Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Título: Estudio físico-biológico del crecimiento de tumores cancerígenos.

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

Licenciado en Física Aplicada

Por

Cristian Cruz Pérez Águila

Asesorado por

Dr. J. Fernando Rojas

PUEBLA, PUE.

18 de Febrero del 2016

Dedicatoria.

Dedicado a Mi familia

Índice general

Dedicatoria **I**

Objetivos **IV**

Introducción **V**

1. Tumor. **1**
1.1. Metabolismo del tumor. 1
1.2. Algunas características. 2
1.3. Proto-oncogenes y oncogenes. 3
1.4. Angiogénesis. 4

2. Componentes. **8**
2.1. Matriz extracelular. 8
2.2. Líquido extracelular. 10
2.3. La sangre. 10
2.4. Enfermedades. 11

3. Sistemas dinámicos. **12**
3.1. Clasificación de sistemas dinámicos. 12
3.2. Estabilidad de los sistemas dinámicos. 13

4. Modelo matemático. **17**
4.1. Balance de masas. 17
4.2. Balance de fuerzas. 20
4.3. Fuerzas de interacción. 21
4.4. Tensor de estrés. 26
4.5. Términos de crecimiento/muerte celular. 26

4.6. Crecimiento de tumores considerando remodelación de matriz extracelular. 27
4.7. Nutrientes. 28

5. Métodos numéricos. 30
5.1. Método de Euler. 30
5.2. Forma numérica de Laplaciano. 31

6. Resultados. 33

7. Conclusiones. 44

Bibliografía 46

Objetivos

Objetivo general.
Estudiar el comportamiento de células tumorales y células sanas, en base a un modelo formal, para el cual se pretende usar ecuaciones diferenciales parciales (sistemas de reacción-difusión), con las expresiones obtenidas en el modelo se trata de simular las variables que consideramos más importantes, las cuales podrían intervenir en la evolución de las poblaciones celulares, ya sean células sanas o tumorales. Para la solución del modelo matemático usaremos métodos numéricos.

Objetivos específicos.

Estudiar y analizar:
• Cómo dependen las poblaciones celulares en el consumo de nutrientes, considerando que se varía la tasa de absorción de los nutrientes.
• La manera en la que influye la matriz extracelular, en las poblaciones celulares.
• Las enzimas que degradan a la matriz extracelular, y observar cómo afectan a las células tumorales o sanas, en su evolución.
• La evolución de las poblaciones celulares, conociendo el volumen libre de estrés y teniendo en cuenta diferentes valores en las poblaciones celulares.
• El valor numérico en el modelo, para el cual se detiene la mitosis, "valor umbral".
• La evolución de las poblaciones celulares, cuando se varía la concentración local de oxígeno.

Introducción

Hablar de un tumor no siempre implica que se haya desarrollado cáncer. El tumor, según el Instituto Nacional de Cáncer, es un crecimiento anormal en el cuerpo, de células adicionales. Las células que tenemos en nuestro cuerpo se dividen formando otras nuevas células y las antiguas mueren para dar paso a las nuevas. Pero este proceso de nacimiento y muerte de las células no siempre es el correcto. Nuestro cuerpo a veces crea células nuevas cuando aún no es necesario, y en otros casos las células envejecidas no mueren en su debido tiempo. Cuando este proceso anormal sucede, y estas células adicionales se unen, forman una masa que es el denominado tumor, el cual puede ser benigno es decir no se convierte en cáncer, o maligno, en este caso puede dar paso a cualquier tipo de cáncer. La diferencia entre cáncer y tumor es que el tumor es la masa en sí que se crea por exceso de células adicionales, mientras que el cáncer es la enfermedad.

En el caso del tumor benigno, sólo aparece en un lugar determinado del cuerpo y no invade otras partes. En la gran mayoría de los casos, una vez puesto en tratamiento y extirpado el tumor, no vuelve a aparecer. Cuando se trata de un tumor maligno, hay que empezar un tratamiento que impida el desarrollo del tumor por el resto del cuerpo. En el caso de que el tumor se extienda por diferentes partes del cuerpo (suele ser a gran velocidad) estaríamos hablando de metástasis.

El tumor es un ejemplo de sistema complejo compuesto por una sociedad de miembros individuales: las células. Cada una de ellas se reproduce de una manera cooperativa siguiendo un conjunto de reglasz respondiendo a las interacciones locales con otras células, ya sean tumorales o normales.

Las células tumorales difieren de las células normales de muchas maneras, un ejemplo es que crecen sin control y se vuelven invasivas. Una diferencia importante es que las células tumorales son menos especializadas que las células normales. Esto quiere decir que, mientras las células normales maduran en tipos celulares muy distintos con funciones específicas, las células tumorales no lo hacen. Esta es una razón por la que, al contrario de las células normales, las células tumorales siguen dividiéndose sin detenerse.
Además, las células tumorales pueden ignorar las señales que normalmente dicen a las células que dejen de dividirse o que empiecen un proceso que se

conoce como muerte celular programada, o apoptosis, el cual usa el cuerpo para deshacerse de las células que no son necesarias.

Las células tumorales pueden tener la capacidad para influir en las células normales, en las moléculas y en los vasos sanguíneos que rodean y alimentan las células de un tumor, una zona que se conoce como el microambiente. Por ejemplo, las células tumorales pueden inducir a las células normales cercanas a que formen vasos sanguíneos que suministren nutrientes, necesarios para que crezcan los tumores. Estos vasos sanguíneos también retiran los productos de deshecho de los tumores.

Las células tumorales, con frecuencia, son también capaces de evadir el sistema inmunitario, una red de órganos, tejidos y células especializadas que protege al cuerpo contra infecciones y otras enfermedades. Aunque ordinariamente el sistema inmunitario elimina del cuerpo las células dañadas o anormales, algunas células tumorales son capaces de .esconderse"del sistema inmunitario. Los tumores pueden también usar el sistema inmunitario para seguir vivos y crecer. Por ejemplo, con la ayuda de algunas células del sistema inmunitario que impide ordinariamente una respuesta inmunitaria descontrolada, las células tumorales pueden, de hecho, hacer que el sistema inmunitario no destruya las células tumorales.

En el capítulo 1, estudiamos a las células tumorales como su metabolismo, además se mencionan a los genes que intervienen en el proceso para el desarrollo de dichas células, a pesar de que el punto de vista es genético, también se menciona otro aspecto que es el metabolismo, el cual también interviene en el desarrollo de células tumorales.

En el capítulo 2, se estudia a la matriz extracelular que es otra componente del sistema que interviene en la evolución de las células ya sean tumorales o sanas, así como también mencionamos el líquido extracelular.

El capítulo 3, hacemos una revisión de los sistemas dinámicos, algunos conceptos y características, además mostramos unos ejemplos de sistemas dinámicos, como lo es, el modelo de Lotka-Volterra para este sistema mostramos el espacio fase, la evolución temporal de las poblaciones, así como también el atractor de Lorenz.

En el capítulo 4, hacemos la deducción del modelo matemático, para describir el sistema de interés, en dicho modelo usamos ecuaciones diferenciales, en las que se consideran fuerzas de contacto, movilidad celular, asi como tambien se consideran procesos de difusión para los nutrientes, presentes en el sistema.

El capítulo 5, se muestra la manera en que se resuelve el modelo matemático de forma numérica, para esto usamos el lenguaje de programación Python.

Capítulo 1

Tumor.

El cáncer, suele entenderse como una enfermedad genética, que se desarrolla en organismos superiores por ejemplo en tejidos. Hay un conjunto de enfermedades a las que se les llaman cáncer pero cada una de estas enfermedades son una situación diferente ya que dependen del tipo de célula de donde se origina, el mecanismo, el grado de malignidad y otros factores. La mayoría de estas enfermedades se deben a cambios genéticos inducidos por mutaciones en las células somáticas. La célula inicial afectada crece con mayor rapidez de lo normal y debido a que no hay un control de ese crecimiento, forma un tumor primario en el tejido circundante (neoplasia). Estas células acaban invadiendo y dañando los tejidos del organismo. Las lesiones genéticas pueden afectar a cuatro tipos de genes: proto-oncogenes promotores del crecimiento, genes supresores del tumor que inhibe su crecimiento, genes que regulan la apoptosis y genes que regulan la reparación del DNA.

1.1. Metabolismo del tumor.

Un tumor es una masa de tejido de crecimiento autónomo que supera al de los tejidos normales. La mayoría de los tejidos utilizan la respiración mitocondrial para producir energía a partir de nutrientes y de esta manera poder realizar sus funciones. En el caso de células tumorales presentan un metabolismo basado en glucólisis o fermentación anaerobia [18], es decir, consumen más glucosa y menos oxígeno en comparación con las células sanas. En el trabajo de Otto Heinrich Warburg, premio Nobel de 1931, propone que las células tumorales tiene el sistema respiratorio .ªfectado", y que el cambio

del metabolismo respiratorio al metabolismo fermentativo era causal en la tumorogénesis [23]. Esta "transformación metabólica.estа íntimamente ligada a la transformación oncogénica. Cuando una célula se ve forzada a crecer y multiplicarse, tiene forzosamente que readaptar su metabolismo.

Se concluye que las células tumorales aumentan el uso y transporte de glucosa y de aminoácidos, en cambio la respiración mitocondrial disminuye, además estas células son más sensibles a la falta de nutrientes aunque esto, no está comprendido en su totalidad, pero parece ser que la razón está en la incapacidad de las células tumorales de frenar el ciclo celular cuando no tienen suficientes nutrientes [18]. Mientras que las células sanas adaptan su metabolismo y paran el crecimiento si no hay suficientes nutrientes, las células tumorales están estimuladas para proliferar de forma incontrolada, y sufren un colapso cuando se quedan sin reservas, esto provoca que entren en apoptosis. Las células normales podían volverse tumorales cuando se sometían a un estado de hipoxia, Otto afirmaba que "privar a una célula del 35 % de su oxígeno durante 48 horas, puede convertirse en cancerosas"[23].

Resumiendo:
• Las células sanas, viven en un entorno alcalino y oxigenado; lo cual permite, su normal funcionamiento.
• Las células cancerosas, viven en un ambiente extremadamente ácido y carente de oxígeno (hipoxia).

Constantemente, la sangre se encuentra auto-regulándose para no caer en la acidez metabólica: de esta forma, garantiza el buen funcionamiento celular, optimizando el metabolismo.

1.2. Algunas características.

Las células tumorales tienen una serie de características específicas [1], como son:

— Origen clonal. Los tumores se desarrollan como una clonación a partir de una única célula progenitora afectada genéticamente. Aunque en algunos casos puede existir más de una célula afectada.
— Proliferación. Las células tumorales pueden proliferar indefinidamente

dando lugar a una fuente inagotable de células precursoras.
— Metástasis. Es una característica que no poseen ni los tejidos normales, ni los tumores benignos. Consiste en la pérdida de proteínas que se encargan de la adhesión a la matriz extracelular.
— Migración. Las células tumorales poseen sensores que les indican la disponibilidad de nutriente libre en el medio. Si hay poco nutriente libre, las células tumorales migran en busca de mejores condiciones ambientales.

1.3. Proto-oncogenes y oncogenes.

El desarrollo tumoral, es el resultado de numerosas alteraciones que se producen en el ADN y donde están implicados cuatros tipos principales de genes: los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores, los genes que regulan la apoptosis y genes reparadores del ADN. Estos cambios se llaman a veces çausantes de cáncer".

Los oncogenes son genes "dominantes"que codifican proteínas que regulan el crecimiento y la diferenciación celular pero que a través de variaciones en su secuencia de nucleótidos por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico adquieren capacidades tumorogénicas. Los genes supresores tumorales (anti oncogenes) son genes recesivos"que sirven para regular la proliferación celular.
Mientras que los genes que no han sufrido transformación y realizan una actividad fisiológica normal se les denomina proto-oncogenes.
Los oncogenes se dividen en grupos según su función como son (ver [15]):

1. Factores de crecimiento.
Son polipéptidos secretados por las células, cuya función es unirse a un receptor específico y estimular el crecimiento celular.

2.- Receptores de los factores de crecimiento.
Son proteínas de la membrana citoplasmática que presentan tres dominios: extracelular, transmembrana e intracelular. Trasmiten información unidireccional desde la superficie de la célula hasta la zona citoplasmática. Las alteraciones en estos receptores inducen a un crecimiento anormal.

3.- Transductores de señales.

Consiste en una cascada bioquímica que se inicia en el interior de la membrana citoplasmática y termina en el núcleo de la célula estimulando la síntesis de ADN.

4.- Activadores de la transcripción.
Se caracterizan por codificar proteínas que se unen al ADN activando la transcripción de otros genes, que estimularan la replicación del ADN de forma directa o indirecta.

5.- Regulación del ciclo celular.
La proliferación celular es un proceso regulado por unas enzimas denominadas quinasas capaces de fosforilar otras proteínas mediante la transferencia de grupos fosfatos a aminoácidos específicos. Cualquier cambio en estas enzimas estimula la proliferación celular desordenada.

6.- Reguladores de la apoptosis.
La ejecución de una muerte programada está asociada a una serie de características morfológicas y cambios bioquímicos. El proceso de apoptosis es de central importancia para el desarrollo y mantenimiento de la vida.

Genes supresores de tumores.
Los proto-oncogenes promueven el crecimiento celular, así que, los genes supresores u oncosupresores tiene la función de inhibir el crecimiento y división celular. Su función es prevenir o suprimir la tumorogénesis, parando la proliferación celular si hay alguna mutación, ayudando a la reparación del DNA o conduciendo a la célula a la muerte celular programada o apoptosis. Por tanto, cuando estos genes quedan inactivados, la célula prolifera sin detenerse ante mutaciones [15].

