



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS

MODELO MULTIFASE ESPACIO-TEMPORAL DEL
CRECIMIENTO DE UN TUMOR: APLICACIÓN Y
EFECTOS QUIMIOTERAPÉUTICOS SOBRE SU
DESARROLLO.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN FÍSICA

PRESENTA

Rodrigo López Padilla

DIRECTOR DEL TRABAJO:

J. FERNANDO ROJAS RODRÍGUEZ

México, Puebla
Junio, 2018



Facultad de Ciencias
Físico Matemáticas

A mis padres, quienes son mi motivación y los pilares sobre los cuales me he apoyado; este logro es por y para ustedes.

A mi abuela, quien me enseñó a siempre ir con la frente en alto.

A mi hermana, por lo enojos y risas.

Agradecimientos

A mis padres, que a pesar de todo siempre me apoyaron incondicionalmente, afrontar los problemas de frente y que con su sacrificio me han permitido concluir esta etapa sin pedir nada a cambio.

A mi abuela por su cariño invaluable y sus consejos, a mi hermana que en más de una ocasión ha sido cómplice de travesuras y a mi tío que a pesar de los tropiezos ha estado siempre de mi lado.

A mis amigos, Rodolfo, Pablo, Ángel, Lalo, Arantxa y Noelle que han sido cómplices de muchos de mis desplantes, que me han tendido la mano en mis caídas y estado presentes en las buenas y en las malas en todos estos años. Son, uds, la familia que elige uno para la vida.

A mi asesor de tesis, Dr. Fernando Rojas por sus pláticas en el café y el conocimiento que me ha compartido a lo largo de este tiempo.

Agradezco especialmente a Samuel Caballero que me apoyo en la realización de este trabajo de forma muy amable y paciente sin interés alguno.

A todas aquellas personas que tuve el privilegio de conocer a lo largo de todos estos años, con los cuales conviví y aprendí sobre muchas cosas en la vida que no se aprende en un salón de clases.

A todos y cada uno de ustedes, sin los que no estaría escribiendo estas líneas, muchas gracias.

"The scientist does not study nature because it is useful; he studies it because he delights in it, and he delight in it because it is beautiful. If nature were not beautiful, it would no be worth knowing, and if nature were not worth knowing, life would not be worth living."

Poincaré

Resumen

En esta tesis se presenta un modelo matemático multifase completamente continuo con respecto al tiempo basado en un sistema de ecuaciones diferenciales parciales (PDEs) acopladas no lineales del tipo *reacción-difusión*, las cuales se resuelven numéricamente mediante técnicas computacionales. Se pretende estudiar el comportamiento de un tumor en distintas etapas de crecimiento tumoral bajo condiciones específicas enfocándose, en particular, en la evolución de poblaciones celulares con características diferentes. Para tener un mejor entendimiento global de este modelo, el trabajo se divide en dos partes para describir individualmente las condiciones de las etapas de crecimiento tumoral: En la primera parte se describen las propiedades de los componentes considerados además de establecer las condiciones del microambiente tumoral que dan lugar a un tumor avascular. En la segunda parte se estudian las condiciones que desencadenan los mecanismos que promueven iniciar el proceso de angiogénesis mediante el cual se crean nuevas fuentes de recursos necesarios para su crecimiento tumoral dando pauta a la evolución de un tumor vascular. Posteriormente se estudiarán los efectos de los tratamientos quimioterapéuticos sobre el crecimiento tumoral mediante la modelación de la aplicación y difusión de drogas antitumorales que perturban la proliferación de células tumorales. El modelo matemático resultante se resolverá numéricamente mediante el uso de métodos numéricos programando un algoritmo implementado en el lenguaje de programación *Wolfram Mathematica v.11.0.1*.

Palabras clave: modelo matemático, modelo multifase, tumor, quimioterapia.

Índice general

Índice de figuras	3
Índice de tablas	5
1 Naturaleza del tumor	2
1.1 Introducción	2
1.2 Evolución tumoral	3
1.3 Tumores como sistemas complejos	5
1.4 Modelo de Gompertz	6
1.5 Componentes del modelo tumoral	7
1.5.1 Matriz Extracelular (ECM)	7
1.5.2 Líquido Extracelular (LEC)	8
1.5.3 Células	8
2 Modelo matemático	10
I Tumor Avascular	11
2.1 Introducción	13
2.2 Balance de masas	15
2.3 Balance de fuerzas	17
2.4 Fuerzas de interacción	18
2.4.1 Interacciones: Líquido-ECM/células	18
2.4.2 Interacciones: Células - Matriz Extracelular	20
2.4.3 Tensor de estrés	22
2.5 Remodelación de ECM	23
2.5.1 Enzimas que degradan la matriz (MDEs)	24
2.6 Factores de crecimiento y muerte celular	25
2.6.1 Metabolismo tumoral: Producción de energía	25
2.6.2 Términos de proliferación, muerte y consumo de oxígeno	26
2.6.3 Inhibición de crecimiento	27
2.6.4 Advección y difusión de oxígeno	28
II Tumor Vascular	31
2.7 Introducción	33
2.8 Angiogénesis	34
2.8.1 Factor de Crecimiento Vascular Endotelial	34
2.8.2 Células Endoteliales	35
2.9 Quimioterapia	35
2.10 Sistema final de Ecuaciones Diferenciales Parciales	36

2.10.1	Tumor avascular	36
2.10.2	Tumor vascular	38
2.10.3	Aplicación de quimioterapia	39
3	Solución numérica y parámetros de simulación	41
3.1	El método de líneas	41
3.1.1	Aproximaciones de la derivada espacial	42
3.1.2	Diferencias finitas	42
3.1.3	Condiciones de frontera periódicas	43
3.1.4	Variables y parámetros del sistema de ecuaciones	44
4	Resultados	47
4.1	Tumor avascular	47
4.1.1	Simulaciones temporales y espaciales	47
4.2	Tumor vascular	51
4.2.1	Simulaciones espacio-temporales	51
4.3	Aplicación de quimioterapia	55
4.3.1	Simulaciones temporales y espaciales	55
4.4	Generación anormal de tejido (ECM)	58
5	Conclusiones	60
	Bibliografía	65

Índice de figuras

1.1	Cuando las células normales tienen un daño irreparable son eliminadas por apoptosis. Las células cancerosas evitan la apoptosis y continúan multiplicándose de manera descontrolada. Imagen obtenida de Internet	3
1.2	Angiogénesis: Formación de vasos sanguíneos a partir de una red preexistente de vasos. Imagen obtenida de Nature Online	4
1.3	Modelo de Gompertz (línea punteada).	6
1.4	Esquema de las componentes involucradas en microambiente tumoral. Imagen obtenida de Internet	7
2.1	Muestras de las porciones de volumen en círculos rojos. [39]	14
2.2	Dependencia de la porción de volumen de la componente en función del tamaño del volumen muestra. [39]	15
2.3	Interacción viscoplástica entre células y la ECM. [20]	21
2.4	Vías catabólicas de la glucosa. La vía anaeróbica consume menos energía y acidifica el microambiente, sin embargo, muchos tumores adoptan este tipo de metabolismo. [21]	26
3.1	Las soluciones a ecuaciones diferenciales se realiza entre líneas por <i>interpolación</i> . [44]	43
3.2	Ejemplo la solución general de la ecuación Sin-Gordon bidimensional con condiciones de frontera periódicas. [43]	43
4.1	Porciones de volumen para células anormales (a) y células normales (b). Los principales parámetros usados en (a) $\phi_t = 0.005$, $\psi_t = 0.85$, $\gamma_t = 0.97$, $\delta_t = 0.03$ y en (b) $\phi_t = 0.005$, $\psi_t = 0.85$, $\gamma_t = 0.97$, $\delta_t = 0.03$	47
4.2	Concentración de oxígeno: el parámetro c_0 marca a través de la línea punteada roja la concentración mínima de oxígeno donde se detiene la replicación celular.	48
4.3	Reemplazo de células normales con células anormales. En color verde (línea punteada) el volumen celular normal se ve reducido en presencia del volumen celular tumoral en color rojo (línea continua) debido a la presión ejercida de una población sobre la otra. Posteriormente la falta de oxígeno induce a un decaimiento en el volumen de ambas poblaciones de células.	48
4.4	Evolución de la población celular normal en un espacio de dimensión $L = 1$ en un intervalo de tiempo de $t = 0$ a $t = 150$	49
4.5	Evolución de la población celular anormal en un espacio de dimensión $L = 1$ en un intervalo de tiempo de $t = 0$ a $t = 150$	50
4.6	En (a) Volumen celular anormal antes y después de la angiogénesis. Los parámetros utilizados para la simulación: $\phi_t = 0.005$, $\psi_t = 0.85$, $\gamma_t = 0.97$, $\delta_t = 0.03$. En (b) volumen celular normal antes y después de la angiogénesis. Los parámetros utilizados para la simulación: $\phi_n = 0.45$, $\psi_n = 0.7$, $\gamma_n = 0.746$, $\delta_n = 0.1$	51

4.7 Comparativa del reemplazo de células normales (línea punteada) por células anormales (línea continua) en la transición de la fase avascular a vascular. 52

4.8 Concentración de oxígeno antes y después de la angiogénesis. La línea continua muestra el incremento en la cantidad de oxígeno a medida que las células endoteliales crean nuevos vasos para generar la nueva fuente de recursos. 52

4.9 Evolución espacial de las células sanas antes y después de la angiogénesis. 53

4.10 Evolución espacial de las células tumorales antes y después de la angiogénesis. 54

4.11 El volumen tumoral decrece al iniciar la aplicación quimioterapéutica para $\tau_n = 90$. 55

4.12 Volumen celular normal aumentando después de la aplicación de varias infusiones de droga que afectan al tumor. 55

4.13 Porción de volumen de células sanas creciendo después de la aplicación terapéutica. 56

4.14 Después de la aplicación terapéutica sobre la población tumoral empieza a decrecer su volumen. 57

4.15 Evolución temporal del tejido fibrótico: La línea punteada (ECM normal) muestra la porción de volumen de la matriz generada por células normales mientras que la línea a guiones (ECM tumoral) muestra el tejido generado por células dañadas. Se puede notar que el tejido normal inicialmente tiene un valor inicial constantemente igual a $m_n = 0.2$ que posteriormente decae cuando el tejido invasivo generado por células tumorales empieza a crecer. Desde un punto de vista mecánico, el incremento en porcentaje de la ECM podría conducir a la formación de un tejido fibrótico más rígido. 58

Índice de tablas

3.1	Condiciones iniciales.	44
3.2	Variables de células sanas.	44
3.3	Variables de células tumorales.	44
3.4	Coefficientes de difusión.	45
3.5	Variables restantes del sistema.	45

**MODELO MULTIFASE ESPACIO-TEMPORAL DEL
CRECIMIENTO DE UN TUMOR: APLICACIÓN Y
EFECTOS QUIMIOTERAPÉUTICOS SOBRE SU
DESARROLLO.**

Rodrigo López Padilla

2018

1.1. Introducción

Hablar de un tumor no necesariamente es hablar de cáncer, algunas veces estos términos son usados indistintamente lo cual puede ser engañoso. La palabra tumor es un crecimiento anormal de células, una masa de tejido que puede ser benigno o maligno y que formalmente conocido con el nombre de neoplasia. Por otro lado, un cáncer es un tipo de tumor particularmente amenazante. Los tumores cancerosos son malignos, en general se caracterizan por la pérdida en el control de crecimiento, desarrollo y multiplicación celular y con capacidad para producir metástasis, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Al crecer este tipo de tumores, algunas de sus células pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original. Un tumor que se ha diseminado a otras partes del cuerpo desde el lugar en donde empezó primero se llama cáncer metastásico. Muchos cánceres forman tumores sólidos, los cuales son masas de tejido. Los cánceres de la sangre, como las leucemias, en general no forman tumores sólidos. [47][52]

Al contrario de los tumores malignos, los tumores benignos no se extienden a los tejidos cercanos y no los invaden. Sin embargo, a veces los tumores benignos pueden ser bastante grandes y causar enfermedades graves debido a su tamaño. Al extirparse, generalmente no vuelven a crecer, mientras que los tumores malignos sí vuelven a crecer algunas veces. Los genomas de las células tumorales están invariablemente alterados en múltiples sitios, habiendo sufrido modificaciones por lesiones debido a mutaciones puntuales, las cuales, proveen, a las células tumorales de ventajas selectivas. El desarrollo tumoral es un proceso formalmente análogo a la evolución Darwiniana, en el cual los resultados físicos adquiridos por estas mutaciones incluyen ventajas proliferativas, invasivas y migratorias, pérdida de diferenciación y de apoptosis. [3][30][31]

Si bien la mayoría de los cánceres se pueden prevenir, esta enfermedad fue la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El 75-80% de los cánceres se deben a la acción de factores externos que actúan sobre el organismo causando alteraciones en las células. El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer. Actualmente se conocen más de 100 tipos de cánceres que requieren distintos diagnósticos y tratamientos. [4]

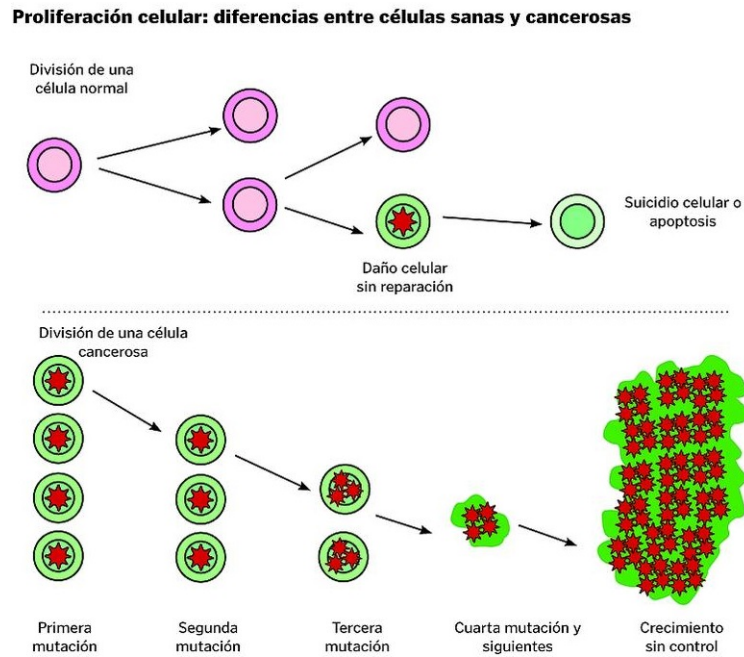


Figura 1.1: Cuando las células normales tienen un daño irreparable son eliminadas por apoptosis. Las células cancerosas evitan la apoptosis y continúan multiplicándose de manera descontrolada. Imagen obtenida de Internet

1.2. Evolución tumoral

La investigación en cáncer ha generado conocimiento que lo revela como una enfermedad que involucra cambios dinámicos en el genoma. Hanahan y Weinberg [1] sostienen que la vasta cantidad de genotipos de células cancerosas son una manifestación de seis alteraciones en la fisiología de las células que colectivamente dictaminan un crecimiento maligno: la autosuficiencia de señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento, evasión de la muerte celular programada, potencial replicativo ilimitado sostenido por la angiogénesis, invasión de tejido y metástasis.

La proliferación y división celular normal está regido por un proceso ordenado y cíclico que consta de cuatro fases. Las células que no proliferan se llaman quiescentes, un estado de la fase celular llamado G_0 en el cual la actividad mitótica es escasa o no hay división celular. Las células quiescentes requieren de un estímulo o señal extracelular para salir de esa fase e iniciar el ciclo de mitosis normal para proliferar. Las células endoteliales son un ejemplo de células que permanecen en fase G_0 . En cambio, las células tumorales no requieren señales extracelulares para iniciar el ciclo celular y evaden señales antiproliferativas al igual que son incapaces de generar las proteínas necesarias para detectar daño en el ADN, evadiendo la apoptosis. [5]

El crecimiento de las células tumorales está limitado, esencialmente, por la disponibilidad de nutrientes en el medio. Este tipo de células dañadas se replican, migran y mueren, compitiendo por el oxígeno y los nutrientes que haya disponibles. Los tumores están sometidos a presiones externas causadas por la respuesta inflamatoria. Estos efectos de presión, en un momento dado, inhiben la proliferación celular a medida que la densidad celular aumenta dejando sin espacio

para nuevas células. La insuficiencia de nutrientes también es una forma de inhibir el crecimiento celular debido al aumento de radio del tumor. Cuando la cantidad de nutrientes y oxígeno se ve reducida en el interior del tumor, las células dañadas entran un estado quiescente debido a que su entorno hipóxico (niveles bajos de oxígeno) no les permite mantener sus funciones esenciales para continuar reproduciéndose y si los nutrientes son insuficientes entonces las células inevitablemente mueren.

Para evitar morir, las células tumorales tienen que promover el proceso de *angiogénesis*. Inicialmente el tumor se alimenta del oxígeno que le llega por difusión en su entorno. Sin embargo, a medida que el tumor crece la difusión es insuficiente para mantener el crecimiento puesto que el ingreso de nutrientes al tumor es proporcional a su superficie, mientras que este los consume a una tasa proporcional a su volumen. Durante el periodo de latencia en el cual entra el tumor, puede liberar agentes químicos que se difunden por el tejido circundante para activar la angiogénesis e inducir a los vasos sanguíneos cercanos crecer hacia él. Las células hipóxicas que se encuentran normalmente en el núcleo del tumor son las encargadas de liberar factores químicos angiogénicos que activan la proliferación de células endoteliales, las cuales a su vez se encargan de crear los nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes que eventualmente penetrarán hacia el interior de la masa tumoral suministrándole todos los nutrientes y oxígeno necesario que requiera. En esta etapa es cuando hablamos de un tumor vascularizado mientras que cuando el tumor se nutre solo por difusión se dice de un tumor avascular. Las células tumorales también pueden invadir y degradar el tejido circundante así como también pueden degradar las paredes de los vasos sanguíneos y puesto que son menos adhesivas y con mayor movilidad se pueden transportar a otras regiones corporales, un proceso al cual se le ha denominado, *metástasis*.

Otro factor que distingue a las células tumorales es su inestabilidad genética que sumado a las condiciones del entorno tumoral dan como resultado una alta prevalencia de mutaciones celulares y genéticamente diferentes por lo que pueden responder de manera distinta a los tratamientos de agentes químicos proporcionado por terapias anticancer. [48]

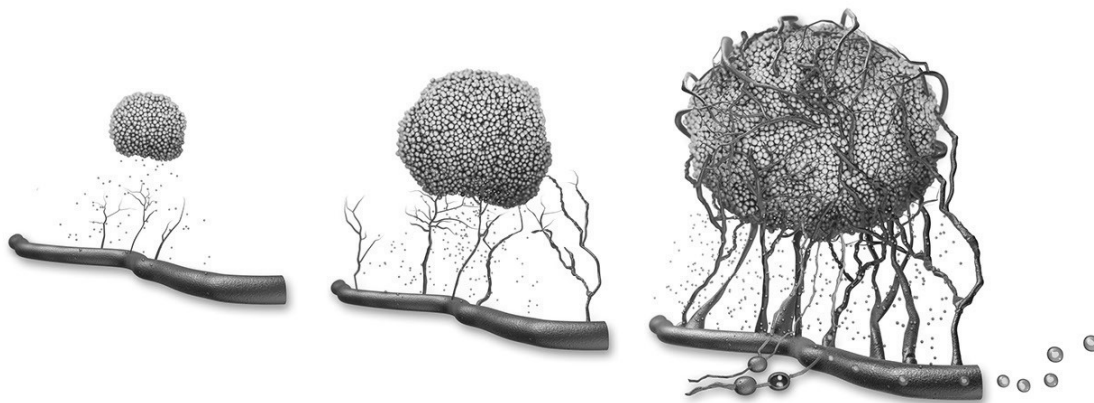


Figura 1.2: Angiogénesis: Formación de vasos sanguíneos a partir de una red pre-existente de vasos. Imagen obtenida de Nature Online

1.3. Tumores como sistemas complejos

En un sistema complejo la interacción entre las partes o subsistemas da como resultado una conducta global que no podría ser anticipada desde el comportamiento de las componentes aisladas. El comportamiento global del sistema depende de la naturaleza de las interacciones así como también de las características de las partes que lo componen y se ve modificado cuando estas interacciones cambian. Tales sistemas son inherentemente no lineales, exhibiendo jerarquías o transiciones irreversibles entre estados alternativos. [48]

Los tumores son un ejemplo de sistema complejo compuesto por una sociedad de miembros individuales: las células. Cada una de ellas se reproduce de una manera cooperativa y organizada siguiendo un conjunto de “reglas” y respondiendo a las interacciones locales con otras células, sean normales o tumorales. Desde este punto de vista podemos estudiar la evolución del tumor desarrollando modelos matemáticos computacionales que incorporen propiedades realistas del sistema biológico tales como estocasticidad y no-linealidad. Estos modelos nos ayudaran a identificar parámetros críticos o temas que requieran mayor desarrollo teórico y experimental.

Se pueden usar diferentes enfoques y escalas para analizar la complejidad del tumor, por ejemplo:

1. Enfoque macroscópico: donde se analiza el tumor como una única entidad cuya dinámica se puede predecir en base a pocos parámetros característicos así como su interacción con su entorno.
2. Enfoque microscópico: se identifican las propiedades individuales de las células así como su interacción célula-célula a partir del cual se trata de predecir la evolución del tumor.

Ambos enfoques presentan algunas limitaciones por lo que varios modelos sugieren emplear un enfoque mesoscópico, el cual se encuentra entre ambas escalas antes mencionadas. Este tipo de escala nos permitirá más adelante definir las porciones de volumen de las componentes a considerar en esta tesis de manera que podemos establecer una relación que involucre componentes más grandes que una célula pero menores al tamaño típico de un tejido. La característica no-lineal de los sistemas complejos hace que el modelado computacional y los conceptos de la teoría de sistemas dinámicos tengan el protagonismo principal de su estudio, requiriendo una gran interacción entre investigaciones teóricas y experimentales. [34]

1.4. Modelo de Gompertz

En 1985 Gompertz encontró empíricamente que la distribución $P(\tau)$ de la edad humana τ , para una comunidad dada, está descrita por:

$$P(\tau) = p \exp(-\exp(a - b\tau)) = pA^{B^\tau}$$

Más de cien años después, Wright y Winsor demostraron que la ley empírica de Gompertz describía perfectamente el crecimiento en tamaño de los organismos con edad τ . Esta expresión es conocida como la *ley de crecimiento de Gompertz*. En 1934, Casey, ajustó, con el modelo de Gompertz, datos de crecimiento tumoral el cual fue seguido por varios autores obteniendo resultados exitosos. En la figura 1.3, se puede observar la curva del modelo de Gompertz para el crecimiento de tumores en un espacio confinado. [49]

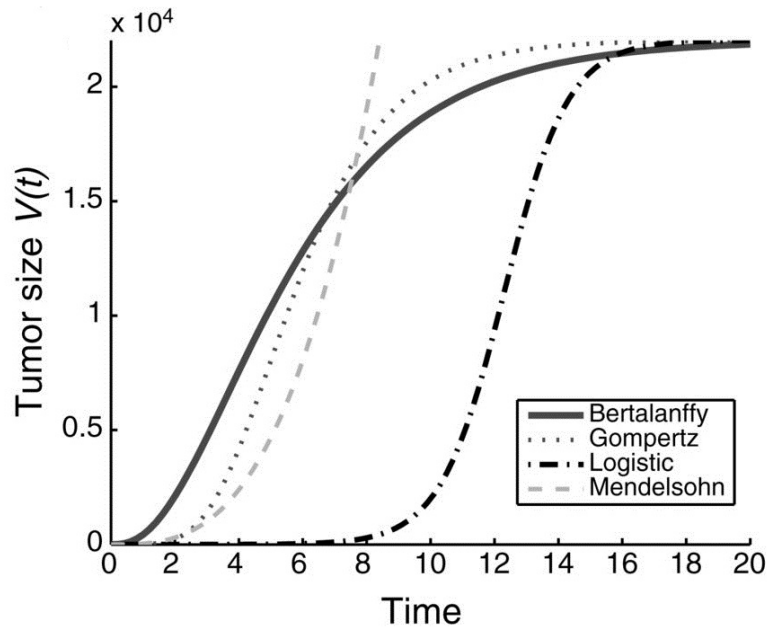


Figura 1.3: Modelo de Gompertz (línea punteada).

