

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE CIENCIAS

Estudio de un modelo matemático para la inhibición de angiogénesis en
tumores secundarios

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

M A T E M Á T I C A

P R E S E N T A:

MÓNICA ROMERO LÓPEZ



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAMÓN PLAZA VILLEGAS**

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Estudio de un modelo matemático para la
inhibición de angiogénesis en tumores secundarios**

Mónica Romero López

Hoja de Datos del Jurado

<p>1.-Datos del alumno Romero López Mónica 56 87 91 57 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Ciencias Matemáticas 301613833</p>
<p>2.-Datos del tutor Dr Ramón Gabriel Plazas Villegas</p>
<p>3.-Datos del sinodal 1 Dra Catherine García Reimbert</p>
<p>4.-Datos sinodal 2 Dra Clara Eugenia Garza Hume</p>
<p>5.-Datos sinodal 3 Dr José Julio Herrera Velázquez</p>
<p>6.-Datos sinodal 4 Dra María de Lourdes Esteva Peralta</p>
<p>7.-Datos del trabajo escrito Estudio de un modelo matemático para la inhibición de angiogénesis en tumores secundarios. 90 p 2010</p>

Índice general

Introducción	v
CAPÍTULO 1. Tumores y cáncer: generalidades	1
1. ¿Qué es un tumor?	1
2. El proceso de angiogénesis	6
3. Antiangiogénesis y la paradoja del tumor primario	8
CAPÍTULO 2. Modelación matemática de la angiogénesis	13
1. El modelo de Balding y McElwain	13
2. Modelación matemática de Chaplain y Stuart	22
CAPÍTULO 3. Modelo para la antiangiogénesis en un tumor secundario	33
1. Adimensionalización	37
2. Estados estacionarios.	40
CAPÍTULO 4. Análisis del modelo	45
1. Valores numéricos para las constantes	45
2. Análisis del estado estacionario	47
CAPÍTULO 5. Estabilidad del estado estacionario de las células endoteliales	61
Conclusión	67
Apéndice A. Deducción de la ecuación para la cinética de Michaelis-Menten	71
Apéndice B. Código utilizado para el estudio numérico del sistema	74
1. Código para las gráficas del estado estacionario $n(x)$	74
2. Rutina <code>pdepe</code>	76
Apéndice C. Gráficas adicionales	81
1. Gráficas correspondientes al análisis del sistema de ecuaciones	81
Bibliografía	87

Introducción

Aunque desde tiempos muy remotos al hombre le ha interesado medir y explicar matemáticamente los fenómenos biológicos que ocurren a su alrededor, no fue sino hasta el siglo pasado que se estableció la **Biología Matemática** como una rama de las Matemáticas, cuyo principal fin es describir los procesos biológicos por medio de herramientas matemáticas y computacionales para poder entender su fenomenología por medio de otro enfoque y, en algún momento, hacer aportaciones al área biológica.

Dentro de la Biología Matemática existen varias áreas de estudio, tanto en la Biología como en las Matemáticas; en las Matemáticas se pueden encontrar modelos de fenómenos biológicos por medio de ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales, procesos estocásticos, autómatas celulares, algoritmos genéticos, entre otros, y los fenómenos biológicos a modelar se pueden encontrar en diversas ramas de las ciencias naturales tales como Fisiología, Ecología, Epidemiología, Genética, Anatomía, Neurología, Inmunología, Cancerología, por mencionar algunas.

El estudio matemático que presentaremos está motivado por un fenómeno observado en el cáncer. En la literatura existen numerosos modelos matemáticos que intentan describir procesos que ocurren durante el desarrollo del cáncer, algunos de éstos describen: el crecimiento de tumores cancerosos avasculares, la respuesta del sistema inmune a la presencia de células cancerosas en el cuerpo, movimiento de las células cancerosas y su propagación en el organismo, control de crecimiento de tumores, modelos de vascularización o angiogénesis de los mismos, entre otros.