1.4. Angiogénesis.

La angiogénesis, está definida como el proceso de formación de nuevos vasos a partir de la vasculatura preexistente, es fundamental en el crecimiento tumoral, la progresión y formación de metástasis. Más allá de garantizar un soporte adecuado de oxígeno y nutrientes a las células neoplásicas, la formación de una compleja red de micro capilares que irriga al tumor, favorece a la formación de una ruta para el drenaje eficiente de metabolitos y para la

diseminación de células tumorales vía corriente sanguínea o linfática para los órganos a distancia. Las células neoplásicas están insertadas en un microambiente que incluye otras células, una matriz extracelular y vasos sanguíneos. Son justamente estos vasos sanguíneos que están asociados con la progresión de células tumorales, que es una de las enfermedades de más elevada mortalidad en la población humana [10].
Se han observado que los tumores se desarrollaban hasta alcanzar un tamaño limite, a partir del cual se estabilizaban y detenían su crecimiento (ver [10], [13]), como se puede observar en el modelo de Gompertz la cual se muestra en la figura 1.1, para el crecimiento de tumores en el cual, los tumores son poblaciones celulares que crecen en un espacio confinado donde está limitada la disponibilidad de alimentos.

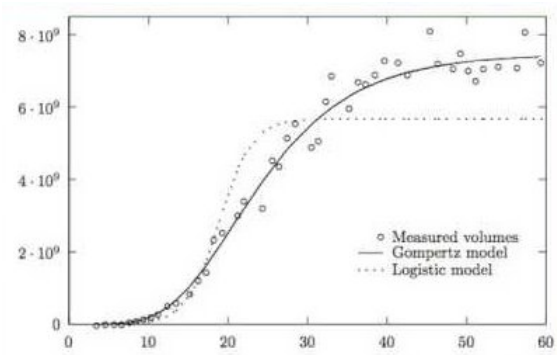

Figura 1.1: Modelo de Gompertz.

La proliferación activa de células tumorales, que habitualmente acompañaba el crecimiento inicial de los tumores, se equilibran con el proceso de muerte celular producido por el alejamiento del aporte sanguíneo de las células tumorales. Mediante la observación directa del tumor se ha demostrado que el rápido crecimiento exponencial no ocurre hasta que hay una neovascularización y que el proceso de angiogénesis es paralelo al proceso de formación de metástasis.

Activación de la angiogénesis.
Es aceptada la idea del .encendido o interruptor angiogénico"del tumor, que mientras esta en el estado "apagado", el tumor se encuentra en una fase quiescente o dormido, con un tamaño microscópico. La fase rápida de crecimiento ocurre cuando este activa su fenotipo angiogénico. El encendido angiogénico

puede estar influido por situaciones ambientales, fundamentalmente la hipoxia (es decir falta de oxígeno) y otros factores del microambiente tumoral, tales como la acidosis y la inflamación [10].
Los tumores de gran tamaño durante su crecimiento pueden experimentar fenómenos de hipoxia y necrosis por compresión de los vasos. La presencia de un pH y una concentración de glucosa bajos en el seno tumoral puede estimular la producción de los factores angiogénicos, especialmente el factor de crecimiento endotelial vascular. Aunque la falta de oxigenación es un fuerte estímulo para la angiogénesis del tumor, la patogenia de la hipoxia del tumor es mucho más complicada y puede que no sea necesaria para que se produzca la neovascularización. Teniendo en cuenta que el oxígeno debe ser distribuido por la sangre a todas las células del cuerpo de un organismo, es necesario que las células estén localizadas entre 100 a 200 μm de un vaso sanguíneo para poder sobrevivir, por lo que si un grupo de células tumorales necesita evadir la inanición, requiere promover el proceso normal de angiogénesis para formar su propia fuente sanguínea mediante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y así, superar la falta de distribución de nutrientes, de modo que propicia el crecimiento tumoral más allá del límite de difusión de nutrientes. Mediante este sistema vascular se logra remover los residuos metabólicos y suministrar el oxígeno y los nutrientes que son necesarios para los tejidos y órganos distantes del organismo.

La angiogénesis tumoral o patológica, al igual que en los tejidos sanos depende de una extensa red de vasos sanguíneos para crecer y sobrevivir. Además, la capacidad de un tumor para producir metástasis depende del desarrollo de su propio aporte sanguíneo. Por esto la angiogénesis patológica es esencial para la progresión maligna de los tumores sólidos.

Los tumores pequeños, con un diámetro inferior a 0.5 mm, son estructuras latentes (durmiente) y reciben nutrientes por simple difusión. Pero, para desarrollarse, el tumor depende de la vasculatura del huésped y de la generación de su propio aporte sanguíneo. Los vasos tumorales difieren de los tejidos sanos: su estructura y función es anormal. Son de forma irregular, dilatados y de un diámetro desigual, sinuoso, con fugas y propenso a hemorragias, están imperfectamente recubiertos de células endoteliales que poseen múltiples aberturas y son más permeables de lo normal. No siempre están conectados a otros vasos, no se organizan en vénulas, arteriolas y capilares definitivos, sino que tienen características de todos los tipos de vasos y

presentan una expresión anómala de antígenos de superficie celular, en las células endoteliales. Como resultado de esta estructura el flujo sanguíneo en los vasos tumorales es generalmente irregular. La estructura desordenada provoca que el flujo sanguíneo circule lentamente y los capilares pueden dejar de funcionar. En contraste la activación de la angiogénesis conduce a la neovascularización del tumor, dando como resultado su rápido crecimiento [10].

Capítulo 2

Componentes.

2.1. Matriz extracelular.

La matriz extracelular (MEC) representa una red tridimensional que engloba todos los órganos, tejidos y células del organismo, forma el medio donde las células sobreviven, se multiplican y desempeñan sus funciones [2]. Las macromoléculas que constituyen la matriz extracelular son de cuatro grandes tipos: sistema colágeno, sistema elástico, proteoglicanos, glicoproteínas multifuncionales (laminina, fibronectina, tenascina, trombospondina y otras), en la figura 2.1 se muestra un ejemplo. El equilibrio de la matriz extracelular se mantiene por una regulación entre la síntesis, formación, desgaste y remodelación. Este es un proceso regulado por las moléculas que estimulan su elaboración tales como los factores de crecimiento, y otros factores que regulan su catabolismo y la regeneración. El nombre de tejido conectivo sugiere una función de comunicación entre órganos, tejidos y células. Efectivamente, todos los tejidos del organismo humano se comunican entre sí y a una velocidad superior a la del sistema nervioso. Estas funciones de soporte y comunicación residen en la matriz extracelular, encargada además del aporte de oxígeno y nutrientes a la célula, eliminación de CO_2, toxinas y productos de desecho. En condiciones normales, el acumulamiento de toxinas en la MEC es drenado a través del sistema linfático y si dicho drenaje no se da, o es insuficiente se produce una respuesta que se traduce en inflamación, acidosis y dolor [2]. Otra de las funciones de la MEC consiste en actuar como reservorio de otras moléculas, incluyendo factores de crecimiento, citosinas y proteasas.

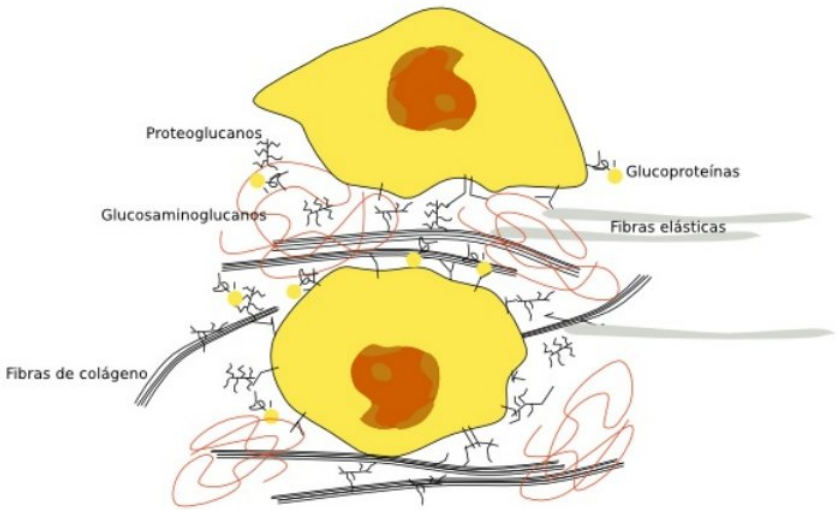

Figura 2.1: Esquema de las moléculas que aparecen en la matriz extracelular de un tejido conectivo.

La MEC basada en colágeno constituye el principal elemento de soporte estructural de los animales multicelulares, además desempeña un papel principal en los procesos de organización y orientación tisular, adhesión celular, migración, diferenciación, proliferación y apoptosis. Todos estos eventos celulares se traducen en los procesos fisiológicos del desarrollo embrionario, la morfogénesis tisular o la angiogénesis, pero también es motivo de inicio de procesos patológicos cuando la correcta información se pierde, dando lugar a procesos inflamatorios, auto-inmunes, degenerativos y tumorales. Su estructura y función resultan claves en el proceso oncogénico.
Las distintas moléculas que forman la matriz extracelular están unidas entre sí para formar un entramado y, de igual modo, las células están adheridas a las moléculas de la matriz extracelular. La mayoría de estas uniones son entre proteínas, pero también entre proteínas y azucares (glucoproteínas).
La matriz extracelular de los animales necesita reorganizarse para satisfacer las necesidades fisiológicas de los tejidos. Además, necesita una regeneración constante mediante la degradación de componentes y la producción de otros nuevos por parte de las células. La degradación de la matriz extracelular la llevan a cabo enzimas como las metaloproteinasas [17]. Son enzimas que se asocian a la cara externa de la membrana plasmática o forman parte integral

de ella, siempre con su centro activo localizado extracelularmente.

2.2. Líquido extracelular.

El líquido extracelular es el fluido corporal que no está contenido en las células. A menudo es secretada por las propias células para proporcionarse un entorno adecuado para su funcionamiento.
Líquido extracelular, en conjunto con el fluido intracelular, ayuda a controlar el movimiento de agua y electrolitos a través del cuerpo, con el fin de mantener el equilibrio osmótico, los compartimentos extracelulares del cuerpo de un mamífero deben ser capaces de excretar y absorber agua desde y hacia el medio ambiente. El líquido extracelular permite un balance de soluto entre el exterior y el interior de la célula.
El líquido extracelular se transporta por todo el organismo en dos etapas. La primera de ellas consiste en el movimiento de la sangre por el *aparato circulatorio*; la segunda es el movimiento del líquido entre los capilares sanguíneos y las células. El aparato circulatorio mantiene los líquidos del entorno interno continuamente, mezclando la sangre mediante el bombeo a través del sistema vascular. A medida que la sangre atraviesa los capilares, una gran porción del líquido que contiene se difunden entrando y saliendo del líquido intersticial que se encuentra entre las células, permitiendo el intercambio continuo de sustancias entre las células y el líquido intersticial y entre el líquido intersticial y la sangre.

Origen de los nutrientes en el líquido extracelular.
• El *aparato respiratorio* proporciona el oxígeno al cuerpo y elimina el dióxido de carbono.
• El *aparato digestivo* digiere los alimentos y absorbe los distintos nutrientes, incluidos los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos, para dirigirlos hacia el líquido extracelular.

2.3. La sangre.

La sangre circula a través del corazón, las arterias, las venas y los vasos capilares sanguíneos. Transporta nutrientes, electrolitos, hormonas, vitaminas, anticuerpos, calor y oxígeno, está compuesta de plasma, glóbulos rojos,

glóbulos blancos, plaquetas. La principal función de los glóbulos rojos, es transportar oxígeno y dióxido de carbono. La glucosa es un azúcar que proviene de los alimentos que comemos. Esta glucosa se forma y almacena en nuestro cuerpo, es la principal fuente de energía para las células del cuerpo y llega a cada célula a través del torrente sanguíneo.

2.4. Enfermedades.

Mencionamos dos situaciones las cuales pueden aparecer en el sistema, del crecimiento de células tumorales.

Fibrosis.
La fibrosis es el desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo, en contraposición a la formación de tejido fibroso como constituyente normal de un órgano o tejido. La fibrosis se produce por un proceso inflamatorio crónico, lo que desencadena un aumento en la producción y deposición de matriz extracelular.

Hiperplasia.
La hiperplasia es el aumento de tamaño de un órgano o un tejido, debido a que sus células han aumentado en número.

Capítulo 3

Sistemas dinámicos.

Los sistemas dinámicos son sistemas cuyos parámetros internos (variables de estado) siguen una serie de reglas temporales. Se llaman sistemas porque están descritos por un conjunto de ecuaciones y dinámicos porque sus parámetros varían con respecto a alguna variable que generalmente es el tiempo. El estudio de los sistemas dinámicos es de importancia ya que estos están relacionados con el mundo real. Por medio de ecuaciones diferenciales es posible describir el comportamiento de una gran cantidad de fenómenos físicos, pero también biólogicos, económicos, fisiológicos, etc. Por esta razón, muchas veces conviene usar sistemas dinámicos discretos para obtener información de los fenómenos que nos interesan.

3.1. Clasificación de sistemas dinámicos.

Discretos y Continuos
Los sistemas dinámicos pueden dividirse en dos grandes clases: aquellos en los que el tiempo varía continuamente y en los que el tiempo transcurre discretamente. Los sistemas dinámicos de tiempo continuo se expresan con ecuaciones diferenciales, por otro lado si el tiempo es discreto los sistemas se describen por medio de ecuaciones de diferencias también conocidas como mapas iterados.

