra segregando continuamente TAF, para estimular la angiogénesis. Y el TAF a su vez, se difunde por la matriz extracelular, alcanzando así las células endoteliales del vaso capilar parental.
- La angiostatina que segrega el tumor primario y el TAF que está produciendo el tumor secundario, son las dos sustancias que inhiben o promueven la migración de las células endoteliales respectivamente.
- La angiostatina, de forma dependiente de la dosis (que se esté segregando en el tumor primario), inhibirá la proliferación y la migración de las células endoteliales, desde el vaso parental capilar más cercano al tumor secundario.
- La densidad de las células endoteliales a lo largo de la matriz extracelular dependerá de la concentración de cada uno de los quimioattractores que se consideran en el modelo matemático en estudio.

Desarrollo del modelo matemático

La ecuación que describe la dinámica de las células endoteliales de las puntas de los brotes, está dada por la ecuación de conservación:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot J_n + f(n, x, t) = 0,$$

suponiendo que el flujo, es decir J_n se descompone en el flujo difusivo, (que obedece la Ley de Fick) más el flujo debido a la quimiotaxis (que es el flujo de células dado por la quimiotaxis) mediado por los gradientes del TAF y angiostatina, se considera la siguiente ecuación:

$$J_n = J_{difusivo} + J_{quimio_{TAF}} = D_n \nabla n - \frac{\partial}{\partial x} \left(X(c) n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha(a) n \frac{\partial a}{\partial x} \right).$$

Pero Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) omiten la función fuente, pues la angiostatina inhibe la proliferación celular; por otro lado, los términos correspondientes al nacimiento y muerte celular también se pueden desprestigiar, ya que las células endoteliales tienen una vida media larga, comparada con los tiempos que se están utilizando en el modelo.

Ecuación para las células endoteliales

A continuación se muestra la ecuación de las células endoteliales que es considerada para éste trabajo:

$$\frac{\partial n}{\partial x} = D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(X(c) n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha(a) n \frac{\partial a}{\partial x} \right), \quad (1)$$

dónde:

- D_n : coeficiente de motilidad azarosa o de difusión de las células endoteliales
- $c(x, t)$: concentración de TAF
- $X(c)$: función quimiotáctil del TAF

- $a(x, t)$: concentración de angiostatina
- $\alpha(a)$: función quimiotáctil de la angiostatina

Para el caso de $X(c)$ o función quimiotáctil del TAF y para $\alpha(a)$ o función quimiotáctil de la angiostatina se toman las siguientes funciones:

$$X(c) = X_0 \frac{\kappa_1}{\kappa_1 + c}$$

$$\alpha(a) = \alpha_0 a,$$

La función de quimiotaxis para el TAF, $X(c)$, es diferente a la función constante que se había tomado en modelos anteriores (Chaplain, M. A. J., y Stuart, A. M., 1991) (Chaplain, M. A. J., y Stuart, A. M., 1993), porque los autores suponen que los receptores de las células endoteliales del TAF llegan a ser menos sensibles a altas concentraciones del TAF. Esto se asemeja al comportamiento quimiotáctil observado anteriormente en la bacteria *Dyctyostelium discoideum* por Sherratt et al. (J. Sherratt., P. Maini, y T. Hoofe, 1995): mientras más baja es la concentración del químico (molécula cíclica de adenosin monofosfato, cAMP) al que responde la bacteria quimiotáctilmente, mayor es la respuesta de sus receptores celulares. Éste comportamiento Sherratt lo modela con la ley de cinética de Michaelis-Menten; por lo tanto en Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) adoptan esta misma función de quimiotaxis para el TAF:

$$X(c) = X_0 \frac{\kappa_1}{\kappa_1 + c}$$

dónde χ_0 es la máxima respuesta quimiotáctil y κ_1 la intensidad de la desensibilización de las células endoteliales al TAF.

Ya que la angiostatina actúa en las células endoteliales de forma dependiente de la dosis que se encuentra en el medio, se toma una función lineal para su función quimiotáctil:

$$\alpha(a) = \alpha_0 a,$$

es decir, un incremento en la concentración de la angiostatina significa un incremento en la respuesta de las células endoteliales, siendo α_0 la fuerza de la respuesta quimiotáctil a la angiostatina, la cual es una constante positiva.

Con fines de simplificación, este modelo se toma en un dominio unidimensional y se supone que el vaso capilar más cercano al tumor secundario está localizado en $x = 0$, el tumor secundario en $x = L$, y la matriz extracelular (ver en glosario) en medio. Como se toma una una dimensión espacial (ver en glosario), se omiten los términos de interacción entre las células y la matriz extracelular. Estas interacciones y otros factores que influyen en el proceso pueden modelarse en dos y tres dimensiones de una forma más precisa, sin embargo no es el caso de éste trabajo.

Ecuación para la difusión del TAF

Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García -Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000), utilizan ecuaciones de difusión para modelar la distribución de la concentración del TAF y de la angiostatina en el dominio. Entonces en el caso del TAF representado por c en las ecuaciones, se toma la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial c}{\partial x} = D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \lambda_1 c - F(c, n, x) \quad (2)$$

dónde:

- D_c : coeficiente de difusión decayendo a través del dominio
- $\lambda_1 c$: razón de decaimiento de D_c a través del tiempo
- $F(c, n, x)$: función fuente

Donde D_c es el coeficiente de difusión decayendo a través del dominio. En el caso del

dominio presente entre 0 y 1 se supone como la Matriz extracelular, así que se considera $\lambda_1 c$ como la razón de decaimiento de D_c a través del tiempo, sin tomar en cuenta la interacción con otras moléculas. Y además la función fuente representada por $F(c, n, x)$, la cual puede modelar la pérdida de la sustancia debido a la presencia de células endoteliales o por la absorción por parte de la matriz extracelular.

Ya que el TAF está siendo secretado a una tasa constante por las células cancerosas del borde del tumor secundario, su concentración permanece constante en ese punto, por lo tanto, en $x = L$, $c = c_0$ y desde aquí el TAF se difunde a través de la matriz extracelular, alcanzando el vaso parental en $x = 0$, sin penetrarlo, es decir, $\frac{\partial a}{\partial x} = 0$ en $x = 0$.

Ecuación para la difusión de la Angiostatina

La angiostatina que esta siendo producida por el tumor primario llega al vaso parental con una concentración constante, considerado así en el modelo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García -Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000), es decir, en $x = 0$, $a = A$; esta concentración varía dependiendo del tamaño del tumor primario, es decir, un valor grande de A representa un tumor primario grande y viceversa; un valor pequeño de A indica que el tumor primario es pequeño.

La angiostatina proveniente del tumor primario pasa mediante el proceso de difusión desde el vaso parental, luego a través de la matriz extracelular llegando hasta el tumor secundario sin penetrarlo, por lo tanto, en $x = L$, $a_x = 0$; en este existe la posibilidad que haya alguna pérdida de la sustancia; angiostatina, es por eso que se incorpora el término de decaimiento $\lambda_2 a$.

Para modelar la dinámica de la angiostatina es decir (a), se toma la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial a}{\partial x} = D_a \frac{\partial^2 y}{\partial x^2} - \lambda_2 a - G(a, n, x), \quad (3)$$

dónde:

- D_a : coeficiente de difusión de la angiostatina
- $\lambda_2 a$: razón de decaimiento
- $G(a, n, x)$: función fuente

con D_a como su coeficiente difusivo (ver glosario) y decayendo a una razón $\lambda_2 a$, con una función fuente (ver glosario) G que depende de la densidad de la sustancia (ver glosario) y de las células endoteliales.

La angiostatina que está siendo producida por el tumor primario llega al vaso parental con una concentración constante, es decir, en $x = 0$, $a = A$; esta concentración varía dependiendo del tamaño del tumor primario, es decir, un valor grande de A representa un tumor primario grande y viceversa; un valor pequeño de A indica que el tumor primario es pequeño. La angiostatina del tumor primario se difunde a través de la matriz extracelular alcanzando el tumor secundario sin penetrarlo, por lo tanto, en $x = L$, $a_x = 0$; en este trayecto también puede haber pérdida del químico, es por eso que se incorpora el término de decaimiento $\lambda_2 a$.

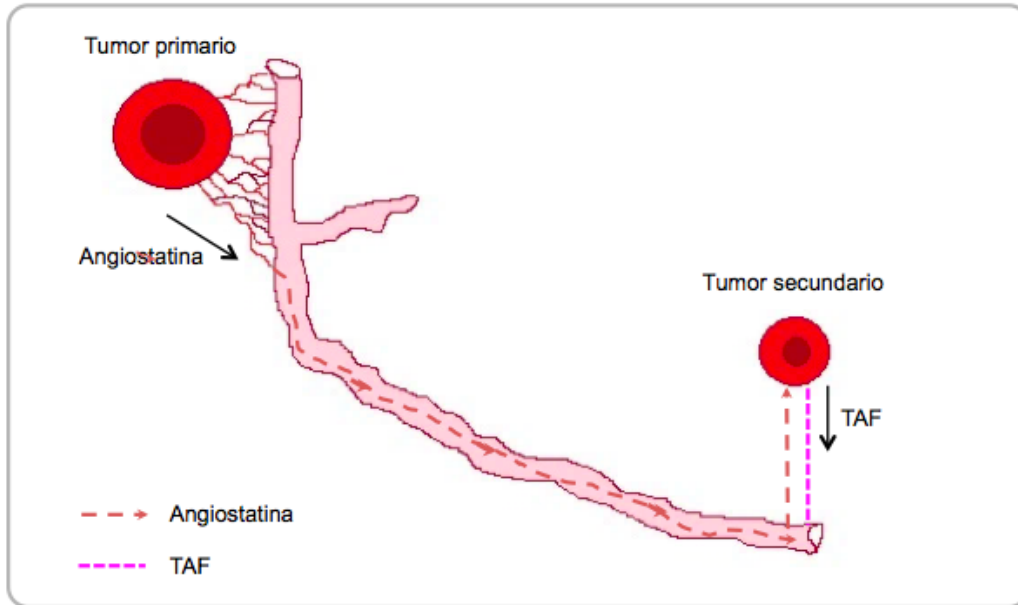


Figura 10. Paradoja del tumor primario. El tumor primario inhibe la vascularización del tumor secundario por medio de la angiostatina que segrega al torrente sanguíneo (la cual depende de su tamaño); esta angiostatina contribuye al balance de los factores angiogénicos del tumor y si éstos predominan sobre el TAF que está segregando el tumor secundario, éste no se vasculariza, por el contrario, si el TAF sobrepasa la concentración de angiostatina, la metástasis presentará vascularización (Romero, M. 2010).

Adimensionalización

A continuación se procede a adimensionalizar las ecuaciones propuestas (1, 2 y 3). El proceso de adimensionalizar las ecuaciones tiene las siguientes ventajas: a).- por un lado, la mayoría de las veces se reduce el número de parámetros que aparecen en el sistema; b).- por otro lado, las unidades ya no son importantes, y por lo tanto se toma la magnitud de las cantidades, es decir, lo grande y lo pequeño, en cuanto a cantidades, conservan su significado (Murray, J. D., 2001) (Segel, L. A., 1972).

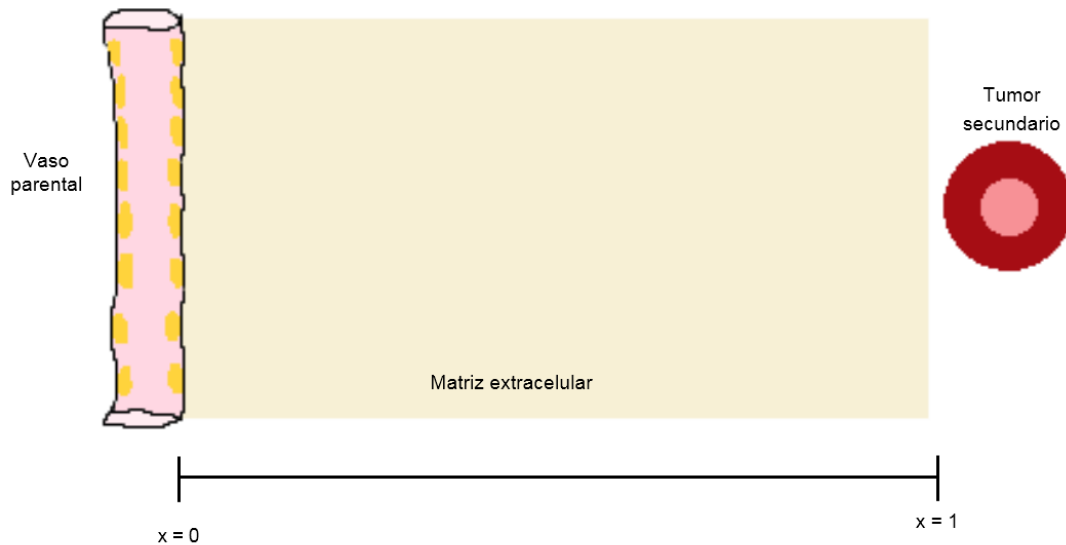


Figura 11. Reescalamiento del dominio. Tomando la distancia del vaso parental al tumor secundario (L) se reescala el dominio, con lo cual el vaso parental permanece en $x = 0$ y el tumor secundario se localizará en $x = 1$ (Tomado de Romero, M., 2010, de Trabajo de tesis para licenciatura) .