En este trabajo se analizará con detalle un modelo matemático para un tumor secundario canceroso por medio de ecuaciones diferenciales parciales, el cual fue propuesto años atrás por Anderson *et. al.* [3] y describe la paradoja del tumor primario, este fenómeno fue observado por primera vez por Folkman (médico estadounidense descubridor de las proteínas angiogénicas) junto con sus colaboradores y consiste en la inhibición de la angiogénesis de un tumor secundario gracias a la presencia del tumor primario en el organismo; esta inhibición es dependiente de una sustancia que segrega el tumor primario la cual, a su vez, depende del tamaño que este último tenga. El estudio de este modelo está dividido en los siguientes capítulos:

En el primer capítulo se estudian algunas generalidades de los tumores y del cáncer, la diferencia entre tumor benigno y tumor maligno o cáncer, así como las etapas en el proceso de crecimiento de un tumor canceroso. También se explica a nivel celular cómo se lleva a cabo la vascularización de un tumor canceroso; este fenómeno es indispensable para el crecimiento del tumor ya que al tener un sistema de circulación propio, es decir, adquiere un sistema de nutrición y de excreción y como consecuencia el tumor puede crecer desmesuradamente hasta invadir totalmente al órgano en el cual se originó; esos nuevos vasos sanguíneos sirven también para que algunas de las células del tumor viajen hasta llegar al torrente sanguíneo invadiendo órganos ajenos al tumor del que provienen. Posteriormente, se explica cual es el efecto de las proteínas angiogénicas y antiangiogénicas en las células endoteliales y por último, se profundiza en la fenomenología de la paradoja del tumor primario.

A lo largo del segundo capítulo se estudiarán los primeros modelos matemáticos que surgieron para describir la angiogénesis en tumores cancerosos. Estos modelos están basados en el estudio de la dinámica de la densidad de las células endoteliales, las cuales se encargan de formar los nuevos vasos sanguíneos. El primer modelo para la angiogénesis fue propuesto por Balding y McElwain [6], quienes adaptaron el modelo de Edelstein para el crecimiento de las hifas de los hongos [22], a los vasos capilares. A pesar de que este modelo no fue diseñado en un principio para estudiar la formación de los capilares, describe los aspectos más importantes de la angiogénesis a saber: la respuesta de las células endoteliales a químicos segregados por el tumor y el crecimiento de los vasos capilares por medio del movimiento de las células endoteliales. En ese mismo capítulo se estudiarán también los primeros modelos para la angiogénesis de Chaplain y Stuart, a partir de los cuales los científicos comenzaron a proponer modificaciones de las ecuaciones que ellos proponen para describir de forma más precisa el fenómeno.

En el tercer capítulo se enuncia el modelo que se estudiará con más detalle en este trabajo, el cual está basado en los trabajos anteriores propuestos por Chaplain y Stuart, y Anderson. En este modelo se intenta describir la paradoja del tumor primario. El modelo consta de tres ecuaciones diferenciales parciales: una de conservación para las células endoteliales y dos de reacción-difusión para dos sustancias, una que inhibe (*angiostatina*) y otra que promueve la angiogénesis (el *factor angiogénico tumoral*, TAF). La dependencia de la angiogénesis del tumor secundario del tamaño del tumor primario se incorpora al sistema de ecuaciones por medio de un parámetro s que representa el tamaño del tumor primario. Posteriormente se adimensionaliza el sistema con valores de referencia adecuados y se encuentran los estados estacionarios para cada una de las ecuaciones adimensionalizadas del sistema.

El cuarto capítulo contiene el estudio numérico del sistema de ecuaciones. Se trabaja con valores numéricos experimentales para cada una de las constantes involucradas y con estos valores se obtienen gráficas del estado estacionario de las células endoteliales. Se

encuentran los valores umbrales para el tamaño del tumor primario para los cuales el tumor secundario se vasculariza totalmente, debilmente o se inhibe por completo su vascularización. También se llega al estado estacionario por medio de las simulaciones numéricas para la ecuación de las células endoteliales con su condición inicial y sus condiciones de frontera. Se estudiará la solución numérica del sistema de ecuaciones con funciones fuente para el TAF y la angiostatina y se harán las simulaciones numéricas correspondientes al caso en el que el tumor primario es extirpado.

Por último, en el capítulo cinco se analizará la estabilidad espectral del estado estacionario de las células endoteliales. Se mostrará que las perturbaciones del estado estacionario tienden a cero por medio del método de norma pesada de Sattinger [60] para ecuaciones elípticas y parabólicas.

Asimismo, se incluye en el apéndice A la deducción de la ecuación diferencial que gobierna la cinética de Michaelis-Menten. En el apéndice B se encuentra el código con el que se llevaron a cabo las simulaciones numéricas del cuarto capítulo y, finalmente en el apéndice C se añaden algunas gráficas adicionales obtenidas del estudio numérico de las ecuaciones del sistema.