Lineales y No lineales.
Un sistema dinámico es lineal si se cumple, con el principio de superposición. Los sistemas lineales son sencillos de analizar y de trabajar. Existen técnicas

ampliamente usadas para analizar estos sistemas como lo son la transformada de Laplace, el principio de superposición, la transformada de Fourier, etc. Por lo anterior es usual encontrar soluciones analíticas exactas de sistemas lineales, aunque también es muy común recurrir a métodos geométricos para visualizar la evolución del sistema en el tiempo. Para el caso en que sea no lineal, el análisis es más complejo, en la mayoría de las ocasiones no se podrá encontrar soluciones analíticas exactas a los problemas no lineales, por lo tanto la representación de la dinámica del sistema se auxilia mucho de técnicas geométricas de visualización y análisis numérico.

3.2. Estabilidad de los sistemas dinámicos.

La forma de visualizar el comportamiento de las variables de estado de un sistema dinámico puede ser en forma de serie de tiempo, como se puede observar en la figura 3.1, la cual se muestra la evolución de las poblaciones en el modelo de Lotka-Volterra, o en forma de espacio fase, un ejemplo se observa en la figura 3.2 (usando el modelo de Lotka-Volterra).

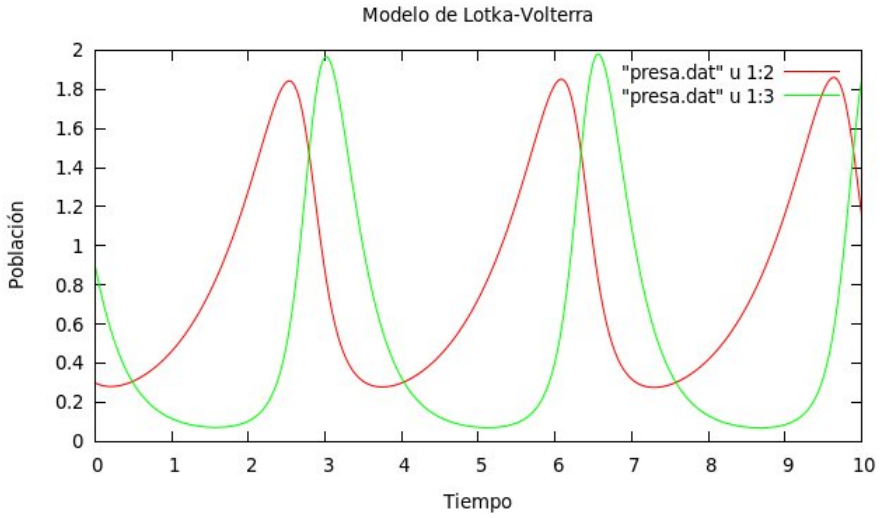

Figura 3.1: Evolución en el tiempo de las poblaciones.

El espacio fase de un sistema n-dimensional, es el espacio donde todos los posibles estados de un sistema son representados, cada variable del sistema se representa como un eje de un espacio multidimensional y cada punto del

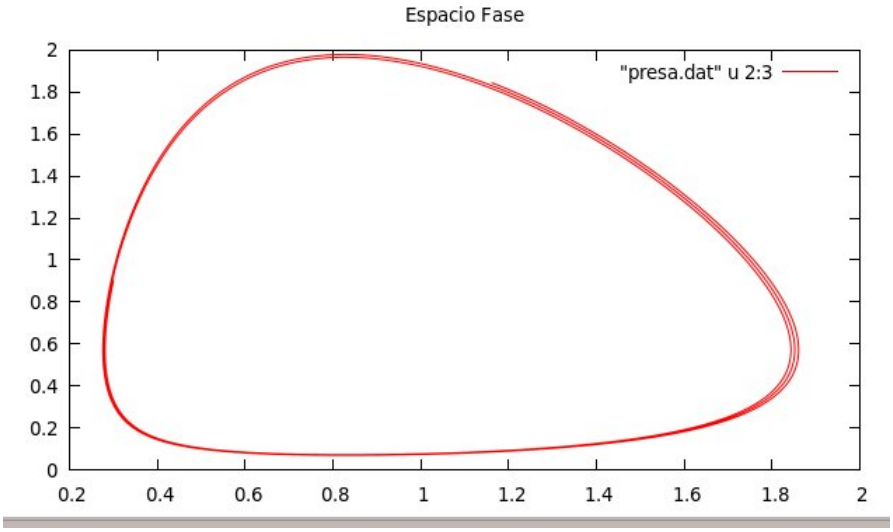

Figura 3.2: Espacio fase en el modelo de Lotka-Volterra.

espacio representa un posible estado del sistema. En este tipo de representación el tiempo se vuelve un parámetro implícito como se puede observar en el modelo de Lotka-Volterra. El espacio fase esta descrito por un campo vectorial $\mathbf{F}$ que rige el recorrido de las variables del sistema $\mathbf{x}(\mathrm{t})$ en el tiempo, el recorrido de estas variables recibe el nombre de *trayectoria*.

Se dice que una singularidad del espacio fase es *estable*, si toda trayectoria que comienza cerca de ella se aproxima a ella conforme el tiempo transcurre. Si una región atrae a todas las trayectorias del espacio fase, recibe el nombre de *atractor global*, un ejemplo de atractor global es un péndulo plano en donde se considera fricción, en este caso el sistema se detendrá, como se puede ver en la figura 3.3 (se muestra el espacio fase del sistema). Para el caso de *inestable, repulsor* o *fuente*, son para trayectorias que inician cerca a la singularidad y divergen conforme pasa el tiempo. La importancia de la estabilidad de las singularidades radica en que determina la estabilidad del sistema en el que se presenten las singularidades. En sistemas lineales las singularidades solo pueden ser puntos, los cuales se conocen como puntos fijos, en cambio los sistemas no lineales pueden presentar puntos fijos, ciclos límite y regiones llamadas atractores [12].

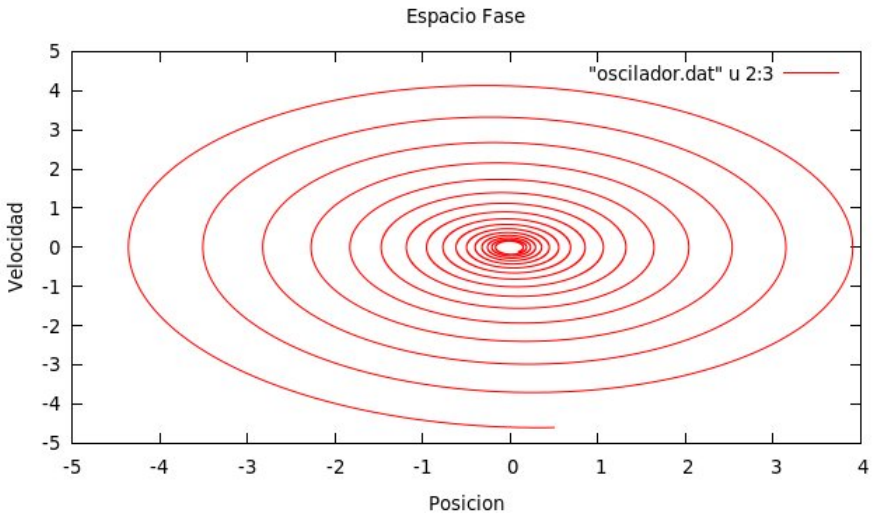

Figura 3.3: Oscilador armónico considerando fricción.

Puntos fijos.
Las singularidades x^* para las cuales

$$\frac{dx^*}{dt} = F(x^*) = 0 \tag{3.1}$$

son llamados puntos fijos o críticos, en estos puntos el campo vectorial que determina la dirección de las trayectorias en el espacio fase es nulo.

Ciclos límite.
Un ciclo límite es una trayectoria aislada cerrada, es decir, no existen otras trayectorias cerradas en la vecindad de ésta y por lo tanto las trayectorias vecinas a esta se mueven en espiral acercándose o alejándose del ciclo límite. Si todas las trayectorias vecinas se acercan al ciclo, entonces este es estable. El ciclo es inestable si las trayectorias vecinas se alejan del ciclo. Los ciclos límite sólo pueden ocurrir en sistemas no lineales, es imposible que sucedan en sistemas lineales. Aunque un sistema lineal puede tener orbitas cerradas, estas no son aisladas y corresponden a la dinámica causada por un punto fijo.

Atractor.
Un atractor es aquel que tiene un movimiento aperiódico y es muy sensible

a condiciones iniciales. En muchas ocasiones surge cuando diferentes ciclos límite y puntos fijos se encuentran en el sistema. Un ejemplo es el atractor de Lorenz que se muestra en la figura 3.4

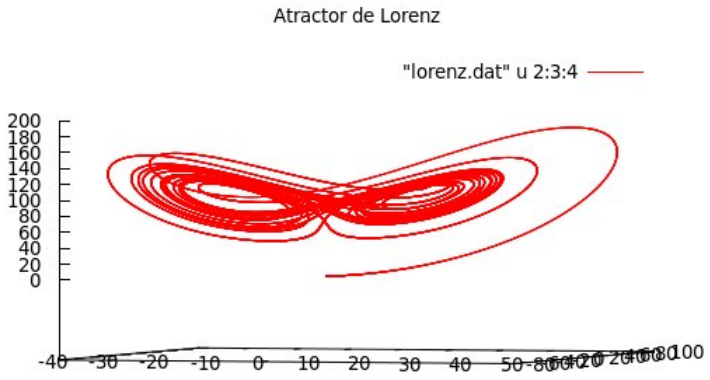

Figura 3.4: Ejemplo de atractor en sistemas dinámicos.

Caos.
Caos es un comportamiento aperiódico a largo plazo en un sistema determinístico que presenta sensibilidad a condiciones iniciales. Un sistema presenta caos cuando tiene un atractor, el cual hace que la trayectoria del estado del sistema no se estabilice en puntos fijos o ciclos limite ni diverja a infinito, como resultado la trayectoria se mantendrá moviéndose conforme $t \longrightarrow \infty$ de forma aperiódica. A pesar de comportarse aperiódicamente, el caos no es aleatorio, es determinístico, si se conocen las condiciones iniciales del sistema y los parámetros de este se puede determinar la evolución de una trayectoria. Otra característica importante de un sistema caótico es que ligeras variaciones entre trayectorias hacen que estas evolucionen de forma muy distinta, a esta característica se le llama dependencia a condiciones iniciales.

Capítulo 4

Modelo matemático.

En la deducción del modelo, para la descripción de la dinámica de células tumorales, se tomó como base, el modelo presentado por S. Astanin and L. Preziosi (ver [4]).
En este modelo multifase consideraremos una mezcla en la cual las componentes esenciales son: células, matriz extracelular y líquido extracelular con químicos disueltos.
Las hipótesis que se asumen para este sistema son las siguientes:

• Suponer que las componentes de la matriz extracelular forman una red compleja y se mueven juntas, así que la misma deformación y velocidad describen su evolución.
• El gradiente de presión y las fuerzas de interacción incluyendo el líquido son más pequeños que los otros, es decir la fuerza de adhesión entre células y matriz extracelular.
• Las células mecánicamente responden a la compresión llegada de las células del alrededor, en la misma dirección, independientemente del tipo de célula.
• La presencia de nutrientes en la mezcla es esencial para el crecimiento y funciones vitales de las células [18].

4.1. Balance de masas.

Los tejidos suaves están principalmente hechos de células y matriz extracelular. El material poroso que se forma debido al ensamble de células, es mojado por líquido extracelular el cual está "lleno"de químicos tales como

nutrientes, factores de crecimiento, etc.
Para todas las componentes de la mezcla podemos definir su porción de volumen que ocupa, la cual definimos como sigue:
Dado un punto de la mezcla, el cual será el centro de esferas concéntricas, como se puede observar en la figura 4.1, se mide la porción de volumen de

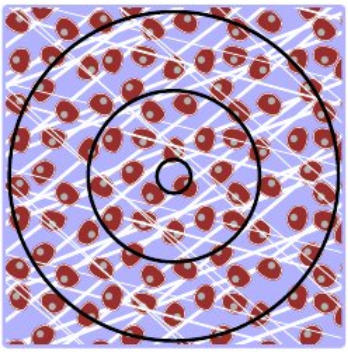

Figura 4.1: Porción de volumen considerado en la mezcla.

una componente en el interior de la esfera y midiendo el volumen de la esfera, se puede observar la dependencia como se muestra en la figura 4.2.

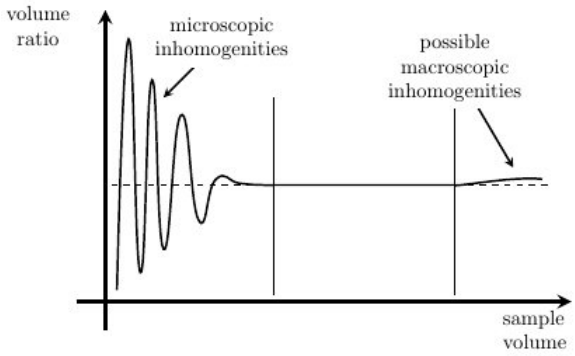

Figura 4.2: Dependencia de la porción de volumen ocupada y la muestra de volumen considerada.

En la gráfica se observan tres regiones diferentes. En la primera región es cuando la muestra de volumen es más pequeña que el tamaño típico de una célula, en la cual se observa que la porción de volumen de la componente oscila. En la segunda región, la muestra de volumen es más grande que el tamaño

de una célula y menor a la escala de un tejido, en este rango la porción de volumen de la componente es cercanamente constante. En la tercera región, la muestra de volumen es más grande que la escala del tejido, en este rango se observa que la porción de volumen de la componente varía lentamente. Para muestras de volumen que se encuentren en la segunda región, podemos definir su porción de volumen de la componente.