Se reescala la distancia del vaso parental al tumor secundario $\tilde{x} = \frac{x}{L}$; con este reescalamiento (véase Figura 10), el vaso parental sigue estando en $x = 0$ y el tumor secundario queda ubicado en $x = 1$. El tiempo es reescalado con $\tau = \frac{L^2}{D_c}$, las células endoteliales con n_0 , la concentración de angiostatina y el TAF con a_0 y c_0 respectivamente, siendo c_0 la concentración inicial del TAF, y n_0 y a_0 las variables de referencia apropiadas para el sistema. Dividiendo las variables entre las variables de

referencia, se obtienen las nuevas variables adimensionalizadas, las cuales quedan escritas como:

$$\tilde{c} = \frac{c}{c_0}, \quad \tilde{\alpha} = \frac{a}{a_0}, \quad \tilde{n} = \frac{n}{n_0}, \quad \tilde{t} = \frac{t}{\tau}.$$

Tomando en cuenta que

$$\partial x = \partial \tilde{x} \frac{1}{L} \quad \text{y} \quad \partial t = \partial \tilde{t} \frac{1}{\tau} = \partial \tilde{t} \frac{D_c}{L^2},$$

se procede primero a adimensionalizar la ecuación (1). Por medio de la regla de la cadena se obtiene,

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial n}{\partial \tilde{n}} \frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} \frac{\partial \tilde{t}}{\partial t} = n_0 \frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} \frac{D_c}{L^2}.$$

Análogamente se procede para cada término en la ecuación (ver glosario) y se sustituye lo obtenido para cada una de las variables:

$$n_0 \frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} \frac{D_c}{L^2} = D_n \frac{n_0}{L^2} \frac{\partial^2 \tilde{n}}{\partial \tilde{x}^2} - \frac{1}{L^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{x}} \left(\chi_0 c_0 \tilde{n} n_0 \frac{\kappa_1}{\kappa_1 + c_0 \tilde{c}} \frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{x}} \right) - \frac{1}{L^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{x}} \left(\alpha_0 a_0^2 n_0 \tilde{n} \frac{\partial \tilde{\alpha}}{\partial \tilde{x}} \right),$$

multiplicando por $\frac{L^2}{n_0 D_c}$ y tomando a

$$D_1 = \frac{D_n}{D_c}, \quad \chi = \frac{\chi_0 c_0}{D_c}, \quad \alpha = \frac{\alpha_0 a_0^2}{D_c}, \quad \kappa = \frac{c_0}{\kappa_1},$$

se llega a la ecuación para la densidad de puntas de los vasos sanguíneos conformadas por de las células endoteliales, y se llega a la siguiente ecuación adimensionalizada:

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} = D_1 \frac{\partial^2 \tilde{n}}{\partial \tilde{x}^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} \tilde{n} \frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{x}} \right) - \frac{\partial}{\partial \tilde{x}} \left(\alpha \tilde{a} \tilde{n} \frac{\partial \tilde{a}}{\partial \tilde{x}} \right)$$

Ahora, realizando el proceso de dividir para adimensionalizar, para la ecuación (2), en donde sí se sustituye el cambio de variable, y lo obtenido por la regla de la cadena, la ecuación para el TAF toma la siguiente forma:

$$\frac{D_c c_0}{L^2} \frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{t}} = \frac{D_c c_0}{L^2} \frac{\partial^2 \tilde{c}}{\partial \tilde{x}^2} - \lambda_1 c_0 \tilde{c} - F(c, n, x);$$

multiplicando por $\frac{L^2}{c_0 D_c}$, tomando a $\gamma_1 = \tau \lambda_1 = \frac{L^2 \lambda}{D_c}$ y a $f = \frac{L^2 F}{c_0 D_c}$, se obtiene:

$$\frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{t}} = \frac{\partial^2 \tilde{c}}{\partial \tilde{x}^2} - \gamma_1 \tilde{c} - f(c, n, x).$$

De igual forma se adimensionaliza la ecuación (3),

$$\frac{D_c a_0}{L^2} \frac{\partial \tilde{a}}{\partial \tilde{t}} = \frac{D_c a_0}{L^2} \frac{\partial^2 \tilde{a}}{\partial \tilde{x}^2} - \lambda_2 a_0 \tilde{a} - G(a, n, x);$$

multiplicando por $\frac{L^2}{a_0 D_c}$, sustituyendo $\gamma_2 = \tau \lambda_2 = \frac{L^2 \lambda}{D_c}$, $D_2 = \frac{D_c}{a_0}$, y $g = \frac{L^2 G}{a_0 D_c}$

$$\frac{\partial \tilde{a}}{\partial \tilde{t}} = D_2 \frac{\partial^2 \tilde{a}}{\partial \tilde{x}^2} - \gamma_2 \tilde{a} - g(a, n, x).$$

Retirando las tildes de las variables, pero sin olvidar que son las variables adimensionalizadas, el sistema de ecuaciones se escribe como:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \right),$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \gamma_1 c - f(c, n, x),$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} - \gamma_2 a - g(a, n, x),$$

con la condición inicial para las células endoteliales,

$$n(x, 0) = e^{\frac{-x^2}{\vartheta}} \text{ con } x \in [0,1] \text{ y } \vartheta = \text{constante.}$$

Se escoge esta función como condición inicial (ver glosario), pues se supone que las células endoteliales en un principio están localizadas cerca del vaso parental del tumor primario. Se toman condiciones de frontera de no flujo (ver glosario para condiciones de frontera) para las células endoteliales:

$$\frac{\partial n}{\partial x} = \frac{n}{D_1} \left(\chi(c) \frac{\partial c}{\partial x} + \alpha(a) \frac{\partial a}{\partial x} \right)$$

donde, en este caso,

$$\chi(c) = \frac{\chi}{1+kc}, \text{ y } \alpha(a) = \alpha a.$$

Sistema de Ecuaciones Adimensional

El sistema de ecuaciones con sus respectivas condiciones iniciales y de frontera a estudiar es, para las células endoteliales:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \right), \quad (4)$$

$$n(x, 0) = e^{-\frac{x^2}{\vartheta}} \text{ con } x \in [0,1] \text{ y } \vartheta = \text{constante} \quad (5)$$

$$\frac{\partial n}{\partial x} = \frac{n}{D_1} \left(\chi(c) \frac{\partial c}{\partial x} + \alpha(a) \frac{\partial a}{\partial x} \right). \quad (6)$$

para la angiostatina:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} - \gamma_2 a - g(a, n, x), \quad (7)$$

$$a = s, \text{ en } x = 0; \frac{\partial a}{\partial x} = 0 \text{ en } x = 1, \quad (8)$$

Donde $s = \frac{A}{a_0}$, y finalmente para el TAF:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \gamma_1 c - f(c, n, x), \quad (9)$$

$$\text{en } x = 0, \frac{\partial c}{\partial x} = 0; \text{ en } x = 1, c = 1. \quad (10)$$

Valores numéricos

Con la finalidad de estudiar numéricamente el sistema de ecuaciones del modelo propuesto, deben ser asignados valores tomados de mediciones experimentales para las constantes. Así como en los modelos anteriores, las constantes están tomadas de las observaciones y resultados de algunos autores del área biológica para el estudio de la respuesta de los vasos límbicos (ver glosario) ante la presencia de un tumor en la córnea de un conejo (Ausprunk, D. H., & Folkman, J., 1977) y (Muthukkaruppan, V. R., Kubai, L., & Auerbach, R., 1982).

Distancia desde el vaso parental hasta el tumor secundario

Para el reescalamiento del dominio, es necesario saber el valor de la distancia L del tumor al vaso límbico. Según lo reportado en los experimentos previos, el promedio de esta distancia está entre 1 milímetro y 2 milímetros, y Anderson A. R. A., y Chaplain M.A.J. (2000) deciden tomar $L = 2$ milímetros para las simulaciones numéricas (no se indica la razón por la cual deciden tomar este valor pero para fines numéricos es la mejor opción, debido a los valores tan pequeños que toman algunas de las constantes como se verá a continuación).

Coefficiente de difusión de las células endoteliales

Stokes, C. L., & Lauffenburger, D. A. (1991) encontraron que el coeficiente de difusión (ver glosario) de las células endoteliales, D_n se encontraba entre 2×10^{-9} y $2 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ pero este coeficiente difusivo se obtuvo para células que se mueven libremente, es decir, no tienen células a su alrededor que pudieran frenar su movimiento; sin embargo Rupnick, M. A., Stokes, C. L., Williams, S. K., & Lauffenburger, D. A. (1988) encontraron que el coeficiente de difusión para las células endoteliales, que se encuentran rodeadas por otras células es menor, como es en el caso de la formación de nuevos vasos sanguíneos, en el cual las células endoteliales se encuentran una al lado de otra, para la formación de las paredes de los vasos; el

coeficiente que se encontró es $10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$, y es éste valor es el que se asigna a D_n en Anderson A. R. A., y Chaplain M.A.J. (2000).

Máxima respuesta quimiotáctil (ver glosario) de células endoteliales

Stokes, C. L., & Lauffenburger, D. A. (1991) y Rupnick, M. A., Stokes, C. L., Williams, S. K., & Lauffenburger, D. A. (1988) formularon un modelo matemático para describir el movimiento y la quimiotaxis de las células endoteliales durante la angiogénesis estimulada por la presencia del *Factor de Crecimiento Fibroblástico Ácido* o aFGF (por sus siglas en inglés) el cual actúa como un factor angiogénico tumoral (Stokes, C. L., & Lauffenburger, D. A., 1991). Los autores midieron la respuesta quimiotáctil de las células endoteliales ante la presencia de gradientes de aFGF y encontraron que la máxima respuesta quimiotáctil de las células endoteliales (χ_0) es $2600 \text{ cm}^2/\text{s.M}$, la cual se dio para concentraciones de alrededor de 10^{-10}M (moles) de aFGF; por lo tanto $c_0 = 10^{-10} \text{ M}$.

Coeficiente de difusión molecular para el TAF y la angiostatina

En el trabajo de Anderson A. R. A., y Chaplain M.A.J. (2000) consideran los datos recabados por Bray, D. (2001) para el coeficiente difusivo del TAF y la angiostatina. Bray, D. (2001) proporciona en su libro valores para los coeficiente difusivos de diferentes partículas, en particular da el valor de la difusión molecular el cual es igual a $5 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$. Pero Sherratt, J. A., & Murray, J. D. (1990) encontraron que ese valor está entre 5×10^{-7} y 5.9×10^{-6} , y para las simulaciones numéricas de este modelo, Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) toman un promedio entre estos dos, por lo tanto $D_c = D_a = 2.9 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$.

Vida media del TAF y la angiostatina (definición para vida media de una sustancia en glosario)

Actualmente existen varios datos experimentales para los valores de λ_1 y λ_2 (la vida media del TAF y la angiostatina respectivamente). Wahl, M. L., Moser, T. L., & Pizzo, S. V. (2004) indican que la vida media para la angiostatina es de 15 minutos; Bouquet, C. E., Frau, P., Opolon, E., Connault, M., Abitbol, F., Griscelli, Y., and Perricaudet, M. (2004) registran que es de menos de 5 horas, pero Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) siguen lo reportado en O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Chen, C., & Folkman, J. (1996) , que indican que la vida media del TAF es de 3 minutos y la vida media de la angiostatina es aproximadamente de 4 a 6 horas. Por lo tanto, ya que $\gamma_1 = \tau\lambda_1$ y $\gamma_2 = \tau\lambda_2$ son adimensionales, y las dimensiones de τ son de tiempo también, los valores que se tienen que tomar son $\lambda_1 = \frac{1}{3 \text{ min}}$ y $\lambda_2 = \frac{1}{4-6 \text{ horas}}$; cabe señalar que en Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) las dimensiones que dan para λ_1 y λ_2 son de tiempo con lo cual quedarían dimensiones de tiempo cuadrado para γ_1 y γ_2 y eso no es válido para el modelo adimensional.

Resumiendo se obtiene la siguiente tabla:

	Parámetro	Valor
Coeficiente de difusión de las células endoteliales	D_n	$10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$
Máxima respuesta quimiotáctil de células endoteliales	χ_0	$2600 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$
Coeficiente de difusión molecular para TAF y angiostatina	$D_a = D_c$	$2.9 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$
Concentración molecular de TAF y angiostatina para la máxima respuesta quimiotáctil de células endoteliales	c_0	10^{-10} M
Vida media del TAF	λ_1	3 minutos
Vida media la angiostatina	λ_2	$4 - 6 \text{ horas}$
Distancia total	L	2 mm
Tiempo de vascularización	τ	1.5 días

Valores adimensionales

Con los valores experimentales se obtienen los valores adimensionales para las constantes:

$$D_1 = \frac{D_n}{D_c} = 3.448 \times 10^{-5},$$

$$\chi = \frac{\chi_0 c_0}{D_c} = 0.8966,$$

$$D_2 = \frac{D_a}{D_c} = 1,$$

$$\tau = \frac{L^2}{D_c} \approx 1.5 \text{días},$$

Dado que no se contaba con valores experimentales para la función de quimiotaxis de la angiostatina Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) asumen que su valor es igual al del TAF, es decir, $\alpha = \chi$. Los valores numéricos que Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) para las simulaciones numéricas, siendo los que se van a utilizar para reproducir los resultados del modelo seleccionado son los siguientes:

Respectivos valores para los parámetros adimensionales	Parámetro adimensional	Valor
$D_1 = \frac{D_n}{D_c}$	D_1	0.00035
$D_2 = \frac{D_a}{D_c}$	D_2	1
$\chi = \frac{\chi_0 c_0}{D_c}$	$\chi = \alpha$	0.38
$\chi = \frac{\chi_0 c_0}{D_c}$	$\chi = \alpha$	0.38
$\gamma_1 = \tau \lambda_1 = \frac{L^2 \lambda}{D_c}$	γ_1	100
$\gamma_2 = \tau \lambda_2 = \frac{L^2 \lambda}{D_c}$	γ_2	5
κ	κ	0.1

Obsérvese que algunos de estos no coinciden con los valores obtenidos con los datos experimentales. Debido a que es difícil calcular experimentalmente valores para el parámetro κ , se toma $k = 0.1$ en el trabajo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000). Por último, se asigna el valor de 0.005 para la constante ϑ de la condición inicial de las células endoteliales,

$$n(x, 0) = e^{\frac{-x^2}{0.005}}$$

10. RESULTADOS

Sección 1:

Soluciones analíticas de las ecuaciones de difusión para el TAF y la angiostatina

A continuación, se presentan las gráficas obtenidas para las soluciones analíticas (ver glosario) de las ecuaciones que describen la dinámica de difusión del TAF y la angiostatina. Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) escriben en su trabajo que la función fuente es importante, pero no esencial, por lo cual fueron retiradas las funciones fuente de las ecuaciones de difusión: a).- para el TAF que corresponde a la ecuación 2 (ver en Material y métodos), b).- para la angiostatina, que corresponde a la ecuación 3 (ver en Material y métodos).

En el caso del TAF se obtiene la siguiente ecuación resultante de la ecuación 2 (en Material y métodos):

$$\frac{\partial c}{\partial x} = D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \lambda_1 c$$

y para la angiostatina se obtiene la siguiente ecuación como resultado de la ecuación 3 (en Material y métodos):

$$\frac{\partial a}{\partial x} = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} - \lambda_2 a$$

considerando las ecuaciones de esta manera, corresponden ambas a una ecuación ordinaria de segundo orden (ver glosario), y solo se tiene que usar el método correcto (ver Boyce, W., 1998) con lo cual se obtiene para el TAF la siguiente solución analítica a la ecuación:

$$c(x) = \frac{\cosh(\sqrt{\gamma_1}x)}{\cosh\sqrt{\gamma_1}},$$

y la siguiente gráfica como representación geométrica de esta ecuación:

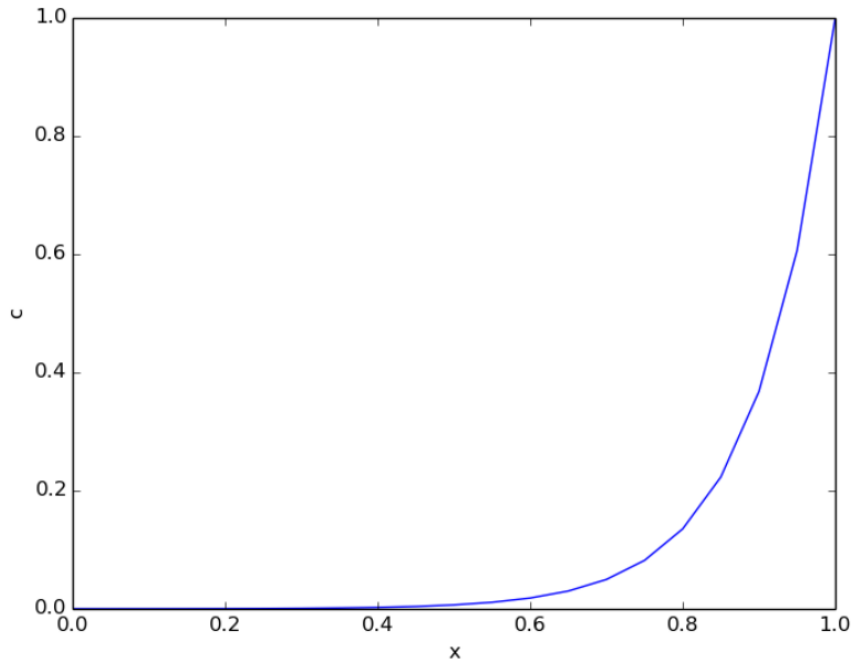


Figura 12. Solución analítica de la ecuación correspondiente al TAF (ver ecuación 2 en materiales y métodos). Donde x es representa la distancia del vaso parental ubicado en $x=0$ y el tumor secundario ubicado en $x=1$, y en el eje y representa la concentración de $c=TAF$, el cual es casi 0 en la cercanía con el vaso parental, y alto en $x=1$.