CAPÍTULO 1

Tumores y cáncer: generalidades

En un organismo multicelular, todas las células están destinadas a la colaboración; estas células envían, reciben, interpretan y elaboran un conjunto de señales químicas extracelulares, pero en el momento que hay algún problema molecular con estas señales, el equilibrio que existe entre ellas se rompe, como, por ejemplo: cuando un conjunto de mutaciones promueven el comportamiento individualista de una célula, dando como resultado un aumento en la velocidad de crecimiento (incrementando su masa) y división (proliferación) de esta misma; son exactamente este tipo de mutaciones celulares las que pueden dar origen a un tumor o *neoplasia*, que etimológicamente significa “*crecimiento nuevo*”.

1. ¿Qué es un tumor?

Un **tumor** se puede definir como un conjunto de células que crecen y se dividen con una velocidad mayor que las normales rompiendo el equilibrio [12]. Existen dos tipos de tumores: los *benignos* y los *malignos*. Los primeros son no invasivos, es decir, son tumores que suelen estar encapsulados y al crecer sus células no se dirigen hacia otros tejidos; por lo tanto, destruyéndolos u operándolos desaparecen totalmente del organismo.

Sin embargo, las células de los *tumores malignos* presentan hiperproliferación, por lo tanto, al crecer, invaden y destruyen los tejidos de los alrededores, evaden la muerte celular programada o *apoptosis*, crean su propia red vascular y, en algunos de estos tumores, varias de sus células son capaces de desprenderse de él, viajando por el torrente sanguíneo o por los vasos linfáticos, depositándose en otros tejidos. A este fenómeno se le conoce como *metástasis*. Una vez que un tumor maligno se ha metastatizado, se encuentra en varias partes del organismo y la mayoría de las veces las metástasis no pueden ser detectadas por métodos clínicos debido a su tamaño, siendo ésta una de las razones por las cuales estos tumores son muy difíciles de erradicar por completo del cuerpo. Un tumor es clínicamente detectable hasta que alcanza la acumulación de 10^8 células aproximadamente.

A los tumores malignos también se les conoce como *cáncer*. Fue Hipócrates (460-370 B.C.), el padre de la Medicina, quien utilizó por primera vez los términos griegos *karkinos*

y *karkinoma* (que significa cangrejo) para este tipo de tumores, pues su morfología le recordaba a dicho animal; después el médico romano Celsus (28-50 B.C.) lo tradujo al latín: *cancer*. Aunque el nombre se le atribuye a Hipócrates, este tipo de tumores ya se habían observado desde antes, pues se han encontrado registros de varios casos de cáncer de seno en papiros egipcios [7].

Existe evidencia que demuestra que la mayoría de los tumores malignos se originan a partir de la acumulación gradual de mutaciones en una sola célula [12]. La generación del cáncer o *carcinogénesis* está ligada a un cambio en la secuencia del ADN (mutagénesis), el cual puede darse por factores físicos, químicos, genéticos y ambientales del individuo, como por ejemplo, padecer obesidad, la vejez, estar en contacto con químicos carcinogénicos (asbesto, arsénico), estar expuesto a radiaciones (rayos X, rayos UV), contraer algún virus (Virus del Papiloma Humano (VPH), Hepatitis), etc.

En los tumores cancerosos se conocen tres etapas o estados [69]: el **avascular**, **vascular** y **metastásico**. Un tumor **avascular**, es aquel que, como su nombre lo indica, se desarrollan en ausencia de vasos sanguíneos; según los experimentos *in vitro* estos tumores se asemejan a agregados esféricos, pero las razones de esto aún no se tienen muy claras [69].