Sea $\phi \in [0,1]$ la porción de volumen ocupada por células y sea $m \in [0,1]$ la porción de volumen ocupada por la matriz extracelular. La mezcla está saturada, si el resto del espacio está lleno de líquido extracelular entonces sea $l \in [0,1]$. Esto es considerando cantidades normalizadas, entonces para todo el volumen de la muestra, se cumple que:

$$\phi + m + l = 1 \tag{4.1}$$

En la definición de las ecuaciones para el balance de masas, consideramos un volumen V con frontera ∂V. Enfocándonos en la componente celular del tejido supondremos que la densidad celular en la porción de volumen ocupada es constante.
La ecuación diferencial que describe el cambio en la masa, de la componente celular con respecto al tiempo es

$$\frac{\partial \rho\phi}{\partial t} + \nabla\cdot(\rho\phi\overrightarrow{v_\phi}) = \rho\Gamma_\phi \tag{4.2}$$

considerando que la densidad celular es constante ([4], [21], [11]), se obtiene

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla\cdot(\phi\overrightarrow{v_\phi}) = \Gamma_\phi \tag{4.3}$$

donde el termino Γ_ϕ corresponde a la rapidez de crecimiento/muerte para la masa celular, $\overrightarrow{v_\phi}$ es la velocidad celular y así el termino $\nabla\cdot(\phi\overrightarrow{v_\phi})$ está asociado con el flujo de la componente a través de la frontera ∂V.
De la ecuación anterior se pueden escribir las ecuaciones para el balance de masas de todas las componentes de la mezcla, en la muestra de volumen, que corresponden a,

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla\cdot(\phi\overrightarrow{v_\phi}) = \Gamma_\phi \tag{4.4}$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} + \nabla\cdot(m\overrightarrow{v_m}) = \Gamma_m \tag{4.5}$$

$$\frac{\partial l}{\partial t} + \nabla\cdot(l\overrightarrow{v_l}) = \Gamma_l \tag{4.6}$$

Si la mezcla es *cerrada* el intercambio de masa ocurre solamente entre las componentes en consideración ([4], [21]), entonces

$$\Gamma_\phi + \Gamma_m + \Gamma_l = 0. \tag{4.7}$$

Para el sistema de interés es necesario distinguir los diferentes tipos de células como son células tumorales, células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos, etc. o distinguir a las células por el ciclo celular. Por simplicidad en la masa celular solo distinguiremos dos subpoblaciones que corresponderán a las células *sanas* y células tumorales. En el caso de la matriz extracelular todas sus componentes las consideramos como un solo conjunto.

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial t} + \nabla\cdot(\phi_i\overrightarrow{v_{\phi_i}}) = \Gamma_{\phi_i}, \quad i = n, t \tag{4.8}$$

En los siguientes párrafos se determinara la velocidad celular y los términos de rapidez de crecimiento/muerte de las componentes.

4.2. Balance de fuerzas.

Enfocándonos sobre la componente celular del tejido, la variación de momento de la componente [4], en el volumen V se debe a

• El momento del flujo causado por el movimiento de las células a través de la frontera ∂V.
• Las fuerzas de contacto dentro de la componente.
• Las fuerzas de contacto debido a la interacción con otras componentes a través de la membrana celular mojada por liquido extracelular o en contacto con la matriz extracelular a través de la adhesión.
• El momento adquirido al cambio de fase, es decir, fluido absorbido por una célula creciendo, producción o degradación de matriz extracelular.
• Fuerzas de volumen, es decir, quimiotaxis que está asociado con un parámetro $\mathbf{b}$.
Entonces, la ecuación diferencial resultante que describe lo anterior (ver [4]) es la siguiente:

$$\frac{\partial(\rho\phi\overrightarrow{v_\phi})}{\partial t} + \nabla\cdot(\rho\phi\overrightarrow{v_\phi}\otimes\overrightarrow{v_\phi}) = \nabla\cdot\tilde{\mathbf{T}}_\phi + \rho\phi\mathbf{b} + \tilde{\mathbf{m}}_\phi + \rho\Gamma_\phi\overrightarrow{v_\phi} \tag{4.9}$$

donde el termino $\tilde{\mathbf{T}}_\phi$ es el estrés parcial (interacciones en el interior de la componente), $\tilde{\mathbf{m}}_\phi$ es la fuerza de interacción con otras componentes. Simplificando la ecuación anterior utilizando, la ecuación de balance de masa de la componente celular (4.4), se obtiene

$$\rho\phi\left(\frac{\partial\overrightarrow{v_\phi}}{\partial t}+\overrightarrow{v_\phi}\cdot\nabla\overrightarrow{v_\phi}\right)=\nabla\cdot\tilde{\mathbf{T}}_\phi+\rho\phi\mathbf{b}+\tilde{\mathbf{m}}_\phi \tag{4.10}$$

como el sistema de interés es describir un fenómeno biológico que involucra crecimiento, el lado derecho de la ecuación, usualmente es despreciado [4], así

$$\nabla\cdot\tilde{\mathbf{T}}_\phi+\rho\phi\mathbf{b}+\tilde{\mathbf{m}}_\phi=0 \tag{4.11}$$

para el caso de una mezcla saturada se utiliza el resultado presentado en [4], donde

$$\tilde{\mathbf{T}}_\phi=-\phi PI+\phi\mathbf{T}_\phi,\qquad \tilde{\mathbf{m}}_\phi=P\nabla\phi+\mathbf{m}_\phi \tag{4.12}$$

entonces sustituyendo se obtiene

$$-\phi\nabla P+\nabla\cdot(\phi\mathbf{T}_\phi)+\mathbf{m}_\phi+\rho\phi\mathbf{b}=0 \tag{4.13}$$

procediendo para escribir las ecuaciones correspondientes para el balance de fuerzas en las diferentes componentes resulta

$$-\phi_i\nabla P+\nabla\cdot(\phi_i\mathbf{T}_{\phi_i})+\mathbf{m}_{\phi_i}+\rho\phi_i\mathbf{b}_i=0 \tag{4.14}$$

$$-m\nabla P+\nabla\cdot(m\mathbf{T}_m)+\mathbf{m}_m=0 \tag{4.15}$$

$$-l\nabla P+\mathbf{m}_l=0 \tag{4.16}$$

en el líquido extracelular el exceso de estrés es despreciable.

4.3. Fuerzas de interacción.

En esta sección veremos cómo es la fuerza que ejercen las componentes de la mezcla entre sí.
Sean β y α componentes, diferentes de la mezcla, entonces denotaremos por $m_{\alpha\beta}$ a la fuerza de interacción que ejerce la componente β sobre la componente α, pero usando tercera ley de Newton tenemos que $m_{\alpha\beta}=-m_{\beta\alpha}$ la cual en este sistema, es una aproximación. Como el objetivo es conocer cuáles son las fuerzas de interacción, emplearemos la ley de Darcy la cual se refiere a que, la

fuerza de interacción es proporcional a la diferencia de velocidades de las dos componentes [4], entonces veremos cómo interactúan todas las componentes con el líquido extracelular y para establecer la igualdad emplearemos $\mathbf{M}_j$ la cual será una matriz invertible que dependería del tipo de componente que se considere, entonces tendríamos que

$$m_{l\phi_i} = -m_{\phi_i l} = -\mathbf{M}_i(\overrightarrow{v_l} - \overrightarrow{v_{\phi_i}}) \tag{4.17}$$

$$m_{lm} = -m_{ml} = -\mathbf{M}_m(\overrightarrow{v_l} - \overrightarrow{v_m}) \tag{4.18}$$

con estas dos expresiones, escribiremos $m_l = m_{lm} + \sum_i m_{l\phi_i}$ y sustituyendo en la ecuación (4.16) se obtiene

$$\mathbf{M}_m(\overrightarrow{v_l} - \overrightarrow{v_m}) + \sum_i \mathbf{M}_i(\overrightarrow{v_l} - \overrightarrow{v_{\phi_i}}) = -l\nabla P \tag{4.19}$$

despejando $\overrightarrow{v_l}$ la cual corresponde a la velocidad del líquido extracelular obtenemos

$$\overrightarrow{v_l} = \mathbf{M}^{-1}\left(\mathbf{M}_m\overrightarrow{v_m} + \sum_i \mathbf{M}_i\overrightarrow{v_{\phi_i}}\right) - l\nabla P \tag{4.20}$$

donde $\mathbf{M} = \mathbf{M}_m + \sum_i \mathbf{M}_i$, con esto expresamos la velocidad del líquido extracelular en términos de las demás velocidades y el gradiente de presión. Ahora si consideramos las ecuaciones en el balance de masas y las sumamos, además de considerar la hipótesis para una mezcla cerrada ecuación (4.7), resulta

$$\nabla\cdot\left(l\overrightarrow{v_l} + \sum_i \phi_i\overrightarrow{v_{\phi_i}} + m\overrightarrow{v_m}\right) = 0 \tag{4.21}$$

y sustituyendo el resultado que se obtuvo para la velocidad del líquido extracelular [4], es

$$\nabla\cdot(l^2\mathbf{M}^{-1}\nabla P) = \nabla\cdot\left[\sum_i (l\mathbf{M}^{-1}\mathbf{M}_i + \phi_i I)\overrightarrow{v_{\phi_i}} + (l\mathbf{M}^{-1}\mathbf{M}_m + mI)\overrightarrow{v_m}\right] \tag{4.22}$$

Es útil distinguir entre dos contribuciones en las ecuaciones para las células y matriz extracelular:

• La contribución debido a las interacciones con el líquido extracelular y el gradiente de presión.
• Las contribuciones relacionadas a la interacción entre células y entre células y matriz extracelular.

En muchos casos lo anterior es poco importante y se puede omitir, entonces las ecuaciones para el momento (4.14) y (4.15), pueden simplificarse en

$$\nabla\cdot(\phi_i \mathbf{T}_{\phi_i}) + \sum_{j=1} m_{ij} + m_{im} = 0 \tag{4.23}$$

$$\nabla\cdot(m\mathbf{T}_m) - \sum_{i} m_{im} = 0 \tag{4.24}$$

en la ecuación (4.23) debe ser para $j \neq i$, recordando que $i = n, t$ (ver [4]). Con respecto al comportamiento de la población celular, asumiremos que responden a la compresión de otras células independiente del tipo que sean, así que $\mathbf{T}_{\phi_i} = \mathbf{T}_{\phi}$. Un requerimiento adicional es que la suma de las ecuaciones para la componente celular produzca

$$\nabla\cdot(\phi \mathbf{T}_{\phi}) + \sum_{i=1}^{2} m_{im} = 0 \tag{4.25}$$

esto lo podemos lograr asumiendo que la población celular i-ésima comprime a la población j-ésima con una fuerza proporcional a $\nabla\cdot(\phi_i \mathbf{T}_{\phi})$ y al mismo tiempo la población j-ésima comprime a la población i-ésima con una fuerza proporcional a $\nabla\cdot(\phi_j \mathbf{T}_{\phi})$, considerando toda la porción de volumen de la población, con referencia al total de la componente celular de la mezcla $\phi = \phi_n + \phi_t$ Esto sugiere que la fuerza neta de interacción $\mathbf{m}_{ij}$ se puede expresar de la siguiente manera

$$\mathbf{m}_{ij} = \frac{\phi_i}{\phi}\nabla\cdot(\phi_j \mathbf{T}_{\phi}) - \frac{\phi_j}{\phi}\nabla\cdot(\phi_i \mathbf{T}_{\phi}) \tag{4.26}$$

así la ecuación para el momento en una población celular se tiene

$$\frac{\phi_i}{\phi}\nabla\cdot(\phi \mathbf{T}_{\phi}) + \mathbf{m}_{im} = 0 \tag{4.27}$$

la cual al sumar sobre las dos poblaciones celulares obtiene la ecuación (4.25). Para obtener la ecuación en el balance de fuerzas para el tejido [4], [21], hay

que sumar las ecuaciones (4.24) y (4.27), que resulta

$$\nabla\cdot(\phi\mathbf{T}_\phi + m\mathbf{T}_m) = 0. \tag{4.28}$$

Ahora estudiaremos las interacciones entre células y matriz extracelular, la cual depende de las proporciones de volumen y por lo tanto también sobre la porción disponible de espacio ocupado por el líquido extracelular. Como una primera aproximación tenemos

$$\mathbf{m}_{im} = -\mathbf{M}_{im}(\overrightarrow{v_i} - \overrightarrow{v}_m), \tag{4.29}$$

pero se desea una mejor descripción de los mecanismos de acoplamiento (separación) entre células y matriz extracelular, para esta situación nos basamos en los resultados presentados en [4], [21], que son los siguientes

$$\overrightarrow{v_i} = \overrightarrow{v_m}, \quad si \quad |m_{im}| \leq \sigma_{im} \tag{4.30}$$

$$(|\mathbf{m}_{im}| - \sigma_{im})\frac{\mathbf{m}_{im}}{|\mathbf{m}_{im}|} = \alpha_{im}(\overrightarrow{v_m} - \overrightarrow{v_i}), \qquad si \quad |\mathbf{m}_{im}| > \sigma_{im} \tag{4.31}$$

donde el coeficiente σ_{im} es comparado a una fuerza de fricción y en sí, es de esperarse que dependa de los mecanismos de adhesión y sobre las proporciones de volumen de las células y matriz extracelular. Utilizando ecuaciones (4.30), (4.31) se obtiene

$$\overrightarrow{v_i} - \overrightarrow{v_m} = K_{im}\left(\frac{\phi_i}{\phi} - \frac{\sigma_{im}}{|\nabla\cdot(\phi\mathbf{T}_\phi)|}\right)\nabla\cdot(\phi\mathbf{T}_\phi). \tag{4.32}$$