Para la angiostatina se tomó para cada valor del parámetro s , la siguiente igualdad $s = \alpha$, es decir los valores siguientes; $s=1$, $s=1.404$, $s=1.6$, usados en trabajos previos (Romero, M., 2010). Estos valores se usaron para las soluciones de las ecuaciones resueltas de manera analítica, correspondientes a la ecuación para la difusión de la angiostatina. Que es la que se muestra a continuación:

$$a(x) = s \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{\gamma_2}{D_2}}(1-x)\right)}{\cosh\sqrt{\frac{\gamma_2}{D_2}}}$$

La siguiente gráfica es la representación geométrica de la ecuación correspondiente a la angiostatina:

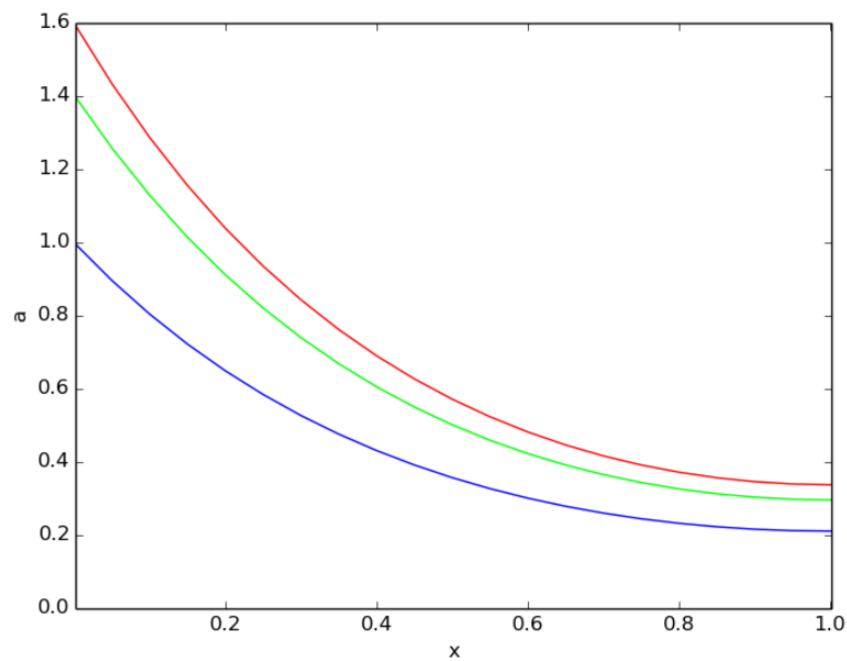


Figura 13. Solución analítica de la ecuación correspondiente a la angiostatina (ver ecuación 3 en materiales y métodos). Donde x es representa la distancia del vaso parental ubicado en $x=0$ y el tumor secundario ubicado en $x=1$, y en el eje y representa la concentración de a =angiostatina. Se considera que $a=s$ en $x=0$, y la función tiende a 0 en $x=1$.

Sección 2:

Simulación de las ecuaciones de difusión para la angiotatina y el TAF, sin funciones fuente.

En el caso de la simulación de las ecuaciones 2 y 3 (véase en Material y Métodos), se resolvieron con sus respectivas condiciones de frontera y sin fuente inicialmente. La simulación se realizó de manera numérica, ya que lo que se pretendía era ver la difusión en el espacio bidimensional de ambas sustancias. Obteniendo las siguientes figuras, que son los resultados de las simulaciones llevadas en computadora, tales resultados se muestran desde la Figura 14 hasta la 17:

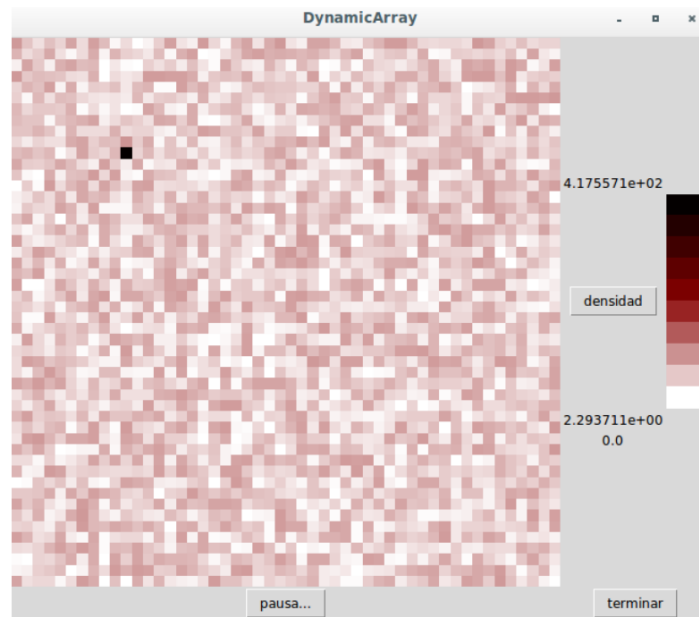


Figura 14. Difusión bidimensional de la angiotatina. En ésta imagen se muestra el inicio del resultado de las ecuaciones de difusión para la angiotatina, que se encuentra difundiendo en un espacio homogéneo. Número de ciclos: 5000.

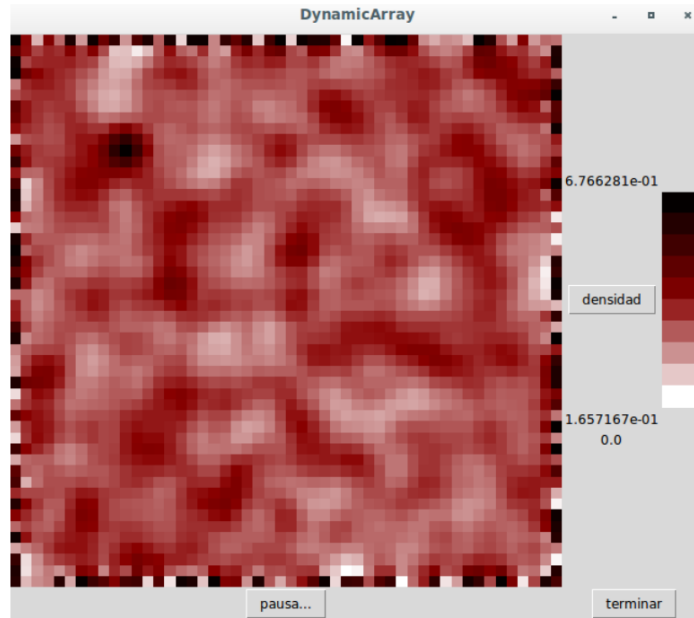


Figura 15. Difusión bidimensional de la angiostatina. En ésta imagen se muestra el final del resultado de las ecuaciones de difusión para la angiostatina, que se encuentra difundiendo en un espacio homogéneo. Número de ciclos: 5000.

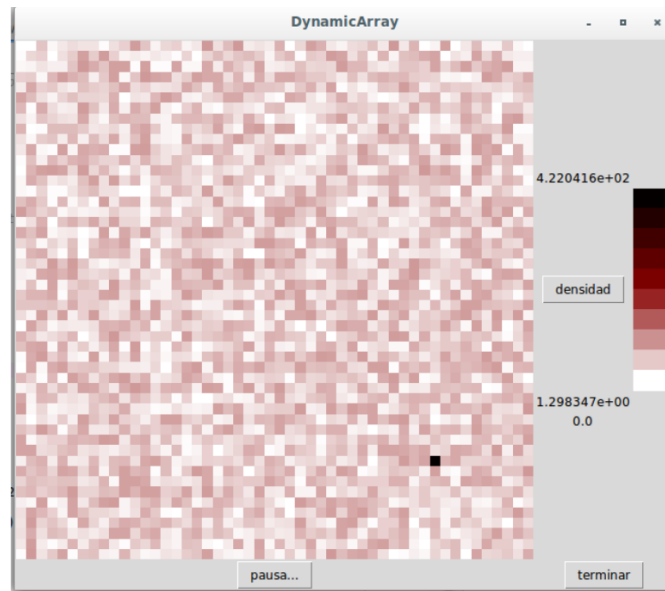


Figura 16. Difusión bidimensional del Factor de crecimiento endotelial o VEGF. En ésta imagen se muestra el inicio del resultado de las ecuaciones de difusión para el VEGF, que se encuentra difundiendo en un espacio homogéneo. Número de ciclos: 5000.

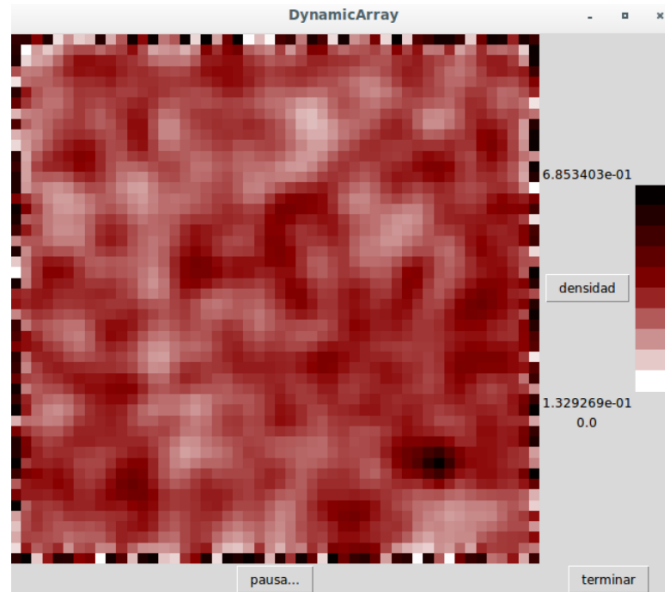


Figura 17. Difusión bidimensional del Factor de crecimiento endotelial o VEGF. En ésta imagen se muestra el final del resultado de las ecuaciones de difusión para el VEGF, que se encuentra difundiendo en un espacio homogéneo. Número de ciclos: 5000.

Se realizó una simulación de las sustancias angiostatina y VEGF por separado, para observar de manera bidimensional, el proceso de simple difusión en estado dinámico.

Al simular dichas ecuaciones sin prescindir del tiempo, se podían ver cómo es que se daba el proceso de difusión en el espacio, y a través del tiempo. Estos resultados son un aporte de éste trabajo al modelo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000), puesto que ellos, no realizaron la simulación bidimensional de las ecuaciones para la difusión del TAF y la angiostatina, sino que más bien ellos realizaron la simulación de las ecuaciones en estado estacionario, o prescindiendo del tiempo.

Sección 3:

Simulación de las ecuaciones de difusión para la angiostatina y el TAF con funciones fuente y la ecuación de las células endoteliales.

Posteriormente se abordó la simulación de las ecuaciones respectivas para ambas sustancias añadiendo las funciones fuente.

Sin embargo trabajos previos prescindían de dichas funciones para resumir el número de variables dentro del sistema, y Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) de hecho consideraban a las funciones fuente sin importancia, dicho en sus propias palabras se cita lo siguiente (que puede ser encontrado en su publicación del año 2000 en la versión en inglés):

“en el teórico caso que se supieran f y g (es decir las funciones fuente) se podría resolver para $c(x)$ y $a(x)$, y después usar estas soluciones para resolver la ecuación de las células endoteliales. Sin embargo, incluso si se supieran las funciones f y g exactamente, no puede ser posible hacer eso. En el simple caso donde se asume ninguna otra pérdida o toma de los químicos aparte del simple decaimiento, y entonces se muestra la forma cerrada de las soluciones, que son las ecuaciones sin fuente, y estudiadas en estado estacionario, con sus respectivas condiciones iniciales (traducción propia de éste trabajo)”

En Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000), mencionan que la paradoja del tumor primario, según estos investigadores es esbozada en su trabajo; y que el trabajo contenido en su artículo, de modelación matemática de la angiogénesis, es suficiente para explicarla. Y a continuación se hace mención en el mismo artículo, que mediante el modelo propuesto, del sistema de tres ecuaciones, es decir: la ecuación de las células endoteliales, y las ecuaciones de difusión para el TAF y la angiostatina, se lograba explicar la evidencia experimental, y también la paradoja del tumor primario. Sin embargo, unas preguntas que surgieron después de la revisión realizada, y el correspondiente trabajo con el

modelo seleccionado, fueron la siguientes: a).- ¿El modelo esbozaba los resultados experimentales porque la información incluida en el modelo era suficiente, o porque era muy poca?, b).- ¿Con respecto al modelo, cuando se reduce el planteamiento desde el problema biológico a un problema físico-matemático se logra explicar la angiogénesis del tumor primario y secundario?, c).- Finalmente ¿Se estaría explicando el comportamiento biológico mediante el uso de herramientas matemáticas, computacionales o físicas, si *a priori* se sabe que cualquier teoría que se aborde para tratar de resolver un problema determinado, la teoría usada es y será retroactiva? Es obvio que la respuesta, se estaría fundando dentro del conocimiento existente, dicho de otra manera, se estaría dando, dentro de las teorías existentes propias a cada rama usada. Por lo cual, los hallazgos propios de este trabajo se encuentran restringidos al marco teórico en base al cual se ha planteado, y usando herramientas como: a).- datos experimentales, b).- teorías matemáticas, c).-herramientas computacionales.

Se tiene que destacar sin embargo, que el uso de funciones y ecuaciones para comprender un sistema biológico es un intento de comprensión del fenómeno en estudio, más sin embargo, la manera de proceder ante una función es mediante las reglas que nos marcan las matemáticas, el cálculo y la física.

Así que el uso de funciones y/o ecuaciones si bien nos puede dar idea de cómo es el comportamiento de un sistema determinado, en cuanto a los números usados ya que representan cantidades reales. Sin embargo es importante resaltar, que por la simple definición de una función o ecuación, no alcanza para esbozar un proceso biológico completo, pero si quizá una parte del mismo.

Como bien se sabe una ecuación es una fórmula que describe el comportamiento de un sistema pero con muchas variables a la vez, y éstas ecuaciones conjuntas deben tener las mismas variables (Stewart, J., Lothar, R., & Salen, W., 2008). Sentado esto, se puede decir del modelo en estudio, que las ecuaciones pueden hablarnos de una aproximación al comportamiento cuantificable del sistema en estudio. Sin embargo, a la fecha, las herramientas matemáticas se aproximan a tratar de comprender los

fenómenos biológicos, no sin olvidar que tienen sus limitaciones, y que son aproximaciones, más no reproducen completamente el fenómenos biológicos.