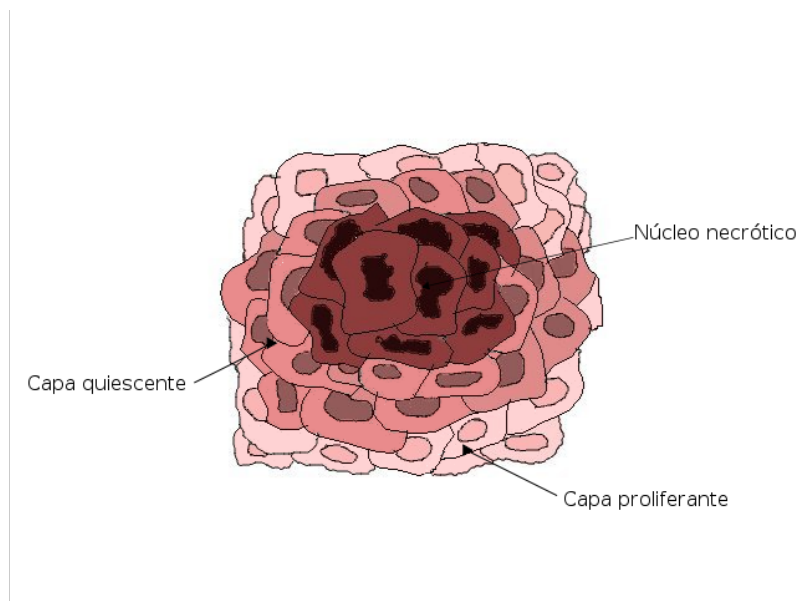


FIGURA 1.1. **Capas del tumor avascular.** Debido a que los nutrientes llegan al tumor avascular por medio de transporte difusivo, al aumentar el tumor su tamaño, este proceso no es suficiente para suministrar de nutrientes a sus células más internas y se forman tres capas o regiones: núcleo necrótico, capa quiescente y capa proliferante

Los tumores avasculares obtienen sus nutrientes y se deshacen de los desechos derivados de su metabolismo por medio de transporte difusivo; cuando el tumor es pequeño, este proceso es suficiente para que a toda célula le llegue alimento. En esta etapa el agregado crece exponencialmente [38], pero a medida que el tumor canceroso crece, los nutrientes, en particular el oxígeno, van siendo absorbidos por sus capas más externas y el proceso difusivo no es suficiente para proveer de estas sustancias a las células que se encuentran en el interior del tumor; esto da como resultado la formación de tres regiones bien diferenciadas: las células del centro que al no tener alimento mueren, formando una capa interna llamada *núcleo necrótico*; un conjunto de células inactivas que se encuentra en medio del tumor creando la capa *quiescente*; y más externamente están las células que se dividen las cuales forman la capa *proliferante*, como es ilustrado en la figura (1.1).

Se ha observado, que este tipo de agregados crecen hasta alcanzar un determinado tamaño (aprox. de 1mm a 2mm de diámetro), el cual está dado por el balance entre las células muertas del interior del tumor y las células proliferantes. Una vez que ha alcanzado dicho tamaño, el tumor entra en un *estado latente* y deja de expandirse [15], aunque sigue siendo metabólicamente activo; el tiempo que permanece en este estado depende del tipo de cáncer del que se trate.

Pero ya que la naturaleza de las células cancerosas es proliferar indefinidamente, éstas logran encontrar una forma para seguir creciendo. Fue el Dr. Judah Folkman (1933-2009), quien a principios de los años 60's, trabajando con tumores cancerosos en los laboratorios de la marina estadounidense, se percató de que si colocaba a los tumores en cultivos *in vitro*, estos sólo crecían hasta un determinado tamaño y se morían, a diferencia de los tumores implantados en ratones, los cuales crecían desmesuradamente. Observó que la diferencia entre unos y otros, era que los segundos habían sido capaces de generar su propia red vascular a partir de los vasos capilares ya existentes en los tejidos de sus alrededores, obteniendo así el medio para su alimentación y excreción (ésta es la fase **vascular** del cáncer) y los primeros, al estar en un medio artificial, no tenían cómo obtener nutrientes para seguir creciendo.

Basándose en lo anterior, Folkman y su equipo de trabajo propusieron (~ 1971) al Instituto Nacional de Cancerología de EEUU su hipótesis, en la que sostenían que el crecimiento de los tumores cancerosos era dependiente de la red vascular que generaban por sí mismos y por lo cual, al inhibir este proceso conocido como *angiogénesis*, se podría combatir el cáncer. Sin embargo, para la comunidad científica esta hipótesis parecía ridícula y por lo tanto no fue aceptada; para ese tiempo ya era conocido que los tumores presentaban angiogénesis pero se suponía que ésta era dependiente de la *pus* y de la inflamación, y no del tumor mismo[8].

A pesar de esto, Folkman y sus colegas, entre ellos Gimbrone [50], siguieron realizando una gran variedad de experimentos para demostrar la veracidad de su supuesto.

Algunos de estos experimentos consistían en injertar un tumor en la córnea de los ratones y observar la respuesta de los vasos sanguíneos de los alrededores ante la presencia del tumor; estos experimentos les permitieron observar a detalle el proceso de la angiogénesis tumoral, pues al estar el tumor implantado en este tejido permitía que los vasos sanguíneos fueran más visibles.