La ley de Gompertz para crecimiento tumoral ha sido extendido por Hahnfeldt et al. [53]. Esta incluye una variable denominada “*capacidad de carga*” que depende del acceso a los nutrientes. Lo anterior, de acuerdo al autor se puede expresar como:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}N(t) = bN(t)\ln\left(\frac{K(t)}{N(t)}\right) \\ \frac{d}{dt}K(t) = cN(t) - dN(t)^{2/3}K(t) \end{cases}$$

El término $cN(t)$ explica la estimulación de VEGF y el término negativo tiene en cuenta la superficie del tumor frente al volumen del tumor para la inhibición.

1.5. Componentes del modelo tumoral

En esta tesis se deducirá un marco general de modelo multifase que involucra algunas de las componentes esenciales en el microambiente tumoral. Se sabe que hay distintos tipos y tamaños de células con funciones específicas así como también distintos factores de crecimiento que están presentes en el microambiente tumoral. En el capítulo 2 asumiremos algunas hipótesis respecto a las componentes a considerar de forma que se obtenga un modelo manejable.

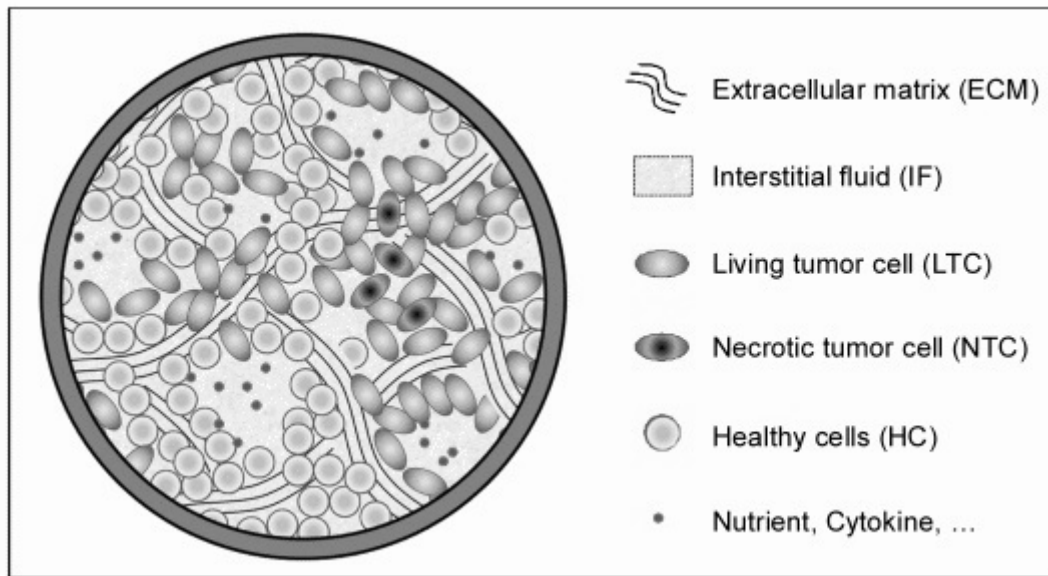


Figura 1.4: Esquema de las componentes involucradas en microambiente tumoral. Imagen obtenida de Internet

A continuación se mencionan las principales componentes a considerar en el modelo:

1.5.1. Matriz Extracelular (ECM)

La matriz extracelular (ECM) es una red tridimensional que proporciona un soporte estructural y de anclaje para las células y separa los tejidos, además, también actúa de forma homogénea para mediar la comunicación entre las células y contribuye a las señales de supervivencia y diferenciación. Constituye un filtro biofísico de protección, nutrición e invasión celular así como el lugar para la respuesta inmune, angiogénesis, fibrosis y regeneración tisular. La ECM contiene una membrana basal que separa las células de la matriz intersticial. En esta unión, se pueden encontrar componentes moleculares de la ECM que incluyen proteoglicanos, polisacáridos no proteoglicanos y diversas proteínas fibrosas. Los polímeros y proteínas de carbohidratos están organizados de tal manera que crean una malla de entrelazamiento y es el marco básico para la ECM. Se estima que la matriz compone un 20% de la masa total corporal, el mayor órgano del cuerpo.

Su degradación es llevada a cabo por diversas enzimas que en condiciones anormales implica pérdida de sus funciones así como la capacidad de regeneración, cicatrización y la respuesta inmune ante agentes infecciosos y tumorales, entre otros. Se sabe que la ECM tiene componentes

estructurales que las células neoplásicas pueden explotar para crear un entorno protumor. Los tumores son tejidos que dependen del microambiente tumoral y este es determinante de la morfología y clasificación tumoral así como para su diagnóstico y respuesta a los tratamientos clínicos. Algunos estudios han informado sobre la necesidad del microambiente nativo para imitar con precisión la enfermedad metastásica.

1.5.2. Líquido Extracelular (LEC)

El fluido intersticial o líquido extracelular (LEC) es un microambiente bioquímico y físico de las células que propiamente no está contenido dentro de las células y representa un apoyo fundamental para los tumores. El líquido intersticial es el medio indispensable que hace que sea posible mantener la homeostasis entre las zonas intracelulares y extracelulares. Está formado por un vehículo de agua que contiene principalmente ácidos grasos, aminoácidos, oxígeno, azúcares, sustancias mensajeras como citocinas, hormonas, neurotransmisores, etc.

En promedio un humano tiene aproximadamente 11 l. de éste fluido en el cuerpo que provee a las células de nutrientes y un medio de eliminación de residuos. El líquido intersticial contiene una gran cantidad de tejido conectivo y proteínas (como el colágeno) involucrados en la coagulación de la sangre y la cicatrización de heridas. El LEC adquiere algunos de sus nutrientes a través del aparato respiratorio que transporta oxígeno y elimina dióxido de carbono y, a través, del aparato digestivo que proporciona nutrientes tales como ácidos grasos o aminoácidos.

1.5.3. Células

La célula es la unidad más pequeña que puede vivir por sí sola y que constituye todos los organismos vivos y los tejidos del cuerpo. Una célula se compone de tres partes principales: la membrana celular, el núcleo y el citoplasma. La membrana celular rodea la célula y controla las sustancias que entran y salen de esta. El núcleo es la estructura dentro de la célula que contiene el nucléolo y la mayoría del ADN de la célula. El citoplasma es el líquido dentro de la célula que contiene otras partículas celulares diminutas con funciones específicas y es donde sucede la mayor parte de las reacciones químicas y se elabora la mayoría de las proteínas. El cuerpo humano se compone de más de 30 billones de células.

En este modelo se tomarán en cuenta dos poblaciones de células distintas que denominaremos: *células normales* y *células tumorales* de las cuales se incluirán algunas características básicas para estudiar la dinámica poblacional de cada una. Adicionalmente incluiremos una tercera población de células que llamaremos *células endoteliales* que serán protagonistas del proceso de angiogénesis pero que no se incluirán en el volumen celular total.

Células sanas o normales:

Las células normales dejan de crecer (reproducirse) cuando hay suficientes células presentes. Por ejemplo, si se producen células para reparar un corte en la piel, las células nuevas ya no se producen cuando hay suficientes células presentes para reparar el daño. Las células normales se reparan o mueren (apoptosis) cuando se dañan o envejecen. Pueden secretar sustancias que las unen en grupo y también a la matriz extracelular permaneciendo en el lugar del cuerpo para el cual hacen sus funciones específicas. Las células promueven la angiogénesis solo como parte del crecimiento y desarrollo normal y cuando se necesita tejido nuevo para reparar el tejido dañado.

Células dañadas o tumorales:

La célula tumoral o maligna se caracteriza por: aceleración del ciclo celular; alteraciones genómicas; crecimiento invasivo; aumento de la movilidad celular; quimiotaxis; cambios en la superficie celular; secreción de factores líticos, etc. Morfológicamente, la célula cancerosa se caracteriza por un núcleo grande, que tiene un tamaño y forma irregulares, los nucléolos son prominentes, el citoplasma es escaso y de color intenso o, por el contrario, es pálido. Tienen la habilidad de estimular la angiogénesis cuando no es necesaria para que puedan seguir proliferando.

Células endoteliales (ECs):

Tipo principal de célula que se encuentra en el revestimiento interno de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el corazón. Casi todos los tejidos dependen de un suministro de sangre, y el suministro de sangre depende de las células. Las células endoteliales retienen la capacidad de división y movimiento celular a menos que haya un estímulo para proliferar y migrar en el lugar requerido por lo que tienen una notable capacidad para ajustar su número y disposición para adaptarse a los requisitos locales. Cuando existe una demanda de crecimiento rápido de vasos sanguíneos, la población local de células endoteliales también puede aumentar por el reclutamiento de la corriente sanguínea. Los nuevos vasos se originan como capilares, que brotan de pequeños vasos existentes. [3][13][15][36][37][38]

CAPÍTULO 2

Modelo matemático

Parte I
Tumor Avascular

En la primera parte de este capítulo se desarrolla y analiza el modelo matemático para estudiar el comportamiento de un tumor bajo condiciones de presiones internas y externas además de una limitada cantidad de recursos para dar forma a un tumor avascular que depende del oxígeno que llega a él por difusión. El desarrollo de este modelo se apoya principalmente en el trabajo “**Multiphase Models of Tumour Growth**” de *S. Astanin y L. Preziosi* [20] realizando algunas adaptaciones necesarias para los objetivos de esta tesis.

2.1. Introducción

En el marco general de este trabajo se tomarán en cuenta las porciones de volumen de tres componentes esenciales: Matriz extracelular, líquido extracelular y células. Dentro de la población celular total se consideran dos sub-poblaciones celulares las cuales son: células sanas y tumorales. Las porciones de volumen de cada componente se asumirán ser parte de una “mezcla” o volumen general.

Asumiremos algunas hipótesis para obtener un contexto general de las componentes con el fin de obtener un modelo manipulable aún incluso en el caso de más componentes involucradas dentro de la mezcla. Considérese las siguientes hipótesis básicas: [20]

- La matriz extracelular (ECM) se comporta como una red intrínseca de, tal manera, que sus componentes individuales se mueven juntas y así la misma deformación y velocidad describe su dinámica. Por supuesto, se sabe que cada componente contribuye de manera distinta a las propiedades mecánicas y adhesivas de la matriz además de diferentes mecanismos de producción y degradación.
- El líquido extracelular (LEC) ocupa todo el espacio intersticial o espacio intercelular por lo que no hay ningún espacio vacío en la mezcla o volumen general.
- Asumiremos que la presión de gradiente y las fuerzas de interacción involucradas en el líquido son más pequeñas que otras fuerzas, por ejemplo, la fuerza de adhesión entre las células y la matriz.
- Las células responden mecánicamente a la compresión de otras células vecinas independientemente del tipo de célula.
- Se considera sólo al oxígeno como la fuente principal de crecimiento celular y llega a las células por difusión a través del LEC.
- La concentración de oxígeno actúa como una sustancia difusible disuelta en el líquido extracelular.

Establecidas las hipótesis anteriores procedemos a definir la relación que hay entre las componentes de la mezcla mediante la medición de sus porciones de volumen la cual es la medida entre las porciones de sus volúmenes. Una relación o porción de volumen es igual al volumen V_x de una componente “x” y el volumen V_y de la porción de otra componente “y”, de forma que

$$\frac{V_x}{V_y}$$

2.1 Introducción

Para todas las componentes de la mezcla consideradas definimos su porción de volumen como sigue: Dado un punto en la mezcla consideramos una serie de esferas concéntricas con centro en un punto como se muestra en la figura 2.1.

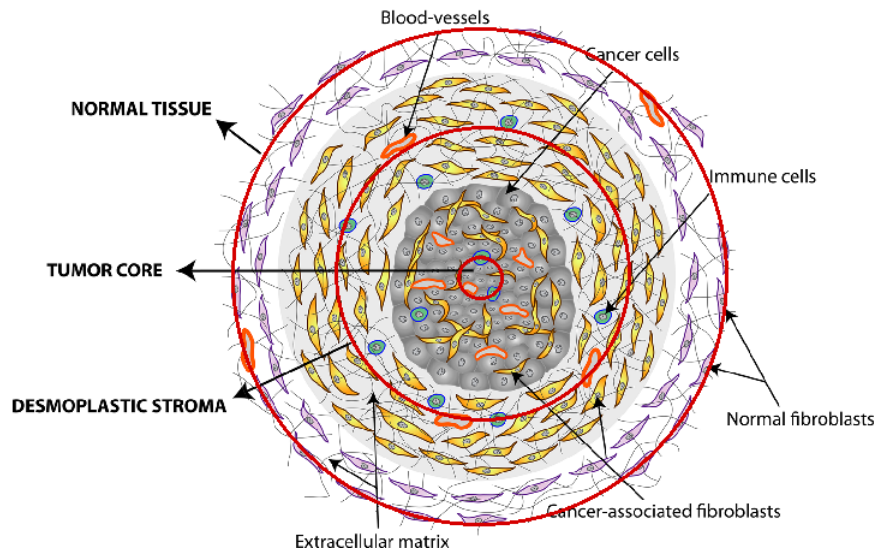


Figura 2.1: Muestras de las porciones de volumen en círculos rojos. [39]

Si medimos la porción de volumen de una componente dada dentro de la esfera y calculamos el volumen de la esfera, entonces, podemos establecer la dependencia de esa relación que se comporta de acuerdo a la figura 2.2. De ahí podemos observar que hay tres regiones principales: 1) para muestras de volumen más pequeñas que una célula la porción de volumen es oscilante debido a inhomogeneidades microscópicas, 2) para porciones de volumen mayores a una célula pero menores a la escala de un tejido la porción de volumen es aproximadamente constante y 3) las porciones de volumen más grandes que un tejido tienden a oscilar posiblemente debido a inhomogeneidades macroscópicas. [20]

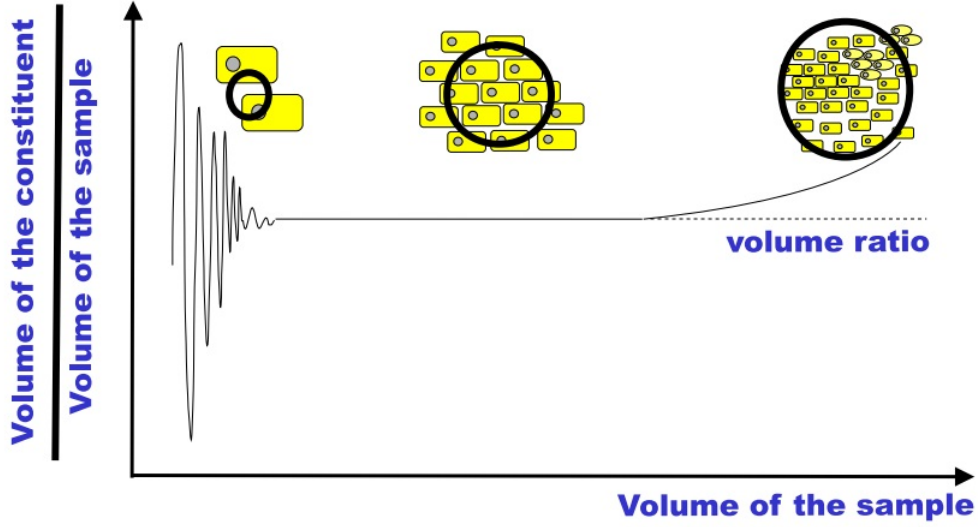


Figura 2.2: Dependencia de la porción de volumen de la componente en función del tamaño del volumen muestra. [39]

2.2. Balance de masas

Como lo muestra la figura 2.2 las muestras de volumen entre escalas más grande que una célula y menores a un tejido nos permite definir una cantidad llamada *porción de volumen de la componente*.

Sea $\phi \in [0, 1]$ la porción de volumen de la población celular, $m \in [0, 1]$ la porción de volumen para la matriz extracelular y $l \in [0, 1]$ la porción de volumen del líquido extracelular. Se dice que la mezcla está saturada si consideramos que el líquido extracelular llena todo el espacio intersticial, por lo tanto:

$$\phi + m + l = 1 \quad (\text{Ec. 1})$$

Con el fin de definir las ecuaciones de balance de masas para diferentes componentes consideramos un volumen \mathcal{V} fijo en el espacio con frontera $\partial\mathcal{V}$. Particularmente nos enfocamos en la componente celular de la mezcla. Si ρ es la densidad celular y además es constante, entonces, la masa de la componente en \mathcal{V} es

$$\int_{\mathcal{V}} \rho \phi \, d\mathcal{V}$$

lo cual puede cambiar debido a los siguientes supuestos:

- 1) Flujo causado por el movimiento de la componente celular a través de la frontera $\partial\mathcal{V}$

$$- \int_{\partial\mathcal{V}} \rho \phi \mathbf{v}_\phi \cdot \mathbf{n} \, d\Sigma$$

donde \mathbf{v}_ϕ es la velocidad de la componente celular y \mathbf{n} es la normal a la frontera $\partial\mathcal{V}$.

2.2 Balance de masas

2) Crecimiento y muerte celular.

$$\int_{\mathcal{V}} \rho \Gamma_{\phi} d\mathcal{V}$$

donde Γ_{ϕ} representa la tasa de crecimiento/muerte celular.

de modo que si aplicamos el Teorema de Divergencia al supuesto 1) y realizando el álgebra correspondiente obtenemos la siguiente ecuación integral

$$\int_{\mathcal{V}} \left[\frac{\partial}{\partial t}(\rho\phi) + \nabla \cdot (\rho\phi\mathbf{v}_{\phi}) - \rho\Gamma_{\phi} \right] d\mathcal{V} = 0 \quad (\text{Ec. 2})$$

donde asumiendo que la función es continua y por la arbitrariedad del volumen de integración nos asegura que

$$\frac{\partial}{\partial t}(\phi\rho) + \nabla \cdot (\rho\phi\mathbf{v}_{\phi}) = \rho\Gamma_{\phi} \quad (\text{Ec. 3})$$

Por simplicidad asumimos que la densidad ρ en todas las componentes de la mezcla son igualmente constantes a la densidad del líquido extracelular y a la densidad del agua. Generalizando el procedimiento anterior para las componentes m y l , obtenemos el siguiente sistema de balance de masas

$$\begin{aligned} I) \quad & \frac{\partial\phi}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi\mathbf{v}_{\phi}) = \Gamma_{\phi} \\ II) \quad & \frac{\partial m}{\partial t} + \nabla \cdot (m\mathbf{v}_m) = \Gamma_m \\ III) \quad & \frac{\partial l}{\partial t} + \nabla \cdot (l\mathbf{v}_l) = \Gamma_l \end{aligned} \quad (\text{Ec. 4})$$

y si la mezcla es cerrada entonces el intercambio de masa ocurre sólo entre las componentes

$$\Gamma_{\phi} + \Gamma_m + \Gamma_l = 0 \quad (\text{Ec. 5})$$

Como ya se había mencionado previamente debemos distinguir entre las sub-poblaciones celulares (células normales y tumorales) así como para las sub-componentes de la ECM (colágeno, elastina, proteoglicanos, etc.) esto debido al diverso comportamiento de las sub-componentes en cuanto a propiedades químicas y mecánicas se refiere y que influyen en el comportamiento de la mezcla general. Para tomar en cuenta estas consideraciones tenemos que dividir las ecuaciones I) e II) de la Ec. 4 en i -ésimas y j -ésimas ecuaciones, respectivamente, obteniendo lo siguiente:

$$\begin{aligned} I) \quad & \frac{\partial\phi_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_i\mathbf{v}_{\phi_i}) = \Gamma_{\phi_i} \quad i = 1, \dots, I \\ II) \quad & \frac{\partial m_j}{\partial t} + \nabla \cdot (m_j\mathbf{v}_m) = \Gamma_{m_j} \quad j = 1, \dots, J \end{aligned} \quad (\text{Ec. 6})$$

donde \mathbf{v}_{ϕ_i} es la velocidad y Γ_{ϕ_i} el intercambio de masa de la i -ésima población celular. Notamos que en el caso de la velocidad de la ECM \mathbf{v}_m es igual para todas sus sub-componentes y esto va de la mano de las suposiciones que hicimos al inicio de este capítulo de que las sub-componentes de la ECM se mueven juntas dentro de una red intrínseca de fibras y, por lo tanto, con la misma velocidad. Por otro lado Γ_{m_j} es la tasa de remodelación de la matriz.

2.3. Balance de fuerzas

Con el fin de determinar las velocidades que aparecen en las ecuaciones de balance de masa, de acuerdo a *Teoría de mezclas* [27] se pueden escribir las ecuaciones de *balance de momento* para cada componente. Al tratar el crecimiento de sistemas biológicos, los términos de inercia pueden ser despreciados lo cual simplifica las ecuaciones. Escribiendo en su forma integral la variación del momento lineal de la componente celular en un volumen fijo \mathcal{V} tenemos que

$$\int_{\mathcal{V}} \rho \phi \mathbf{v}_{\phi} d\mathcal{V}$$

que puede cambiar debido a

- 1) El flujo de momento causado por el movimiento celular a través de la frontera $\partial\mathcal{V}$ (primer término a la derecha de la igualdad en la Ec. 7);
- 2) Fuerzas de contacto con otras células a través de la frontera $\partial\mathcal{V}$, la cual está codirigida con \mathbf{n} (segundo término a la derecha de la igualdad en la Ec. 7);
- 3) Fuerzas de contacto debido a la interacción con las otras componentes dentro del dominio a través de la interfaz que separa los componentes (tercer término a la derecha de la igualdad en la Ec. 7);
- 4) Momento adquirido por los cambios de fase, por ejemplo, fluido absorbido por el crecimiento celular o la producción/degradación de la ECM (cuarto término a la derecha de la igualdad en la Ec. 7);
- 5) Fuerzas que actúan a través del volumen de una componente, por ejemplo, quimiotaxis o haptotaxis, aunque, en realidad involucran la activación de mecanismos sub-celulares más que la acción de fuerzas externas. (último término a la derecha de la igualdad en la Ec. 7).

de acuerdo a las hipótesis anteriores, el cambio del momento lineal de la componente celular se puede re-escribir como

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\mathcal{V}} \rho \phi \mathbf{v}_{\phi} d\mathcal{V} = & - \int_{\partial\mathcal{V}} \rho \phi \mathbf{v}_{\phi} (\mathbf{v}_{\phi} \cdot \mathbf{n}) d\Sigma + \int_{\partial\mathcal{V}} \tilde{\mathbf{T}}_{\phi}^T \mathbf{n} d\Sigma \\ & + \int_{\mathcal{V}} \tilde{\mathbf{m}}_{\phi} d\mathcal{V} + \int_{\mathcal{V}} \rho \Gamma_{\phi} \mathbf{v}_{\phi} d\mathcal{V} + \int_{\mathcal{V}} \rho \phi \mathbf{b} d\mathcal{V} \end{aligned} \quad (\text{Ec. 7})$$

si aplicamos nuevamente el Teorema de Divergencia y sustituyendo Γ_{ϕ} de la Ec. 4, obtenemos la siguiente ecuación

$$\rho\phi \left(\frac{\partial \mathbf{v}_\phi}{\partial t} + \mathbf{v}_\phi \cdot \nabla \mathbf{v}_\phi \right) = \nabla \cdot \tilde{\mathbf{T}}_\phi + \rho\phi \mathbf{b} + \tilde{\mathbf{m}}_\phi \quad (\text{Ec. 8})$$

aquí $\tilde{\mathbf{T}}_\phi$ es el estrés parcial (interacciones en el interior de la componente) y $\tilde{\mathbf{m}}_\phi$ la interacción con otras componentes externas. En el caso de mezclas, la restricción de saturación (Ec. 1) implica que las ecuaciones constitutivas para el estrés parcial y para las fuerzas de interacción son caracterizadas por la presencia de un multiplicador de Lagrange clásicamente identificado con la presión intersticial del líquido extracelular y que de acuerdo a [20] podemos definir las como

$$\tilde{\mathbf{T}}_\phi = -\phi P \mathbf{I} + \phi \mathbf{T}_\phi, \quad \tilde{\mathbf{m}}_\phi = P \nabla \phi + \mathbf{m}_\phi \quad (\text{Ec. 9})$$

y como ya se había mencionado, los términos de inercia pueden ser despreciados en fenómenos de crecimiento biológico por lo que podemos simplificar la Ec. 8 de la siguiente manera

$$-\phi \nabla P + \nabla \cdot (\phi \mathbf{T}_\phi) + \mathbf{m}_\phi + \rho\phi \mathbf{b} = 0 \quad (\text{Ec. 10})$$

donde \mathbf{T}_ϕ y \mathbf{m}_ϕ son el *exceso de estrés* y el *exceso de fuerza de interacción*, respectivamente.