Además en la ecuación para las células endoteliales, que se muestra a continuación:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \right),$$

al realizar su simulación, se encontró que uno de los símbolos perteneciente a uno de los términos no reflejaba en la simulación el comportamiento de las células endoteliales en el trabajo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000). Por lo cual, uno de los aportes de éste trabajo a las ecuaciones del modelo revisado, es llevar a cabo la corrección de los símbolos en la ecuación de las células endoteliales, buscando que expresen en la simulación el comportamiento que se observa en la realidad. Sin embargo se ha planteado que los resultados de las simulaciones llevadas a cabo, son un posible trabajo independiente y publicable, del cual no se incluyen imágenes en el presente escrito.

Además que las ecuaciones pertenecientes al modelo propuesto por Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) no consideraban el hecho de alguna posible interacción con las células endoteliales, ya que en el momento en que se llevó a cabo la investigación perteneciente al artículo mencionado la investigación experimental hasta el año 2000 no poseían muchos datos que ahora se tienen disponibles, inclusive se creía que el TAF quizá no existía, y en el trabajo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A., (2000) lo consideraban como información sujeta a corroboración.

Sección 4:

Trabajo interdisciplinario entre física, química y biología; puntos clave.

El trabajo entre las diferentes áreas de la ciencia es retador, esto suele ser porque los términos entre una y otra pueden resultar inasequibles, lo cual pareciera dar la apariencia de ser inconmensurable, al dificultarse la comprensión entre áreas. En contraste, es interesante recordar que las herramientas matemáticas y físicas de hecho ya forman parte del estudio de los fenómenos biológicos, un claro ejemplo es la estadística, pero también la biología matemática es otro, cuyo nacimiento ocurrió desde los años 70's aproximadamente (Romero, M., 2010). Sin embargo, más allá de eso, el hecho de que se usen herramientas matemáticas y físicas para tratar de entender planteamientos biológicos, y buscar darles explicación fue el que hacer de este trabajo.

Al inicio uno de los principales retos fue el simple hecho de la comunicación sobre el problema que se buscó abordar, ya que el lenguaje era diferente, y requería en cada área involucrada un conocimiento etimológico específico de los términos. Lo cual se abordó, mediante el aprendizaje constante y metódico.

Una vez elegido el modelo a estudiar (Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A., 2000), se procedió con el trabajo dividido en tres grupos diferentes: a).- simulación del modelo escogido, b).- el análisis teórico del modelo matemático escogido, c).- análisis de la información experimental correspondiente al modelo en estudio.

Posterior a la revisión, simulación, análisis del modelo, y análisis de la información correspondiente al modelo seleccionado. Se llegó a la conclusión que el modelo era muy reduccionista, y que se tenía que cambiar el planteamiento. Por lo cual se decidió llevar a cabo una revisión de la información experimental más detallada, para lograr una mejor comprensión del sistema estudiado: células endoteliales y su interacción con las sustancias angiostatina y VEGF en los resultados experimentales. De la revisión mencionada se obtuvo primero información en crudo, que fue sintetizada mediante

mapas conceptuales, ya que era numerosa la información generada de forma experimental, sobre ésta línea de investigación: células endoteliales, angiostatina, y VEGF (como un tipo específico de TAF). A continuación se presenta la información obtenida como resultado de esta revisión:

Angiostatina

La angiostatina fue descubierta en 1994 por O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Moses, M., ... & Folkman, J. (1994) pesando 38 KDa, el cual se encontró que era un fragmento del plasminógeno, y fue purificada del serum y orina de ratones experimentales, en los cuales presentaban inhibición de las metástasis (O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Moses, M., ... & Folkman, J., 1994). La angiostatina se produce por la digestión del plasminógeno mediante la elastasa pancreática; y así era como inicialmente se daba el proceso de la obtención de esta sustancia para ser usada como inhibidor de las células endoteliales (O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Moses, M., ... & Folkman, J., 1994).

Se ha encontrado que la angiostatina inhibe la migración de las células endoteliales, la formación de vasos 3D, e induce apoptosis. Y a su vez, que la apoptosis de las células endoteliales pudiera estar mediada por el receptor en estas células denominado ATP sintetasa, el cual se cree provoca inhibición del FAK, así conduciendo a las células endoteliales hacia muerte por apoptosis (Trojanvsky, B., Levchenko, T., Göran, M., Matvijenko, O., & Holgrem, L., 2001).

VEGF

El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular o VEGF por sus siglas en inglés, es una glicoproteína que proviene de la transcripción del Factor de Hipoxia Inducible HIF-1 alfa, el cual es inducido por la deacetilasa de histonas 7 o HDAC7, la cual pertenece a la familia de deacetilasa de histonas (Paz, K., & Zhu, Z. 2007).

Dentro de los efectos que produce el VEGF en las células endoteliales se encuentran los siguientes: cambios en la morfología, mediante reorganización de actina, favorece la mitosis, favorece la quimiotáxis, aumenta el transporte de hexosas, la activación de la vía de calcio, y mediante las dos anteriores favorece la mitosis, y en vasos favorece la permeabilidad de las células endoteliales (Mustonen, T., & Alitalo, K., 1995).

Se ha encontrado que el receptor VEGFR2, también denominado KDR, que pareciera estar ligado por sus efectos con el cáncer por influir en la interacción con VEGF primordialmente en linajes de las células endoteliales (Paz, K., & Zhu, Z. 2007). VEGFR2 se encuentra presente en el endotelio fenestrado en adulto de manera persistente, por lo cual se cree que pudiera estar participando de manera directa en la forma y la función de las células endoteliales (Paz, K., & Zhu, Z. 2007).

Retroalimentación dentro del sistema: Angiostatina y VEGF

La angiostatina, es bien conocida a la fecha; se sabe que tiene efectos directos sobre las células endoteliales. Pero también se ha encontrado, que disminuye la producción del VEGF (Hajitou, A., 2002). Los mecanismos, y proteínas intermediarias, entre la interacción: angiostatina con su respectiva disminución del VEGF no se encuentran bien dilucidados a la fecha (cita propia).

El VEGF por su parte influye sobre las células endoteliales, y eso ha sido ampliamente estudiado por las múltiples aplicaciones. Un ejemplo muy claro, es la posibilidad de interceptar los receptores para VEGF y así lograr evitar que ocurran los efectos potenciadores de angiogénesis en las células endoteliales (Paz, K., & Zhu, Z., 2007). Sin embargo también se ha encontrado que el VEGF produce el inhibidor del plasminógeno, y además induce al activador del plasminógeno (Mustonen, T., & Alitalo, K., 1995). Pero aunque se de una inducción del activador o incluso que produzca como resultado de la presencia del VEGF el inhibidor de plasminógeno, una pregunta emergente es si eso de alguna manera será suficiente para que se produzca la

sustancia, entonces la angiostatina como resultado del plasminógeno, o de alguna otra fuente, como es el caso de la desintegración de metaloproteinasas por los macrófagos mediante la elastasa macrófaga o alguna otra sustancia del sistema (cita propia).

Sin embargo en ambos casos, tanto angiostatina como VEGF, presentan receptores tanto en células endoteliales como en las líneas celulares tomadas de tumores o carcinomas humanos. Lo cual de alguna manera pudiera estar indicando la presencia de la sustancia en ambos tipos de poblaciones celulares; tumor y células endoteliales. Y que las sustancias de alguna manera se pueden ver implicadas en la regulación de ambos tejidos, sea de manera directa o indirecta (cita propia).

Para dar coherencia a la toda información recopilada, y lograr un objetivo esencial para éste trabajo, que era el comprender a detalle la interacción del sistema en estudio conformado por; células endoteliales y su respectivos efectos mediados por angiostatina y VEGF, y así poder realizar la modelación de la información obtenida, se procedió a realizar la sistematización de la información encontrada mediante metodologías conocidas; mapas conceptuales, y su respectiva revisión, valoración, y corrección. Obteniendo las siguientes figuras como versión final:

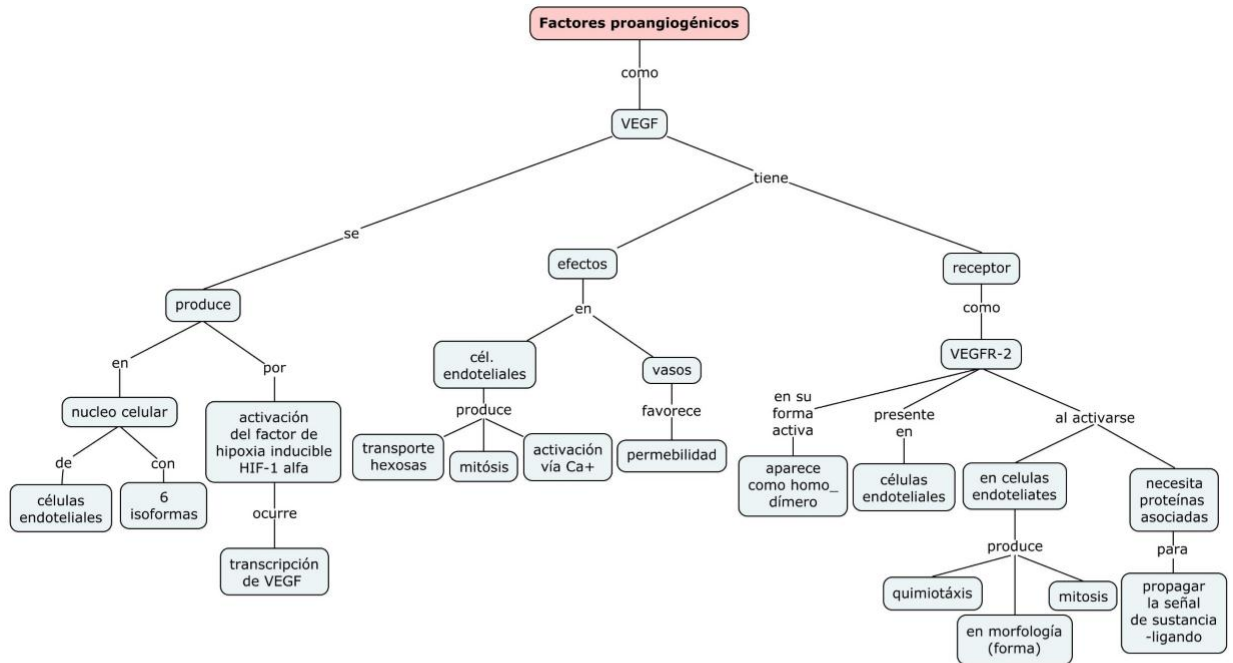


Figura 18. Factores proangiogénicos. Mapa conceptual dónde se muestra: a).- dónde se origina el VEGF, b).- los efectos de ésta sustancia, c).- y dónde se encuentra ubicado su receptor.

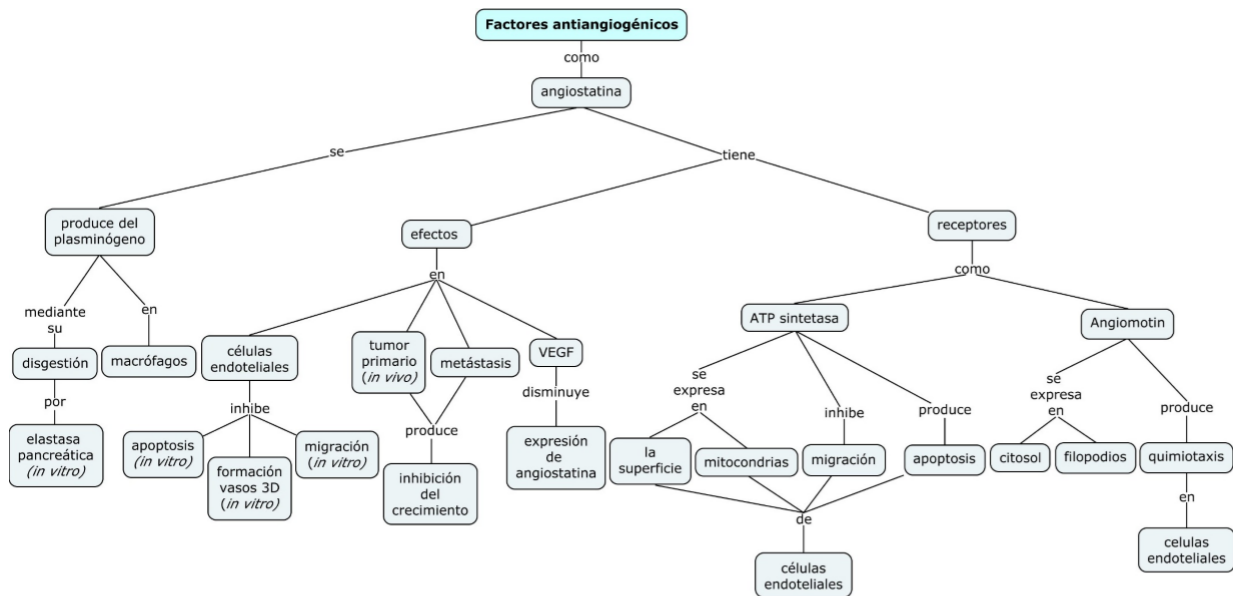


Figura 19. Factores antiangiogénicos. Mapa conceptual dónde se muestra: a).- dónde se origina la angiostatina, b).- los efectos de ésta sustancia, c).- y dónde se encuentran ubicados sus receptores.

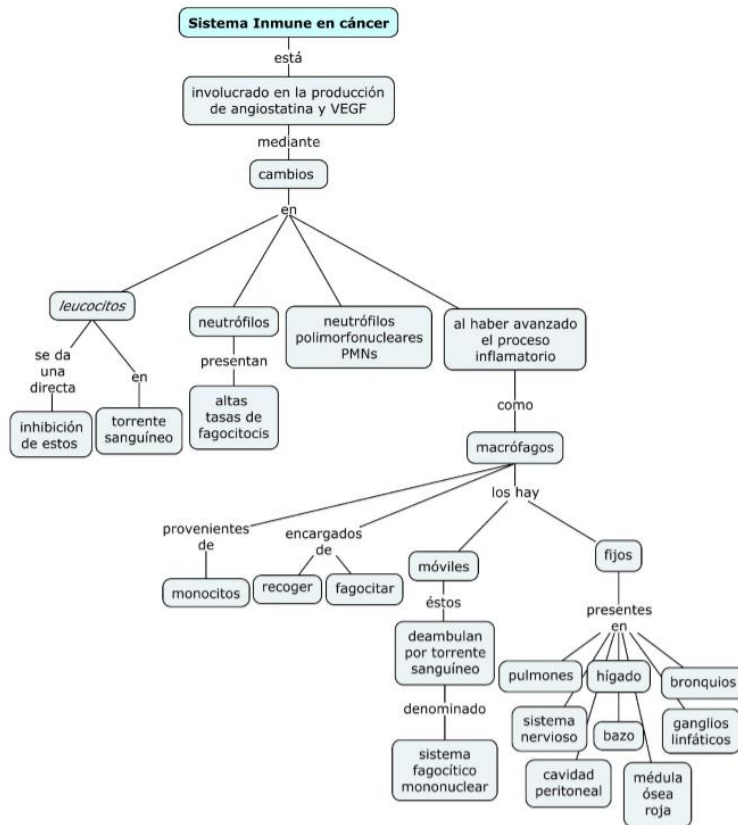


Figura 20. Sistema Inmune en cáncer. Mapa conceptual de las células del sistema inmune que se encuentran involucradas en el proceso de cáncer.