No fue si no hasta después de diez años a partir de que Folkman sugirió su hipótesis, que los científicos empezaron a darle credibilidad, pues fue el primero en aislar una proteína segregada por el tumor que estimula el desarrollo de una red vascular, la cual parte de los vasos sanguíneos que se encuentran cerca, alcanzando al tumor. Con este descubrimiento pudo demostrar que la vasculatura que adquiere el tumor es dependiente del tumor mismo y de los vasos en derredor (este proceso será explicado a detalle en la siguiente sección). Cabe destacar que en la actualidad la mayoría de los científicos dedicados al estudio del cáncer aceptan ampliamente lo propuesto por Folkman y sus colaboradores.

Por último, la etapa **metástica** de un tumor canceroso, es la fase en la que las células cancerosas invaden otros tejidos y vasos. Esto es resultado de la interrupción de los mecanismos de adhesión que mantiene a las células del tumor juntas permitiendo que algunas se desprendan de éste; estas células son capaces de atravesar la membrana basal, la matriz extracelular y la capa de células endoteliales con el fin de llegar hasta un vaso sanguíneo o linfático penetrándolo (véase figura 1.2).

Al llegar al vaso, las células cancerosas se liberan a la circulación del sistema sanguíneo o linfático y de esta manera pueden viajar por el organismo deteniéndose en órganos preferenciales, dependiendo del tipo de cáncer del que se trate (hoy en día todavía no se sabe qué es lo que determina esta preferencia); cuando llegan al órgano se adhieren a través de moléculas de adhesión [30], atraviesan su endotelio por medio de la acción de ciertas enzimas y penetran en él. Ahí forman un pequeño conglomerado de células llamado *micrometástasis*. Finalmente estas células tumorales proliferan (como la célula madre de la cual provienen), logrando así colonizar este nuevo tejido [12]. Al nuevo tumor que se formó se le conoce como *tumor secundario* o *metástasis*, y al tumor del cual provienen las metástasis se le conoce como *tumor primario*. Las metástasis pueden llegar a otras partes del organismo no sólo por los vasos sanguíneos y linfáticos si no también se pueden propagar por medio de las membranas o por simple contacto entre los órganos (véase figura (1.3)).

Para lograr metastatizar, las células tumorales deben tener propiedades muy específicas (sólo el .01% de las células que salen a los vasos linfáticos o sanguíneos lo logran): deben, por un lado, ser células madre que tengan la capacidad de dividirse indefinidamente, y por el otro, deben tener la habilidad de poder establecerse y sobrevivir en un ambiente muy diferente al de su origen (esto lo cumplen solamente una pequeña población de células tumorales). Otra propiedad específica de estas células es que no