Generalizando la Ec. 10 de balance de momento para las componentes m y l , obtenemos

$$\begin{aligned} I) \quad & -\phi_i \nabla P + \nabla \cdot (\phi_i \mathbf{T}_{\phi_i}) + \mathbf{m}_{\phi_i} = 0 \\ II) \quad & -m \nabla P + \nabla \cdot (m \mathbf{T}_m) + \mathbf{m}_m = 0 \\ III) \quad & -l \nabla P + \mathbf{m}_l = 0 \end{aligned} \quad (\text{Ec. 11})$$

donde los términos de las fuerzas que actúan a través del volumen de una componente son despreciados porque aparte de la gravedad, estos términos no representan un rol importante para los fenómenos que se describen en este trabajo. Además en la ecuación III) como se suele hacer cuando se trata de materiales porosos, el tensor de exceso de estrés para el líquido extracelular es insignificante y puede ser también despreciado. [27] Observemos que también la ecuación para la población celular se especializó para cualquier sub-población celular, específicamente, para $i = n, t$.

2.4. Fuerzas de interacción

2.4.1. Interacciones: Líquido-ECM/células

Las fuerzas de interacción de las componentes con el líquido extracelular pueden considerarse proporcionales a la diferencia de velocidades entre el líquido y las otras componentes. Estas fuerzas que aparecen en la Ec. 11 se puede generalizar de la siguiente forma de acuerdo a la definición presentada en [22]

$$\mathbf{m}_\alpha = \sum_{\beta=\phi_i, m} \mathbf{m}_{\alpha\beta} \quad (\text{Ec. 12})$$

2.4 Fuerzas de interacción

donde $\mathbf{m}_{\alpha\beta}$ representa la fuerza ejercida de la componente α sobre la componente β , y, a su vez, la componente β sobre la componente α con una fuerza proporcionalmente igual y opuesta. De la *Teoría de mezclas* se puede comprobar y demostrar que las fuerzas de interacción y la transferencia de momento debido al intercambio de masa es cero [27]. Por otro lado la contribución de masa es despreciable con respecto a las fuerzas de interacción pues se trata interacciones internas entre las componentes. Usando la 3ra Ley de Newton tenemos

$$\mathbf{m}_{\alpha\beta} = -\mathbf{m}_{\beta\alpha} \quad (\text{Ec. 13})$$

lo cual es una aproximación. Si fijamos $\alpha = l$ y empleando la *Ley de Darcy* [40] podemos tomar $\mathbf{m}_{l\beta}$ proporcional a la velocidad relativa entre el líquido con las componentes β a través de matrices invertibles positivas $\mathbb{M}_{\alpha\beta}$ de manera que

$$\mathbf{m}_{l\beta} = \mathbb{M}_{l\beta}(\mathbf{v}_\beta - \mathbf{v}_l) = -\mathbb{M}_{\beta l}(\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_\beta) \quad (\text{Ec. 14})$$

la cual podemos re-escribir para las componentes ϕ_i y m de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \mathbf{m}_{l\phi_i} &= -\mathbb{M}_{l\phi_i}(\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_{\phi_i}) \\ \mathbf{m}_{lm} &= -\mathbb{M}_{lm}(\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_m) \end{aligned} \quad (\text{Ec. 15})$$

de donde despejando \mathbf{m}_l de III) de la Ec. 11 y sumando los términos de la Ec. 15, obtenemos

$$\mathbb{M}_{\phi_i}(\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_{\phi_i}) + \mathbb{M}_m(\mathbf{v}_l - \mathbf{v}_m) = -l\nabla P \quad (\text{Ec. 16})$$

y despejando \mathbf{v}_l obtenemos

$$\mathbf{v}_l = \left(-l\nabla P + \sum_{k=\phi_i, m} \mathbb{M}_k \mathbf{v}_k \right) \mathbb{M}^{-1} \quad (\text{Ec. 17})$$

con $\mathbb{M}^{-1} = \mathbb{M}_{\phi_i}^{-1} + \mathbb{M}_m^{-1}$. La Ec. 17 explícitamente nos da la velocidad del líquido en términos de las otras componentes y del gradiente de presión. Además, sumando el sistema de ecuaciones de la Ec. 4 y sustituyendo \mathbf{v}_l llegamos a la siguiente ecuación:

$$\nabla \cdot (l^2 \mathbb{M}^{-1} \nabla P) = \nabla \cdot \left[\sum_i (l \mathbb{M}_{\phi_i} \mathbb{M}^{-1} + \phi_i \mathbb{I}) \mathbf{v}_{\phi_i} + (l \mathbb{M}_m \mathbb{M}^{-1} + m \mathbb{I}) \mathbf{v}_m \right] - \sum_{k=\phi_i, m, l} \Gamma_k \quad (\text{Ec. 18})$$

En el caso del segundo término hacia la derecha de la igualdad de la Ec. 18, la condición de mezcla cerrada que describe la Ec. 5 nos asegura que podemos despreciarlo y obtener simplemente una expresión que dependa de P (presión intersticial).

Por otro lado, de las ecuaciones de balance de momento (Ec. 11) para las células y la ECM se pueden distinguir esencialmente dos contribuciones:

- 1) Interacciones con el líquido extracelular y el gradiente de presión.
- 2) Interacciones entre las células y las células con la matriz extracelular.

entonces, considerando el principio de acción-reacción de la Ec. 12 y asumiendo que los términos de gradiente presión son mucho más pequeñas que las interacciones mencionadas en el punto 2), podemos simplificar las ecuaciones de momento como sigue

$$\begin{aligned} I) \quad \nabla \cdot (\phi_i \mathbf{T}_{\phi_i}) + \mathbf{m}_{\phi_i m} &= 0 \\ II) \quad \nabla \cdot (m \mathbf{T}_m) - \mathbf{m}_{m \phi_i} &= 0 \end{aligned} \quad (\text{Ec. 19})$$

y sumando las expresiones anteriores podemos obtener la ecuación de balance de momento para el tejido fibrótico o matriz:

$$\nabla \cdot (m \mathbf{T}_m + \phi_i \mathbf{T}_{\phi_i}) = 0 \quad (\text{Ec. 20})$$

Ahora, recordando las hipótesis iniciales respecto a la componente celular, podemos asumir que las células responden mecánicamente a la compresión de otras células independientemente de su tipo, que matemáticamente se puede escribir

$$\mathbf{T}_{\phi_i} = \mathbf{T}_{\phi} \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 21})$$

entonces, esto quiere decir que las células tumorales presionan a las células normales con una fuerza proporcional a $\nabla \cdot (\phi_t \mathbf{T}_{\phi})$ y a su vez la población celular normal presiona a la población celular tumoral con fuerza proporcional a $\nabla \cdot (\phi_n \mathbf{T}_{\phi})$. Las interacciones antes mencionadas deben ser multiplicadas por la porción de volumen de la población celular sobre la que actúan respecto al total de la componente celular, es decir, $\frac{\phi_i}{\phi}$, con $\phi = \phi_n + \phi_t$. Por lo tanto, la fuerza de interacción neta \mathbf{m}_{ij} toma la forma

$$\mathbf{m}_{tn} = \frac{\phi_t}{\phi} \nabla \cdot (\phi_n \mathbf{T}_{\phi}) - \frac{\phi_n}{\phi} \nabla \cdot (\phi_t \mathbf{T}_{\phi}) \quad (\text{Ec. 22})$$

y entonces, la ecuación de momento I) de la Ec. 19 para la población celular se especializa en

$$-\frac{\phi_i}{\phi} \nabla \cdot (\phi_i \mathbf{T}_{\phi}) = \mathbf{m}_{\phi_i m} \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 23})$$

2.4.2. Interacciones: Células - Matriz Extracelular

Consideremos ahora las interacciones entre las células y la matriz las cuales dependen de la porción de volumen ocupado por ambas componentes así como del espacio que ocupa el líquido extracelular. Se sabe que hay una concentración óptima de matriz que favorece la *motilidad* de las células, la cual disminuye debido a la falta de sustrato o aumenta si están presentes numerosos enlaces adhesivos [22]. Análogamente a la Ec. 15, podemos asumir que la fuerza de interacción, $\mathbf{m}_{\phi_i m}$, entre las poblaciones celulares y la ECM es proporcional a la diferencia de sus velocidades $\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i}$, para $i = n, t$ (células normales y tumorales), de manera que

$$\mathbf{m}_{\phi_i m} = \mathbb{M}_{\phi_i m} (\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i}) \quad (\text{Ec. 24})$$

Para ser más precisos en cuanto al mecanismo de acoplamiento/desacoplamiento entre las células y la matriz, consideremos los experimentos realizados por *Baumgartner, Canetta, y Sun* los

2.4 Fuerzas de interacción

cuales son referidos en [21] y quienes han inferido que a cada sub-población celular ϕ_i corresponde un umbral mínimo $\sigma_{\phi_i m}$ de fuerza de interacción con la matriz extracelular para el cual sucede el desacople.

Si $|\mathbf{m}_{\phi_i m}| < \sigma_{\phi_i m}$, nos dice entonces que la interacción no es suficientemente fuerte por lo que las células permanecen acopladas a la matriz; por el contrario, si $|\mathbf{m}_{\phi_i m}| \geq \sigma_{\phi_i m}$ entonces las células se desacoplan de la matriz. Suponiendo que, efectivamente, hay desprendimiento de las células de la matriz, se puede asumir que la *fuerza en exceso* es proporcional a la diferencia de sus velocidades $\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i}$ como lo sugiere la teoría de viscoplasticidad [41]. Dicho de otra manera, podemos expresar la ideas anteriormente mencionadas de la siguiente forma

$$\mathbb{M}_{\phi_i m}(\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i}) = \begin{cases} 0 & \text{si } |\mathbf{m}_{\phi_i m}| < \sigma_{\phi_i m} \\ (|\mathbf{m}_{\phi_i m}| - \sigma_{\phi_i m}) \frac{\mathbf{m}_{\phi_i m}}{|\mathbf{m}_{\phi_i m}|} & \text{si } |\mathbf{m}_{\phi_i m}| \geq \sigma_{\phi_i m} \end{cases} \quad (\text{Ec. 25})$$

tomando en cuenta que $\mathbf{m}_{\phi_i m} = -\frac{\phi_i}{\phi} \nabla \cdot (\phi \mathbb{T}_\phi) = \mathbb{M}_{\phi_i m}(\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i})$, podemos re-escribir de otra forma la ecuación anterior para el caso $(|\mathbf{m}_{\phi_i m}| - \sigma_{\phi_i m}) \frac{\mathbf{m}_{\phi_i m}}{|\mathbf{m}_{\phi_i m}|}$ como sigue

$$\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i} = \mathbb{K}_{\phi_i m} \left(-\frac{\phi_i}{\phi} - \frac{\sigma_{\phi_i}}{|\nabla \cdot (\phi \mathbb{T}_\phi)|} \right)_+ \nabla \cdot (\phi \mathbb{T}_\phi) \quad (\text{Ec. 26})$$

donde $\mathbb{K}_{\phi_i m} = \mathbb{M}_{\phi_i m}^{-1}$ es el coeficiente de *motilidad* de la i -ésima sub-población celular ($i = n, t$). El comportamiento de este resultado se observa en la figura 2.3.

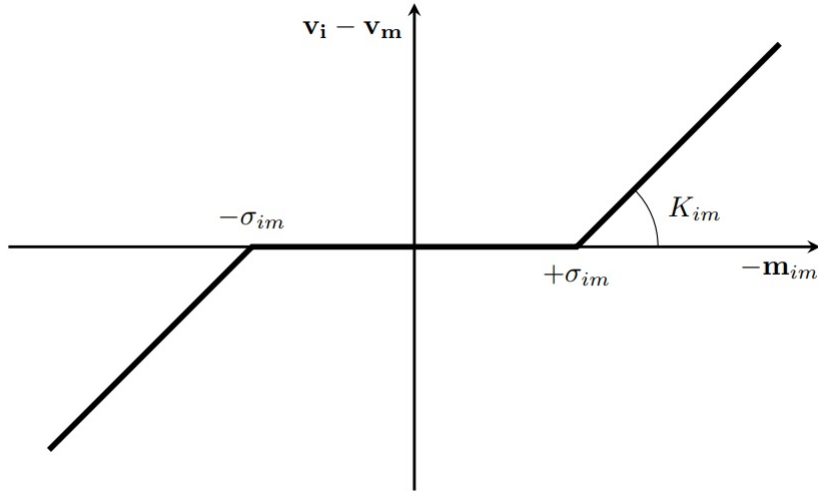


Figura 2.3: Interacción viscoplástica entre células y la ECM. [20]

Para entender mejor el comportamiento de la ecuación para el caso $|\mathbf{m}_{\phi_i m}| \geq \sigma_{\phi_i m}$ despejamos $\mathbf{m}_{\phi_i m}$ y realizando el álgebra necesaria obtenemos

$$\mathbf{m}_{\phi_i m} = \sigma_{\phi_i m} \frac{\mathbf{v}_{\phi_i} - \mathbf{v}_m}{|\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i}|} + \mathbb{M}_{im}(\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i}) \quad (\text{Ec. 27})$$

2.4 Fuerzas de interacción

esto nos permite definir en $\mathbf{m}_{\phi_i m}$ una contribución estática en dirección del movimiento relativo a partir de una contribución de arrastre proporcional a la diferencia de velocidad. (primer término)

Como ya se mencionó anteriormente, la fuerza de interacción (fuerza de fricción) $\sigma_{\phi_i m}$ esta fuertemente ligada a la concentración de matriz. Incrementando la cantidad de matriz conduce a incrementar los sitios de adhesión y por lo tanto un mayor límite de fuerza de fricción. Esto puede ser optimizado mediante el término $\sigma_{\phi_i m}$ como una función de la porción de volumen de la matriz extracelular $\sigma_{\phi_i m} = \sigma_{\phi_i m}(m)$, significando que el número de enlaces de adhesión son dependientes de la densidad de la matriz.

Ahora bien, dado que los movimientos rígidos de la ECM son irrelevantes en el estudio de los procesos de crecimiento, no es restrictivo suponer que

$$\mathbf{v}_m = 0$$

de modo que podemos obtener la velocidad celular \mathbf{v}_{ϕ_i} en términos del estrés interno de las células (tensor de compresión). Recordando que $\mathbf{m}_{\phi_i m} = \mathbb{M}_{\phi_i m}(\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i})$ y tomando la ecuación de momento para la población celular (Ec. 23), tenemos

$$-\frac{\phi_i}{\phi} \nabla \cdot (\phi_i \mathbb{T}_{\phi}) = \mathbb{M}_{\phi_i m}(\mathbf{v}_m - \mathbf{v}_{\phi_i}) \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 28})$$

pero $\mathbb{K}_{\phi_i m} = \mathbb{M}_{\phi_i m}^{-1}$ y como $\mathbf{v}_m = 0$ obtenemos

$$\mathbf{v}_{\phi_i} = -\mathbb{K}_{\phi_i m} \left(\frac{\phi_i}{\phi} \nabla \cdot (\phi_i \mathbb{T}_{\phi}) \right) \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 29})$$

y si sustituimos la velocidad celular (Ec. 29) en la ecuación de balance de masas para la población celular I) (Ec. 6), realizando los cálculos necesarios nos da como resultado

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial t} = \nabla \cdot \left(\phi_i \mathbb{K}_{\phi_i m} \left(\frac{\phi_i}{\phi} \nabla \cdot (\phi_i \mathbb{T}_{\phi}) \right) \right) + \Gamma_{\phi_i} \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 30})$$

por lo tanto

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial t} = \nabla^2 \cdot \left(-\frac{\phi_i^2}{\phi} \mathbb{K}_{\phi_i m}(\phi_i \mathbb{T}_{\phi}) \right) + \Gamma_{\phi_i} \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 31})$$

2.4.3. Tensor de estrés

Las ecuaciones de momento antes especificadas requieren ser acompañadas de leyes constitutivas que describan la respuesta de las células y la matriz extracelular al estrés. A diferencia de la materia inerte descrita por la mecánica de medios continuos, los materiales vivos continuamente cambian. En efecto, la matriz frecuentemente está siendo remodelada y las células bajo procesos de proliferación y muerte durante su evolución. Una de las preguntas básicas del modelado de tumores es entender si las células y la matriz en su conjunto se comportan como sólidos (posiblemente viscoelásticos), líquidos o cuerpos viscoelásticos. En varios modelos multifase se deduce que el tumor se comporta como un fluido viscoelástico pues esta deducción elude varias dificultades con el modelado por dos razones principales:

- 1) El estrés depende de la porción de volumen y de la rapidez de deformación.
- 2) Se puede usar una aproximación Eurliana.

Por supuesto los tejidos y el ensamble de células no son líquidos, sin embargo, en este modelo asumimos que el líquido extracelular está contenido dentro de una estructura sólida (ECM) así que el material en su totalidad se comportaría como un sólido visco-elástico. La ecuación constitutiva más fácil para el ensamble de células [20] asumiendo que se comportan como flúidos visco-elásticos es

$$\mathbf{T}_\phi = -\Sigma(\psi)\mathbb{I} \quad (\text{Ec. 32})$$

donde $\Sigma(\psi) : [0, 1]$ es una función no lineal que depende de la porción de volumen total cuyo valor positivo de esa función indica compresión. Si consideramos que la población celular así como la matriz extracelular están sometidas por igual y de manera directa al estrés entonces podemos definir esta función en términos de esas componentes, luego entonces

$$\psi = \phi_n + \phi_t + m = 1 - l \quad (\text{Ec. 33})$$

lo cual mide indirectamente la cantidad de espacio disponible localmente y da razón del estrés ejercido sobre la materia celular. Una forma sencilla de caracterizar el estrés es que se desvanezca por debajo de un valor umbral ψ_0 al que se denomina *porción de volumen libre de estrés* el cual puede ser incluido dentro de la función $\Sigma(\psi)$ como sugiere [22], de forma que

$$\Sigma(\psi) = E(1 - \psi_0) \left(\frac{\psi - \psi_0}{1 - \psi} \right) \quad (\text{Ec. 34})$$

donde E es el valor de la derivada en $\psi = \psi_0$, una forma de Módulo de Young para moderar la compresión, y, como usualmente $\psi \approx \psi_0$ entonces

$$\Sigma(\psi) = E(\psi - \psi_0) \left(\frac{\psi - \psi_0}{1 - \psi} \right) \quad (\text{Ec. 35})$$

2.5. Remodelación de ECM

Como parte del estudio de otros efectos del desarrollo tumoral, en este modelo se tomará en cuenta la remodelación de la ECM. En efecto, una variedad de células estromales están involucradas en la renovación de la matriz a través de la producción de nuevos componentes de la matriz. Esta red fibrosa está hecha de muchas macromoléculas incluyendo fibronectina, laminina, colágeno, entre otros que permiten mantener el estroma joven y activo. En condiciones “estacionarias” el proceso de remodelación es lento y cuando existe alguna situación reparación de la matriz, por ejemplo, una herida, este proceso es aproximadamente dos veces más rápido de lo normal el cual puede variar dependiendo del tejido reparado. Se sabe que este proceso de remodelación es afectado fuertemente por el estrés. Además, el porcentaje de matriz contiene cambios considerables entre el tejido normal y tumoral, por ejemplo, es bien sabido que en los

tumores de seno, el estroma es más denso y fibroso por lo que una técnica de detección temprana es palpando el seno para encontrar posibles regiones rígidas relacionadas a nódulos mamarios.

Las células normales necesitan estar correctamente *ancladas* a la ECM para sobrevivir y duplicarse. Por otro lado, la formación e invasión de un tumor metastásico requiere que las células tumorales se desacoplen de la matriz para invadir el tejido circundante e intravasarse a través de la sangre o el sistema linfático y posteriormente extravasarse en algún otro sitio secundario, así que esto requiere una habilidad de las células para sobrevivir sin necesidad de estar acopladas a la matriz [39].

Con el fin de poder modelar la re-estructuración de la matriz extracelular se tiene que considerar la producción continua de *Enzimas que Degradan la Matriz* (MDEs) producidas por células normales y tumorales y que son dependientes del estrés. La cantidad de ECM presente en el tejido es fundamental en el entorno circundante para determinar el estrés en las células.

Por lo tanto, de acuerdo a [23] el proceso de degradación y remodelación del tejido por células normales y tumorales puede ser caracterizado por las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned} 1) \quad \frac{\partial m_n}{\partial t} &= \mu_n \Sigma(\psi) \phi_n - \nu e m_n \\ 2) \quad \frac{\partial m_t}{\partial t} &= \mu_t \Sigma(\psi) \phi_t - \nu e m_t \end{aligned} \tag{Ec. 36}$$

y si, $m = m_n + m_t$ entonces las expresiones anteriores se pueden resumir en una sola ecuación como

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \mu_n \Sigma(\psi) \phi_n + \mu_t \Sigma(\psi) \phi_t - \nu e m \tag{Ec. 37}$$

aquí μ_n y μ_t son la rapidez de producción de ECM por células normales y tumorales que dependen del estrés. $\nu > 0$ es el coeficiente de degradación y e la concentración de MDEs, respectivamente.

2.5.1. Enzimas que degradan la matriz (MDEs)

Las enzimas que degradan la matriz están consideradas como macromoléculas que se difunden por los tejidos a través del líquido extracelular, son producidas y activadas por las células además de estar sujetas a decaimiento, entonces, la ecuación que gobierna la dinámica de las enzimas está dada por

$$\frac{\partial e}{\partial t} = \kappa \nabla^2 e + \mathbf{P}(n, t, \Sigma) - \frac{e}{\tau} \tag{Ec. 38}$$

donde $\mathbf{P}(n, t, \Sigma(\psi)) = \pi_n \Sigma(\psi) \phi_n + \pi_t \Sigma(\psi) \phi_t$. De aquí tenemos que

- La función \mathbf{P} describe el término producción de enzimas por células normales y tumorales dependientes del estrés.