Se encontró con ésta metodología que solo se podía hacer una jerarquización del problema, pero no ver como el tema estaba interrelacionado. Así que se procedió a realizar un mapa, similar a una vía metabólica, en el cual se interrelacionaran los conceptos pertenecientes al sistema en estudio, para su mejor comprensión. En el siguiente mapa, se prescindió de muchas palabras conectoras de los conceptos, ya que el objetivo principal era ver la interrelación de las partes del sistema, para poder llevar a cabo una simulación del sistema en estudio. Se obtuvo el siguiente mapa como resultado final:

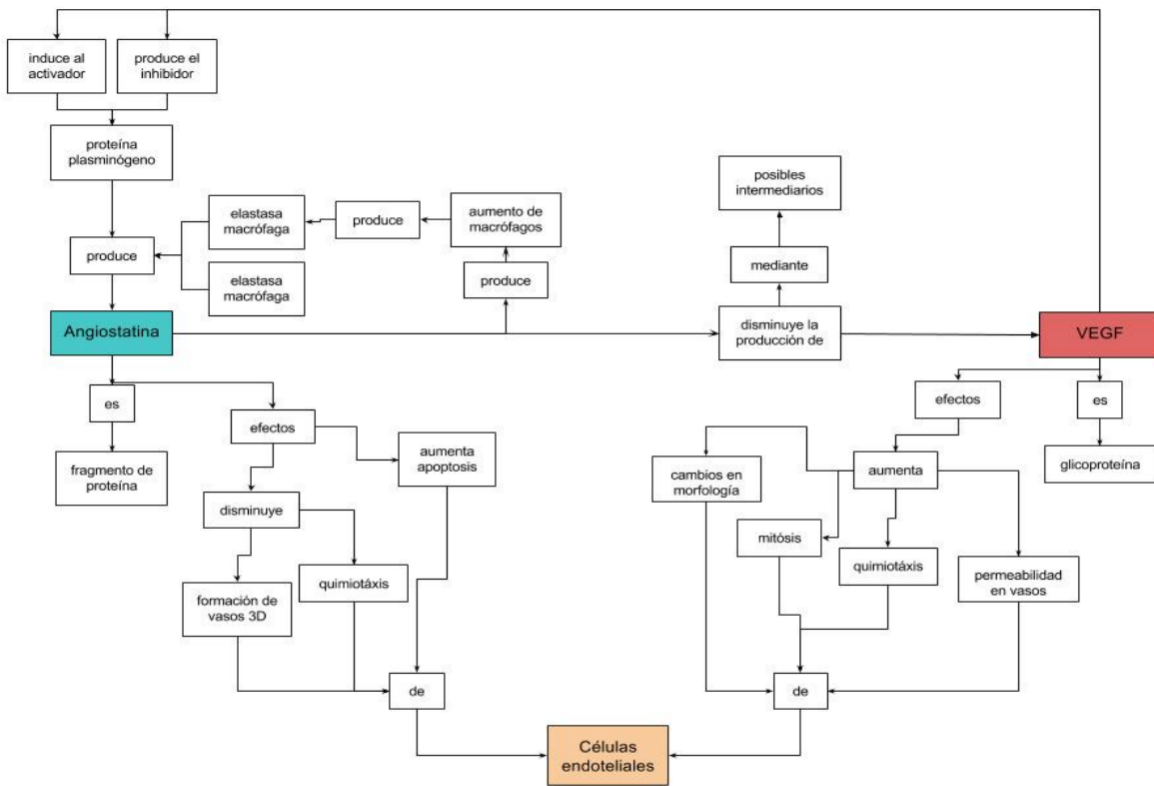


Figura 21. Mapa de factores proangiogénicos y antiangiogénicos Dónde se muestran factores proangiogénicos y antiangiogénicos involucrados en nuestro sistema en estudio; angiogénesis en tumores cancerosos.

Éste mapa tiene como objetivo sentar las bases para realizar un nuevo modelo, así como comprender mejor la información experimental.

Sin embargo, para realizar la simulación del mismo, esa información no cabe en un modelo matemático. Por lo cual, se procedió a hacer una síntesis de la información, y se llegó a los siguientes esquemas sobre el mecanismo de las sustancias: angiostatina y VEGF. Los cuales están basados en la información experimental revisada para este trabajo, y fueron hechos con el objetivo de comprender de manera visual la presencia de los recetores a angiostatina y VEGF en los tejidos de interés para el estudio.

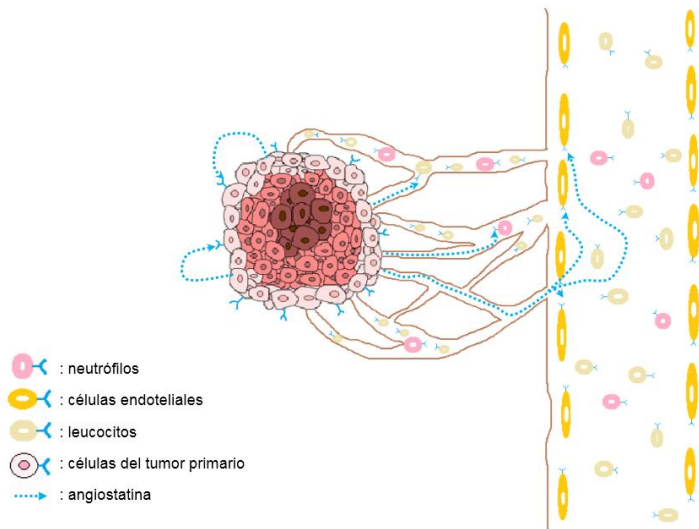


Figura 22. Representación esquemática de los receptores a angiostatina. En ésta imagen se muestran los tipos celulares encontrados en la presente revisión que presentan receptor para angiostatina. Resumiendo tenemos receptores presentes en: las células endoteliales, leucocitos, neutrófilos y células del tumor primario.

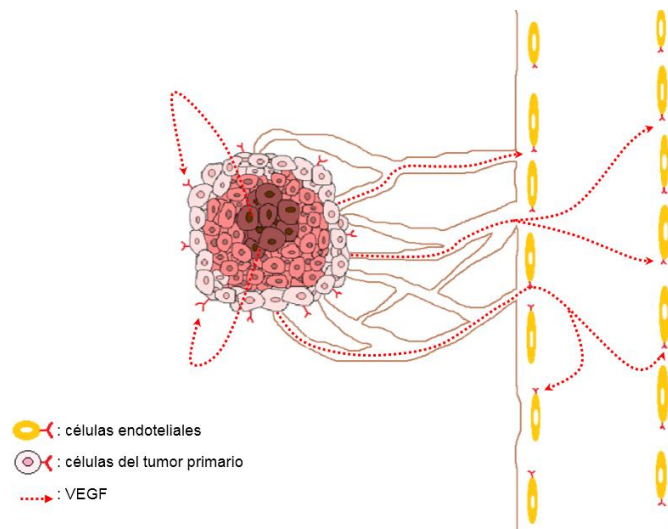


Figura 23. Representación esquemática de los receptores al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular o VEGF. En ésta imagen se muestran los tipos celulares encontrados en la presente revisión que presentan receptor para angiostatina y son los siguientes: células endoteliales y células del tumor primario.

Con base en el mapa mostrado en la Figura 21 se llega a una versión más reducida, que es el mapa que se presentan a continuación. Con este mapa, y la revisión de las información experimental encontrada a la fecha, se sienta una base teórica para la simulación del sistema en estudio, el cual es; efectos de la angiostatina y el VEGF en las células endoteliales. Mediante este mapa que de acuerdo con (Hernández, E., 2011) es el *Sistema complejo irreducible* en estudio, es decir, que es la reducción mínima de los efectos de la angiostatina y VEGF sobre las células endoteliales, y no es susceptible a mayores reducciones, ya que no puede ser sintetizado más.

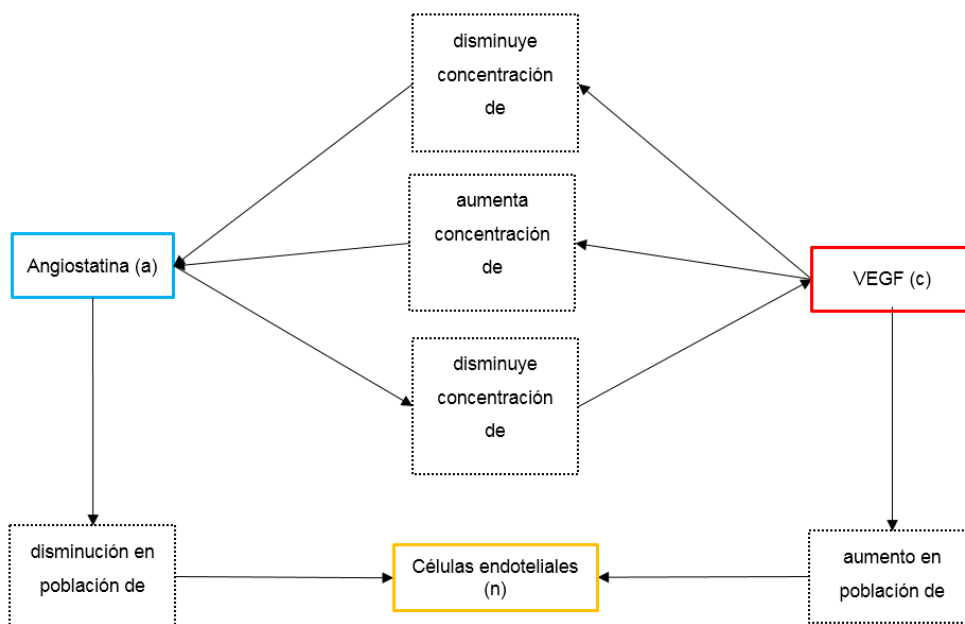


Figura 24. Sistema complejo irreducible. A continuación se muestra el sistema complejo irreducible o Sistema complejo mínimo (Hernández, E., 2011), el cual es, dicho de otra manera la reducción mínima del mapa de factores angiogénicos y proangiogénicos (ver Figura 21) que se planea usar para modelación computacional, del sistema en estudio

11. DISCUSIÓN

Uno de los principales retos que presenta la física biológica en México y el mundo, es la complejidad de los sistemas que se analizan, esto debido a la cantidad de datos que supone el estudio de un sistema complejo, en este caso un sistema vivo por ejemplo, es muy grande (Hernández, E., 2011). Este trabajo es un claro ejemplo de ello. Uno de los objetivos centrales de este trabajo fue: comprender, analizar, y obtener resultados aplicables en el campo de la biología. Primeramente mediante abordar un modelo ya conocido, resultando en que el planteamiento del modelo marcó cabida a correcciones del mismo. Sin embargo ya que la información experimental ha aumentado, posterior a la publicación del modelo usado en el año 2000, para lograr una comprensión detallada y a fondo del sistema biológico en estudio fue requerido abordar el problema mediante revisión de la información, para lograr una mejor comprensión del sistema, y se obtuvo una amplia revisión de la información, la cual para la publicación de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) no existía. Por lo cual se considera como un avance en cuanto a lo que corresponde el planteamiento de un marco teórico de referencia para el desarrollo de un nuevo modelo. Hernández, E., (2011) en su obra *Biological Physics in Mexico* afirma: *“en las últimas dos décadas, apenas se han dado algunos indicios de la manera de cómo los sistemas a nivel intracelular en el caso de oncogénesis, (...) se encuentran organizados. Y la vasta maquinaria celular involucrada en este proceso de comunicación, además, presenta retos de considerable interés para los científicos del área física: como las señales químicas (ver en glosario) definen el entendimiento común de paisajes de potencial químico (ver en glosario), visto desde la manera de flujos de energía en no equilibrio”*.

Entonces aunque haya sido por el momento el planteamiento teórico, se ha obtenido un avance. Claro que se tuvo que llegar a un resultado que pueda ser programable en algún momento, y esto se define, según Hernández, E., (2011) como el *sistema complejo mínimo* o *sistema complejo irreducible* (ver glosario), el cual no puede reducirse más para explicar el fenómeno en estudio. En este trabajo el *sistema*

complejo mínimo es: la respuesta de células endoteliales a la angiostatina y al VEGF. Sin embargo no hay que obviar ciertas partes del sistema, como es la maquinaria molecular (es decir el conjunto de moléculas que actúan para la célula para mantener el ente biológico vivo), la cual actúa para mantener la integridad del sistema biológico, pero también que fluctúa dependiendo de la energía que es intercambiada con el medio, y más aún que hay que cuidar de esbozar la complejidad de los sistemas biológicos, sin tratar de caer en un reduccionismo del carácter de un sistema termodinámico cerrado. Un ejemplo tangible del estudio desde un enfoque dinámico de un sistema molecular complejo propio de un sistema vivo, se puede encontrar en (Cárdenas, M., & Gonzáles, P. P., 2013) y (Gonzáles, P. P., & Cárdenas, M., 2013) los cuales son una buena aproximación del no-reduccionismo de un sistema molecular biológico, y el correspondiente análisis de sus partes para una mejor comprensión del sistema.

Cabe señalar, que para comprender la física de la vida hay que comprender no sólo el intercambio de energía de los seres vivos con su entorno, sino que también el flujo de información (ver en glosario), lo cual nos lleva a pensar que los resultados obtenidos por (Cárdenas, M., & Gonzáles, P. P., 2013) son una posible manera en que se podría abordar el sistema estudiado, desde un enfoque más acorde con los planteamientos de Hernández, E. (2011) dónde nos advierte de no obviar la complejidad de un sistema vivo por parte de la física biológica. Y además considerar que el hecho, de hablar tanto de energía como de información conlleva necesariamente a aterrizar nuevamente en el campo multidisciplinario, que fue como desde el principio se abordó este trabajo.

Es claro que la manera en cómo piensan tanto los físicos y biólogos tienden a ser maneras completamente opuestas. Los físicos buscan una universalidad de sus modelos, y los biólogos es básicamente histórica y se entretienen más en las sutilezas, pero una de las cosas que se está empezando a abordar es el estudio de planteamientos de ambas ramas mediante diferentes enfoques: sistemas dinámicos, fractales, teoría de la información, entre otros (Hernández, E., 2011). En el caso de

este trabajo se abordó el problema desde diferentes puntos de vista, sea desde la física, la biología, y el enfoque biofísico de sistemas complejos.

Es un hecho que el campo de estudio de la física biológica aún se encuentra definiendo, y pareciera ser que es una tendencia de la unión de estas dos áreas para el siglo XXI. Muchos de los problemas de entendimiento acerca de los fenómenos biológicos, desde un enfoque físico, se encuentran en cuanto al problema del no equilibrio de los sistemas, la complejidad, el ruido, las fluctuaciones y la cinética de activación de procesos (Hernández, E., 2011).

Existen grandes incógnitas, que aún faltan por descubrir en el reino de la física biológica. No hay duda que se debe continuar y estar preparados para los cambios que se aproximan, porque parece ser un hecho que los cambios ocurrirán mediados por la biología y la física en el siglo XXI.