La cantidad entre paréntesis con el signo más indica que solo se considera la parte positiva y donde $K_{im} = \alpha_{im}^{-1}$, es el coeficiente de movilidad de i-ésima población celular, el comportamiento de esto se muestra en la figura 4.3, realizando algebra de la ecuación (4.31), se obtiene $\mathbf{m}_{im}$ que resulta

$$\mathbf{m}_{im} = \sigma_{im}\frac{\vec{v}_m - \vec{v}_i}{|\vec{v}_m - \vec{v}_i|} + \alpha_{im}(\vec{v}_m - \vec{v}_i). \tag{4.33}$$

Esta expresión permite distinguir en $\mathbf{m}_{im}$ como una contribución estática en la dirección del movimiento relativo (primer término) de una contribución de arrastre proporcional a la diferencia de velocidad [4]. Una fuerza de arrastre viscosa es recuperada en el límite $\sigma_{im} = 0$. Como ya se había mencionado la fuerza de fricción σ_{im} depende fuertemente de la concentración de matriz

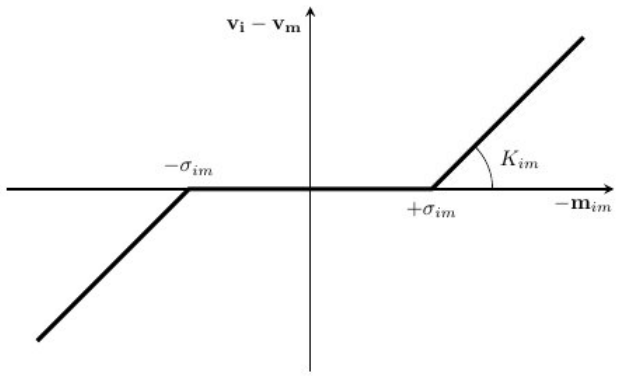

Figura 4.3: Interacción células-matriz extracelular.

extracelular. Entonces incrementando la concentración de matriz extracelular induce a un incremento en sitios de adhesión activados y por lo tanto a una fuerte fricción limite. Se sabe que debe haber una óptima concentración de matriz extracelular favoreciendo la movilidad, a causa del contenido de matriz extracelular no puede llegar a ser demasiado pequeña, de otro modo la falta de sustrato conduce a un decrecimiento en la movilidad celular. Entonces la observación de que las células difícilmente se muevan cuando hay poca o demasiada matriz extracelular puede explicarse como σ_{im} creciente para pequeña y "grande"m, de esta manera, efectivamente inhibe el movimiento celular.

Considerando el resultado que se obtiene en [4], [21], la velocidad celular se expresa como:

$$\overrightarrow{v_i} = -K_{im}\left(1 - \frac{\sigma_{im}}{|\nabla\cdot(\phi_i \mathbf{T}_\phi)|}\right)\nabla(\phi_i \mathbf{T}_\phi) \qquad i = n, t. \tag{4.34}$$

Ahora consideramos que $\sigma_{im} = 0$ (ver [11]) y además supondremos que $K_{im} = K_i$, es una constante.
Entonces, si dividimos la muestra de volumen considerada en pequeños cuadros, entonces en cada cuadro solo existe una población celular ya sean células sanas o tumorales, así que ϕ_i es constante en cada cuadro, de esta manera la velocidad celular de la componente i-ésima, se puede expresar como

$$\overrightarrow{v_i} = -K_i\nabla(\phi_i \mathbf{T}_\phi) \qquad i = n, t \tag{4.35}$$

así, el termino asociado al flujo, en las ecuaciones de balance de masa lo podemos expresar de la siguiente manera

$$\nabla\cdot(\phi_i\overrightarrow{v_{\phi_i}}) = -\nabla\cdot(\phi_i K_i \nabla(\phi_i \mathbf{T}_\phi)) = -\phi_i K_i \nabla^2(\phi_i \mathbf{T}_\phi) \tag{4.36}$$

4.4. Tensor de estrés.

De las ecuaciones de momento es necesaria una ecuación que describa la respuesta de las células y matriz extracelular al estrés. La ecuación constitutiva para el ensamble de células se construye asumiendo que se comportan como un fluido elástico ([4], [5], [20], [21]), para este caso se toma que

$$\mathbf{T}_\phi = -\Sigma I, \tag{4.37}$$

donde Σ es positiva en compresión e I es una matriz identidad. Para la función Σ, usaremos la presentada en [11], que se define de la siguiente manera

$$\Sigma(\psi) = E(1-\psi_0)\left(\frac{\psi-\psi_0}{1-\psi}\right), \tag{4.38}$$

donde $\psi = \phi_n + \phi_t + m$, mide indirectamente la cantidad de espacio libre disponible localmente y, por lo tanto, puede ser usada para dar razón del estrés ejercido por el ambiente sobre la materia celular. Además $\psi_0 \in (0,1)$, se identifica como la razón de volumen libre de estrés y E es el valor de la derivada evaluada en $\psi = \psi_0$, este valor es una clase de módulo de Young para moderar el estrés (compresión), así que de la ecuación (4.38) se obtiene

$$\Sigma(\psi) = \left(\frac{2-\psi_0}{1-\psi_0}\right)\left(\frac{\psi-\psi_0}{1-\psi}\right). \tag{4.39}$$

4.5. Términos de crecimiento/muerte celular.

Los términos de crecimiento son modelados sobre la base de la observación, cuando las células viven en un ambiente de multitud, "perciben"la presencia de otras células a través de la activación de vías de mecano-transducción. Este fenómeno es llamado inhibición de contacto de crecimiento y es uno de los fenómenos fundamentales que controlan la concentración celular. En el

modelo esto significa que la mitosis (división de la célula) se detiene cuando la proporción de volumen (o la compresión) supera un umbral. El comportamiento de las células en términos de crecimiento y movimiento depende crucialmente de cómo ellas perciben la presencia de otras células y como traducen la señal mecánica.
Para los términos de crecimiento consideramos ([4], [11], [21]), lo siguiente

$$\Gamma_i = [\gamma_i H_\sigma(\psi - \psi_i) - \delta_i(\psi)]\phi_i, \quad i = n, t \tag{4.40}$$

donde $H_\sigma(\psi - \psi_i)$ es una función escalón modificada, es igual a 1 para ψ más pequeñas que el valor umbral ψ_i y desaparece para $\psi > \psi_i + \sigma$, el valor umbral ψ_n y ψ_t son tal que $\psi_n < \psi_t$. Se observa que el balance entre el crecimiento y muerte de células ocurre cuando $\gamma_i H_\sigma(\psi - \psi_i) = \delta_i(\psi)$, además consideraremos a δ_i, y $\gamma_i > 0$ unas constantes que representan la rapidez de muerte y reproducción celular respectivamente. El parámetro $\sigma > 0$ controla la transición entre $H_\sigma(s) = 1$, y $H_\sigma(s) = 0$ (ver [11]). Por lo tanto controla la rapidez de encendido/apagado en la reproducción celular. Entonces consideramos

$$H_\sigma(s) = \begin{cases} 1, \text{ si } s \leq 0 \\ 0, \text{ si } s > \sigma \\ 1 - \dfrac{s}{\sigma}, \text{ en otro caso.} \end{cases} \tag{4.41}$$

Así la mecano-transducción celular no solamente causa la formación de hiperplasia y tumores. En realidad los factores químicos operan y actúan para regular la rapidez de reproducción, así que los términos de crecimiento dependen crucialmente de la presencia de factores que fomentan el crecimiento, de factores inhibidores de crecimiento y de nutrientes. Por lo tanto asumimos que todas las componentes requieren mantener el crecimiento y mitosis, que pueden ser encontrados en el líquido extracelular.

4.6. Crecimiento de tumores considerando remodelación de matriz extracelular.

En este caso es esencial para la formación de tejido fibroso. En secciones pasadas se definió la proporción de volumen que ocupa la matriz extracelular en la mezcla, ahora consideramos una concentración de enzimas que degradan

a la matriz que son producidas por las células que se encuentran en la mezcla ya sean células sanas o células tumorales [17], así el proceso de remodelación se puede describir por la ecuación para m de la siguiente manera:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \mu_n \phi_n \Sigma(\psi) + \mu_t \phi_t \Sigma(\psi) - \nu e m, \tag{4.42}$$

donde μ_n y μ_t corresponden a la rapidez de producción en la matriz extracelular por células sanas y tumorales respectivamente, ν es el coeficiente de degradación debido a la acción de las enzimas que degradan a la matriz y e es la concentración de dichas enzimas [4].

Introducimos una ecuación de reacción-difusión la cual pretende describir la evolución en la concentración de las enzimas que degradan a la matriz

$$\frac{\partial e}{\partial t} = \kappa \nabla^2 e + \pi_n \phi_n \Sigma(\psi) + \pi_t \phi_t \Sigma(\psi) - \frac{e}{\tau} \tag{4.43}$$

donde π_n y π_t corresponden a la rapidez de producción de enzimas que degradan a la matriz producida por células sanas y tumorales respectivamente, τ es el tiempo medio de vida y κ es el coeficiente de difusión de las enzimas. Es importante que los coeficientes de producción para la matriz extracelular sean diferentes para describir la formación de fibrosis característica en muchos tumores, para los coeficientes en la producción de enzimas, en las simulaciones los consideraremos constantes, además también pueden ser causa de la formación de tejido fibroso [4].

4.7. Nutrientes.

En el crecimiento tumoral, así como las funciones vitales de un célula sana es necesario la presencia de químicos que se encuentran disueltos en la componente líquida de la mezcla considerada, tales como son los nutrientes, factores de crecimiento, etc., estos químicos son .ªbsorbidos"por las poblaciones celulares para llevar a cabo algunas funciones vitales tales como proliferación, crecimiento o comunicación intercelular [4]. Para la consideración de nutrientes supondremos que hay una fuente que suministra los nutrientes de manera constante, la suposición anterior es equivalente a decir que se encuentra un capilar en el cual hay flujo constante de sangre el cual transporta estos nutrientes.

Considerando solo oxígeno y glucosa [18], que se mencionaron en el capítulo 1, proponemos las siguientes ecuaciones [21]:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c - \beta_n \phi_n c + f_c \tag{4.44}$$

$$\frac{\partial g}{\partial t} = D\nabla^2 g - \beta_t \phi_t g + f_g \tag{4.45}$$

en el cual $c \in [0,1]$ es la concentración de oxígeno y $g \in [0,1]$ es la concentración de glucosa, D es el coeficiente de difusión de los nutrientes,β_i con $i = n, t$ corresponde a la tasa de absorción y f_j con $j = c, g$ representa el suministro continuo de nutrientes (es decir una fuente). En el suministro de nutrientes se debe cumplir que $f_c + f_g < 1$.
Considerando los nutrientes que influyen en la evolución de la población celular, supondremos que la rapidez de reproducción en las células es proporcional a la concentración de nutrientes que resultaría $\gamma_n \longrightarrow c\gamma_n$ para el caso de células sanas y $\gamma_t \longrightarrow g\gamma_t$ para las células tumorales, en el caso de la rapidez de muerte celular, resultaría $\delta_n \longrightarrow (1-c)\delta_n$ y $\delta_t \longrightarrow (1-g)\delta_t$ para células sanas y tumorales respectivamente.

De las ecuaciones (4.8, 4.36, 4.37, 4.39, 4.40, 4.41, 4.42, 4.43) y la consideración de nutrientes, el modelo matemático completo para la simulación del sistema, es el siguiente:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \phi_n}{\partial t} = \phi_n K_n \nabla^2(\phi_n \Sigma(\psi)) + c\gamma_n \phi_n H_\sigma(\psi - \psi_n) - (1-c)\delta_n \phi_n \\[2ex] \dfrac{\partial \phi_t}{\partial t} = \phi_t K_t \nabla^2(\phi_t \Sigma(\psi)) + g\gamma_t \phi_t H_\sigma(\psi - \psi_t) - (1-g)\delta_t \phi_t \\[2ex] \dfrac{\partial m}{\partial t} = \mu_n \phi_n \Sigma(\psi) + \mu_t \phi_t \Sigma(\psi) - \nu e m \\[2ex] \dfrac{\partial e}{\partial t} = \kappa \nabla^2 e + \pi_n \phi_n \Sigma(\psi) + \pi_t \phi_t \Sigma(\psi) - \dfrac{e}{\tau} \\[2ex] \dfrac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c - \beta_n \phi_n c + f_c \\[2ex] \dfrac{\partial g}{\partial t} = D\nabla^2 g - \beta_t \phi_t g + f_g \end{cases} \tag{4.46}$$

Capítulo 5

Métodos numéricos.

Para la solución del sistema de ecuaciones diferenciales obtenido en el capítulo 4, se recurrió a los métodos numéricos. En este trabajo se utilizó el lenguaje de programación Python, en dicho lenguaje de programación se realizaron programas para resolver numéricamente a las ecuaciones diferenciales, para esto utilizaremos el método de Euler, debido a que el interés en este sistema es conocer como evolucionan las poblaciones celulares.