2.6 Factores de crecimiento y muerte celular

- $\frac{e}{\tau}$ representa el decaimiento de las enzimas y τ es el tiempo de vida promedio de las enzimas.
- π_n y π_t son la tasas de producción de MDEs por células normales y tumorales.
- κ es el coeficiente de difusión de las enzimas e .

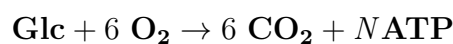
2.6. Factores de crecimiento y muerte celular

2.6.1. Metabolismo tumoral: Producción de energía

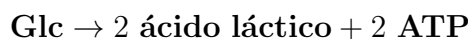
Un tejido biológico es esencialmente un sistema abierto. Este depende de la continua entrada de nutrientes al tejido para propósitos de construcción de tejido como de funciones vitales de las células, entre otros. Mantener incluso las funciones mínimas de las células requiere energía proporcionada por los nutrientes. Dado que una de las características de los tumores es la continua duplicación celular, debemos considerar la energía requerida por las células como función de los nutrientes disponibles. Existen diversas formas de suministrar energía a las células como lo son las fuentes de aminoácidos o lípidos, sin embargo, en aras de la simplicidad asumiremos en este modelo que la mayor parte de energía es suministrada a las células en forma de glucosa.

La ganancia neta de energía de la glucosa puede variar en condiciones locales específicas. Por ejemplo, la oxidación completa produciría hasta 2840 kJ por mol de glucosa pero requiere 6 moléculas de oxígeno por molécula de glucosa. Esto es aproximadamente equivalente a 30-32 moléculas de ATP por molécula de glucosa [50]. Cuando hay falta de oxígeno, solo la primera parte de la vía catabólica es factible. La glucólisis produce solo dos moléculas de ATP por molécula de glucosa, pero no requiere oxígeno. El piruvato producido durante la glucólisis se transforma en ácido láctico en este caso (Figura 2.4).

La oxidación completa podría expresarse como



donde N es el número de moléculas de ATP producidas durante la oxidación completa de la glucosa. En el caso de la oxidación parcial (anaeróbica) de la glucosa se expresa como



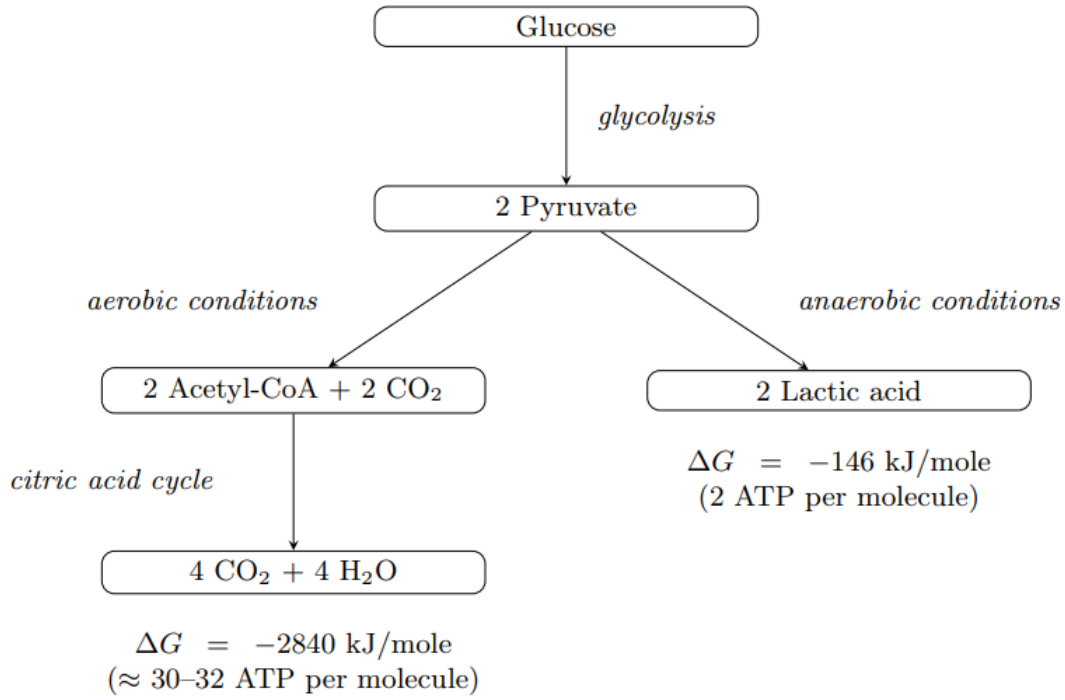


Figura 2.4: Vías catabólicas de la glucosa. La vía anaeróbica consume menos energía y acidifica el microambiente, sin embargo, muchos tumores adoptan este tipo de metabolismo. [21]

Si bien la vía anaeróbica es menos eficiente en energía (el rendimiento es de aproximadamente el 5% en el caso de oxidación completa), demostró una ventaja evolutiva para los tumores, ya que tienden a desarrollarse y dependen en gran medida de la capacidad para metabolizar la glucólisis [6]. En este modelo suponemos que solo ocurre la oxidación completa, y el tumor aún no es capaz de alterar el catabolismo de la glucosa. Esto prácticamente significa que la tasa de producción de ATP (molécula transportadora de energía) es proporcional a la tasa de consumo de oxígeno:

$$N \frac{d[\text{ATP}]}{dt} = -6 \frac{d[\text{O}_2]}{dt}$$

Esta observación permite considerar en el modelo solo la concentración de oxígeno porque determina efectivamente la cantidad de energía disponible para las células.

2.6.2. Términos de proliferación, muerte y consumo de oxígeno

Como ya se ha mencionado previamente, la excesiva proliferación celular es una característica clave del crecimiento de tumores. La proliferación y muerte celular bajo ciertas condiciones no-uniformes de la distribución de nutrientes representa un rol crucial en la formación de una estructura estacionaria tumoral. Por lo tanto, es esencial reflejar la interdependencia de los procesos de crecimiento/muerte celular y de la cantidad de oxígeno o nutrientes disponibles.

Considerando las ideas presentadas en [21] tenemos que el término de crecimiento celular se puede definir como sigue:

2.6 Factores de crecimiento y muerte celular

Sea E_p la tasa de producción y E_c la tasa de consumo de ATP, entonces

$$\begin{aligned} E_p &= \epsilon \phi \mathbf{g}(c) \\ E_c &= -\phi \hat{\theta} \end{aligned} \quad (\text{Ec. 39})$$

donde ϵ es la tasa de reacción integral de la oxidación de glucosa, $\mathbf{g}(c)$ define la efectividad del proceso de oxidación como función de la concentración de oxígeno c y $\hat{\theta}$ es la tasa total de consumo de ATP. Luego, entonces, el término de crecimiento celular se puede definir como

$$\Gamma^+ = E_p + E_c = \frac{\ln 2}{E_{prom}} \phi (\epsilon \mathbf{g}(c) - \hat{\theta}) \quad (\text{Ec. 40})$$

aquí E_{prom} es el *costo promedio* de consumo de ATP del ciclo celular completo. Esto nos permite entonces definir el término de muerte celular como a continuación se escribe

$$\Gamma^- = -\frac{\ln 2}{\hat{\theta}_{\tau_m}} (\hat{\theta} - \epsilon \mathbf{g}(c)) \quad (\text{Ec. 41})$$

donde τ_m es el tiempo de vida medio de células muriendo. Finalmente obtenemos el término neto de crecimiento/muerte dependiente de la concentración de oxígeno para el volumen celular, ϕ :

$$\Gamma(c) = \Gamma^+ + \Gamma^- = [\gamma(\mathbf{g}(c) - \theta) - \delta(\theta - \mathbf{g}(c))] \phi \quad (\text{Ec. 42})$$

aquí $\theta = \frac{\hat{\theta}}{\epsilon}$, es el costo de mantenimiento mínimo de vida por célula $\gamma = \frac{\ln 2}{E_{prom}}$, es la tasa de crecimiento celular y $\delta = \epsilon \frac{\ln 2}{\hat{\theta}_{\tau_m}}$, es la rapidez de muerte celular.

Generalizando la ecuación [43] para las dos poblaciones consideradas en este modelo tenemos que

$$\Gamma(c)_i = \Gamma^+ + \Gamma^- = [\gamma_i(\mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_i(\theta - \mathbf{g}(c))] \phi_i, \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 43})$$

Concerniente a la función $\mathbf{g}(c)$ para este modelo, en términos generales, establece un “*switch*” que detiene la mitosis celular cuando los niveles de oxígeno locales son mínimos. Suponiendo que $\mathbf{g}(c)$ sea una función monótona y c la concentración de oxígeno, existe un $c_0 > 0$, tal que, la proliferación celular se detiene sí $c \leq c_0$ de forma que podemos definir la función \mathbf{g} como sigue:

$$\mathbf{g}(c) = \begin{cases} 1 & \text{si } c > c_0 \\ 0 & \text{si } c \leq c_0 \end{cases}$$

donde c_0 es la concentración mínima de oxígeno por debajo de la cual el entorno local de las células se convierte en “hipóxico” y entonces la mitosis celular se detiene.

2.6.3. Inhibición de crecimiento

Anteriormente describimos los términos de crecimiento que proveen un enlace directo entre el consumo de oxígeno y la proliferación, sin embargo, si hay una fuente constante de oxígeno estos términos no imponen ningún límite en el crecimiento celular y tenemos que recordar que

no debemos exceder la condición de restricción (Ec. 1) impuesta al principio de este capítulo. Por lo tanto, los términos de crecimiento que describen la Ec. 43 se puede usar en el modelo sólo si va acompañado de un límite para restringir el crecimiento del volumen celular. Podemos modificar entonces la Ec. 43 agregando una función de *inhibición* que dependa, por ejemplo, del estrés ejercido por las células cuando sus porciones de volumen superan un cierto umbral.

En consecuencia podemos re-definir la Ec. 43 introduciendo una función, $\mathbf{f}(\psi)$, que depende del estrés, de tal forma que

$$\Gamma_{\phi_i}(\psi, c) = [\gamma_i(\mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_i(\theta - \mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c))]\phi_i, \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 44})$$

Existen varios posibles candidatos para definir la función $\mathbf{f}(\psi)$ en términos del estrés. En [21] se propone usar la forma $\mathbf{f}(\psi) = \mathbf{H}(\psi - \psi_i)$ para imponer tal límite de crecimiento y la razón de ello es que es bien conocido que la tasa de proliferación celular decrece o se detiene la mitosis cuando las células entran en contacto mutuamente, es decir, cuando las células “sienten” un exceso de estrés a su alrededor o que no hay un nivel sostenible de compresión ($\psi > \psi_i$), esto es un proceso conocido como *inhibición de crecimiento* y que es activado a través de la *mecano-transducción*. En otras palabras, existe un valor límite ψ_n aproximadamente igual al valor libre de estrés ψ_0 para células normales y significativamente más grande para células tumorales ($\psi_t > \psi_n$).

Podemos entonces definir la función $\mathbf{H}_\sigma(\psi - \psi_i)$ como un tipo de *función escalón de Heaviside modificada* con la propiedad de ser continua, constantemente igual a 1 para $\psi < \psi_i$, y, 0, para $\psi > \psi_i + \sigma$ ó equivalentemente $\psi - \psi_i > \sigma$. En concreto

$$\mathbf{H}_\sigma(s) = \begin{cases} 1 & \text{si } s \leq 0 \\ 0 & \text{si } s > \sigma \end{cases}$$

donde $s = \psi - \psi_i$ con $\psi = \phi_n + \phi_t + m$ y $\sigma > 0$ es un parámetro que controla la transición del mecanismo de encendido/apagado entre $\mathbf{H}_\sigma(s) = 1$ y $\mathbf{H}_\sigma(s) = 0$.

2.6.4. Advección y difusión de oxígeno

La difusión de nutrientes, factores de crecimiento y quimiotácticos, entre otros, es muy relevante para el crecimiento de tumores los cuales están disueltos en la componente líquida de la mezcla. El proceso de difusión/advección se encarga de esparcirlos por la mezcla a través del líquido extracelular y estos son absorbidos o incluso producidos por las células con distintos fines que van desde el uso para el crecimiento como para la comunicación.

En la sección previa describimos de forma breve y general cómo se da el proceso de metabolismo de un tumor además de asumir que prevalece la oxidación completa de glucosa y que, por lo tanto, la variable de interés para este modelo es la cantidad de oxígeno. Siguiendo a [20] y [21] definimos entonces la ecuación para la concentración como sigue:

Sea c la concentración de oxígeno, entonces

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c - \beta_i \phi_i \mathbf{g}(c) \mathbf{f}(\psi) - \lambda_c c, \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 45})$$

2.6 Factores de crecimiento y muerte celular

donde $\beta_i = \frac{6\epsilon}{N}$ y $\lambda_c > 0$ son las tasas de consumo y decaimiento del oxígeno, respectivamente. En la ecuación anterior no aparece un término fuente puesto que el fin de esta primera parte de este capítulo se pretende modelar la etapa temprana del crecimiento de un tumor en su fase avascular y analizar cómo depende específicamente del oxígeno.

Parte II
Tumor Vascular

En la primera parte de este capítulo establecimos las ecuaciones que gobiernan la dinámica de los componentes considerados en el modelo multifase, destacando además la importancia del oxígeno para el crecimiento del tumor en una situación de recursos limitados. Además, con el fin de modelar la evolución de un tumor avascular, asumimos que las células tumorales no desarrollan la habilidad para adaptar su metabolismo por medio de la ruta anaeróbica. En esta segunda parte de esta tesis se establecerán las condiciones que dan pauta al desarrollo de un tumor vascularizado siendo necesaria la introducción de un conjunto adicional de ecuaciones relacionadas al proceso de angiogénesis tumoral que promueve el crecimiento de nuevas fuentes de nutrientes constantes. Por último, y con el fin de destacar la importancia del modelado de aplicaciones terapéuticas antitumorales tomaremos en cuenta el efecto del uso de drogas citotóxicas sobre el crecimiento tumoral introduciendo los términos necesarios en el sistema final de ecuaciones de este modelo. La parte II de esta tesis se apoya parcialmente en el trabajo **A Spatial Model of Tumor-Host Interaction: Application of Chemotherapy** by *Peter Hinow and Philip Gerlee*. [29]

2.7. Introducción

Cuando no se aplica ningún tratamiento quimioterapéutico, el modelo reproduce la dinámica típica del crecimiento de un tumor temprano. Los tumores inicialmente avasculares alcanzan un tamaño limitado del orden de milímetros y bajo ciertas circunstancias puede iniciarse el proceso de *angiogénesis* mediante la liberación y activación del factor de angiogénico tumoral (**TAF**) secretado por células tumorales hipóxicas en el núcleo del tumor. El factor angiogénico estimula a las células endoteliales a migrar hacia el tumor y establece un suministro de nutrientes suficiente para el crecimiento y la posible invasión sostenida a otros tejidos sanos. Esto permite crecer en volumen al tumor y da paso a vascularizarse de manera que puede llegar a crecer descontroladamente sino existe nada que le impida hacerlo. Si por el contrario, se aplica algún tipo de terapia anti-tumoral y asumiendo que no haya resistencia al tratamiento se puede lograr reducir el tamaño y proliferación celular tumoral. La quimioterapia se refiere técnicamente al uso de medicamentos que se dirigen selectivamente a la causa de una enfermedad, pero ahora es casi sinónimo el uso de medicamentos para tratar el cáncer. Los mecanismos de estos fármacos son muy diversos pero generalmente se dirigen a la proliferación celular, por ejemplo, dañando el ADN o alterando los husos mitóticos, que son esenciales para una división celular exitosa. Los medicamentos quimioterapéuticos se pueden dividir en tres clases: Los medicamentos de clase I afectan a las células en reposo y en proliferación; los medicamentos de clase II son específicos en alguna fase del ciclo celular; y finalmente los medicamentos de clase III solo matan las células que proliferan. En este trabajo modelaremos el uso de algún fármaco que afecte directamente el crecimiento celular mediante la muerte celular. [29]

Con el fin de simplificar el número de ecuaciones y parámetros para esta parte del modelo asumiremos algunas hipótesis de forma que podamos obtener un modelo adaptable al marco general del sistema:

- Supondremos que el factor angiogénico se activará y producirá como respuesta a un *nivel mínimo de oxígeno* c_0 en el entorno tumoral y será proporcional al volumen celular tumoral y dejará de producirse cuando la concentración de oxígeno en el ambiente tumoral alcance un *nivel máximo de concentración* c_{max} .
- Las células endoteliales inicialmente se encuentran en un estado de “quiescencia celular” y empezarán a proliferar cuando el factor angiogénico se empiece a producir con una concentración proporcional a la concentración del factor angiogénico.
- Las células responden a la compresión de otras células por lo que el crecimiento tumoral estará limitado a un cierto umbral independientemente de la cantidad de oxígeno que reciba para crecer.
- Asumiremos que la quimioterapia consiste en la infusión de drogas citotóxicas y que idealmente sólo afecta a las células tumorales.
- Supondremos que el tratamiento quimioterapéutico se realiza a través de infusión sanguínea por medio de los torrentes sanguíneos por lo que se puede *programar* las infusiones en un tiempo arbitrario.

2.8. Angiogénesis

Los tumores cancerosos tienen la capacidad de reclutar nuevos vasos sanguíneos a través de un proceso llamado angiogénesis. La angiogénesis es el crecimiento de nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos pre-existentes. El proceso de crecimiento generalmente se desencadena por células cuyas necesidades de oxígeno o nutrientes no son satisfechas por la vasculatura actual y puede ocurrir tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Al estimular el crecimiento vascular, los tumores se conectan al sistema circulatorio, reciben nutrientes y abren una forma de colonizar órganos distantes además la angiogénesis desempeña un papel fundamental en el desarrollo tumoral porque es un paso necesario para que un tumor sólido crezca más allá de cierto tamaño y se vuelva maligno.

Las células tumorales proliferan de forma anormalmente rápida y consumen el oxígeno y los nutrientes liberados por los vasos sanguíneos preexistentes. Como consecuencia, generan regiones hipóxicas dentro del tumor. Las células tumorales hipóxicas pueden liberar factores angiogénicos tumorales (TAF), como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCFb), que desequilibran el equilibrio entre las sustancias pro y anti-angiogénicas. Las células endoteliales pueden detectar este cambio a través de sus receptores de superficie. Esto activa la respuesta angiogénica, un proceso complejo que incluye: selección de células endoteliales; degradación de la membrana basal; iniciación de brotes; migración de células endoteliales hacia la región hipóxica; proliferación del tallo capilar para alargar el vaso. La angiogénesis alcanza su máximo con la formación de una nueva red vascular. La red recientemente desarrollada proporciona a las células cancerosas con oxígeno y nutrientes virtualmente “ilimitados”, así como una forma de escapar del tumor primario y potencialmente hacer metástasis. Este proceso no solo afecta el suministro de sangre para satisfacer las demandas metabólicas de la creciente masa de células, sino que también representa la vía para administrar medicamentos contra el cáncer a todas las regiones de un tumor en cantidades efectivas. [29][42]

2.8.1. Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

El Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (**VEGF**) es una proteína que estimula la división y migración de las células endoteliales (ECs) para formar vasos sanguíneos que rodeen y eventualmente penetren la masa tumoral. El VEGF es secretado por las células hipoxicas que necesitan de oxígeno para poder seguir creciendo. De acuerdo a [29] la ecuación de reacción-difusión que describe la difusión de este agente químico en el microambiente tumoral, el cual denotaremos por v , es

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \nabla^2 v + \alpha_v \mathcal{P}(c) \phi_t - \beta_g w v \quad (\text{Ec. 46})$$

donde $D_v > 0$ es el coeficiente de difusión del factor angiogénico, el cual, es producido a una tasa α_v proporcional al volumen celular tumoral y consumido por las células endoteliales (w) a una tasa con coeficiente de acción de masa, $\beta_g > 0$. La función $\mathcal{P}(c)$ describe el mecanismo o “switch” de producción del factor angiogénico en función de los niveles de oxígeno. Esta función la definimos de la siguiente manera:

$$\mathcal{P}(c) = \begin{cases} 1 & \text{si } c < c_0 \\ 0 & \text{si } c \geq c_{max} \end{cases}$$

aquí c_{max} es la máxima concentración de oxígeno en el microambiente para el cual se deja de producir el factor angiogénico.

2.8.2. Células Endoteliales

Como ya se ha mencionado anteriormente, las células endoteliales (*ECs*) son células que recubren el interior de los vasos sanguíneos y capilares. Este tipo de células normalmente permanecen en un estado quiescente, es decir, mantienen sus funciones mínimas de supervivencia y no proliferan a menos que reciban un estímulo para multiplicarse. De acuerdo a [29] la ecuación que gobierna la dinámica de las células endoteliales es

$$\frac{\partial w}{\partial t} = D_w \nabla^2 w - w \chi_w \nabla^2 v + \alpha_w w v \quad (\text{Ec. 47})$$

aquí D_w es el coeficiente de difusión de las células endoteliales. Las ECs responden vía quimiotaxis a los gradientes del factor angiogénico v y requiere su presencia constante para la proliferación. α_w es la tasa de proliferación de células endoteliales proporcional a la concentración del factor angiogénico y χ_w es el coeficiente quimiotáctico.

Finalmente considerando las concentraciones VEGF y ECs podemos modificar la ecuación de oxígeno para agregar el término fuente, de manera que re-escribiendo la Ec. 45, tenemos

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c + \alpha_c c w - \beta_i \phi_i \mathbf{g}(c) \mathbf{f}(\psi) - \lambda_c c \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 48})$$

donde α_c es la tasa de producción de oxígeno proporcional a la concentración de células endoteliales y de la cantidad del factor angiogénico.

2.9. Quimioterapia

Introducimos ahora en este modelo los efectos de la quimioterapia en el crecimiento del tumor. La quimioterapia se refiere técnicamente al uso de medicamentos que se dirigen selectivamente a la causa de una enfermedad, pero ahora es casi sinónimo del uso de medicamentos para tratar el cáncer. Como tratamiento clínico consiste en la aplicación secuencial de drogas citotóxicas que idealmente solo afectan a las células tumorales. En ese sentido, el efecto de drogas citotóxicas puede ser de diversos tipos en los cuales se puede inhibir el crecimiento y división celular o las fuentes de crecimiento del cual depende la mitosis celular también algunas drogas pueden dañar el ADN celular. La efectividad del tratamiento depende de varios factores como: la velocidad a la que se metaboliza la droga, la tasa de decaimiento, la resistencia de las células a la droga, etc.

En este trabajo se incluirá el efecto de la droga sobre la proliferación celular y que afecta directamente el volumen de las células tumorales. Se incluye, entonces, una ecuación de reacción-difusión similar a la ecuación de oxígeno (Ec. 45). De acuerdo a [29] la ecuación que gobierna la difusión del fármaco y que es dada por n es

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n + \alpha_n (\tau_n) (1 - n) - \beta \phi_t n - \gamma_n n \quad (\text{Ec. 49})$$

La tasa de producción de la droga es α_n mientras que la tasa de consumo por la células tumorales es β . El coeficiente de difusión D_n lo suponemos igual a la constante de difusión del oxígeno. Finalmente el fármaco tiene una tasa de decaimiento γ_n . En lugar de buscar una fuente constante de medicamento, incluimos una programación de la droga al permitir que la tasa de producción $\alpha_n(\tau_n) > 0$ sea una función dependiente del tiempo.

La función $\alpha_n(\tau_n)$ queda establecida de la siguiente forma conforme a [29]:

$$\alpha_n(\tau_n) = 100 \sum_{k=0}^5 \exp(-4(\tau_n - (200 + 2k))^2)$$

donde k es un parámetro adimensional de la cantidad de fármaco necesario para matar células tumorales proliferando por unidad de volumen.