12. CONCLUSIÓN

El tema escogido para su estudio fue cáncer. Por lo cual se revisaron artículos y libros sobre modelación en cáncer, y sobre la información experimental sobre el mismo tema.

Al no poseer una línea de investigación una línea sobre el cáncer, se decidió usar los trabajos de Romero, M. (2010) y Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) como referencia.

Con respecto a los trabajos de Romero, M. (2010) y Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) se realizó un estudio sistemático de la terminología, así como de las definiciones, y conceptos. Con el fin de comprender la información experimental, y de modelación, ahí contenida.

Posteriormente, se procedió a la modelación de las ecuaciones para la angiostatina, el TAF, y las células endoteliales. Sin embargo solo se reportan los resultados de las ecuaciones correspondientes a la angiostatina y al TAF.

Además, se sistematizó la información experimental encontrada, sobre los efectos de la angiostatina y el TAF sobre las células endoteliales. La sistematización se llevó a cabo mediante: mapas conceptuales, e imágenes. Esto con el fin de comprender la información experimental encontrada sobre el sistema en estudio, generada posterior al año 2000, que es la fecha de publicación del modelo usado de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000).

Entre los aportes de este trabajo con respecto al modelo matemático estudiado son los siguientes;

A).- En el trabajo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) se encontró, que al realizar la simulación de las células endoteliales, uno de los signos de un término usado ahí era incorrecto, ya que no

esbozaba la conducta deseada en la población de células endoteliales. Lo cual es un aporte de este trabajo al trabajo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000).

B).- El modelo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) tras su revisión, se encontró que era muy reduccionista. Porque se resumía a resolver el problema de difusión para la angiostatina y el TAF, y estos valores para resolver la ecuación de las células endoteliales, de forma analítica y aproximada, dejando el problema biológico en segundo término.

C).- En el artículo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) se menciona sobre “La paradoja del tumor primario”, y los autores afirman que queda demostrado que este modelo es suficiente para explicar la evidencia *in vivo*. Pero al realizar la revisión detallada, por parte de este trabajo, se encontró que quizá el hecho de que coincidieran los resultados de la simulación con los resultados experimentales es porque el modelo termina siendo muy simple, y se cree que por el nivel de reducción del modelo se aproxima a los datos experimentales, mas no porque sean los más cercanos a la realidad, como se esperaría.

D).- Aunque en el artículo de Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) menciona dos posturas contradictorias, por un lado la evidencia experimental que existía hasta el año 2000, que en la sección de introducción perteneciente a tal artículo afirmaba que las sustancias entraban a las células endoteliales, y en la sección de modelación, donde en el modelo matemático; las ecuaciones usadas no se consideraba la entrada de las sustancias a las células endoteliales. Simplemente, no se considera en las ecuaciones por el grado de reducción del modelo, y por las herramientas matemáticas usadas.

E).- El modelo que Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) termina llevando a cabo es un modelo reduccionista, por las siguientes razones: a).- reduce el número de variables a 2 en su sistema en estudio,

b).- estudia las ecuaciones en estado estacionario; es decir cuando la pendiente es cero, que es cuando ya no hay cambios en el sistema, y como bien es conocido, un sistema vivo necesita estar en fluctuación para mantener el estado vivo. c).- resuelve las ecuaciones de manera analítica, y numérica; que si bien en el caso de la primera, es la forma establecida en el cálculo para proceder con tales ecuaciones, y en el caso del segundo, es usando la definición de derivada, y mediante aproximación, para los quehaceres biológicos las soluciones obtenidas se ven cuestionadas con la aplicación de estos dentro del área de la biología.

F).- Finalmente, después del estudio detallado del modelo (Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A., 2000), se llega a la conclusión que el modelo propuesto por estos investigadores es solo una aproximación a la realidad, más sin embargo los que se termina resolviendo en dicho modelo es más bien un sistema de ecuaciones, desde un enfoque analítico, más no resolviendo o dando explicación al problema biológico. Y eso se admite de una manera sutil en el artículo (Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García-Reimbert, C., & Vargas, C. A., 2000) en la sección de modelación matemática donde se refiere a las funciones fuentes.

Entre los aportes de éste trabajo hacia el conocimiento científico, generado por ésta línea de investigación, son los siguientes:

A).- Se llevó a cabo la simulación bidimensional de las dos ecuaciones para las sustancias angiostatina y TAF, y se logra su visualización en un espacio bidimensional. Un trabajo así no se había llevado a cabo previamente.

B).- Se crearon las bases teóricas para ampliar el modelo de angiogénesis en tumores cancerígenos, basados en la información experimental descubierta a partir del año 2000. Mediante la revisión sistemática de la evidencia experimental para la modificación del modelo.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. A. Sckell, N. Safabakhsh, M. Dellian, and R. K. Jain. (1998) Primary tumor size-dependent inhibition of angiogenesis at secondary site: an intravital microscopic study in mice, *Cancer Research* 58 (1998), pp. 5866-5869.
2. Anderson, A. (2008) M for Invasion: Morphology, Mutation and the Microenvironment. In Bellomo, N., Chaplain, M., DeAngelis, E., (eds.) *Selected Topics in Cancer Modeling. Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy*. Boston: Birkhauser. Pp. 277-295.
3. Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., Garcia-Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000). A gradient-driven mathematical model of antiangiogenesis. *Mathematical and computer modelling*, 32(10), 1141-1152.
4. Anderson, A. R. A., Sleeman, B. D., Young, I. M., & Griffiths, B. S. (1997). Nematode movement along a chemical gradient in a structurally heterogeneous environment. 2. Theory. *Fundamental and applied nematology*, 20(2), 165-172.
5. Anderson, A. R., & Chaplain, M. A. J. (1998). Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 60(5), 857-899.
6. Anderson, A. R., & Chaplain, M. A. J. (1998). Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 60(5), 857-899.
7. Arffa, R. C. (1999). *Grayson enfermedades de la córnea*. Madrid: Harcourt Brace.
8. Argiles, J. M. y López, F. J., (1998). El Cáncer y su prevención. Edit. Edicions Universitat de Barcelona. Pp 53-54.
9. Ausprunk, D. H., & Folkman, J. (1977). Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvascular research*, 14(1), 53-65.

10. Barret, K. E., Boitano, S., Barman, S. M., y Brooks, H. L. (2012) GANON Fisiología Médica. Edit. García, N. L. Estados Unidos de América. Edit. Mc Graw Hill. pp. 649.
11. Benelli, R., Morini, M., Carrozzino, F., Ferrari, N., Minghelli, S., Santi, L.,...&Albini, A. (2002). Neutrophils as a key cellular target for angiostatin: implications for regulation of angiogenesis and inflammation. *The FASEB Journal*, 16(2), 267-269.
12. Bouquet, C. E., Frau, P., Opolon, E., Connault, M., Abitbol, F., Griscelli, Y., and Perricaudet, M. (2004) Systemic administration of a recombinant adenovirus encoding a hsa angiostatin kringle 1-3 conjugate inhibits mda-mb-231 tumor growth and metastasis in a transgenic model of spontaneous eye cancer. *Molecular Therapy* (pp. 174-184).
13. Boyce, W. (1998). Dprima Richard C. Elementary Diferential Equations and Boundary Value Problems.
14. Bradbury, R. (2007) Overview. *Top Med Chem*. Sprigner-Verlag Berlín Heidelberg. Cancer and Infection Research institute. UK. Vol. 1. Pp. 1-17.
15. Bray, D. (2001). *Cell movements: from molecules to motility*. Garland Science.
16. Cárdenas-García, M., & González-Pérez, P. P. (2013). Integration of Pro-Apoptosis and Pro-Survival Signalling Pathways: A Useful Approach to In silico. *BiomedicalResearch J ComputSciSystBiol*, 6, 206-214.
17. Cárdenas-García, M., & González-Pérez, P. P. (2013). Integration of Pro-Apoptosis and Pro-Survival Signalling Pathways: A Useful Approach to In silico. *BiomedicalResearch J ComputSciSystBiol*, 6, 206-214.
18. Chaplain, M. A. J, & Stuart, A. M. (1993). A model mechanism for the chemotactic response of endothelial cells to tumour angiogenesis factor. *Mathematical Medicine and Biology*, 10(3), 149-168.
19. Chaplain, M. A. J., & Stuart, A. M. (1991). A mathematical model for the diffusion of tumour angiogenesis factor into the surrounding host tissue. *Mathematical*

Medicine and Biology, 8(3), 191-220.

20. Claesson-Welsh, L., Welsh, M., Ito, N., Anand-Apte, B., Soker, S.,...& Folkman, J. (1998). Angiostatin induces endothelial cell apoptosis and activation of focal adhesion kinase independently of the integrin-binding motif RGD. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(10), 5579-5583.
21. Cornelius, L. A., Nehring, L. C., Harding, E., Bolanowski, M., Welgus, H. G., Kobayashi, D. K.,...& Shapiro, S. D. (1998). Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization. *The Journal of Immunology*, 161(12), 6845-6852.
22. Curto, R. C., & Armijo Moreno, A. M. (1999). El proceso metastásico. II: diseminación tumoral directa, linfática y hemática (1ª parte). *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 90(6), 277-290.
23. Curto, R., & Moreno, A., (1999). El proceso metastásico. III: Extravasación y proliferación en el órgano diana. *Actas dermo-sifiliográficas*, 90(7-8), 343-357.
24. Darren, D., McConkey, D.J., Zhang, W., & Herbst, R. S. (2003) Antiangiogenic Tumor Theraphy. TheUniversity of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. *BioTechiques*. 34(1048-1063).
25. Dong, Z., Kumar, R., Yang, X., & Fidler, I. J. (1997). Macrophage-derived metalloelastase is responsible for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma. *Cell*, 88(6), 801-810.
26. Dvorkin, M., Cardinali, D., y Lermoli, R. (2010). *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. Best& Taylor. Editorial Médica Panamericana, 14ª ed. en español. Buenos Aires; Argentina.
27. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
28. French, A. J., & Ebison, M. G. (2012). *Introduction to classical mechanics*. Springer Science & Business Media.

29. Gately, S., Twardowski, P., Stack, M. S., Cundiff, D. L., Grella, D., Castellino, F. J.,...&Soff, G. A. (1997). The mechanism of cancer-mediated conversion of plasminogen to the angiogenesis inhibitor angiostatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(20), 10868-10872.
30. Gilbert, S. F. (2005). *Biología del desarrollo*. Ed. Médica Panamericana.
31. Gilbert, S. F., (2006) *Biología del desarrollo*. Ed. Paramericana. Pp: 21, 129, 173, 174, 751, 663 y 750.
32. Gillat, A. (2006) *Matlab: una introducción con ejemplos prácticos*. Cap 10: Aplicaciones de análisis numérico. Editorial Reverté. Department of MechanicalEngineeringthe Ohio University. Pp. 251-252. <https://books.google.com.mx/books?id=dAvjPaUFdAMC&pg=PA251&dq=análisis+numérico&hl=es&sa=X&ei=o1yrVJWLOZOTyAT-I4CYAw&ved=0CDsQ6AEwBg#v=onepage&q=análisis%20numérico&f=false>
33. Gimbrone, M. A., Cotran, R. S., Leapman, S. B., & Folkman, J. (1974). Tumor growth and neovascularization: an experimental model using the rabbit cornea. *Journal of theNationalCancerInstitute*, 52(2), 413-427.
34. González-Pérez, P. P., & Cárdenas-García, M. (2013). Modeling and Simulation of Molecular Mechanism of Action of Dietary Polyphenols on the Inhibition of Anti-Apoptotic PI3K/AKT Pathway. *Computational Molecular Bioscience*, 3(03), 39.
35. González-Pérez, P. P., & Cárdenas-García, M. (2013). Modeling and Simulation of Molecular Mechanism of Action of Dietary Polyphenols on the Inhibition of Anti-Apoptotic PI3K/AKT Pathway. *Computational Molecular Bioscience*, 3(03), 39.
36. Hajitou, A., Grignet, C., Devy, L., Berndt, S., Blacher, S., Deroanne, C. F.,...& Noël, A. (2002). The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *The FASEB journal*, 16(13), 1802-1804.

37. Hernández-Lemus, E. (2011). Biological physics in México. *Journal of biological physics*, 37(2), 167-184.
38. Hernández-Lemus, E. (2011). Biological physics in México. *Journal of biological physics*, 37(2), 167-184.
39. Höfer, T., Sherratt, J. A., & Maini, P. K. (1995). Cellular pattern formation during Dictyostelium aggregation. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 85(3), 425-444.
40. <http://definicion.de/quimiotaxis/>
41. <https://www.google.com.mx/#q=quimiotaxis>
42. <http://lasaludfamiliar.com/caja-de-cerebro/conocimiento-2874.html>
43. <http://www.abc.es/salud/noticias/20141227/abci-sintomas-cancer-201412262129.html>
44. Karp, G. (2011) Biología celular y molecular. Conceptos y experimentos. México. Edit. MC Graw Hill. Pp: 650-681.
45. König, H. E., y Liebich, H. G. (2002) Anatomía de los animals domésticos. Texto y atlas en color. Vol. 2. Edit. Panamericana. 1-3.
46. Langer, R., & Folkman, J. (1976). Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules.
47. Macklin, P., McDougall, S., Anderson, A. R., Chaplain, M. A., Cristini, V., & Lowengrub, J. (2009). Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 58(4-5), 765-798.
48. Martínez, G. y Cocho, G (1999) Al borde del milenio: caos crisis, complejidad. Universidad Nacional Autónoma de México. Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en ciencias y Humanidades. Coordinación de humanidades. México. Pp 21-24. [ATRACTOR]
<https://books.google.com.mx/books?id=yt1RfFpgzMUC&pg=PA22&dq=atractor&hl=es&sa=X&ei=wQesVOWuC5OtyQSIhoKoAw&ved=0CDcQ6AEwBA#v=onepage&q&f=false>
49. Meaburn, K. J., & Misteli, T. (2007). Cell biology: chromosome territories. *Nature*,

445(7126). pp 381.