5.1. Método de Euler.

Este método consiste, en que la curva integral buscada de la ecuación diferencial

$$\frac{dy}{dt} = g(t, y) \tag{5.1}$$

que pasa por el punto (t_0, y_0) que corresponderá a la condición inicial, se sustituye por una quebrada, constituida por segmentos lineales [12], cada uno de los cuales es tangente a la curva integral en uno de sus puntos frontera. Al aplicar este método para el cálculo aproximado del valor de la solución buscada $y(t)$ en un punto $t = b$, el segmento $t_0 \leqslant t \leqslant b$, (si $b > t_0$) se divide en n partes iguales por medio de los puntos $t_0, t_1, t_2, ..., t_n$, donde $t_n = b$. La longitud de cada segmento $t_{i+1} - t_i = h$ es el *paso del cálculo*. El valor aproximado de la solución buscada en los puntos t_i se designara por y_i.
A partir de la condición inicial podemos calcular el valor aproximado de los siguientes y_i de forma iterada de la siguiente manera:

$$y_m = y_{m-1} + h * g(t_{m-1}, y_{m-1}), \quad donde \quad m = 1, 2, 3, ..., n \tag{5.2}$$

Es natural esperar que, cuando $h \longrightarrow 0$ las quebradas de Euler se aproximen a la gráfica de la curva integral buscada, pero no podemos elegir un valor de h demasiado pequeño que se pueda utilizar en las simulaciones por computadora, así que el orden de h será de milésimas. El error numérico que se comete debido a que es una aproximación, es del orden de h.
Por lo tanto, al disminuir el paso h, el método de Euler da un valor cada vez más exacto de la solución buscada en el intervalo $[t_0, b]$.

5.2. Forma numérica de Laplaciano.

Además de las funciones que se definen en el modelo matemático del capítulo 4 es importante destacar la importancia de calcular el Laplaciano de una función numéricamente, para esto utilizaremos coordenadas cartesianas. Ahora consideraremos las siguientes funciones y su expansión en serie de Taylor

$$f(x+h) = f(x) + h\frac{df}{dx} + \frac{h^2}{2!}\frac{d^2f}{dx^2} + \frac{h^3}{3!}\frac{d^3f}{dx^3} + \cdots \tag{5.3}$$

$$f(x-h) = f(x) - h\frac{df}{dx} + \frac{h^2}{2!}\frac{d^2f}{dx^2} - \frac{h^3}{3!}\frac{d^3f}{dx^3} + \cdots \tag{5.4}$$

sumando las expresiones (5.3) y (5.4), para obtener una expresión de como evaluar la derivada de segundo orden numéricamente, debido a que las derivadas de segundo orden son las que interviene en el Laplaciano, y resulta

$$\frac{d^2f}{dx^2} \approx \frac{f(x+h) + f(x-h) - 2f(x)}{h^2} \tag{5.5}$$

de la expresión anterior, se observa que se utiliza una aproximación, debido a que truncamos las series (5.3) y (5.4), esto se debe, a que no estamos considerando los términos de orden mayores o iguales a h^4 ya que si elegimos un valor de h pequeño, entonces h^4 tiende a cero.

Como la simulación numérica del sistema, se realizara en una malla de dos dimensiones, la cual está compuesta de cuadros que se etiquetaran con (i, j) que corresponderá a su posición, como se puede observar en la figura 5.1 entonces la ecuación (5.5) es equivalente a

$$\left(\frac{d^2f}{dx^2}\right)_{i,j} \approx \frac{f_{i+1,j} + f_{i-1,j} - 2f_{i,j}}{h^2} \tag{5.6}$$

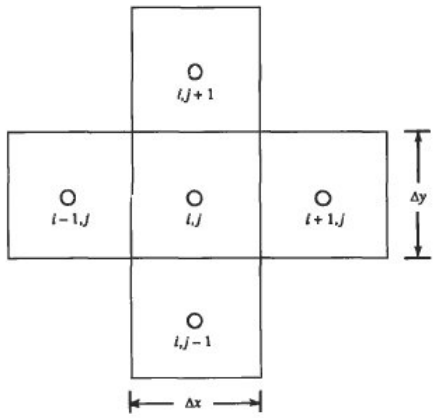

Figura 5.1: Solución numérica en una malla.

$$\left(\frac{d^2 f}{dy^2}\right)_{i,j} \approx \frac{f_{i,j+1} + f_{i,j-1} - 2f_{i,j}}{h^2} \tag{5.7}$$

para el eje x y para el eje y respectivamente (ver [20]).

Con el algoritmo empleado en la ecuación (5.2) se resuelven las ecuaciones diferenciales numéricamente del sistema (4.46) y con las ecuaciones (5.6), (5.7) podemos calcular el Laplaciano de una función en cada cuadro de la malla, debido a que el Laplaciano de una función $f(x, y)$ en coordenadas cartesianas es de la forma

$$\nabla^2 f(x, y) = \frac{d^2 f}{dx^2} + \frac{d^2 f}{dy^2} \tag{5.8}$$

De esta manera podemos resolver numéricamente el sistema (4.46).
En la realización de los programas en Python, fue necesario realizar dos módulos. En el primer módulo se escribió el algoritmo para utilizar el método de Euler, de tal manera que en el programa principal solo definimos las ecuaciones diferenciales y así disminuir el número de líneas en el programa principal. El segundo módulo se utiliza para mostrar la interfaz gráfica de la malla y de esta manera podemos observar la evolución de las poblaciones celulares, además de que, en este módulo está definido la función Laplaciano.

Capítulo 6

Resultados.

En esta sección mostramos, los resultados de la solución numérica para el sistema de ecuaciones obtenido en el capitulo 4, algunos parámetros se obtuvieron de [11]. Consideraremos que la población celular es de aproximadamente 50 %, la matriz extracelular ocupa un 20 % y el líquido extracelular un 30 % del volumen total.
Tomaremos como referencia los siguientes parámetros:

$\phi_n = 0.45$	$\phi_t = 0.005$	$m = 0.2$	$e = 0.3$	$c = 0.25$	$g = 0.16$

Tabla 6.1: Condición inicial.

$K_n = 0.1$	$\gamma_n = 0.746$	$\psi_n = 0.6$	$\delta_n = 0.1$	$\mu_n = 0.1$
$\pi_n = 6000000$	$\beta_n = 1.2$	$K_t = 0.3$	$\gamma_t = 0.97$	$\psi_t = 0.8$
$\delta_t = 0.03$	$\mu_t = 0.05$	$\pi_t = 3000000$	$\beta_t = 1.3$	$\sigma = 0.2$
$\nu = 0.000016$	$\kappa = 0.00000734$	$\tau = 0.005$	$D = 1.0$	$\psi_0 = 0.75$
$f_c = 0.25$	$f_g = 0.16$			

Tabla 6.2: Parámetros.

En las siguientes simulaciones se indicara en cada gráfica cuales son los parámetros que se varían, y los demás permanecerán como se indica en la tabla 6.2.

Para comparar los resultados numericos obtenidos consideraremos como refencia la gráfica 1, en la cual se muestran resultados obtenidos en [11]. En las demás gráficas se muestra la dinámica local de las poblaciones celulares.

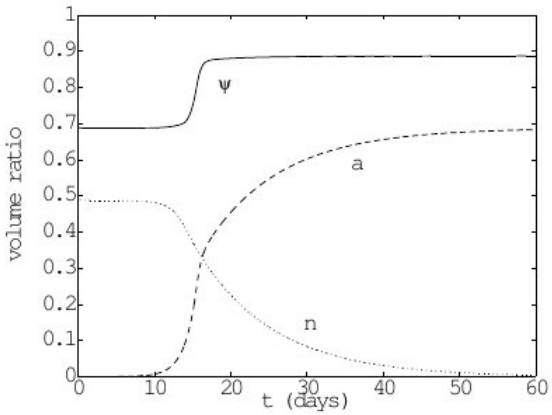

Figura 6.1: Resultados obtenidos para las células sanas y tumorales.

En las figuras 6.2, 6.3, 6.4, se observa como dependen las poblaciones celulares, en el consumo de nutrientes, para lo cual se varía el parámetro de la tasa de absorción de las células tumorales como de células sanas.

En las figuras 6.5, 6.6, 6.7, se muestra como influye la matriz extracelular en el crecimiento de las poblaciones celulares, los parámetros que se varían son la rapidez de producción de la matriz por ambas poblaciones celulares.

Para las figuras 6.8, 6.9, 6.10, son los resultados de como influyen las enzimas que degradan a la matriz extracelular, en la evolución de las poblaciones celulares, los parámetros que se variaron son la rapidez de producción de dichas enzimas por ambas poblaciones celulares.

En las siguientes figuras 6.11, 6.12, 6.13, corresponde al estudio en la variación, del volumen libre de estrés, para este caso se consideraron tres diferentes valores para este parámetro.

En las figuras 6.14, 6.15, 6.16, podemos observar como es el crecimiento de las poblaciones celulares cuando se varían los parámetros en ambas poblaciones celulares, para el cual se detiene la mitosis, es decir, el "valor umbral".

En las figuras 6.17, 6.18, corresponden al crecimiento de las poblaciones celulares, variando la concentración de oxígeno, además se considera que $f_g = 0.1$.

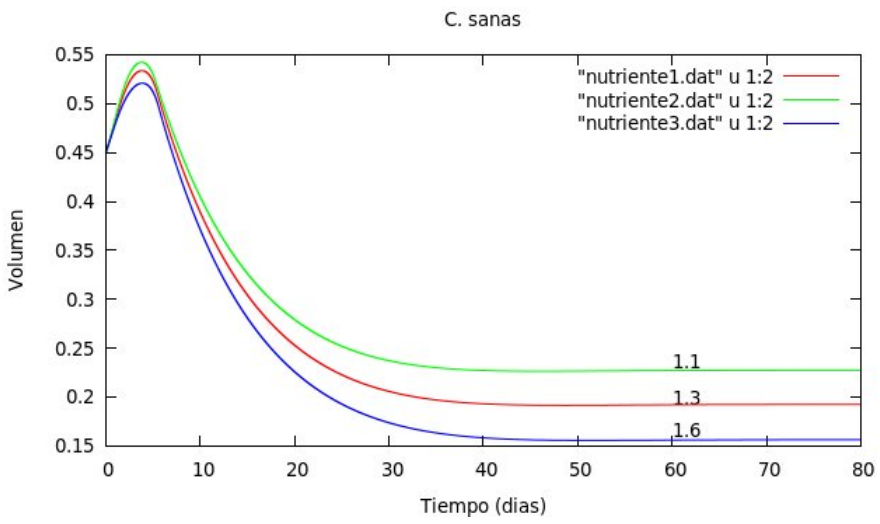

Figura 6.2: Evolución de células sanas variando la tasa de absorción de oxígeno.

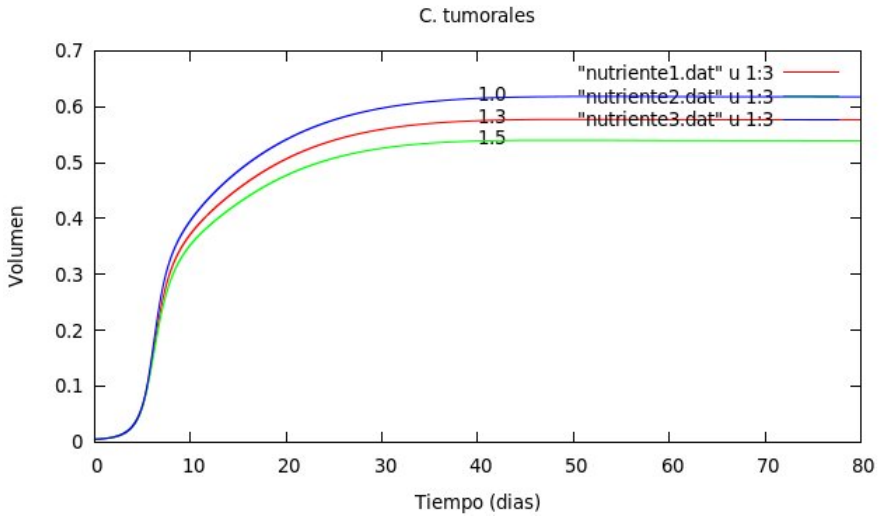

Figura 6.3: Evolución de células tumorales variando la tasa de absorción de glucosa.

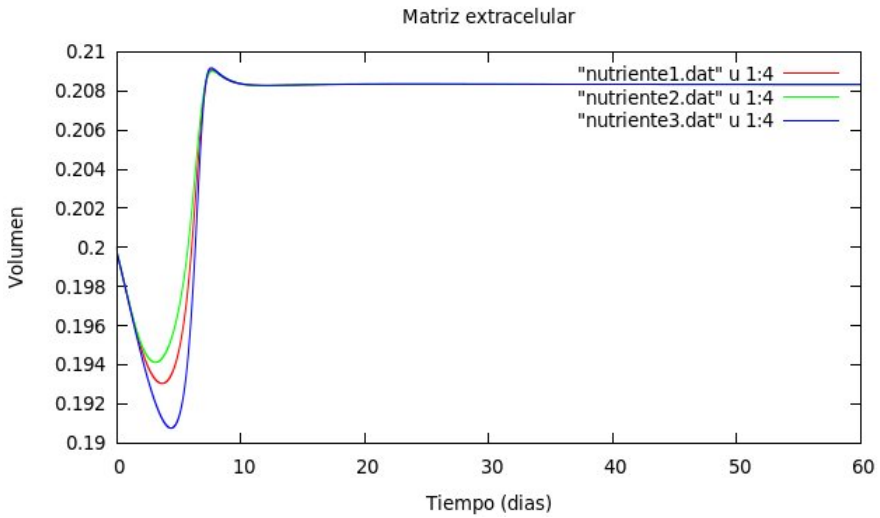

Figura 6.4: Evolución de matriz extracelular.