En la ecuación concerniente a los términos de crecimiento/muerte celular (Ec. 44) tenemos que agregar el término adicional que induce a la muerte celular debido a la infusión de la droga, esto en la población celular tumoral porque como recordaremos inicialmente asumimos que la droga solo afecta la proliferación de células tumorales. Por lo tanto, la Ec. 44 la podemos re-escribir como

$$\Gamma(\psi, c) = [\gamma_t \mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c) - \theta] - \delta_t(\theta - \mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c)) - \delta_a n] \phi_t \quad (\text{Ec. 50})$$

donde finalmente δ_a es la tasa de muerte celular proporcional a la cantidad de droga n .

2.10. Sistema final de Ecuaciones Diferenciales Parciales

En esta sección el sistema de ecuaciones que describen la dinámica de la evolución tumoral de acuerdo a sus fases de crecimiento para tener un mejor panorama general de los resultados que de ahí deriven.

2.10.1. Tumor avascular

La primera parte de esta tesis describe las ecuaciones de la mecánica del comportamiento de las componentes consideradas en una situación que depende principalmente del estrés ejercido por fuerzas internas y externas además de una “cantidad limitada” de oxígeno para crecer.

Consideremos entonces lo siguiente: Para la componente celular tenemos que tomar en cuenta los términos que describen el estrés a la que están sometidas así como términos de crecimiento/muerte celular, entonces, consideremos las ecuaciones 31, 32 y 44 de forma que realizando el álgebra necesaria obtenemos

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial t} = \frac{\phi_i^2}{\phi} \mathbf{K}_{\phi_i} \nabla^2(\phi_i \Sigma(\psi)) + [\gamma_i(\mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_i(\theta - \mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c))] \phi_i \quad i = n, t \quad (\text{Ec. 51})$$

2.10 Sistema final de Ecuaciones Diferenciales Parciales

Para la matriz extracelular tenemos que considerar la remodelación de la misma por las enzimas, por lo tanto, tenemos que considerar las ecuaciones 37 y 38:

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

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

y por último, para completar el primer sistema de ecuaciones para la fase avascular, se debe incluir la ecuación que gobierna la advección y difusión de oxígeno y que está dada por la ecuación 45

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c - \beta_i \phi_i \mathbf{g}(c) \mathbf{f}(\psi) - \lambda_c c \quad i = n, t$$

Englobando los resultados anteriores tenemos el siguiente sistema de ecuaciones acopladas:

$$\begin{array}{l}
 \text{Tumor avascular} \\
 \left\{ \begin{array}{l}
 \frac{\partial \phi_n}{\partial t} = \overbrace{\frac{\phi_n^2}{\phi} \mathbb{K}_{\phi_n} \nabla^2 (\phi_n \Sigma(\psi))}^{\text{respuesta a la compresión}} + \overbrace{[\gamma_n (\mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_n (\theta - \mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c))] \phi_n}_{\text{término de crecimiento-muerte}} \\
 \frac{\partial \phi_t}{\partial t} = \overbrace{\frac{\phi_t^2}{\phi} \mathbb{K}_{\phi_t} \nabla^2 (\phi_t \Sigma(\psi))}^{\text{respuesta a la compresión}} + \overbrace{[\gamma_t (\mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_t (\theta - \mathbf{f}(\psi) \mathbf{g}(c))] \phi_t}_{\text{término de crecimiento-muerte}} \\
 \frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{\mu_n \Sigma(\psi) \phi_n + \mu_t \Sigma(\psi) \phi_t}^{\text{producción ECM}} - \overbrace{\nu em}_{\text{degradación}} \\
 \frac{\partial e}{\partial t} = \overbrace{\kappa \nabla^2 e}_{\text{difusión enzimas}} + \overbrace{\pi_n \Sigma(\psi) \phi_n + \pi_t \Sigma(\psi) \phi_t}_{\text{producción enzimas}} - \overbrace{\frac{e}{\tau}}^{\text{decaimiento}} \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = \overbrace{D_c \nabla^2 c}_{\text{difusión oxígeno}} - \overbrace{(\beta_n \phi_n + \beta_t \phi_t) \mathbf{g}(c) \mathbf{f}(\psi)}^{\text{consumo de oxígeno}} - \overbrace{\lambda_c c}_{\text{decaimiento}}
 \end{array} \right.
 \end{array}$$

2.10.2. Tumor vascular

Respecto a la fase vascular, el conjunto de ecuaciones que describe la dinámica de este comportamiento son similares al sistema de ecuaciones de la fase avascular salvo por algunos términos y ecuaciones adicionales que hay que considerar. Para ello consideremos adicionalmente las ecuaciones 46, 47 y 48 para el sistema final de ecuaciones de la fase vascular del tumor.

El sistema de ecuaciones resultantes se escribe a continuación:

$$\left. \begin{aligned}
 & \frac{\partial \phi_n}{\partial t} = \overbrace{\frac{\phi_n^2}{\phi} \mathbb{K}_{\phi_n} \nabla^2(\phi_n \Sigma(\psi))}^{\text{respuesta a la compresión}} + \overbrace{[\gamma_n(\mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_n(\theta - \mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c))]}^{\text{término de crecimiento-muerte}} \phi_n \\
 & \frac{\partial \phi_t}{\partial t} = \overbrace{\frac{\phi_t^2}{\phi} \mathbb{K}_{\phi_t} \nabla^2(\phi_t \Sigma(\psi))}^{\text{respuesta a la compresión}} + \overbrace{[\gamma_t(\mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_t(\theta - \mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c))]}^{\text{término de crecimiento-muerte}} \phi_t \\
 & \frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{\mu_n \Sigma(\psi) \phi_n + \mu_t \Sigma(\psi) \phi_t}^{\text{producción ECM}} - \overbrace{\nu e m}^{\text{degradación}} \\
 & \frac{\partial e}{\partial t} = \overbrace{\kappa \nabla^2 e}^{\text{difusión enzimas}} + \overbrace{\pi_n \Sigma(\psi) \phi_n + \pi_t \Sigma(\psi) \phi_t}^{\text{producción enzimas}} - \overbrace{\frac{e}{\tau}}^{\text{decaimiento}} \\
 & \frac{\partial c}{\partial t} = \overbrace{D_c \nabla^2 c}^{\text{difusión oxígeno}} + \overbrace{\alpha_c c w}^{\text{fuente}} - \overbrace{(\beta_n \phi_n + \beta_t \phi_t) \mathbf{g}(c) \mathbf{f}(\psi)}^{\text{consumo de oxígeno}} - \overbrace{\lambda_c c}^{\text{decaimiento}} \\
 & \frac{\partial v}{\partial t} = \overbrace{D_v \nabla^2 v}^{\text{difusión VEGF}} + \overbrace{\alpha_v \mathcal{P}(c) \phi_t}^{\text{producción}} - \overbrace{\beta_v w v}^{\text{consumo}} \\
 & \frac{\partial w}{\partial t} = \overbrace{D_w \nabla^2 w - w \chi_w \nabla^2}^{\text{difusión ECs}} + \overbrace{\alpha_w w v}^{\text{producción}}
 \end{aligned} \right\} \text{Tumor vascular}$$

2.10.3. Aplicación de quimioterapia

Por último tenemos el sistema de ecuaciones que describe la aplicación de quimioterapia a un tumor vascular:

$$\text{Quimioterapia} \left\{ \begin{array}{l}
 \frac{\partial \phi_n}{\partial t} = \overbrace{\frac{\phi_n^2}{\phi} \mathbf{K}_{\phi_n} \nabla^2(\phi_n \Sigma(\psi))}^{\text{respuesta a la compresión}} + \overbrace{[\gamma_n(\mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_n(\theta - \mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c))]}^{\text{término de crecimiento-muerte}} \phi_n \\
 \frac{\partial \phi_t}{\partial t} = \overbrace{\frac{\phi_t^2}{\phi} \mathbf{K}_{\phi_t} \nabla^2(\phi_t \Sigma(\psi))}^{\text{respuesta a la compresión}} + \overbrace{[\gamma_t(\mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c) - \theta) - \delta_t(\theta - \mathbf{f}(\psi)\mathbf{g}(c)) - \delta_a n]}^{\text{término de crecimiento-muerte}} \phi_t \\
 \frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{\mu_n \Sigma(\psi) \phi_n + \mu_t \Sigma(\psi) \phi_t}^{\text{producción ECM}} - \overbrace{\nu e m}^{\text{degradación}} \\
 \frac{\partial e}{\partial t} = \overbrace{\kappa \nabla^2 e}^{\text{difusión enzimas}} + \overbrace{\pi_n \Sigma(\psi) \phi_n + \pi_t \Sigma(\psi) \phi_t}^{\text{producción enzimas}} - \overbrace{\frac{e}{\tau}}^{\text{decaimiento}} \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = \overbrace{D_c \nabla^2 c}^{\text{difusión oxígeno}} + \overbrace{\alpha_c c w}^{\text{fuente}} - \overbrace{(\beta_n \phi_n + \beta_t \phi_t) \mathbf{g}(c) \mathbf{f}(\psi)}^{\text{consumo de oxígeno}} - \overbrace{\lambda_c c}^{\text{decaimiento}} \\
 \frac{\partial v}{\partial t} = \overbrace{D_v \nabla^2 v}^{\text{difusión VEGF}} + \overbrace{\alpha_v \mathcal{P}(c) \phi_t}^{\text{producción}} - \overbrace{\beta_v w v}^{\text{consumo}} \\
 \frac{\partial w}{\partial t} = \overbrace{D_w \nabla^2 w - w \chi_w \nabla^2}^{\text{difusión ECs}} + \overbrace{\alpha_w w v}^{\text{producción}} \\
 \frac{\partial n}{\partial t} = \overbrace{D_n \nabla^2 n}^{\text{difusión droga}} + \overbrace{\alpha_n (\tau_n) (1 - n)}^{\text{fuente programada}} - \overbrace{\beta \phi_t n}^{\text{consumo}} - \overbrace{\gamma_n n}^{\text{decaimiento}}
 \end{array} \right.$$

3.1. El método de líneas

Las ecuaciones diferenciales pueden describir casi todos los sistemas que experimentan cambios. Ejemplos abundan en ciencias e ingeniería así como en economía, ciencias sociales, biología, negocios, cuidado de la salud, etc. Muchos matemáticos han estudiado la naturaleza de estas ecuaciones durante cientos de años y existen muchas técnicas de solución bien desarrolladas. A menudo, los sistemas descritos por ecuaciones diferenciales son tan complejos, o los sistemas que describen son tan grandes, que una solución puramente analítica para las ecuaciones no es tratable. Es en estos sistemas complejos donde las simulaciones por computadora y los métodos numéricos son útiles. Las técnicas para resolver ecuaciones diferenciales basadas en aproximaciones numéricas se desarrollaron antes de que existieran las computadoras programables. Durante la Segunda Guerra Mundial, era común encontrar habitaciones de personas (generalmente mujeres) trabajando en calculadoras mecánicas para resolver numéricamente sistemas de ecuaciones diferenciales para cálculos militares.

Como motor de solución para resolver el sistema de ecuaciones diferenciales obtenido en este trabajo se utilizó el lenguaje de programación **Wolfram Mathematica v.11.0.1** por su facilidad simbólica de implementar sistemas de ecuaciones matemáticas en pocas líneas de código. En **Wolfram Mathematica v.11.0.1** se hizo uso de la función **NDSolve** que incorpora el programa para resolver numéricamente ecuaciones diferenciales algebraicas, ordinarias o parciales. La función **NDSolve** usa por *default* el **método de numérico de líneas** para calcular las soluciones mediante una técnica que permite discretizar las ecuaciones diferenciales en todas las dimensiones excepto en una mientras se usa una solución analítica en la dirección restante. **NDSolve** debe tener condiciones iniciales y de frontera apropiadas para poder encontrar las soluciones al sistema.

Cuando **NDSolve** calcula la solución para una PDE, el resultado es una función de interpolación bidimensional. Esta función utiliza estimaciones de error espacial en la condición inicial para determinar cuál debe ser el espaciado de la cuadrícula. El error en la variable temporal es tratado por el integrador adaptable de ODE. Los métodos actualmente implementados para la discretización espacial en *Mathematica* son “**TensorProductGrid**” y “**FiniteElement**”. Ambos métodos tienen su propio conjunto de opciones que se pueden usar para controlar los detalles del proceso de discretización. [43]

Como lo indica [44], el método de líneas tiene las siguientes propiedades que justifican su uso:

- a) Eficiencia computacional: el carácter semianalítico de la formulación conduce a un algoritmo simple y compacto que produce resultados precisos con menos esfuerzo computacional que otras técnicas.
- b) Estabilidad numérica: separando por discretización al espacio y el tiempo, es fácil establecer la estabilidad y la convergencia para una amplia gama de problemas.
- c) Reducción del esfuerzo de programación: mediante el uso de los solucionadores de ecuaciones diferenciales, bien documentados y confiables, el esfuerzo de programación puede reducirse sustancialmente.
- d) Tiempo computacional reducido: dado que solo se necesita una pequeña cantidad de líneas de discretización en el cálculo, no hay necesidad de resolver un gran sistema de ecuaciones; por lo tanto, el tiempo de cálculo es pequeño.

3.1.1. Aproximaciones de la derivada espacial

3.1.2. Diferencias finitas

La esencia del concepto de diferencias finitas se materializa en la definición estándar del derivada

$$f'(x_i) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(h + x_i) - f(x_i)}{h}$$

donde en lugar de pasar al límite cuando se acerca a cero, se usa el espaciado finito al siguiente punto adyacente, para que pueda obtener una aproximación

$$f'(x_i)_{approx.} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x_{i+1}) - f(x_i)}{h}$$

La fórmula de la diferencia también se puede derivar de la fórmula de Taylor,

$$f(x_{i+1}) = f(x_i) + hf'(x_i) + \frac{h^2}{2} f''(x_i) + O(h^3)$$

$$f(x_{i-1}) = f(x_i) - hf'(x_i) + \frac{h^2}{2} f''(x_i) + O(h^3)$$

Si las fórmulas de Taylor mostradas se expanden un orden más allá y se suman, se puede obtener una fórmula centrada para la segunda derivada puesto que los Laplacianos están espesados en derivadas de segundo orden

$$f''(x_i) = \frac{f(x_{i+1}) - 2f(x_i) + f(x_{i-1}))}{h^2}$$

donde

$$h = \Delta x = \frac{a}{N + 1}$$

corresponde al espaciado de discretización y N es el número de *franjas* en el que el espacio es dividido por líneas (por eso el nombre de *método de líneas*) paralelas al eje y como se muestra en la Fig. 3.1.

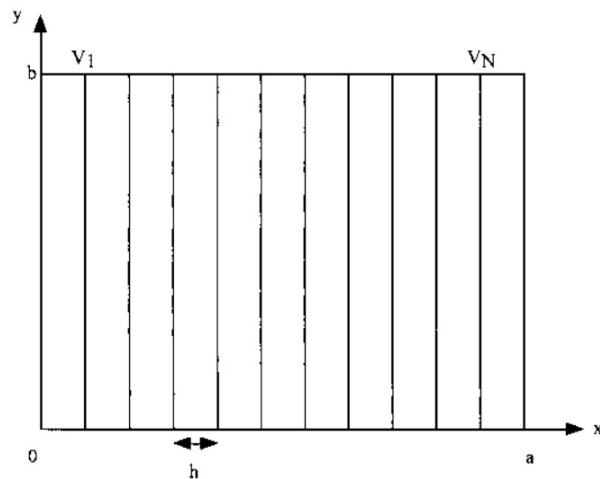


Figura 3.1: Las soluciones a ecuaciones diferenciales se realiza entre líneas por *interpolación*. [44]

3.1.3. Condiciones de frontera periódicas

A menudo, con PDEs, es posible determinar una buena forma numérica para aplicar las condiciones de contorno para una ecuación y condición de frontera particulares. Sin embargo, el problema de encontrar un algoritmo general es mucho más difícil y algo complicado por el efecto que las condiciones de frontera pueden tener sobre la rigidez y la estabilidad general.

Para este trabajo se ha optado por usar condiciones de frontera periódicas pues son particularmente simples de tratar: la interpolación periódica se usa para las diferencias finitas. Dado que las aproximaciones pseudoespecíficas son precisas con rejillas uniformes, las soluciones a menudo se pueden encontrar de manera bastante eficiente. Como se están resolviendo varias funciones entonces todas y cada una de ellas debe tener asociada una condición de frontera. [44]

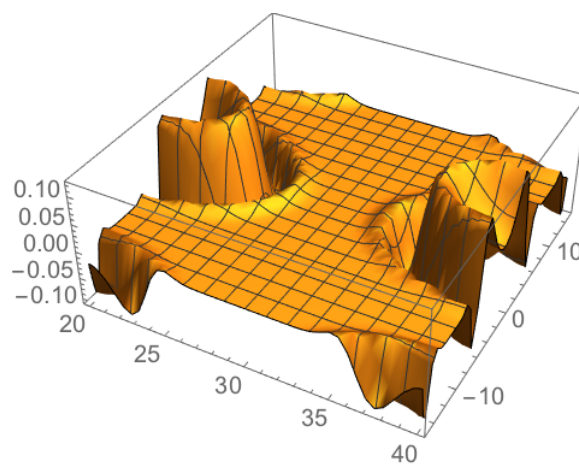


Figura 3.2: Ejemplo la solución general de la ecuación Sin-Gordon bidimensional con condiciones de frontera periódicas. [43]

3.1.4. Variables y parámetros del sistema de ecuaciones

Para simplificar el análisis y las simulaciones del modelo, no dimensionamos el modelo utilizando algunas escalas características sugeridas en [20],[21],[22],[23],[29] y [39]. Lo anterior debido a que no se cuenta con una base de datos experimentales que incluyan todos los parámetros debidamente relacionados considerados en esta tesis, algunos valores se han estimado de manera aproximada de acuerdo a los resultados de otros modelos similares tratados en este trabajo.

Respecto a las condiciones iniciales:

Parámetro	Valor	Significado
ϕ_n	0.45	volumen de células sanas
ϕ_t	0.005	volumen de células tumorales
m	0.2	volumen de ECM
e	0.3	concentracion de enzimas
c	0.9	concentración de oxígeno
v	0.001	concentración de VEGF
w	0.01	concentración de ECs
n	0	concentracion de droga

Tabla 3.1: Condiciones iniciales.

Las variables estimadas para todo modelo matemático son:

variable	valor	significado
ψ_n	0.7	nivel umbral de estrés
γ_n	0.746	tasa de proliferación celular
δ_n	0.1	tasa de muerte celular
μ_n	0.1	tasa de producción de ECM
π_n	6000000	tasa de producción de enzimas
β_n	0.8	tasa de consumo de oxígeno

Tabla 3.2: Variables de células sanas.

variable	valor	significado
ψ_t	0.85	nivel umbral de estrés
γ_t	0.97	tasa de proliferación celular
δ_t	0.03	tasa de muerte celular
δ_a	0.08	tasa de muerte celular inducida por droga
μ_t	0.05	tasa de producción de ECM
π_t	3000000	tasa de producción de enzimas
β_t	0.9	tasa de consumo de oxígeno

Tabla 3.3: Variables de células tumorales.

variable	valor	significado
K_t	0.3	coeficiente de motilidad celular normal
K_n	0.1	coeficiente de motilidad celular tumoral
κ	0.00000734	coeficiente de difusión de enzimas
D_c	0.58	difusión de oxígeno
D_v	0.02	difusión de VEGF
D_w	0.000058	difusión de ECs
D_n	0.58	difusión de droga

Tabla 3.4: Coeficientes de difusión.

variable	valor	significado
α_c	1	tasa de producción de oxígeno
λ_c	0.1	tasa de decaimiento de oxígeno
α_v	10	tasa de producción de VEGF
β_v	10	tasa de consumo de VEGF
α_n	0.69	tasa de producción de droga
β	0.02	tasa de consumo de droga
λ_n	0.1	tasa de decaimiento de droga
k	1	cantidad suministrada de droga
α_w	0.07	tasa de producción de ECs
ν	0.000016	coeficiente de degradación de ECM
τ	0.005	tiempo de vida medio de enzimas
ψ_0	0.75	volumen libre de estrés
σ	0.2	parámetro de transición de \mathbf{H}_σ
χ_w	0.000002	coeficiente quimiotáctico
θ	0.15	costo de mantenimiento celular
c_0	0.2	concentración mínima de oxígeno
c_{max}	1	concentración máxima de oxígeno

Tabla 3.5: Variables restantes del sistema.

En este capítulo mostramos los resultados de las simulaciones realizadas en **Wolfram Mathematica** las cuales se implementaron de acuerdo al sistema de ecuaciones resultantes enfocándose principalmente en las dos poblaciones celulares consideradas. Los resultados muestran la dinámica temporal de las poblaciones celulares así como la evolución espacial de las mismas. Se incluye además los resultados de la concentración de oxígeno y de la matriz extracelular.

4.1. Tumor avascular

4.1.1. Simulaciones temporales y espaciales

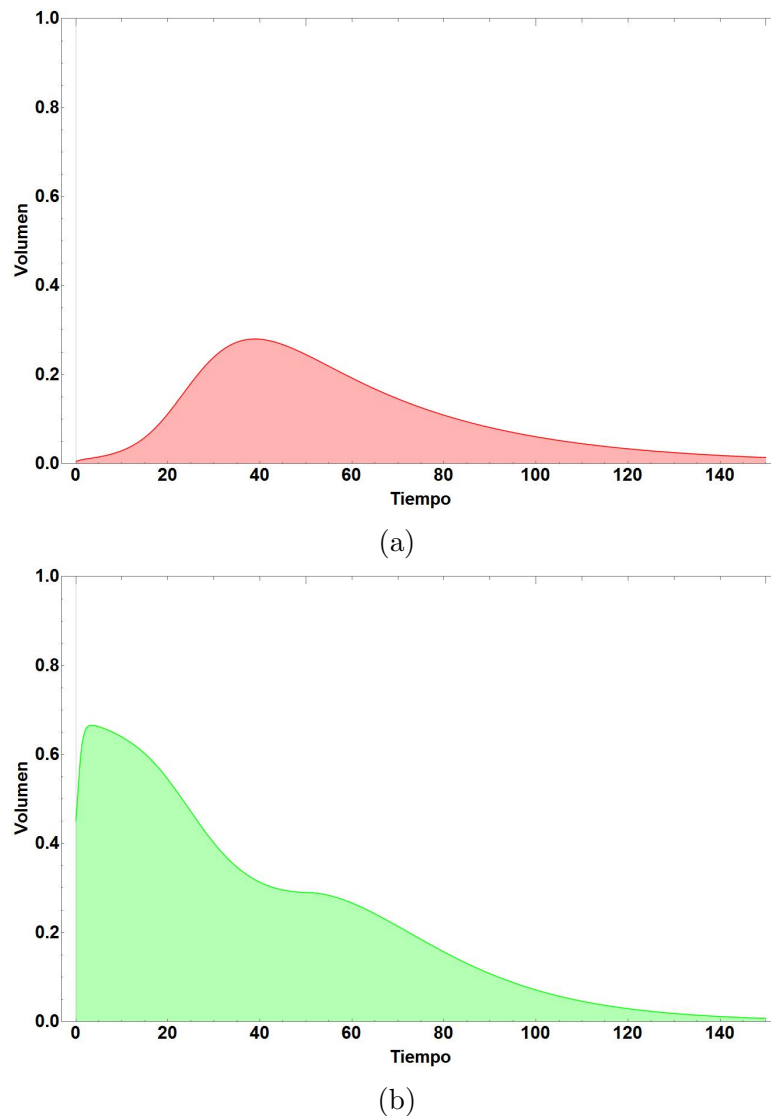


Figura 4.1: Porciones de volumen para células anormales (a) y células normales (b). Los principales parámetros usados en (a) $\phi_t = 0.005$, $\psi_t = 0.85$, $\gamma_t = 0.97$, $\delta_t = 0.03$ y en (b) $\phi_t = 0.005$, $\psi_t = 0.85$, $\gamma_t = 0.97$, $\delta_t = 0.03$.