50. Medline Plus. Información de salud para usted. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002231.htm>
Anastomosis
51. Méndez, I., Huerta, J., Bellanti, J., Ovilla, R., & Escobar, A. (2008). Apoyos diagnósticos de las alergias: Alergia enfermedad multisistémica fundamentos básicos y clínicos. Argentina, España, Colombia, México y Venezuela: Panamericana. pp. 58
52. Moser, T. L., Stack, M. S., Asplin, I., Enghild, J. J., Højrup, P., Everitt, L., ... & Pizzo, S. V. (1999). Angiostatin binds ATP synthase on the surface of human endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(6), 2811-2816.
53. Murray, J. D. (2001). *Mathematical Biology. II Spatial Models and Biomedical Applications. Interdisciplinary Applied Mathematics V. 18.* Springer-Verlag New York Incorporated.
54. Mustonen, T., & Alitalo, K. (1995). Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. *The Journal of cell biology*, 129(4), 895-898.
55. Muthukkaruppan, V. R., Kubai, L., & Auerbach, R. (1982). Tumor-induced neovascularization in the mouse eye. *Journal of the National Cancer Institute*, 69(3), 699-708.
56. O'Reilly, M. S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasios, G., Lane, W. S., ... & Folkman, J. (1997). Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 88(2), 277-285.
57. O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Chen, C., & Folkman, J. (1996). Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nature medicine*, 2(6), 689-692.
58. O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Moses, M.,

- ... & Folkman, J. (1994). Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *cell*, 79(2), 315-328.
59. Paz, K. y Zhu, Z. (2007) Development of Angiogenesis Inhibitors to Vascular endothelial Growth Factor Receptor 2 for Cancer Therapy. *Top Med Chem* Verlag Berlin Heidelberg: © Springer. Vol. 1. Pp. 333–382. DOI 10.1007/7355_2006_009.
60. Paz, K., & Zhu, Z. (2007). Development of angiogenesis inhibitors to vascular endothelial growth factor receptor 2 for cancer therapy. In *Cancer* (pp. 333-382). Springer Berlin Heidelberg.
61. Pepper, M. S., Lolas, G., (2008) The Lymphatic vascular System in Lymphangiogenesis, Invasion and Metastasis: A Mathematical Approach. In Bellomo, N., Chaplain, M., De-Angelis, E., (eds.), *Selected Topics in Cancer Modeling. Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy*. pp. 255-272). Boston: Birkhauser.
62. Pocock, G., y Richards, C., (2005). Fisiología humana: la base de la medicina. Edit. MASSON. Segunda edición. Pp 57-58.
63. Real Academia Española © Todos los derechos reservados. <http://www.rae.es>.
64. Romero, M. (2010) Estudio de un modelo matemático para la inhibición de angiogénesis en tumores secundarios. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México. Recuperada de <http://uxmym1.iimas.unam.mx/ramon/docs/Tesis-MonicaRomero-VersionFinal.pdf>
65. Rupnick, M. A., Stokes, C. L., Williams, S. K., & Lauffenburger, D. A. (1988). Quantitative analysis of random motility of human microvessel endothelial cells using a linear under-agarose assay. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 59(3), 363-372.
66. Sckell, A., Safabakhsh, N., Dellian, M., & Jain, R. K. (1998). Primary tumor size-dependent inhibition of angiogenesis at a secondary site: an intravital microscopic study in mice. *Cancer research*, 58(24), 5866-5869.

67. Segel, L. A. (1972). Simplification and scaling. *SIAM review*, 14(4), 547-571.
68. Sherratt, J. A., & Murray, J. D. (1990). Models of epidermal wound healing. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 241(1300), 29-36.
69. Stamatakos, G., y Dionysiou, D., (2009) Introduction of Hypermatrix and Operator Notio into Discrete Mathematics Simulation Model of Malignant Tumour Response to Therapeutic Schemes In Vivo. Some Operator Properties. *Cáncer informatics*. Vol.7. Pp. 239-251.
70. Stewart, J. A. M. E. S. (2010). *Calculo Conceptos y contextos una variable*. Editorial Cengage. pp 57-60.
71. Stewart, J., Lothar, R., & Salen, W. (2008). *Precálculo*. 5º ed. Tomson Editores. Pp. 591.
72. Stewart, J., Lothar, R., & Salen, W. (2008). *Precálculo*. 5º ed. Tomson Editores. p.591
73. Stokes, C. L., & Lauffenburger, D. A. (1991). Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis. *Journal of theoreticalbiology*, 152(3), 377-403.
74. Suárez, R., (2004) *Diccionario el servicio de ayuda a domicilio*. Edit. VISION NET. Pp 147.
75. Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2007). *Introducción a la Microbiología*. Ed. Médica Panamericana.
76. Troyanovsky, B., Levchenko, T., Månsson, G., Matvijenko, O., & Holmgren, L. (2001). Angiomotin an angiostatin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation. *The Journal of cell biology*, 152(6), 1247-1254.
77. VIVES, T. (2006). *Espacio y tiempo*. Almería: Equipo Sirius.
78. Wahl, M. L., Moser, T. L., & Pizzo, S. V. (2004). Angiostatin and anti-angiogenic therapy in human disease. *Recent progress in hormone research*, 59, 73-104.
79. Welch, D. (2006) *Metastasis: A breast disease* Book edition. Wakefield, L., y Hunter, K. (eds). Amsterdam: IOS Press and the Authors. pp. 3-11.

<https://books.google.com.mx/books?id=TgQspUwf2wgC&printsec=frontcover&dq=metastasis&hl=es&sa=X&ei=xszBVLevJoGdNoDpgLAG&ved=0CB4Q6AEwAA#v=onepage&q&f=true>.

80. Manual de Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal
https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=zZNqb_96iRIC&oi=fnd&pg=PA1&dq=sintomas+del+cáncer&ots=dIQXnP1ih7&sig=8PxCmhxzNkfXPHkoBQb8iZ7NPAE#v=onepage&q&f=false

14. ANEXO A

Glosario

- **Análisis numérico:** Los métodos se utilizan habitualmente para resolver problemas matemáticos formulados en diferentes campos científicos y técnicos, donde es difícil, o incluso imposible, obtener soluciones exactas a un problema dado. En este trabajo se utiliza el análisis numérico para las ecuaciones usadas, ya que al poseer varias variables, resulta complicado al momento de obtener soluciones exactas a dichas ecuaciones.
- **Anastomosis:** Es una conexión quirúrgica entre dos estructuras, generalmente quiere decir una conexión creada entre estructuras tubulares, como los vasos sanguíneos o las asas del intestino. Por ejemplo, cuando se extirpa quirúrgicamente parte de un intestino, los dos extremos restantes se cosen o se unen con grapas (se anastomosan) y el procedimiento se conoce como una anastomosis intestinal.
- **Ascitis, definición de:** La ascitis es la efusión de líquido en la cavidad peritoneal. Puede ser libre, en toda la cavidad o tabicada. El líquido puede ser un exudado, trasudado, purulento, hemático o quiloso. El cáncer es la causa del 10% de los episodios de ascitis, siendo las neoplasias con mayor incidencia, a lo largo de su evolución, las de ovario, mama, colon, estómago, y páncreas y endometrio.
- **Atractor:** Dentro de los procesos no lineales, es decir aquellos que son explicados cualitativamente y no cuantitativamente, se puede definir atractor al comportamiento estable observable de las evoluciones temporales quedan regidas por el atractor. Es decir, en la siguiente ecuación propuesta por Robert May (1976) donde propone una ecuación para el estudio de la dinámica de poblaciones marinas, $x_{t+1} = \mu x_{1-x_t}$ donde x_t indica la densidad de la población de una especie en el tiempo t (el cual ha sido discretizado) y μ es un parámetro asociado con la tasa de crecimiento de la población. Cuando μ se restringe entre 0 y 4, entonces las x se mantendrán en el intervalo adecuado a lo largo del

tiempo, sucede que al ir variando μ , la dinámica a largos tiempos presenta cambios cualitativos para valores específicos de μ , al pasar por tales valores ocurre lo que en sistemas dinámicos se conoce como bifurcación, y cuando μ toma valores entre 0 y $\mu_\infty = 3.569945 \dots$ la dinámica tiende a comportamiento periódico para tiempos largos, por lo tanto ese comportamiento tiene lo que se conoce como un atractor. En general se podría decir que en una gráfica $x, f(x)$ el atractor es el punto hacia el que tiende en $f(x)$ en común que converge la dinámica del sistema.

- **Cavidades serosas:** Las membranas serosas, además de tapizar la cara interna de las cavidades del cuerpo, tapizan los órganos y forman alrededor de varios de ellos las llamadas cavidades serosas. La membrana serosa en los animales sanos es transparente, húmeda y brillante. Hay cuatro cavidades serosas: 1. Cavidades pleurales izquierda y derecha (Cavum pleurae sinistrum et dextrum). 2. Cavidad peritoneal (Cavum peritonei). 3. Cavidad del pericardio (Cavum pericardii) con el pericardio (Pericardium).
- **Coefficiente:** De co- y eficiente. 1. m. Física. Expresión numérica de una propiedad o característica de un cuerpo, que generalmente se presenta como una relación entre dos magnitudes. Coeficiente de dilatación. 2. m. Mat. factor constante que multiplica una expresión, situado generalmente a su izquierda.
- **Condición inicial:** Se denota en cálculo como $x(0)$ y se lee, x en 0 o x evaluada en cero. Es el valor de la función, es decir el valor de y , en el punto $x = 0$, y apartar del cual se obtendrán los valores de y usando la función.
- **Condición o condiciones de frontera:** Son las reglas que debe tener la función con la que se esté trabajando. Estas reglas imponen características a las áreas geométricas dónde se termina o deja de estudiar el sistema, generalmente es por cuestiones de criterios referentes al sistema bajo estudio.

- **Cosh:** Es abreviación del término Coseno hiperbólico. Sea entonces el coseno hiperbólico de un número real x , que se designa mediante $\cosh(x)$ está definido mediante la fórmula: $\cosh(x) = \frac{e^x + e^{-x}}{2}$
- **Densidad:** Del lat. densitas, -atis. 2. En Física es la magnitud que expresa la relación entre la masa y el volumen de un cuerpo, y cuya unidad en el sistema internacional es el kilogramo por metro cúbico (kg/m³).
- **Difundir:** Del lat. diffundere. 1. tr. Extender, esparcir, propagar físicamente.
- **Difusión:** Del lat. diffusio, -onis. 1. Acción y efecto de difundir.
- **Difusivo, va:** De difuso. 1. adj. que tiene la propiedad de difundir.
- **Dimensión espacial:** El espacio físico es habitualmente concebido en tres dimensiones lineales, aunque los científicos modernos actualmente lo consideran, con el tiempo como una parte de un infinito continuo de cuatro dimensiones conocido como espacio-tiempo.
- **Ecuación ordinaria de segundo orden:** este tipo de ecuaciones, son conocidas como ecuaciones de orden superior. La teoría general de ecuaciones diferenciales lineales es paralela al caso de ecuaciones lineales de segundo orden (el caso $n = 2$) que se esboza a continuación.
Recuerde que una ecuación diferencial de segundo orden en a función (desconocida) $y(x)$ es aquella de la forma

$$G(x, y, y', y'') = 0$$

Esta ecuación diferencial se dice que lineal con tal que G sea lineal en la variable independiente y sus derivadas y' y y'' . Así una ecuación diferencial de segundo orden toma la forma

$$A(x)y'' + B(x)y' + C(x)y = F(x).$$

A menos que se establezca lo contrario, siempre se supone que las funciones coeficiente (conocidas) $A(x)$, $B(x)$, $C(x)$ y $F(x)$ son continuas en algún intervalo abierto I (tal vez no acotado) en el cual se desea resolver la ecuación diferencial, pero es necesario que sean funciones lineales. Por tanto, la ecuación diferencial:

$$e^x y'' + (\cos x)y' + (1 + \sqrt{x})y = \tan^{-1}x$$

es lineal ya que la variable dependiente y sus derivadas aparecen de manera lineal. En contraste, las ecuaciones

$$y'' = yy' \quad y \quad y'' + 3(y')^2 + 4y^3 = 0$$

Son no lineales puesto que aparecen productos de potencias no lineales de y o de sus derivadas.

Si la función $F(x)$, en el lado derecho de la ecuación (2) se anula en I entonces se llega a la ecuación (2) o ecuación lineal homogénea; de otra forma, es no homogénea. Por ejemplo, la ecuación de segundo orden

$$x^2 y'' + 2xy' + 3y = \cos x$$

es no homogénea; si ecuación homogénea asociada es

$$x^2 y'' + 2xy' + 3y = 0.$$

En general, la ecuación lineal homogénea asociada con la ecuación (2) es

$$A(x)y'' + B(x)y' + C(x)y = 0.$$

En caso de que la ecuación diferencial en (2) modele un sistema físico, el término no homogéneo $F(x)$ con frecuencia corresponde a alguna influencia externa al sistema.

- **Ecuación:** Es una fórmula que describe el comportamiento de un sistema pero con muchas variables a la vez, y estas ecuaciones conjuntas deben tener las mismas variables.
- **Espacio:** Se suele diferenciar geometría matemática con geometría física. La geometría matemática trata de estructuras abstractas y no nos dice nada acerca del espacio del universo físico. Por el contrario la geometría física describe la estructura del espacio físico del mundo material, aplicando una geometría matemática mediante definiciones arbitrarias de las operaciones necesarias para medir ángulos y longitudes físicas. Para establecer una teoría del espacio físico, el científico elige arbitrariamente el método operacional de medir longitudes físicas o ángulos y los correlaciona con estructuras geométricas abstractas. Únicamente después de esta elección arbitraria, la estructura geométrica del espacio físico viene determinada por las medidas experimentales, convirtiéndose la teoría del espacio en una rama empírica de la física. Pero observase bien, sólo la combinación de esos dos elementos, las medidas experimentales y la definición de la longitud coordinada a una geometría, es la que adquiere sentido objetivo. Si se cambia arbitrariamente la definición, se modifica esencialmente la geometría que describe al universo material. Ya que la estructura geométrica que se atribuye al Universo material es relativa a definiciones arbitrarias, podemos designar este hecho con el nombre de relatividad del espacio físico.
- **Etapa:** Del fr. *étape*. 1. f. Tramo de camino de un recorrido determinado. 2. f. Fase en el desarrollo de una acción u obra.

- **Factores:** m. Elemento o causa que actúan junto con otros. El factor que más influyó en la decisión fue su preparación académica.
- **Fenómeno:** 1. m. Toda manifestación que se hace presente a la consciencia de un sujeto y aparece como objeto de su percepción. 2. m. Cosa extraordinaria y sorprendente. 3. m. Fil. En la filosofía de Immanuel Kant, lo que es objeto de la experiencia sensible.
- **Flujo de información:** Esto no se refiere al flujo en el sentido estricto de su definición física, sino más bien hace el término referencia a que las señalizaciones de las diversas vías, tanto intracelulares como extracelulares que ocurren dentro de un sistema para preservar su estado de ser vivo.
- **Función fuente:** Es una función que relaciona un conjunto x , con un conjunto y . El conjunto y es constante, pero el valor va aumentando conforme transcurre x en cada valor. En física sirve para representar el aumento de un objeto conforme del tiempo, y el aumento puede ser constante o no, dependiendo de la expresión que determine la función fuente.
- **Función:** 1. f. Mat. Relación entre dos conjuntos que asigna a cada elemento del primero un elemento del segundo o ninguno.
- **Gradiente:** De grado. 1. En física es la razón entre la variación del valor de una magnitud en dos puntos próximos y la distancia que los separa. Gradiente de temperatura, de presión.
- **Matriz extracelular:** La matriz extracelular consiste de macromoléculas secretadas por células en su ambiente inmediato. Estas macromoléculas forman una región de material no celular en el intersticio entre las células. La matriz extracelular es una región crítica para la mayor parte del desarrollo animal. La

adhesión celular, la migración celular y a formación de láminas y tubos epiteliales dependen de la capacidad de las células para ornar uniones a la matriz extracelular. Las matrices extracelulares están constituidas por colágeno, proteoglucanos, y una variedad de moléculas de glucoproteínas especializadas, como fibronectina y laminina. Estas grandes glucoproteínas son responsables de la organización de la matriz y de las células en una estructura ordenada.