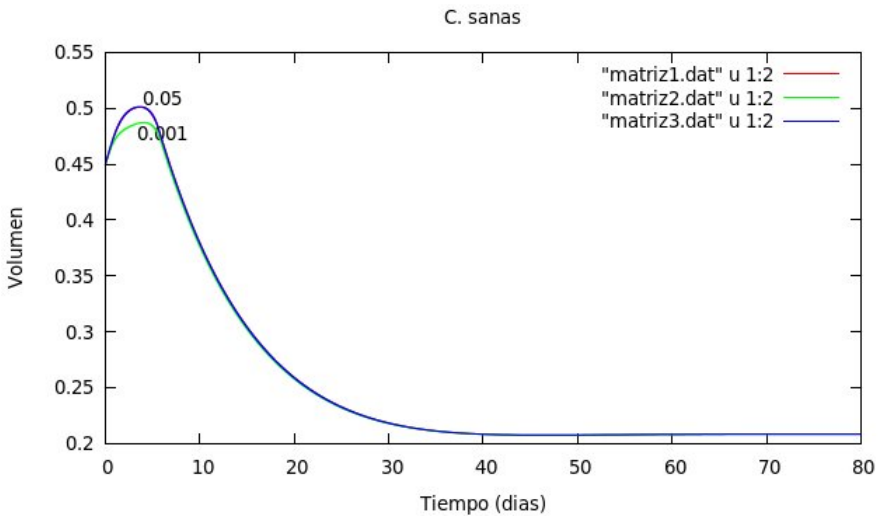

Figura 6.5: Crecimiento de células sanas considerando la variación en la rapidez de producción de la matriz.

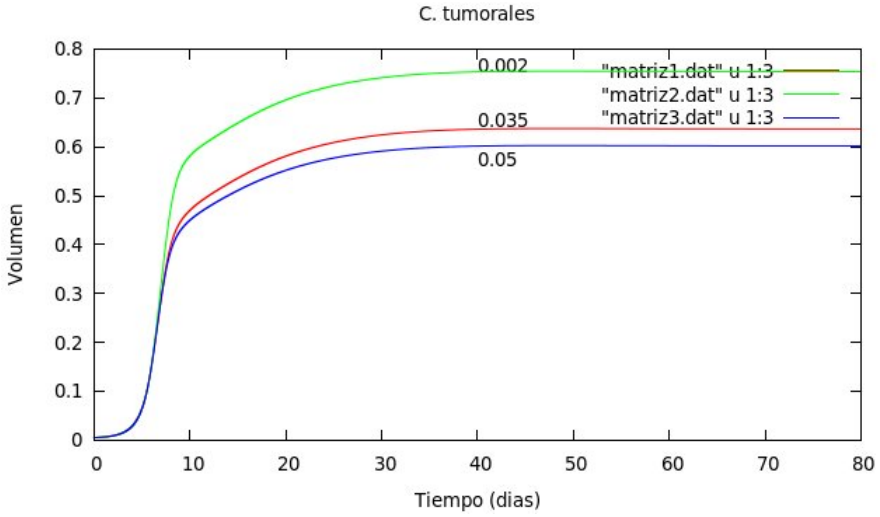

Figura 6.6: Crecimiento de células tumorales para distintos valores en la rapidez de producción de la matriz.

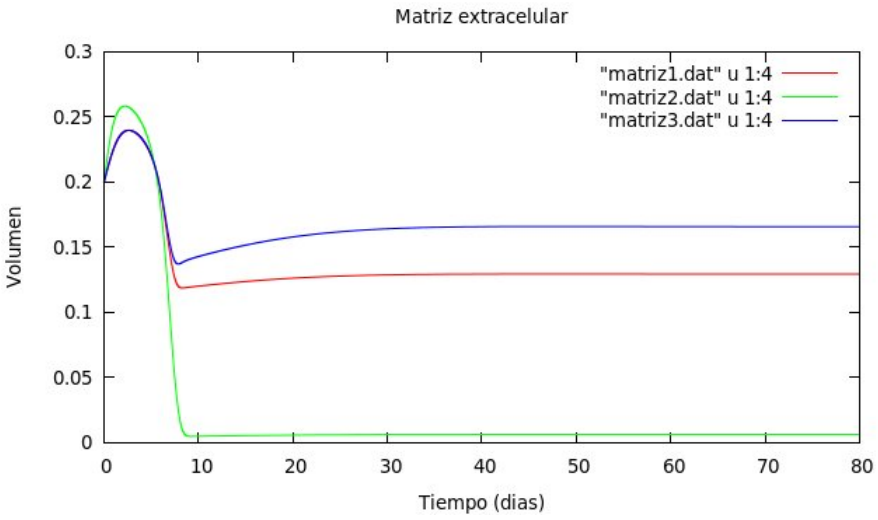

Figura 6.7: Crecimiento de la matriz extracelular.

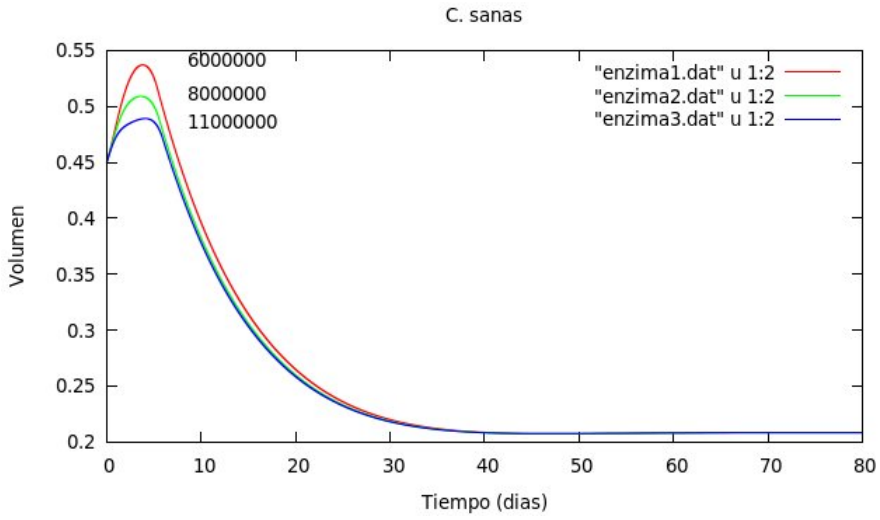

Figura 6.8: Considerando distintos valores en la rapidez de producción de enzimas que degradan a la matriz por parte de las células sanas.

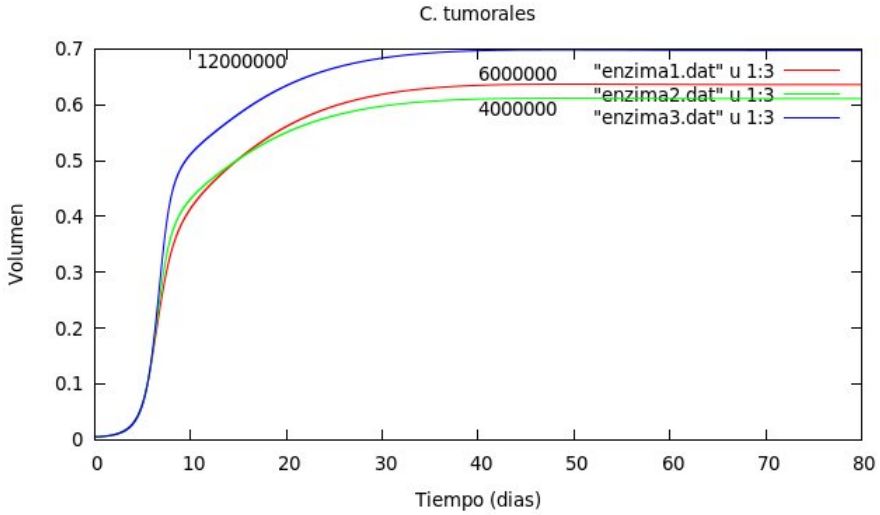

Figura 6.9: Evolución de células tumorales para distintos valores en la rapidez de producción de enzimas que degradan a la matriz.

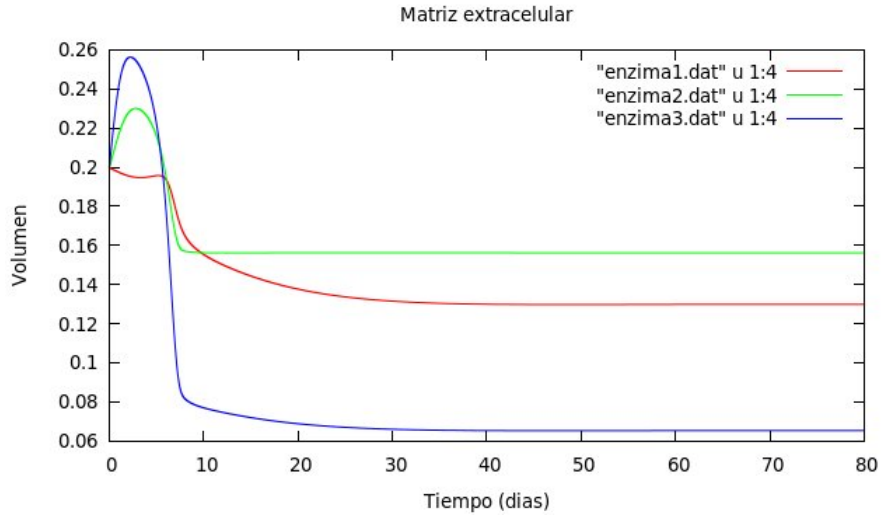

Figura 6.10: Proporción de volumen ocupado por la matriz extracelular.

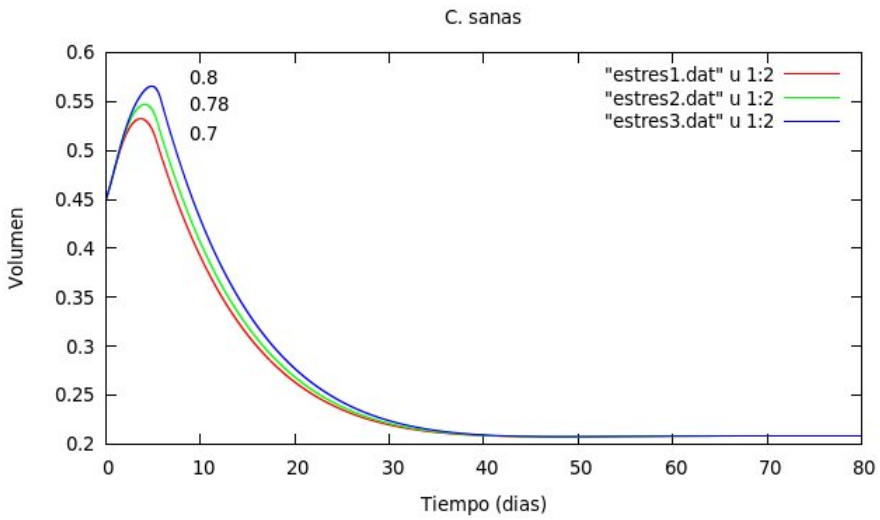

Figura 6.11: Dependencia de las células sanas en la variación del volumen libre de estrés.

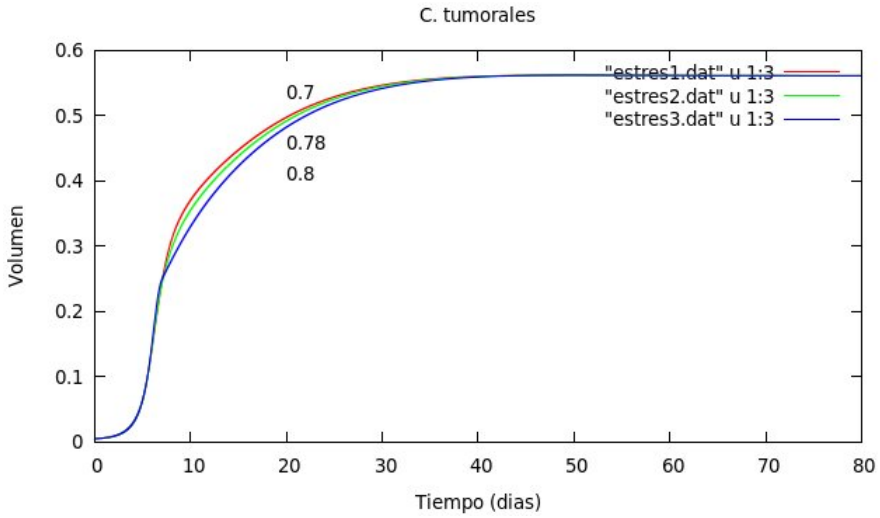

Figura 6.12: Dependencia de las células tumorales en la variación del volumen libre de estrés.

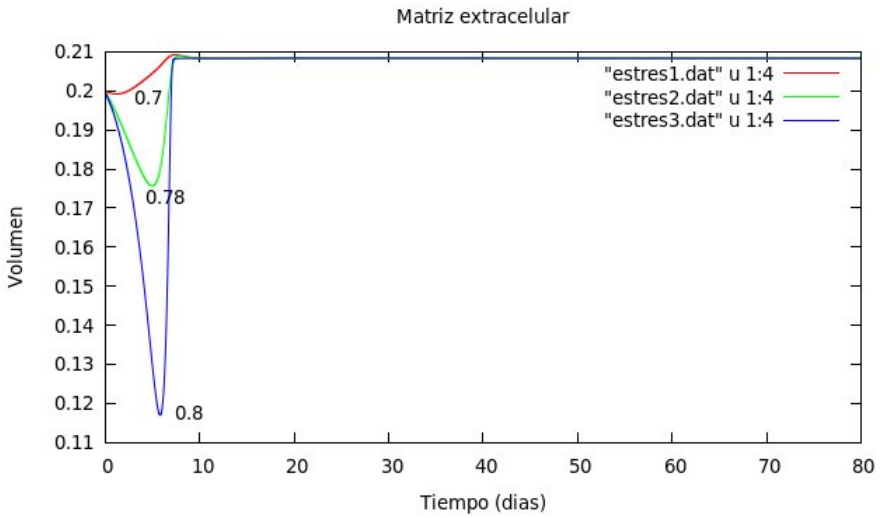

Figura 6.13: Crecimiento de la matriz extracelular.