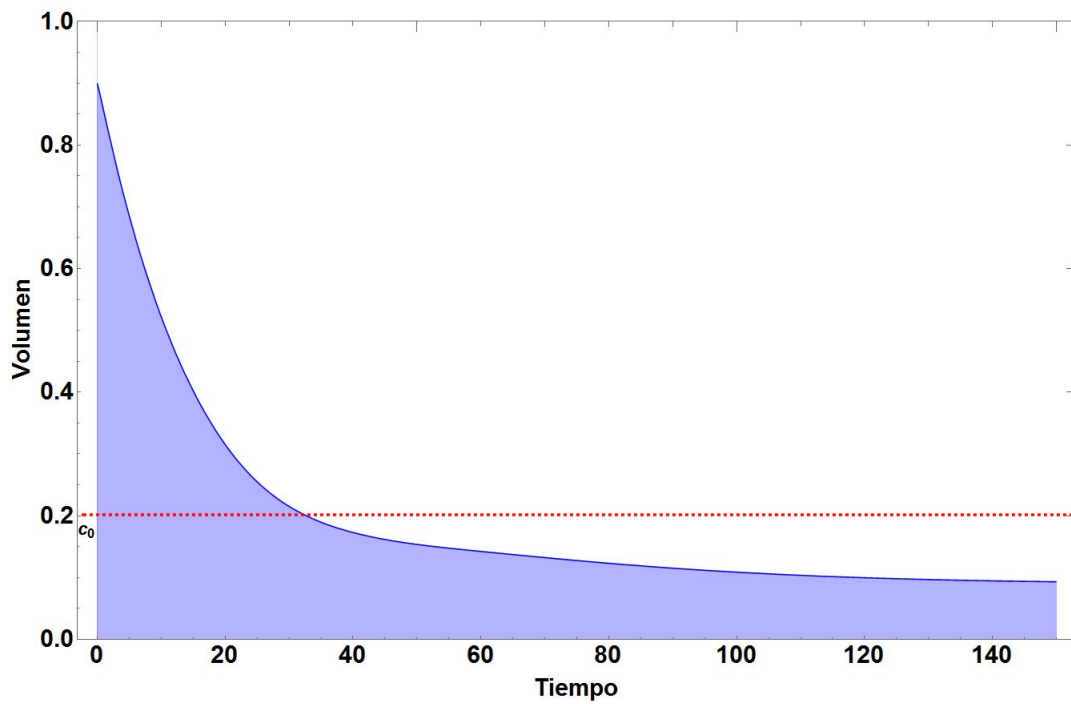


Figura 4.2: Concentración de oxígeno: el parámetro c_0 marca a través de la línea punteada roja la concentración mínima de oxígeno donde se detiene la replicación celular.

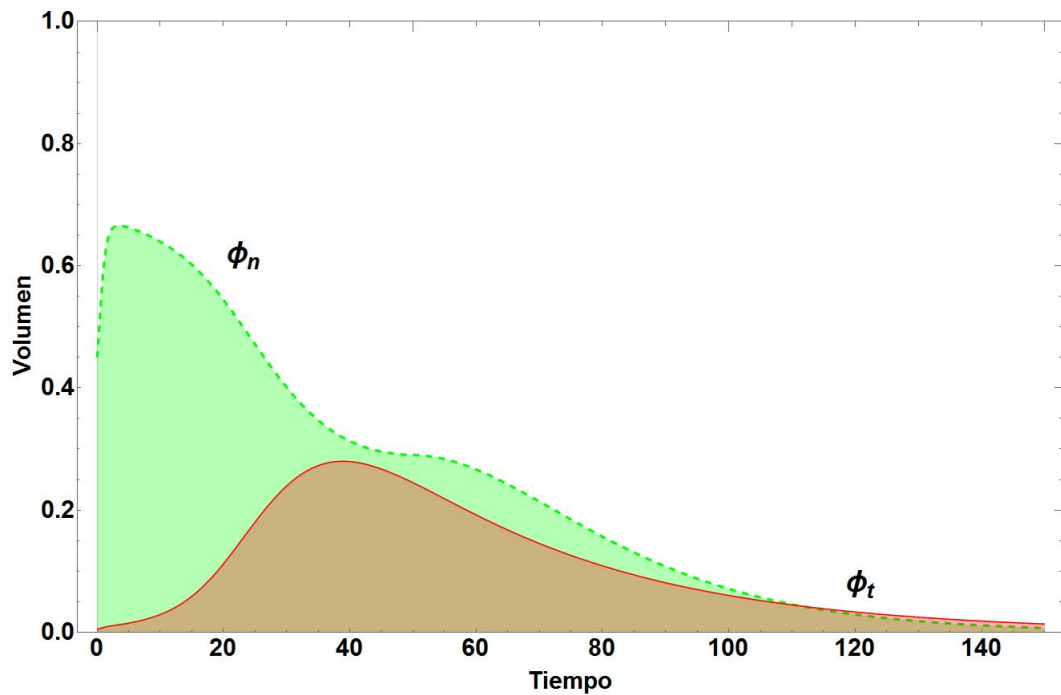


Figura 4.3: Reemplazo de células normales con células anormales. En color verde (línea punteada) el volumen celular normal se ve reducido en presencia del volumen celular tumoral en color rojo (línea continua) debido a la presión ejercida de una población sobre la otra. Posteriormente la falta de oxígeno induce a un decaimiento en el volumen de ambas poblaciones de células.

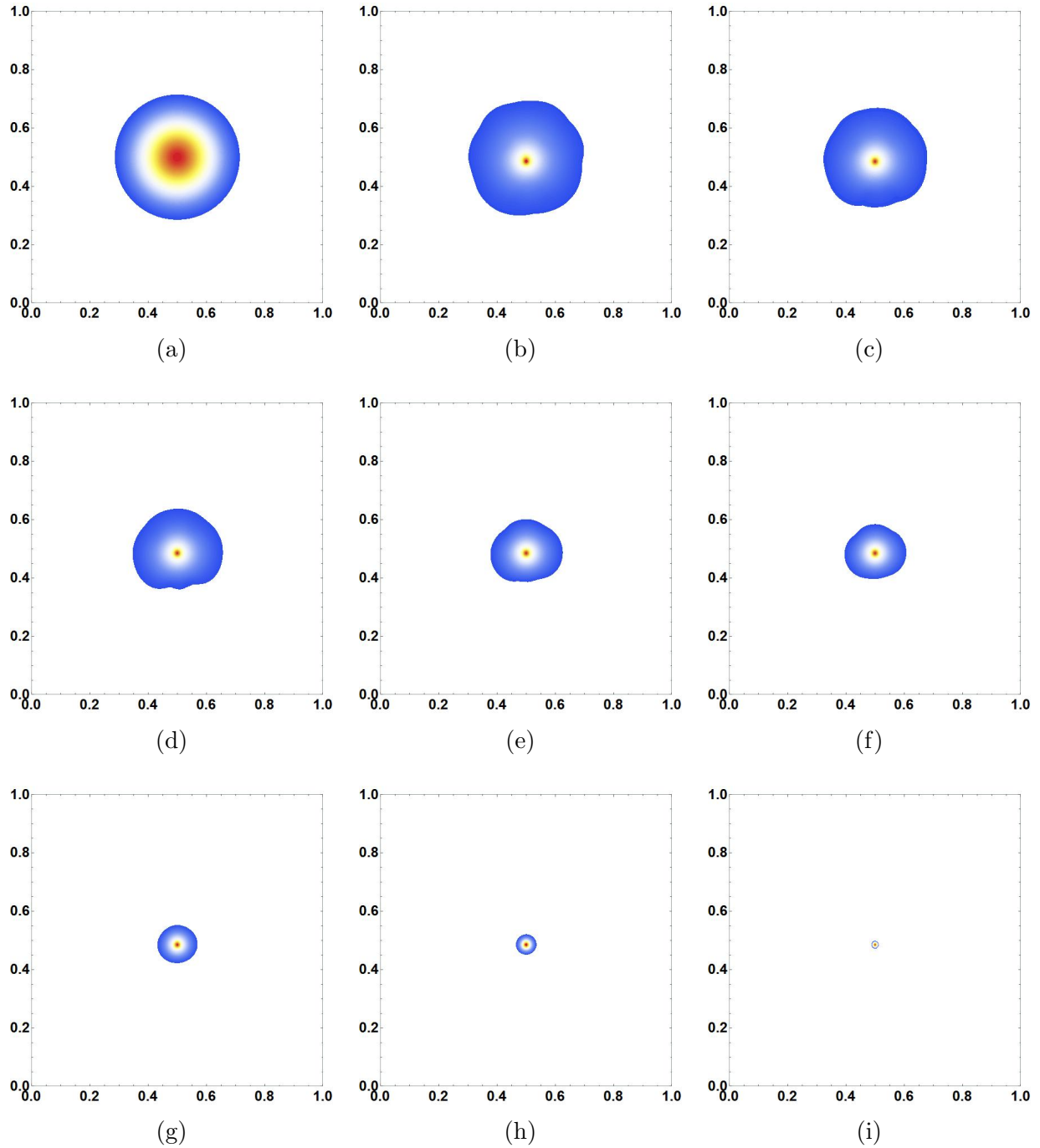


Figura 4.4: Evolución de la población celular normal en un espacio de dimensión $L = 1$ en un intervalo de tiempo de $t = 0$ a $t = 150$.

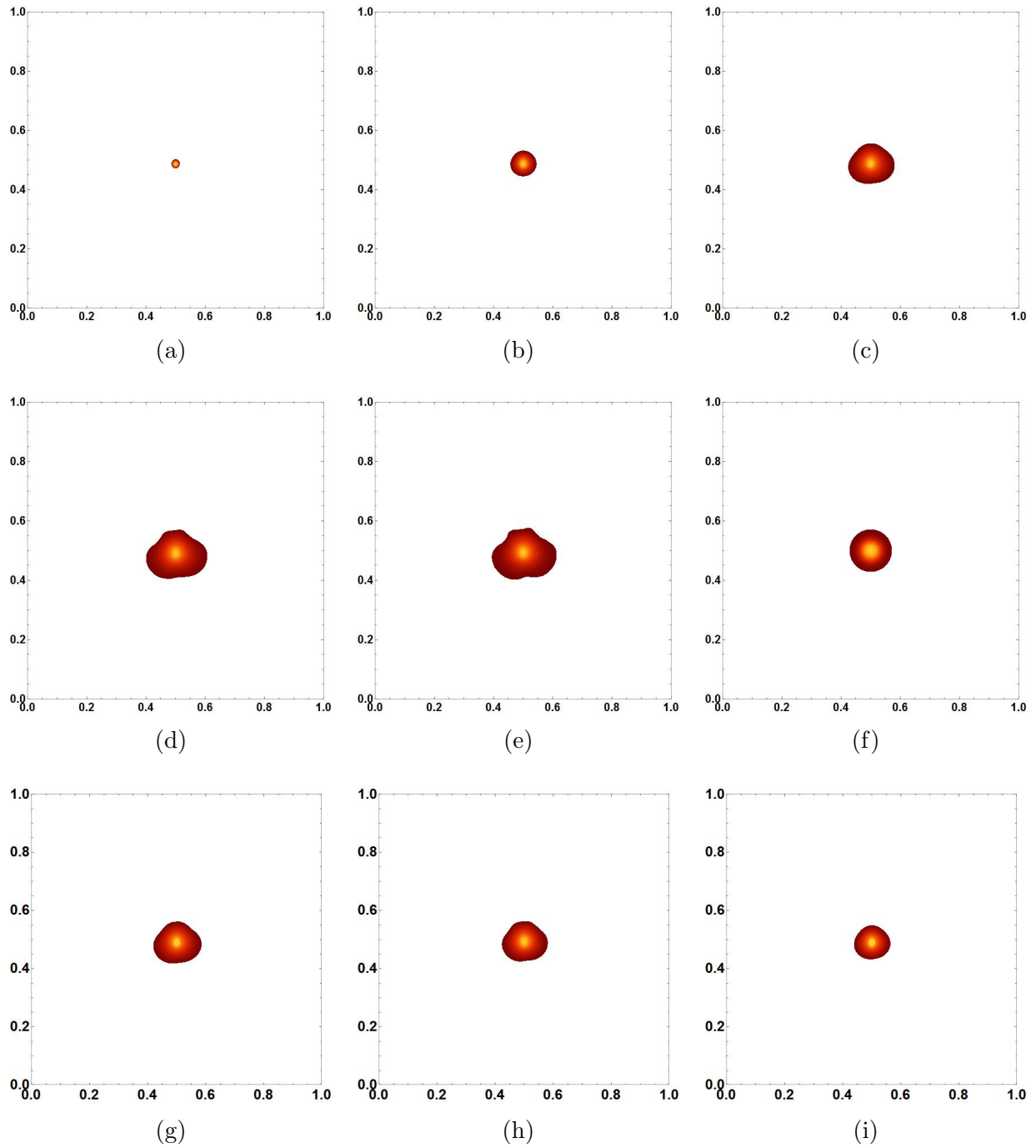
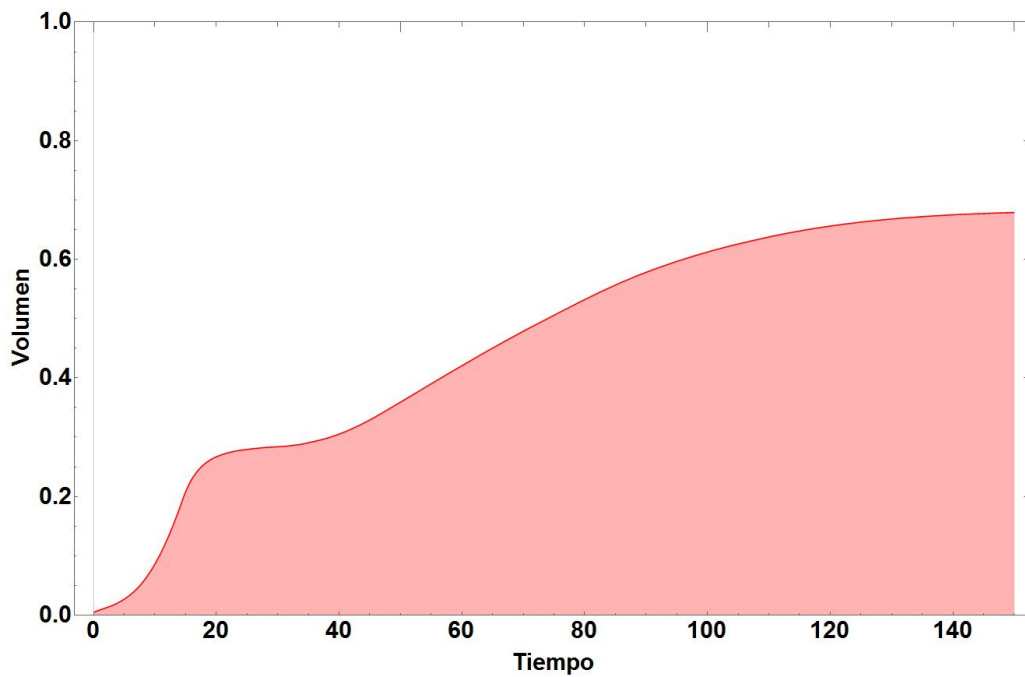


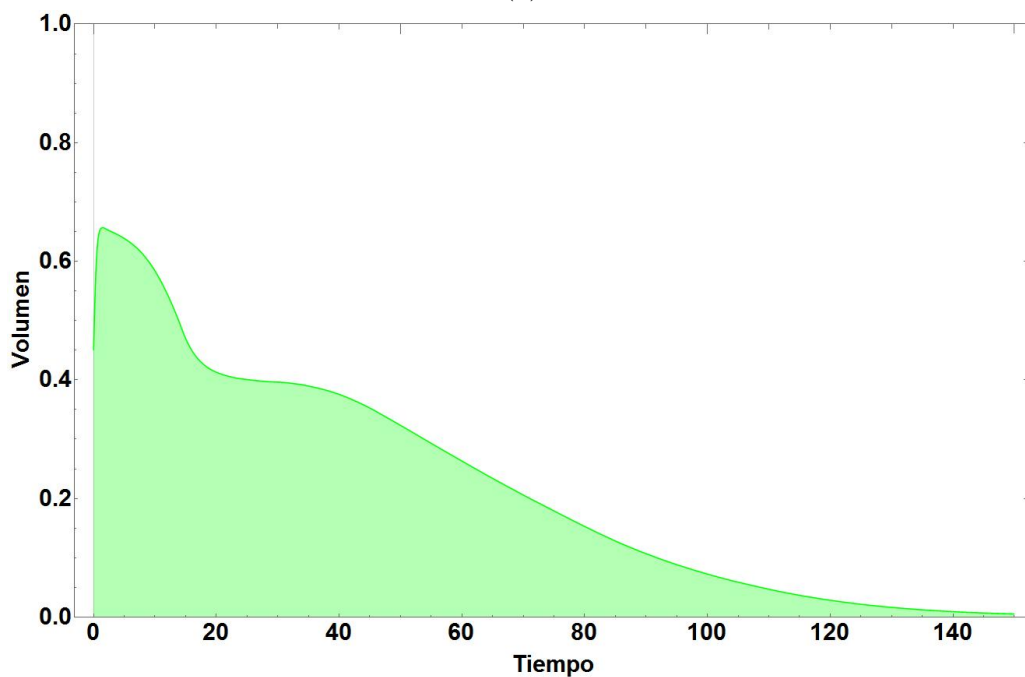
Figura 4.5: Evolución de la población celular anormal en un espacio de dimensión $L = 1$ en un intervalo de tiempo de $t = 0$ a $t = 150$.

4.2. Tumor vascular

4.2.1. Simulaciones espacio-temporales



(a)



(b)

Figura 4.6: En (a) Volumen celular anormal antes y después de la angiogénesis. Los parámetros utilizados para la simulación: $\phi_t = 0.005$, $\psi_t = 0.85$, $\gamma_t = 0.97$, $\delta_t = 0.03$. En (b) volumen celular normal antes y después de la angiogénesis. Los parámetros utilizados para la simulación: $\phi_n = 0.45$, $\psi_n = 0.7$, $\gamma_n = 0.746$, $\delta_n = 0.1$.

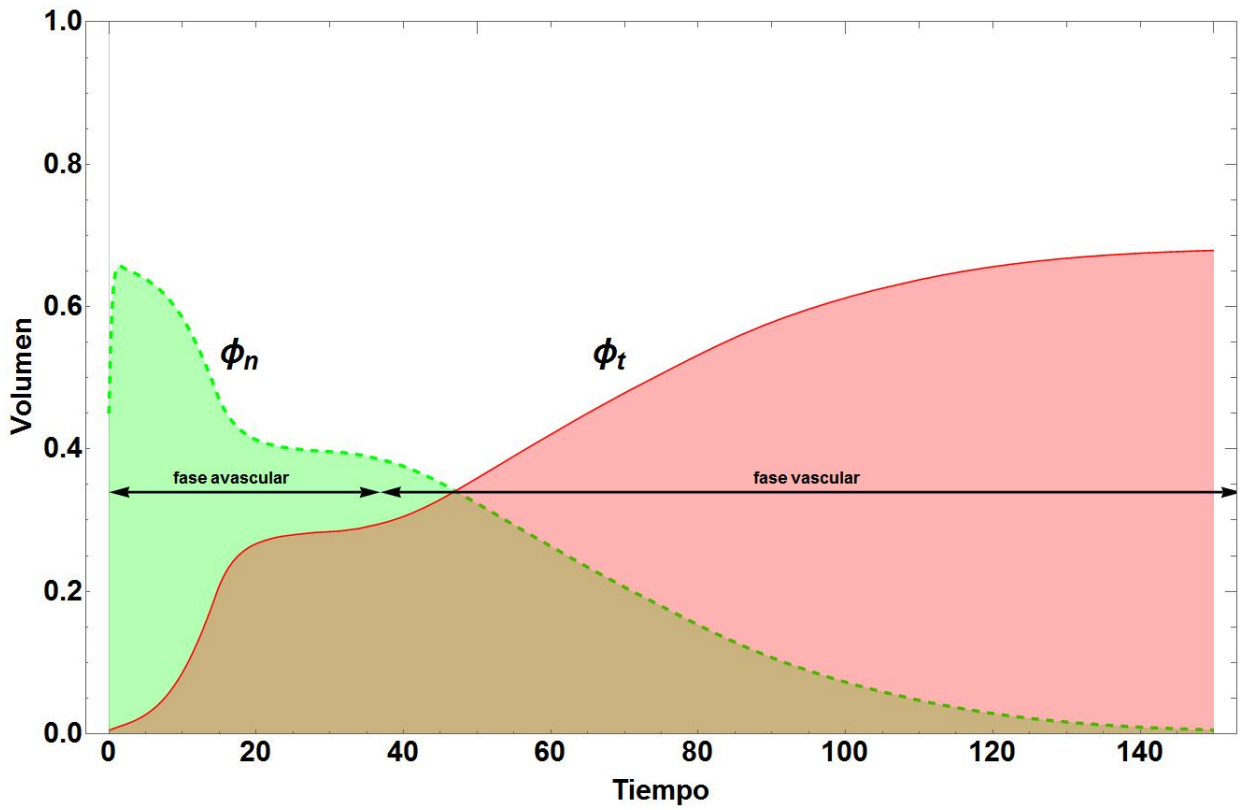


Figura 4.7: Comparativa del reemplazo de células normales (línea punteada) por células anormales (línea continua) en la transición de la fase avascular a vascular.

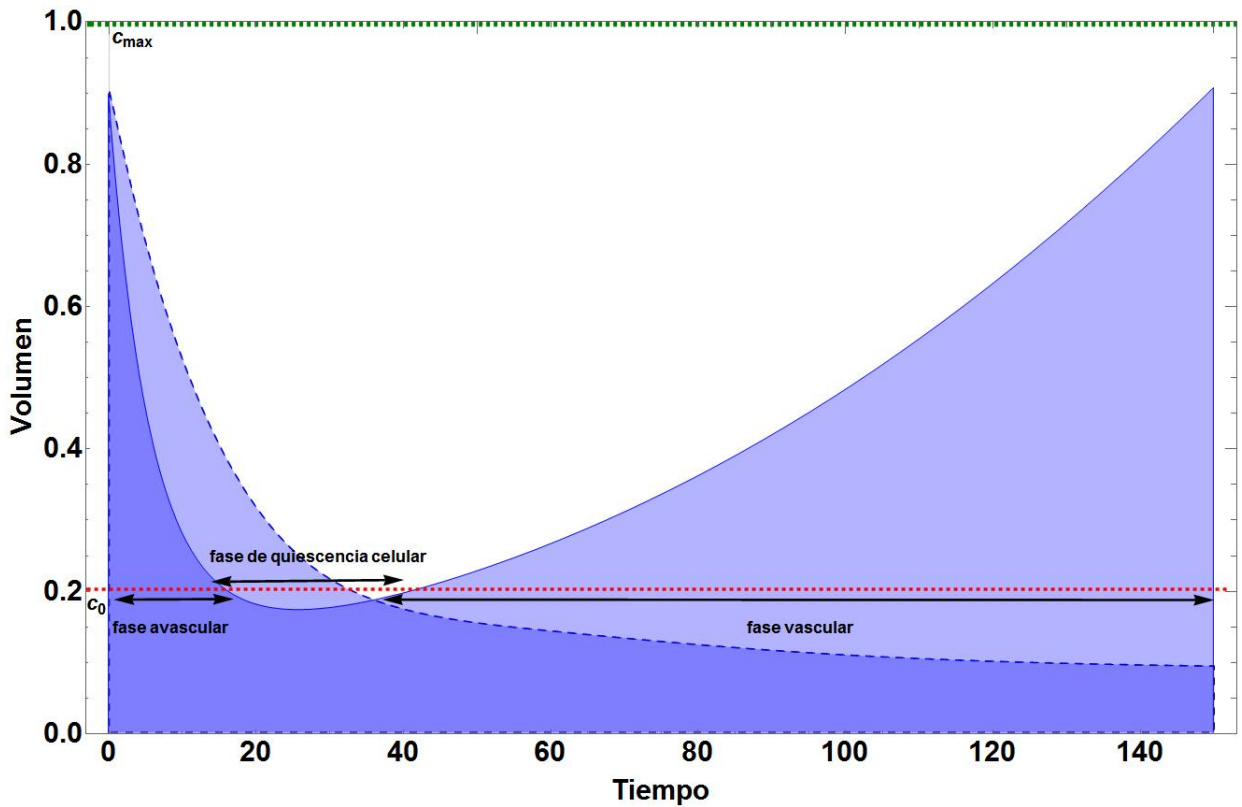


Figura 4.8: Concentración de oxígeno antes y después de la angiogénesis. La línea continua muestra el incremento en la cantidad de oxígeno a medida que las células endoteliales crean nuevos vasos para generar la nueva fuente de recursos.