- **Metastizar:** Diseminarse de una parte a otra del cuerpo. Cuando las células cancerosas se metastizan y forman tumores secundarios, las células del tumor metastásico son como las del tumor original; primario. (<http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=46283>).
- **Neoplasia:** Del fr. Néoplasie. 1. f. Med. Multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo. 2. f. Med. Tumor así formado (<http://dle.rae.es/?id=QP66GHm&o=h>).
- **Núcleo necrótico, Capa quiescente y Capa proliferante:** Estas son tres regiones morfológicamente diferenciables dentro de un tumor y se dan una vez que el tumor ha comenzado una proliferación sin control. El núcleo necrótico es la sección más interna donde el oxígeno no es suficiente y los nutrientes no alcanzan dicha capa por lo cual se produce muerte celular mediante la explosión de dichas células regando al exterior su contenido. La capa quiescente es aquella que se encuentra en el medio, está formada por células en pausa de su crecimiento, y que se encuentran en espera de llegar al ciclo reproductivo. Y la capa proliferante es la zona de la periferia, y hay células que se encuentran en constante proliferación (Anderson, A., 2008).
- **Paradoja:** f. Hecho o expresión aparentemente contrarios a la lógica.

- **Proceso:** 1. m. Acción de ir hacia delante. 2. m. Transcurso del tiempo. 3. m. Conjunto de las fases sucesivas de un fenómeno natural o de una operación artificial.
- **Proteólisis:** La proteólisis es la descomposición de las proteínas en polipéptidos más pequeños o aminoácidos. Esto se produce generalmente por la hidrólisis del enlace peptídico, y se consigue más comúnmente por las enzimas celulares llamadas proteasas, pero también puede producirse por digestión intramolecular, así como por métodos no enzimáticos, tales como la acción de ácidos minerales y el calor.
- **Quimioatractor:** En esta circunstancia un quimioatractor, es cuando se produce en un tejido una sustancia química que funge como atractor de otro tipo de células es decir que presentaran las células movilidad hacia donde se encuentra la sustancia química. Dentro de este trabajo se considera al TAF y a la angiostatina que son el atractor de las células endoteliales.
- **Quimiotáxis o quimiotaxia:** *Nombre femenino.* Reacción de orientación de los organismos celulares libres como respuesta a un estímulo químico. Movimiento celular controlado por el gradiente químico de algún químico difusivo. En este trabajo es mediado por el TAF y la angiostatina.
- **Quimioterapia:** Empleo con fines terapéuticos de un tipo especial de fármaco que destruyen de forma directa las células cancerosas y, en mayor o menor medida las sanas.
- **Radioterapia:** Técnica que emplea como arma básica la capacidad de división celular para la destrucción de las células de un determinado tumor.

- **Respuesta quimiotáctica:** En algunas enfermedades, la quimiotaxis puede alterarse, como ocurre cuando un cáncer desarrolla metástasis. En ciertos casos, incluso, la quimiotaxis es una respuesta de la propia enfermedad.
- **Señales químicas:** Las células individuales están especializadas en desempeñar un papel fisiológico específico, como la secreción o la contracción. Con el objetivo de coordinar sus actividades, necesitan recibir y transmitir señales de diversos tipos. Las células se comunican entre sí de modos diferentes: 1. Mediante señales químicas difusibles. 2. Por contacto directo entre las membranas plasmáticas de las células adyacentes. 3. Mediante contacto citoplasmático directo a través de las denominadas uniones tipo gap (o gap junctions, en inglés). Las señales químicas difusibles permiten que las células se comuniquen a distancia. Existiendo una clasificación para las señales químicas difusibles dependiente de la forma en que utilizan las células como señalización, y son de tipo paracrina, endocrina y sináptica.
- **Síntomas del cáncer:** El cáncer es un grupo de enfermedades que puede manifestarse prácticamente con cualquier síntoma. «Las señales de alarma van a depender del órgano al que afectan y de su extensión y tamaño: si es un tumor grande o pequeño, o si es una metástasis, en cuyo caso los síntomas pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo», explica el Dr. Pedro Aramburo, Director Médico del Instituto de Técnicas Avanzadas contra el Cáncer (iTAcC).

Pero se pueden identificar doce señales de alarma:

1.- Pérdida de peso inexplicable: La pérdida de peso es un síntoma común a la mayoría de los casos de cáncer. Se considera señal de alarma si ronda los 5 kilos y se produce de forma no esperada. Es un síntoma habitual en los tumores de digestivo (páncreas, estómago, esófago o pulmón) o en tumores avanzados.

2.- Fiebre: La fiebre puede ser un signo temprano de procesos como la leucemia o el linfoma.

3.- Cansancio: A medida que el cáncer progresa, el cansancio puede

convertirse en un síntoma de enfermedad, aunque en algunos casos, como en la leucemia, puede ser uno de los primeros síntomas, o bien un síntoma secundario a una anemia provocada por la pérdida de sangre en tumores de colon o estómago.

4.- Dolor: En el cáncer de huesos o el testicular, el dolor puede ser un síntoma inicial, al igual que en tumores cerebrales, la cefalea que no remite es una señal de alarma. Con frecuencia el dolor tumoral se asocia a metástasis o a invasión directa de estructuras ricamente inervadas.

5.- Cambios en la piel: Además de las alteraciones en la forma, tamaño y aspecto de los lunares propios del cáncer de piel, otros tipos de neoplasia pueden provocar otros cambios en la piel como: ictericia, enrojecimiento, picor, crecimiento del pelo.

6.- Estreñimiento o diarrea: El cambio en la regularidad intestinal por un tiempo prolongado puede ser un síntoma asociado al cáncer de colon.

7.- Heridas que no cicatrizan: En ocasiones, el cáncer de piel puede guardar parecido con úlceras que no cicatrizan, igual que se produce en el cáncer oral y debe poner en guardia a fumadores. En la zona genital también debe poner sobre aviso tanto a hombres como a mujeres.

8.- Manchas blancas en la boca: Estas pequeñas manchas blancas pueden ser lesiones precancerosas frecuentes en personas que fuman en pipa y, de no tratarse a tiempo, pueden convertirse en cáncer de boca.

9.- Sangrado inusual: Toser sangre se asocia al cáncer de pulmón; en heces, a cáncer colorrectal; vagina, a cáncer de cuello de útero o endometrio; en la orina, a un cáncer de vejiga o riñón; y en el pezón, a un cáncer de mama.

10.- Aparición de bultos: Muchos cánceres se pueden palpar a través de la piel, especialmente el cáncer de mama, testículos, ganglios linfáticos y tejidos blandos. Cualquier masa dura nueva debe resultarnos sospechosa.

11.- Dificultad para tragar: Puede ser un síntoma de cáncer de esófago, de estómago o de faringe.

12.- Tos persistente: Puede ser un signo de cáncer de pulmón o vías aerodigestivas superiores. El cambio de voz puede ser un signo de cáncer de

laringe (caja sonora) o de cáncer de pulmón.

- **Sistema complejo mínimo o Sistema complejo irreducible:** Es el sistema el cual no puede reducirse más para explicar el fenómeno en estudio.
- **Sustancia o substancia:** Del lat. *substantia*. 1. f. Materia caracterizada por un conjunto específico y estable de propiedades. Sustancia viscosa, orgánica.
- **Terminología:** f. Conjunto de términos o vocablos propios de determinada profesión, ciencia o materia.
- **Vasos límbicos:** Los vasos límbicos superficiales normalmente en humano, se extienden sobre la córnea a 1 milímetro de diámetro por mucho.
- **Vida media:** La de una sustancia o medicamento en sangre, es el tiempo que tarda en eliminarse el 50% de la concentración plasmática alcanzada por una dosis del mismo, es decir, el lapso necesario para que a cantidad de agente presente en el cuerpo (o en el plasma sanguíneo) se reduzca a la mitad, mediante diversos procesos de eliminación. Es un parámetro fundamental para conocer los intervalos de aplicación de dicho fármaco.
- **Virgulilla o (~):** 1. f. Signo ortográfico de forma de coma, rasguillo o trazo; p. ej., el apóstrofo, la cedilla, la tilde de la ñ, etc. En este trabajo se usa para denotar los términos dimensionales usados dentro del modelo matemático en estudio, de igual manera se usa en trabajos previos como en Anderson, A. R. A., Chaplain, M. A. J., García- Reimbert, C., & Vargas, C. A. (2000) del cual fueron tomadas dichas ecuaciones como referencia para este trabajo.

15. ANEXO B

Siglas y Abreviaciones

A continuación se incluyen todas las abreviaciones usadas en este trabajo, para una mejor comprensión por parte del lector.

Siglas	
TAF	Factor Angiogénico Tumoral
TAFs	Señales o Factores Angiogénicos Tumorales
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
VEGF2 o KDR	Receptor Contenedor del Dominio de Inserción de Quinasa
ECM	Matriz Extracelular
MDEs	Enzimas de Degradación de la Matriz
DCIS	Carcinoma In situ de Pecho
PIN	Neoplasia Intraepitelial de Próstata
HIF-1	Factor de Hipoxia Inducible
MB	Membrana Basal
FGF alfa	Factores de Crecimiento Fibroblástico alfa
FGF beta	Factores de Crecimiento Fibroblástico beta
PD-ECGF	Factor de Crecimiento de la Células Endoteliales Derivado de las Plaquetas
TGF alfa	Factores de Crecimiento Transformante alfa
TGF beta	Factores de Crecimiento Transformante beta
TNF beta	Factor de Necrosis Tumoral alfa
cAMP	Adenosina Monofosfato Cíclico
aFGF	Factor de Crecimiento Fibroblástico ácido

Abreviaciones	
a	Término usado en la simulación y dentro de las ecuaciones para referirse a la angioestatina
c	Término usado en la simulación y dentro de las ecuaciones para referirse al TAF
n	Término usado en la simulación y dentro de las ecuaciones para referirse a las células endoteliales

16. ANEXO C: *Scripts en Python*

Sección 1: Solución analíticas de las ecuaciones de difusión para el TAF y la angioestatina

El siguiente código de Python 14.04 se utilizó para la simulación de la solución analítica de las ecuaciones de reacción difusión para el TAF y la angioestatina, al quitar la función fuente. Estas ecuaciones, al quitar la fuente, no son más que ecuaciones de segundo grado, para lo cual lo único necesario es consultar el método correcto para su solución, en este caso se revisó en (ver Boyce, W. 1998).

Script de la solución para la ecuación del proceso de difusión correspondiente al TAF

```
1  # -*- coding: utf-8 -*-
2  """
3  Script corrido el 24 de agosto de 2015 donde se corre la
4  solución analítica para las ecuación correspondiente al TAF,
5  resuelta sin fuente de forma analítica.
6  """
7
8  from numpy import *
9  from pylab import *
10
11 #Lista de Parámetros
12 #valor para gamma1 tomado de Anderson y Chaplian
13 gamma1=100.0
14 #constante
15 fr= sqrt(gamma1)
16 #se usa la función arrange para obtener el dominio
17 x=arange (0.0,1.1,0.05)
18
19
20 #definiendo la función c1 en x
21 def c1(x):
22     global gamma1, cosa
23     returncosh(fr*x)/cosh(fr)
24 #vector c
25 c=c1(x)
26 #gráfica de x contra c
```

```
27 plot(x,c)
28 show()
```

Script de la solución para la ecuación del proceso de difusión para la angiotatina

```
1 # -*- coding: utf-8 -*-
2 """
3 Script corrido el 24 de agosto de 2015 donde se corre la
4 solución analítica para las ecuación correspondiente a la
5 angiotatina, resuelta sin fuente de forma analítica.
6 """
7 from numpyimport *
8 from pylabimport *
9
10 #Lista de Parámetros
11
12 gamma2=5
13 #coeficientes de difusión para angiotatina y TAF
14 da=0.00000029
15 dc=0.00000029
16 #parámetro adimensional
17 d2=da/dc
18 #obteniendo las constantes para las ecuaciones
19 fr=gamma2/d2
20 sfr=sqrt(fr)
21
22 #valores para s
23 #tumor chico
24 s1=1.
25 #tumor mediano
26 s2=1.404
27 #tumor grande
28 s3=1.6
29
30 #se usa la función arrange para obtener el dominio
31 x=arange (0.0,1.1,0.05)
32
33 #definiendo la función a1 en x para s1
34 def a1(x):
35 global gamma2,s1,s2,s3,sfr,d2
36 global d2
```

```

37 return s1*cosh(sfr*(1.-x))/cosh(sfr)
38 #vector a
39 a=a1(x)
40 #gráfica de x contra a
41 plot(x,a)
42 show()
43
44
45 #definiendo la función a2 en x para s2
46 def a2(x):
47     global gamma2,s1,s2,s3,sfr,d2
48     global d2
49     return s2*cosh(sfr*(1.-x))/cosh(sfr)
50 #vector ados
51 ados=a2(x)
52 #gráfica de x contra ados
53 plot(x,ados)
54 show()
55
56
57 #definiendo la función a3 en x para s3
58 def a3(x):
59     global gamma2,s1,s2,s3,sfr,d2
60     global d2
61     return s3 *cosh(sfr*(1.-x))/cosh(sfr)
62 #vector atres
63 atres=a3(x)
64 #gráfica de x contra atres
65 plot(x,atres)
66 show()

```

Sección 2: Simulación de las ecuaciones de difusión para la angiostatina y el TAF, sin funciones fuente.

El siguiente código de Python 14.04 se utilizó para la simulación numérica de la dinámica de las ecuaciones de reacción-difusión para el TAF y la angiostatina, resueltas de manera numérica, las cuales, se incluyen los siguientes términos: término de conservación, razón de decaimiento, con las respectivas condiciones iniciales y de frontera. Además de que no se incluye una función fuente en esta sección.

Script para la distribución 2D inicial de dos sustancias diferentes

```
1  # -*- coding: utf-8 -*-
2  """
3  DISTRIBUCION 2D inicial
4  """
5  from Lgraphicarray2 import *
6  from pylab import *
7
8  a = 100*random((50,50))
9  c = 100*random((50,50))
10
11  a[40,40]=500. #rango de valores para a: 30-
12  500
13  c[40,40]=500.
14
15  # Parametros
16  s1=1
17  s2=1.404
18  s3=1.6
19  k = 1.0
20  xi0 = 9.999
21  Da=0.00000029 #coeficiente de difusion a
22  Dc=0.00000029 #coeficiente de difusion c
23  D2=Da/Dc #parametro adimensional
24  dt = 0.001 #el paso en el tiempo
25  gamma1=100.0
26  gamma2=5.0
```

```

27
28 G = GraphicArray((50,50))
29 G.display(a)
30
31 x=arange(0.0,1.0,0.1)
32
33 #razon de decaimiento 2 angiostatina
34 def dec2a():
35     global gamma2,a
36     return gamma2*a
37
38 #razon de decaimiento 1 TAF
39 def dec1c():
40     global gamma1,c
41     return gamma1*c
42
43 def unpaso():
44     global a,c
45
46     G.update(a)
47
48     a1= a + dt*(Lap_5(a)*D2-dec2a())
49     c1= c+ dt*(Lap_5(c)-dec1c())
50     a,c = a1,c1
51
52     print sum(a-c)
53     print(x,unpaso())
54
55     run(unpaso,5000)#corrida para c
56     mainloop()
57

```