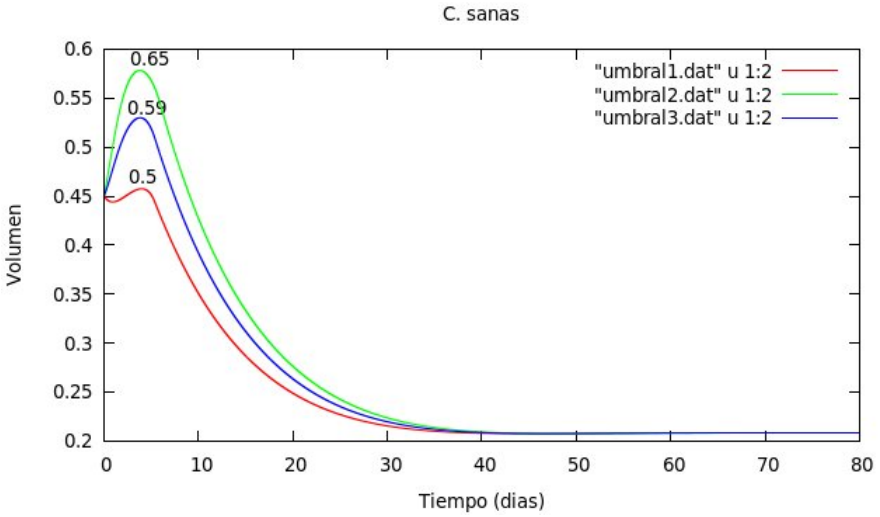

Figura 6.14: Crecimiento de células sanas variando el valor umbral.

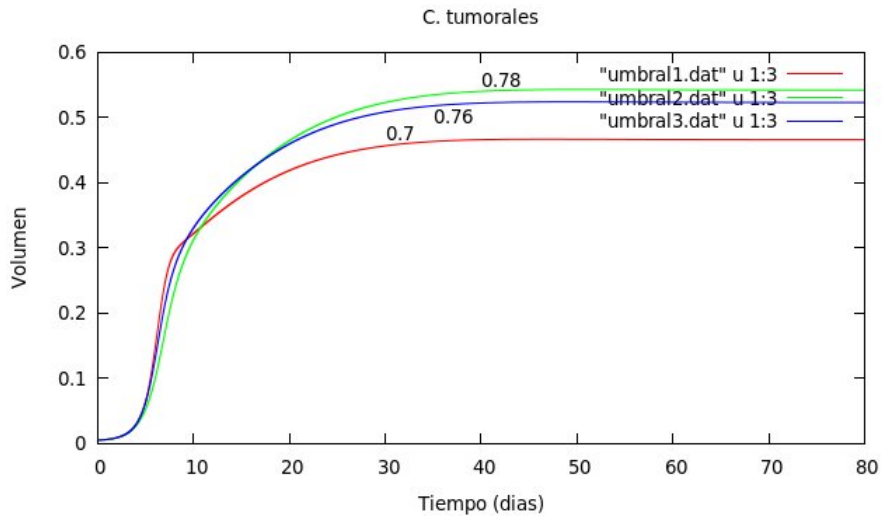

Figura 6.15: Crecimiento de células tumorales variando el valor umbral.

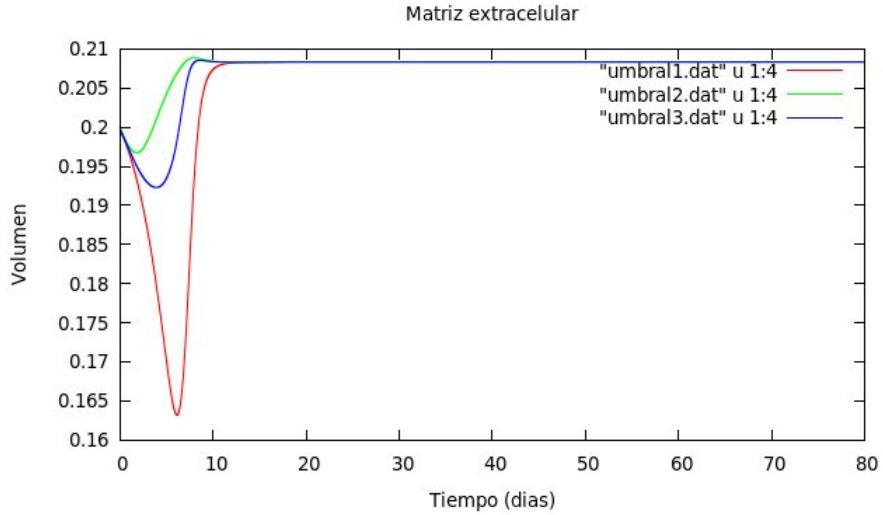

Figura 6.16: Evolución de la matriz extracelular.

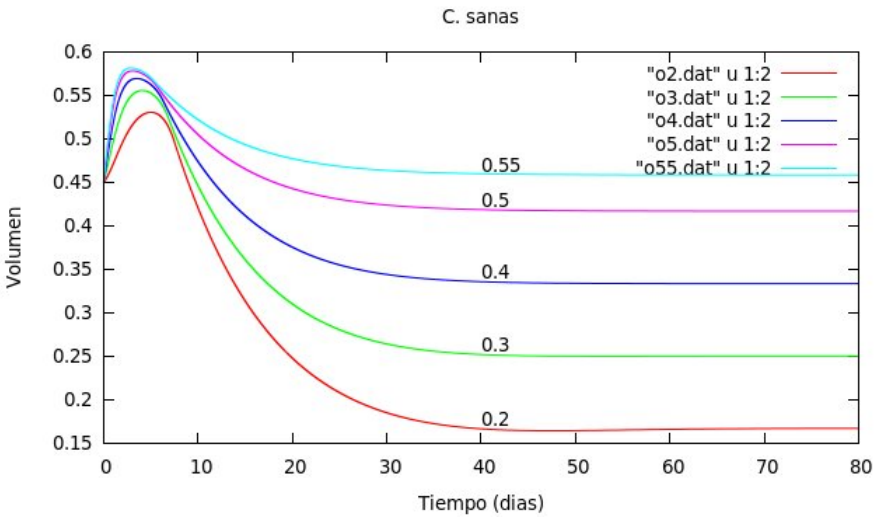

Figura 6.17: Crecimiento de células sanas variando la concentración de oxígeno.

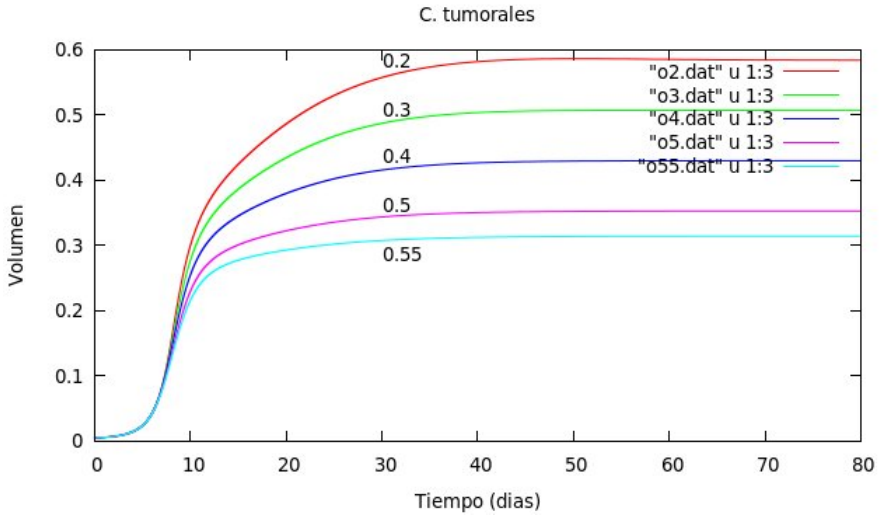

Figura 6.18: Crecimiento de células tumorales variando la concentración de oxígeno.

Capítulo 7

Conclusiones.

De los resultados numericos que se obtienen podemos decir lo siguiente:

• Las dos poblaciones celulares así como la matriz extracelular después de cierto tiempo alcanzan un valor, en el cual se estabilizan.

• En el caso de las células tumorales la evolución que se observa en las gráficas es congruente con el modelo de Gompertz, en las cuales se observa una etapa en la cual hay un crecimiento descontrolado y despues se estabilizan en un valor.

• Las poblaciones celulares tanto tumoral como sana son susceptibles a la presencia de nutrientes y sobre todo en la tasa de absorción, se observan dos casos, si la tasa de absorción es baja, la proporción de volumen ocupado aumenta y si la tasa de absorción es alta el volumen ocupado es menor.

• Con respecto a la rapidez de producción de la matriz extracelular por ambas poblaciones celulares, se observa para el caso de células sanas que hay una variación en el volumen en un determinado intervalo de tiempo pero en los tres casos llegan a estabilizarse en el mismo valor, mientras que para las células tumorales si hay una variación en el volumen máximo alcanzado para los distintos valores, además se observa que si la rapidez en la producción de la matriz en las células tumorales es baja aumenta su proporción de volumen y conforme aumenta este valor, el volumen disminuye. Y para el volumen de la matriz extracelular también cambia.

• Considerando la producción de enzimas que degradan a la matriz, en el crecimiento de las poblaciones celulares, podemos notar que en las células sanas alcanzan el mismo valor en el que se estabilizan y en cambio, en la producción de enzimas por parte de células tumorales es alta, el volumen que ocupa aumenta y si la producción de enzimas es bajo, disminuyen su volumen, en el caso de la matriz extracelular hay variaciones en el volumen que ocupan.

• Si consideramos variaciones en el valor numérico para el volumen libre de estrés, se observa que para las dos poblaciones celulares y la matriz extracelular, en un determinado intervalo de tiempo hay variación en el volumen que ocupan, sin embargo llegan al mismo valor en el cual se estabilizan en cada caso.

• Para el caso en el que, se varía el valor numérico, para el cual se detiene la mitosis en las poblaciones celulares hay variaciones en el volumen máximo alcanzado en células tumorales, el cual se observa que son proporcionales, si el valor aumenta, el volumen también aumenta, esta situación no se observa en las células sanas debido a que se estabilizan en el mismo valor.

• Con respecto a la variación, en la concentración de oxígeno, se pueden observar dos situaciones, si la concentración local de oxígeno es baja, el volumen que alcanzan las células tumorales es alto, y cuando la concentración de oxígeno es alta, el volumen que alcanzan las células tumorales disminuye.

Bibliografía

[1] Adriana M. Silvia, (2007). Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cancer y de algunas terapias antitumorales.

[2] Álvaro N. Tomás, Noguera S. Rosa, Fariñas G. Fernando, (2009). La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte 1). *Rev. Esp. Patol.* **42**: 249-261.

[3] Ambrosi D., Mollica F., (2002). On the mechanics of a growing tumor, *Int. J. Engng. Sci.* **40**: 1297-1316.

[4] Astanin S., Preziosi L., (2002). Multiphase Models of Tumor Growth, *Ed. Springer New York*.

[5] Astanin S., Tosin A., (2007). Mathematical model of tumour cord growth along the source of nutrient, *Math. Mod. Nat. Phen.*, 153-177.

[6] Breward C.J.W., Byrne H.M., Lewis C.E., (2002). The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumor growth, *J. Math. Biol.* **45**: 125-152.

[7] Breward C.J.W., Byrne H.M., Lewis C.E., (2003). A multiphase model describing vascular tumor growth, *Bull. Math. Biol.* **65**: 609-640.

[8] Byrne H.M., King J.R., McElwain D.L.S., Preziosi L., (2003). A two-phase model of solid tumor growth, *Appl. Math. Letters* **16**: 567-573.

[9] Byrne H.M., Preziosi L., (2004). Modeling solid tumor growth using the theory of mixtures, *Math. Med. Biol.* **20**: 314-366.

[10] Camacho D. Ximena, Cabral Pablo, (2012). Angiogénesis Tumoral: estrategias diagnósticas y terapéuticas, *D.N.S.FF.AA.* **31**: 34-48.

[11] Chaplain M.A.J, Graziano L., Preziosi L., (2006). Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development, *Math. Med. Biol.* **23**: 197-229.

[12] Elsgoltz L., (1969). Ecuaciones diferenciales y cálculo variacional, *MIR*.

[13] Folkman J., (1971). Tumor angiogenesis: Therapeutic implications, *N. Engl J. Med.* **285**: 1182-1186.

[14] Franks S.J., King J.R., (2003). Interactions between a uniformly proliferating tumor and its surrounding. Uniform material properties, *Math. Med. Biol.* **20**: 47-89.

[15] Maldonado L., Santos N., Cura M., (2008). Neoplasias: Bases Moleculares. Biología del crecimiento.

[16] Matrisian L.M., (1992). The matrix-degrading metalloproteinases, *Bioessays* **14**: 455-463.

[17] Megías Manuel, Molist Pilar, A. Pombal Manuel, (2014). Atlas de Histología vegetal y animal: Matriz Extracelular.

[18] Muñoz P. Cristina, (2013). El metabolismo del cáncer. *SEBBM Divulgación.*

[19] Parson S.L., Watson S.A., Brown P.D., Collins H.M., Steele R.J.C., (1997). Matrix metalloproteinases, *Brit. J. Surg.* **84**: 160-166.

[20] Pijush K. Kundu, Ira M. Cohen, (2002). Fluid Mechanics, Second Edition. *Academic Press.*

[21] Preziosi L., Tosin A., (2007). Multiphase modeling of tumor growth and extracellular matrix interaction: Mathematical tools and applications, *J. Math. Biol.*, in press.

[22] Schifter Isaac, (1996). La ciencia del caos. *Fondo de cultura económica.*

[23] Warburg O., On respiratory impairment in cancer cells. *Science.* 1956. 124:p.256.