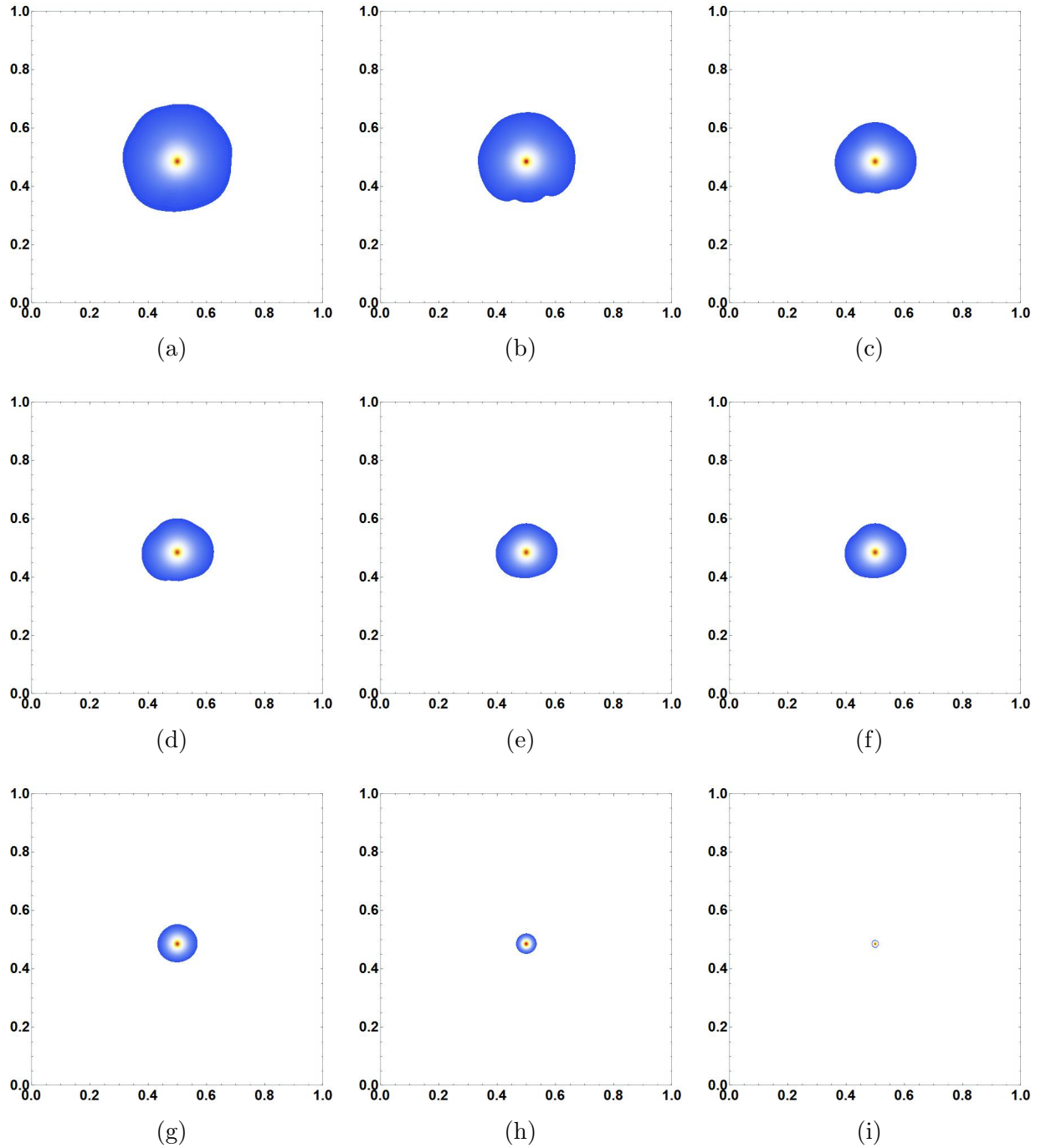


Figura 4.9: Evolución espacial de las células sanas antes y después de la angiogénesis.

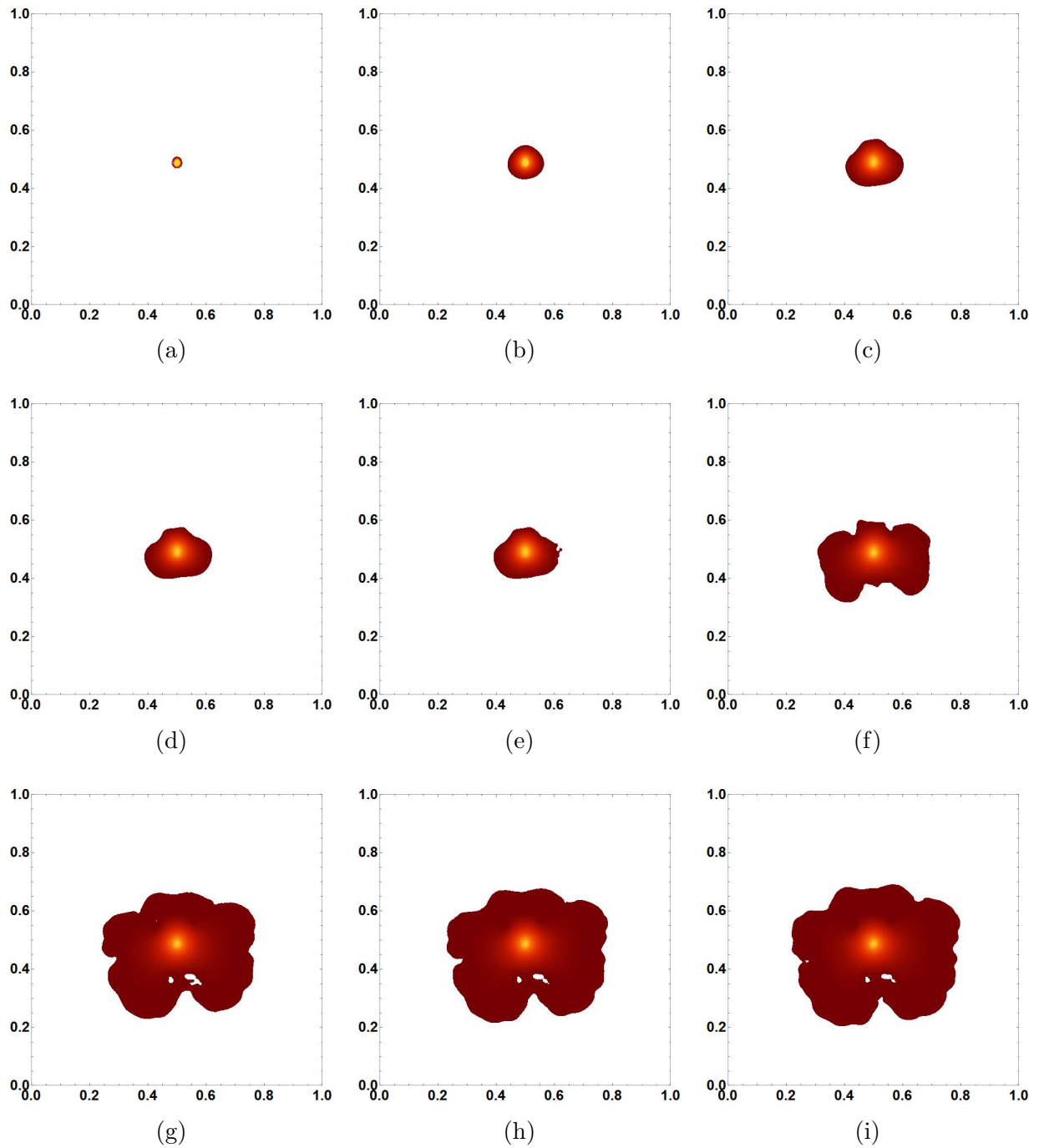


Figura 4.10: Evolución espacial de las células tumorales antes y después de la angiogénesis.

4.3. Aplicación de quimioterapia

4.3.1. Simulaciones temporales y espaciales

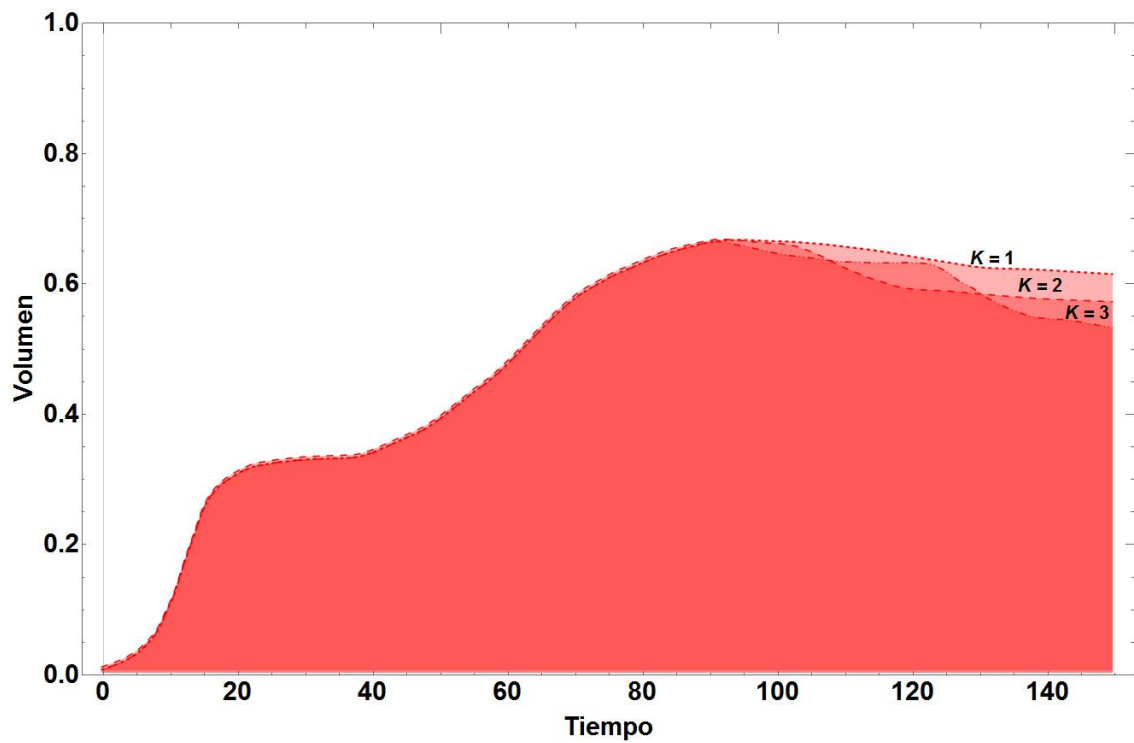


Figura 4.11: El volumen tumoral decrece al iniciar la aplicación quimioterapéutica para $\tau_n = 90$.

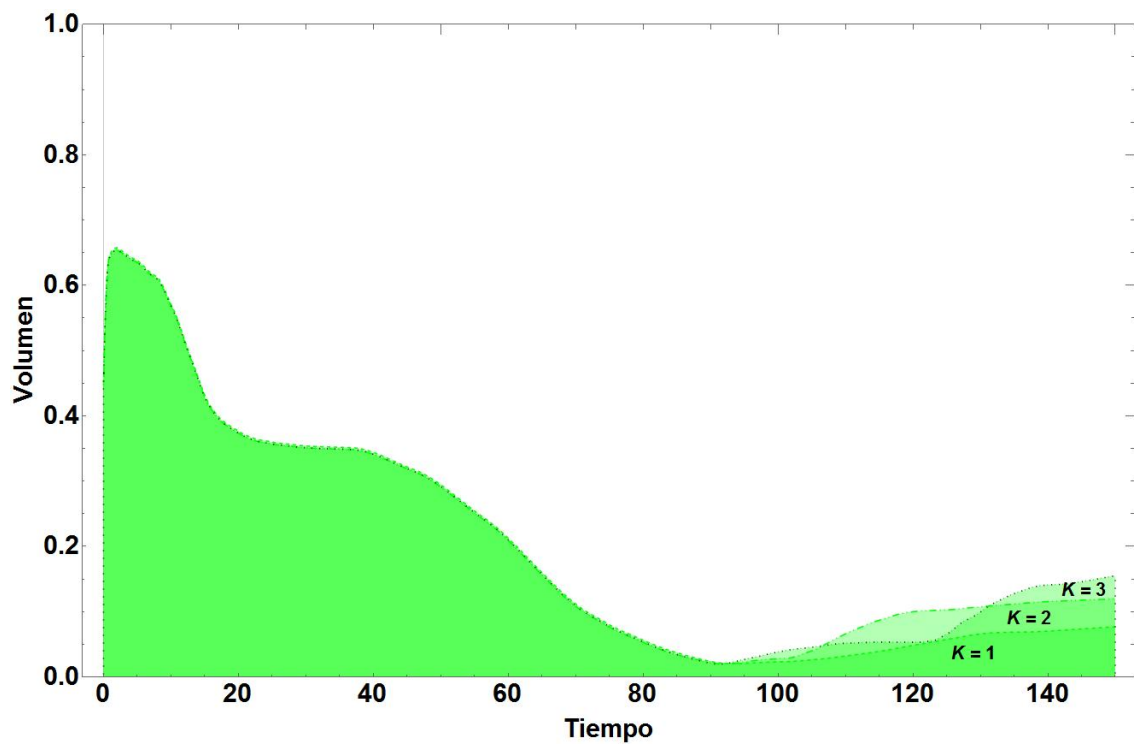


Figura 4.12: Volumen celular normal aumentando después de la aplicación de varias infusiones de droga que afectan al tumor.

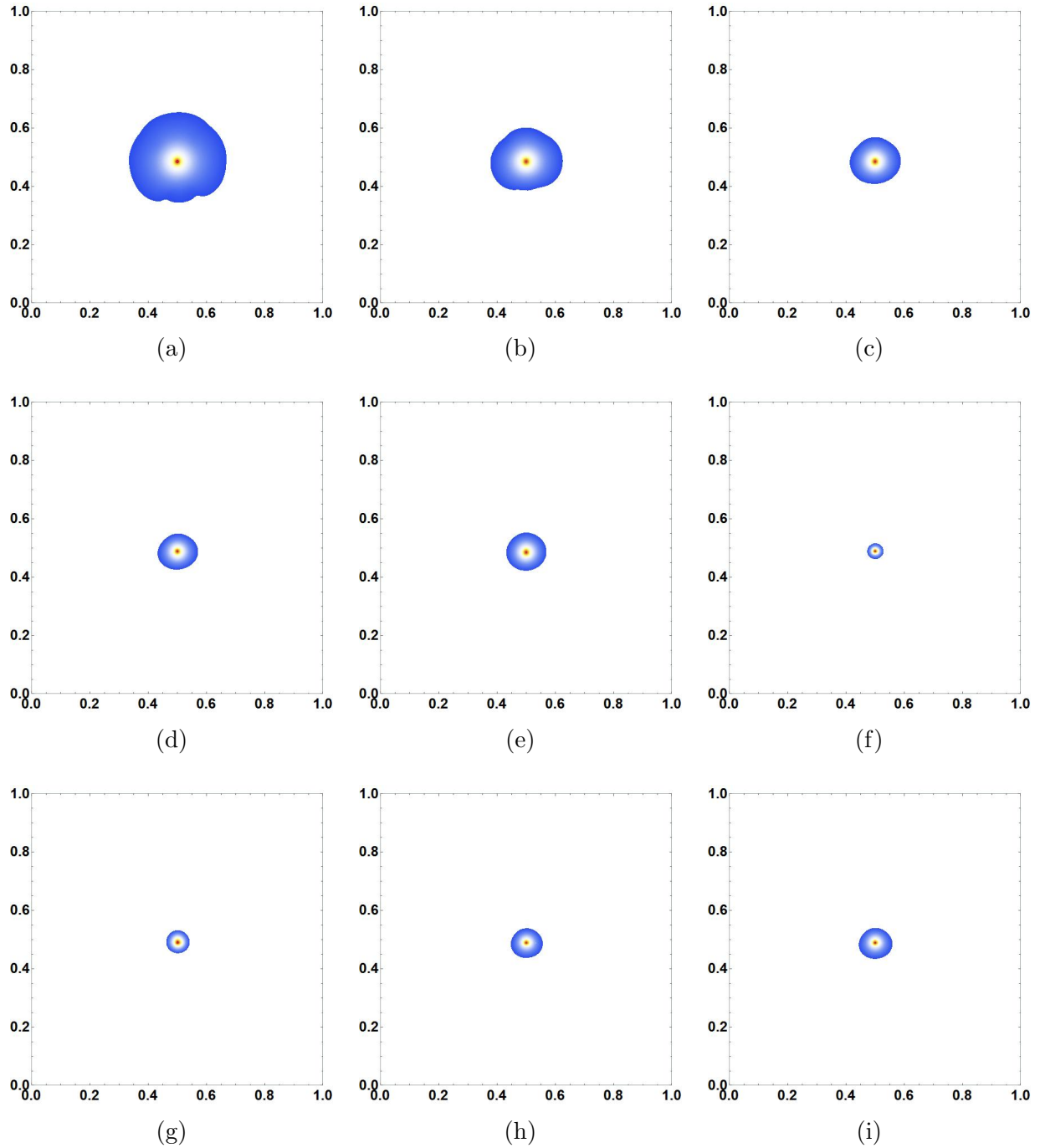


Figura 4.13: Porción de volumen de células sanas creciendo después de la aplicación terapéutica.

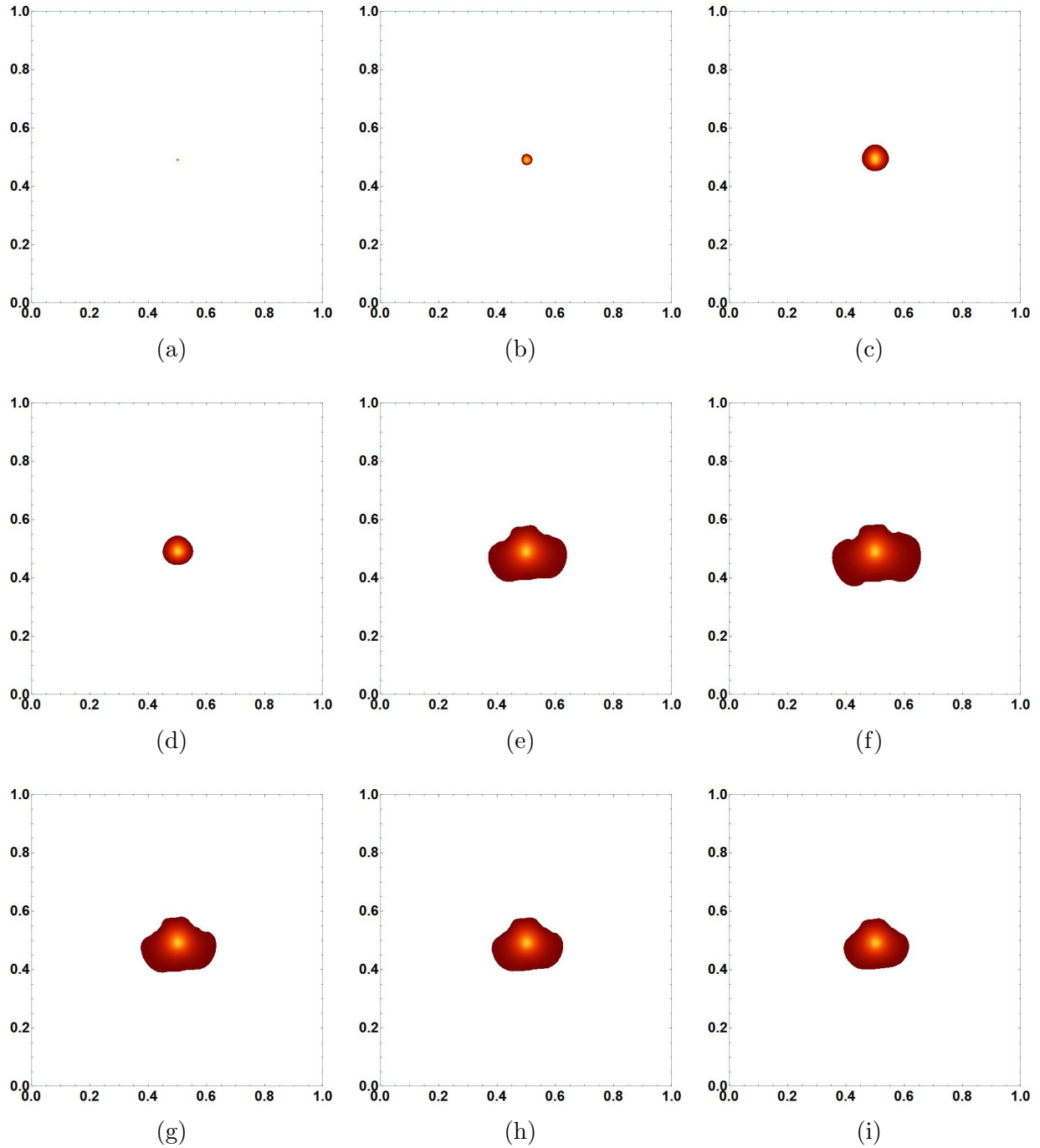


Figura 4.14: Después de la aplicación terapéutica sobre la población tumoral empieza a decrecer su volumen.

4.4. Generación anormal de tejido (ECM)

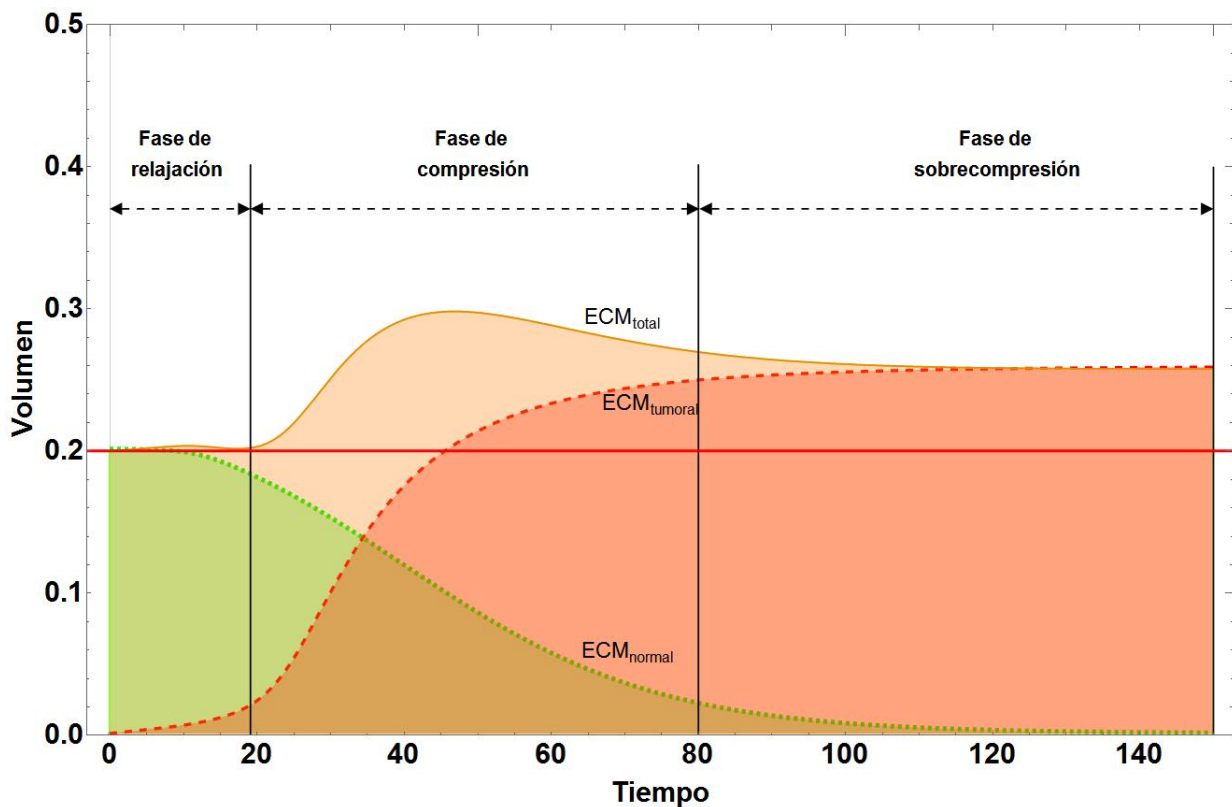


Figura 4.15: Evolución temporal del tejido fibrótico: La línea punteada (ECM normal) muestra la porción de volumen de la matriz generada por células normales mientras que la línea a guiones (ECM tumoral) muestra el tejido generado por células dañadas. Se puede notar que el tejido normal inicialmente tiene un valor inicial constantemente igual a $m_n = 0.2$ que posteriormente decae cuando el tejido invasivo generado por células tumorales empieza a crecer. Desde un punto de vista mecánico, el incremento en porcentaje de la ECM podría conducir a la formación de un tejido fibrótico más rígido.

En esta tesis presentamos la formulación de un modelo mesoscópico para describir la evolución de un tumor. Este modelado considera el crecimiento/muerte de dos poblaciones celulares (sanas y tumorales) y la remodelación del tejido fibrótico (ECM) por medio de las enzimas producidas por las células así como la difusión y consumo de oxígeno. En este modelo incluimos la dinámica de las células endoteliales las cuales son promovidas a crecer para construir nuevos vasos (fuentes) en beneficio del crecimiento tumoral. Esto nos permitió manejar un modelo general formado por ecuaciones diferenciales parciales acopladas para simular la dinámica de dos etapas distintas: En primera lugar, la evolución de las poblaciones celulares sometidas al estrés debido a la compresión que ejerce una población sobre otra y en un ambiente limitado en oxígeno (fase avascular). En segundo lugar, el escenario en el cual se promueve el crecimiento de células endoteliales para generar una fuente constante y continua de oxígeno cuando el ambiente celular entra en un estado hipóxico, esto, a través, de la producción del factor angiogénico tumoral. Este último escenario al cual denominamos *fase vascular* nos permitió introducir una ecuación adicional para modelar el uso de fármacos anti-tumorales para la reducción de la masa tumoral. Este modelo no sólo nos permite ver dos fases del crecimiento celular sino también de la competencia por el espacio pues al estar confinada la región de crecimiento ambas poblaciones se someten a fuerzas internas y externas que inhiben o limitan su volumen. Por otra parte, la inclusión de la matriz extracelular además nos permitió incluir resultados sobre el comportamiento de la masa fibrótica la cual se ve afectada por ambas poblaciones de manera distinta lo que nos lleva a considerar otros efectos en el microambiente tumoral.

De acuerdo a los resultados obtenidos y mostrados en el Capítulo 4 podemos concluir lo siguiente:

- En la primera fase de un tumor, los resultados muestran cómo la población celular tumoral (Figura 4.1 (a)) empieza a crecer de manera lenta inicialmente para luego tener un crecimiento rápido, el cual, se estabiliza al alcanzar un cierto volumen para posteriormente decaer. La reducción del volumen tumoral es debido a la muerte celular por la falta de oxígeno al que consideramos como único nutriente principal de crecimiento celular pues además supusimos que las células tumorales no eran capaces de re-adaptar su metabolismo celular, por lo tanto, la dependencia explícita de la cantidad de oxígeno disponible es importante, al menos en este modelo, para el continuo crecimiento celular. Por otro lado, la población celular sana (Figura 4.1 (b)) en contraste con la población celular tumoral, inicialmente, tiene una tendencia más rápida de crecimiento para posteriormente reducir su volumen ya que debido a la presión ejercida por la población tumoral no permite el libre crecimiento celular normal al encontrarse en un espacio confinado.

Si comparamos ambos volúmenes celulares como lo muestra la figura 4.3 podemos ver un punto de estabilidad de ambas poblaciones. Ese comportamiento coincide aproximadamente cuando los niveles de oxígeno decaen por debajo de un punto crítico como lo muestra la figura 4.2. En ese punto de estabilidad ambas poblaciones celulares dejan de proliferar y, por lo tanto, el volumen no se expande más. Luego, nuevamente en la figura 4.3 vemos que ambos volúmenes empieza a reducirse después del periodo de estabilidad debido a la muerte celular por falta de oxígeno y como consecuencia la muerte celular

se hace presente hasta tender a cero el volumen de ambas poblaciones. Los resultados aquí presentados los podemos comparar con los obtenidos en [46] que modela también el crecimiento celular en la fase avascular y los cuales son bastante similares a los obtenidos por este sistema.

Adicionalmente en las figuras 4.4 y 4.5 vemos la evolución espacio-temporal de las células normales y tumorales que van de acuerdo los resultados temporales obtenidos en las figuras 4.1 (a) y (b).

- De los resultados obtenidos de la fase vascular podemos destacar dos situaciones de la dinámica de las poblaciones celulares: En primer lugar vemos en la figura 4.6 (a) que hay dos puntos donde el volumen celular tumoral se estabiliza. En el intervalo de tiempo que va de $t = 0$ a $t = 40$ aproximadamente, vemos una situación de estabilidad similar a la fase temprana tumoral, esto debido a que en ese intervalo de tiempo la inadecuada fuente de oxígeno no permite a las células tumorales seguir reproduciéndose por lo que su crecimiento se “apaga” temporalmente. En ese intervalo de tiempo de quiescencia celular inicia el proceso de angiogénesis el cual es promovido por el ambiente hipóxico al producir y difundirse el factor angiogénico VEGF. Esto, a su vez, se consume por las células endoteliales que en un principio se encuentran en estado quiescente inicialmente y al ser estimuladas se duplican y crecen. El volumen de células endoteliales para el modelo es proporcional a la cantidad de oxígeno lo que garantiza una adecuada fuente de oxígeno para el crecimiento tumoral. Para fines del modelado mecánico del crecimiento tumoral se ha establecido un límite en la concentración de oxígeno el cual “desactiva” la producción de VEGF al alcanzar una máxima concentración de oxígeno. El incremento de la cantidad de oxígeno en la fase vascular la podemos ver en la figura 4.8 donde hacemos una comparativa de los niveles de concentración de este nutriente antes y después de la angiogénesis. En esa misma figura podemos apreciar el punto donde se sobrepasa el límite mínimo de oxígeno impuesto en el modelo para el oxígeno y esto se ve directamente reflejado en la reactivación del crecimiento de la masa tumoral que va aumentando en volumen a medida que los niveles de oxígeno también aumentan y ese comportamiento lo podemos apreciar en la figura 4.6 (a). Nuevamente, como en la fase avascular, las células normales (Fig. 4.6 (b)) se ven afectadas por el crecimiento del volumen tumoral. En la figura 4.7 podemos apreciar mejor ese efecto de la dinámica del volumen de ambas poblaciones antes y después de la angiogénesis.

En segundo lugar, vemos en la figura 4.6 (a) que encontramos un segundo punto de estabilidad donde el crecimiento nuevamente se detiene, pues esto es debido al espacio limitado donde las células se pueden expandir y no por la falta de oxígeno. En ese punto el umbral de estrés ejercido por la población tumoral desactiva la reproducción celular. El límite impuesto en esta fase vascular del tumor es debido a la condición de restricción (Ec. 1) para una mezcla saturada, la cual no debe ser rebasada a menos que inicialmente se establecieran las condiciones para permitir que otras componentes no consideradas en el modelo pudieran ocupar una porción fija de espacio.

Al igual que como en los resultados anteriores, para la fase vascular mostramos los resultados espacio-temporales en las figuras 4.9 y 4.10. En la figura 4.9 correspondiente a las células sanas vemos que inevitablemente su volumen se verá reducido similarmente al caso de la figura 4.4 mientras que para la población tumoral su volumen en la figura 4.10 aumenta y posteriormente se estabiliza contrario al caso de la figura 4.5 donde su volumen tiende a reducirse.

- De los resultados de la aplicación de quimioterapia al tumor resaltamos el efecto del fármaco sobre la reducción del volumen celular tumoral. En las figuras 4.11 y 4.12 tenemos la dinámica temporal como en la figura 4.7 excepto que en un dado tiempo, específicamente a partir de $t = 90$, vemos los efectos de la aplicación de una droga antitumoral en ambas poblaciones celulares. En el caso de 4.11 correspondiente a la población tumoral vemos que el volumen empieza a reducirse a medida que la droga se difunde en el tumor e induce a la apoptosis y esto puede tener un mayor impacto o no dependiendo de la cantidad suministrada de droga. En el modelo, el parámetro k controla la cantidad de droga suministrada y el cual es un valor ajustable que, idealmente hablando, un valor más grande (mayor cantidad de droga) nos permitirá reducir aún más el volumen celular. Por supuesto estamos asumiendo que no hay resistencia al fármaco. Por otro lado y contrario al efecto sobre la masa tumoral, en el caso del volumen sano vemos que este empieza a crecer de manera proporcional a la reducción del volumen tumoral para los mismos valores de k . Este resultado es el más esperado en este modelo pues nos muestra cómo la aplicación de la quimioterapia tiene un efecto favorable sobre la población normal pues en el modelado mecánico de tumores nos interesa detectar las variables y parámetros que permitan una adecuada simulación de tratamientos terapéuticos que vayan de la mano en la optimización de experimentos in vitro, por ejemplo. Esto además nos permite optimizar diferentes estrategias en el modelado para tener resultados más aproximados a situaciones reales que puedan ser aprovechadas por otras áreas de la ciencia.

Nuevamente y como en los casos anteriores presentamos enseguida los resultados espacio-temporales de la aplicación de quimioterapia. Las figuras 4.13 y 4.14 nos describen esta vez cómo el volumen celular sano empieza a crecer después a medida que el volumen tumoral decrece.

- Finalmente y no menos importante es el comportamiento de la matriz extracelular. Si bien el enfoque principal del modelo es sobre la competencia de las poblaciones celulares también un subproducto de este modelo mecánico es la modificación de la ECM. Como se puede analizar en la figura 4.15 vemos principalmente dos escenarios relacionados al tejido fibrótico: En el caso de la ECM_{normal} o de matriz generada por células sanas, inicialmente tenemos una concentración óptima de sustrato como lo menciona en [22] donde la movilidad celular se ve favorecida para realizar sus funciones, sin embargo, esta cantidad de tejido sano se ve afectado y reducido cuando las células tumorales empiezan a generar tejido fibrótico en exceso y además la cantidad de enzimas que producen para degradar la matriz también es pequeña en comparación a las células sanas. Esto de acuerdo a la figura nos permite ver cómo la $ECM_{tumoral}$ empieza a crecer más allá del nivel óptimo de sustrato (línea roja continua) lo cual incrementa la cantidad total de matriz extracelular.

Como lo muestran nuestros resultados podemos distinguir tres fases de la generación del tejido de la matriz. En la primera fase (fase de relajación) encontramos la cantidad óptima de tejido en el cual no hay presión ejercida sobre las células o de las células sobre la matriz y parte donde las células se pueden mover libremente. La segunda fase

(fase de compresión) en donde inicia a crecer rápidamente el tejido tumoral generando presión sobre las células y el tejido sano y al mismo tiempo reduciendo la cantidad de matriz sana y finalmente la tercera fase (fase de sobrecompresión) donde el tejido sano es completamente reemplazado por el tejido tumoral siendo donde la cantidad total de matriz la misma que la de la generada por las células tumorales.

Estos resultados como ya lo sugieren algunos trabajos [22][23] consultados en esta tesis conducen también al estudio de la formación de tejido fibrótico rígido así como de hiperplasia que está estrechamente relacionado al crecimiento de tumores avasculares. Este tipo de anomalías es debido a la pérdida de respuesta a las señales de compresión celular y que en este modelo establecimos como distintos valores de estrés celular. Otros efectos importantes en el estudio del de comportamiento de la matriz es que la sobreproducción de tejido fibrótico tumoral puede dar lugar a la ruptura de la red del tejido permitiendo la invasión de células tumorales a otros tejidos sanos dando lugar así a la posible formación de nuevos tumores.

- [1] DOUGLAS HANAHAN AND ROBERT A. WEINBERG., *The Hallmarks of Cancer.*, Cell, Vol. 100, 57–70, January 7, 2000.
- [2] NGUYEN, , D. X., BOS, P. D., AND MASSAGUÉ J., *Metastasis: From dissemination to organ-specific colonization.*, Nature Reviews Cancer 9, 274–284 (2009).
- [3] *What Is Cancer?, When Cancer Spreads.*, National Cancer Institute. Update February, 2015. <https://www.cancer.gov/>
- [4] *Cancer, fact sheet.* World Health Organization., Updated February, 2017. <http://www.who.int>
- [5] K. NASMYTH., *Viewpoint: Putting the cell cycle in order.*, Science, 274(5293):1643–1645, 1996.
- [6] NORMA ESTELA HERRERA-GONZÁLEZ, FELIPE MARTÍNEZ-GARCÍA, EMANUEL MEJÍA-JIMÉNEZ., *El efecto Warburg: la mano derecha en el desarrollo del cáncer.*
- [7] IMKE M. WILLERS, JOSÉ M. CUEZVA., *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics.*, Volume 1807, Issue 6, June 2011, Pages 543–551.
- [8] LIC. MAITE HERNÁNDEZ MENÉNDEZ Y LIC. MARÍA DE LOS ÁNGELES RÍOS HERNÁNDEZ, *Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, ONCOGENES Y CÁNCER.*, Rev Cubana Oncol 1999;15(2):131-9
- [9] CRISTINA MUÑOZ-PINEDO., *El metabolismo del cáncer.*, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, Agosto 2013.
- [10] L. MALDONADO, N. SANTOS Y MA CURA., *Neoplasias: Bases moleculares.*, *Biología del crecimiento.*, Diciembre de 2006.
- [11] MARTÍNEZ-EZQUERRO Y HERRERA., *ANGIOGÉNESIS: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el Cáncer.*, Cancerología 1 (2006): 83-96.
- [12] XIMENA CAMACHO DAMATAA Y PABLO CABRA, *Angiogénesis Tumoral: estrategias diagnósticas y terapéuticas.*
- [13] TOMÁS ÁLVARO NARANJO, ROSA NOGUERA-SALVÁ Y FERNANDO FARIÑAS GUERRERO, *La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad.*, REV ESP PATOL 2009; Vol 42, n.º 4: 249-261.
- [14] ACHILLEAS D. THEOCHARISA, SPYROS S. SKANDALISA, CHRYSOSTOMI GIALELIA, B, NIKOS K. KARAMANOSA., *Extracellular matrix structure.*, 10 November 2015.
- [15] MANUEL MEGÍAS, PILAR MOLIST, MANUEL A. POMBAL., *ATLAS de HISTOLOGÍA VEGETAL y ANIMAL: La célula, Matriz extracelular.*, Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Facultad de Biología. Universidad de Vigo.
- [16] FRED T BOSMAN, IVAN STAMENKOVIC, *Functional structure and composition of the extracellular matrix.*, First published: 1 July 2003.
- [17] *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics.*, Volume 1834, Issue 11, November 2013, Pages 2336–2346

- [18] *Fluid Compartments: Boundless Anatomy and Physiology Boundless.*, 07 Nov. 2016. Retrieved 06 Mar. 2017
- [19] GUYTON Y HALL., *Tratado de fisiología médica.*, 22a ed, Cap 1.
- [20] S. ASTANIN AND L. PREZIOSI., *Multiphase Models of Tumour Growth.*, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Torino., corso Duca degli Abruzzi 24, 10129 Torino, Italy.
- [21] S. ASTANIN, A. TOSIN., *Mathematical model of tumour cord growth along the source of nutrient.*, Math. Model. Nat. Phenom. Vol. 2, No. 3, 2007, pp. 153–177
- [22] L. PREZIOSI, A. TOSIN., *Multiphase modeling of tumor growth and extracellular matrix interaction: Mathematical tools and applications.*, Department of Mathematics, Politecnico di Torino., Corso Duca degli Abruzzi 24 - 10129 Torino, Italy.
- [23] CHAPLAIN M.A.J, GRAZIANO L., PREZIOSI L., *Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development.*, 2006, Math. Med. Biol. 23: 197-229.
- [24] RAKESH K. JAIN, JOHN D. MARTIN, AND TRIANTAFYLLOS STYLIANOPOULOS., *The role of mechanical forces in tumor growth and therapy.*
- [25] COLLIS, JOE AND HUBBARD, MATTHEW E. AND O’DEA, REUBEN D., *A multiscale analysis of drug transport and response for a multiphase tumor model.*, 2006, European Journal of Applied Mathematics.
- [26] B. GOMPERTZ., *On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies.*, Philos. Trans. Roy. Soc. London A, 115:513–585, 1825.
- [27] RAJAGOPAL, K.R., AND TAO, L., *Mechanics of Mixtures.*, World Scientific. (1995).
- [28] BOWEN, R.M., *The theory of mixtures, in Continuum Physics.*, Vol. 3, Eringen, A.C., Ed., Academic Press. (1976).
- [29] PETER HINOW AND PHILIP GERLEE., *A spatial model of tumor-host interaction application of chemotherapy.*, Math Biosci Eng. 2009 Jul; 6(3): 521–546.
- [30] G.R. ANDERSON, D.L. STOLER, AND B.M. BRENNER., *Cancer: the evolutionary consequence of a destabilized genome.*, BioEssays, 23:1037–1046, 2001.
- [31] R.V SOLÉ AND T.S. DEISBOECK. *An error catastrophe in cancer? Journal of Theoretical Biology.*, 228:47–54, 2004.
- [32] A. BRÚ, S. ALBERTOS, J.L. SUBIZA, J.L. GARCÍA-ASENJO, AND I. BRÚ. *The universal dynamics of tumor growth. Biophys J.*, 85(5):2948–2961, 2003.
- [33] C. LENGAUER, K.W. KINZLER, AND B. VOGELSTEIN., *Genetic instabilities in human cancers. Nature.*, 396(6712):643–649, 1998.
- [34] S.A. MENCHÓN AND C.A. CONDAT. *Appying physical intuition to biology: Macroscopic and mesoscopic modeling of cancer growth.*, Preprint. Proceeding de la Primer Escuela Argentina de Biología Matemática, Diciembre 2005.

- [35] N. E. CAMPBELL, L. KELLENBERGER, J. GREENAWAY, R. A. MOOREHEAD, N. M. LINNERTH-PETRIK, AND J. PETRIK., *Extracellular Matrix Proteins and Tumor Angiogenesis.*, Journal of Oncology. May, 2010.
- [36] BABA AI, CĂTOI C., *Comparative Oncology.*, Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy; 2007.
- [37] DEBARADINIS, R. ET AL., *The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation.*, Cell Metabolism. 2008. 7(1):11-20.
- [38] ALBERTS B, JOHNSON A, LEWIS J, ET AL., *Molecular Biology of the Cell.*, 4th edition. New York: Garland Science; 2002.
- [39] LUIGI PREZIOSI AND GUIDO VITALE., *Mechanics of tumor growth: Multiphase models, adhesion, and evolving configurations.*, Article · May 2011
- [40] L. PREZIOSI AND A. FARINA., *on Darcy's Law for growing porous media.*, . Int. J. Nonlinear Mech., 37:485–491, 2001.
- [41] D. AMBROSI AND L. PREZIOSI., *Tumours as elasto-viscoplastic growing bodies.*, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Torino Corso Duca degli Abruzzi 24, I-10129, Torino, Italy.
- [42] GUILLERMO VILANOVA, IGNASI COLOMINAS, HECTOR GOMEZ., *A mathematical model of tumour angiogenesis: growth, regression and regrowth.*, Published 18 January 2017.DOI: 10.1098/rsif.2016.0918
- [43] INTRODUCTION TO ADVANCED NUMERICAL DIFFERENTIAL EQUATION SOLVING IN THE WOLFRAM LANGUAGE., <http://reference.wolfram.com/>, Wolfram 2018.
- [44] M. N. O. SADIKU AND C. N. OBIOZOR., *A simple introduction to the method of lines.*, Department of Electrical and Computer Engineering, Temple University, Philadelphia, U.S.A.
- [45] 2D AND 3D SIMULATIONS OF A GLIOMA., <http://community.wolfram.com/groups/-/m/t/557441>, Wolfram Community 2016.
- [46] M. SCALERANDI, F. PEGGION, B. CAPOGROSSO SANSONE* AND C. BENATI., *Avascular and Vascular Phases in Tumor Cords Growth.*, C.so Duca Abruzzi 24, 10129, Torino, Italy.
- [47] WHAT ARE TUMORS?., <http://pathology.jhu.edu/pc/BasicTypes1.php>, © 2016 Johns Hopkins University.
- [48] SILVIA ADRIANA MENCHÓN., *Tesis: Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cáncer y de algunas terapias antitumorales.*, UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA. Marzo, 2007.
- [49] B. GOMPERTZ., *On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies.*, Philos. Trans. Roy. Soc. London A, 115:513–585, 1825.
- [50] DAVID L NELSON. AND MICHAEL M COX, *Lehninger Principles of Biochemistry.*, Book, January 2000.

- [51] R. SHANKAR SUBRAMANIAN., *The Equation of Conservation of Mass.*, Department of Chemical and Biomolecular Engineering Clarkson University.
- [52] SECRETARIA DE SALUD, *NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.*
- [53] BENOÎT PERTHAME, *Some mathematical models of tumor growth.*, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, CNRS UMR 7598, Laboratoire J.-L. Lions, BC1874, place Jussieu, F-75252 Paris cedex 5 March 20, 2016.
- [54] JACOB P. MATSON AND JEANETTE G. COOK., *Cell cycle proliferation decisions: the impact of single cell analyses.*, Published online 2016 Oct 5.