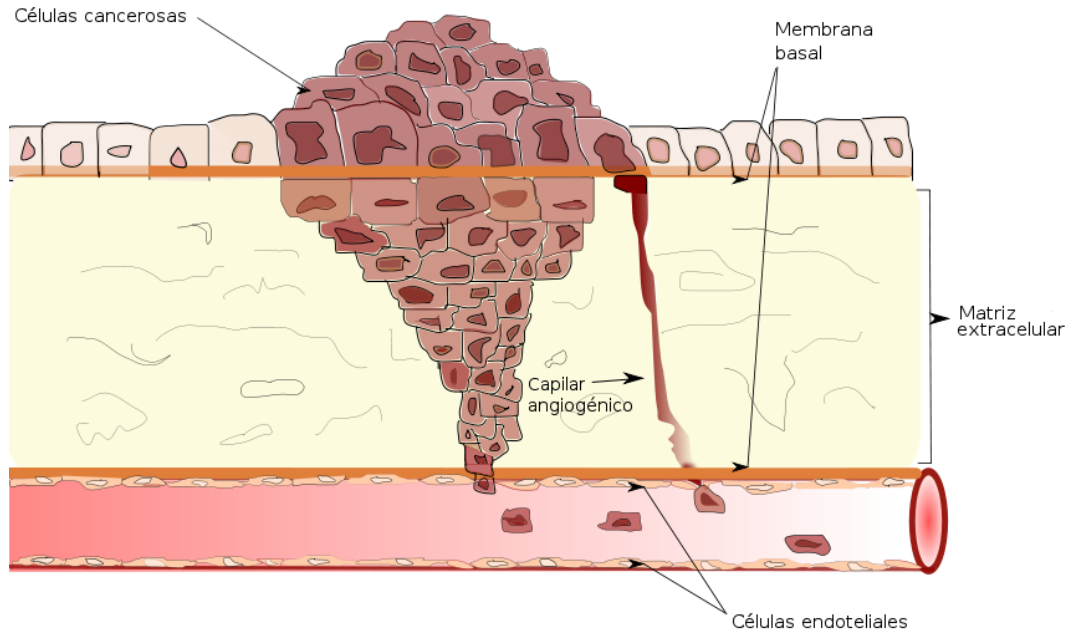


FIGURA 1.2. Las células del tumor atraviesan la membrana basal, la matriz extracelular y la capa de células endoteliales logrando así penetrar un vaso sanguíneo o linfático, liberándose a la circulación.

dependen de las señales extracelulares para crecer y dividirse como pasa con las células normales, es por eso que a pesar de que se desprenden muchas células del tumor primario, sólo son pocas las que logran colonizar y el tiempo en el que lo logran es indefinido. Cabe destacar que las metástasis al establecerse en algún tejido comienzan un proceso de evolución análogo al del tumor primario, es decir, pasan por las mismas etapas hasta lograr vascularizarse.

Pero aún así, esta etapa es la más peligrosa, pues el tumor es capaz de invadir no sólo tejidos locales, si no también tejidos que se encuentran distantes a él, y si el tumor ya se encuentra vascularizado, esos nuevos vasos sanguíneos son una potente ruta de escape para las metástasis. Por eso es tan importante la inhibición de la angiogénesis pues al tener vasos sanguíneos propios, las células cancerosas tienen más posibilidades de viajar por el torrente sanguíneo y ya que suelen ser microscópicas es muy difícil detectarlas, por lo tanto casi imposible erradicar el cáncer. En consecuencia, esta etapa es la responsable de alrededor del 90 % de las muertes por cáncer.

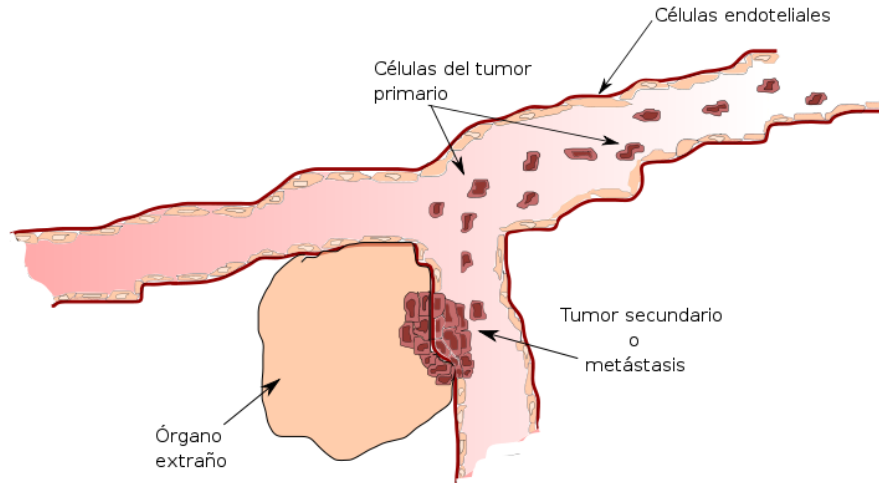


FIGURA 1.3. **Metástasis.** Las células que se desprenden del tumor primario viajan por el torrente sanguíneo adheriéndose a órganos por medio de moléculas de adhesión; atraviesan su endotelio, proliferan y forman un nuevo agregado de células cancerosas conocido como *tumor secundario* o *metástasis*

2. El proceso de angiogénesis

Al proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente se le conoce como angiogénesis y a la terapia en la cual se intenta inhibir este proceso es conocida como *terapia antiangiogénica*. El término angiogénesis fue utilizado por primera vez por Hertig en 1935 para describir la formación de la placenta [33]. Es importante señalar que la angiogénesis, no sólo se observa en los tumores cancerosos, sino también en la cicatrización de heridas, en una irritación o infección ocular, en el ciclo menstrual, en la formación embrional y en algunas enfermedades como la retinoplastia y las placas arteroescleróticas [68].

Un tipo de células que tienen un papel fundamental en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos son las células endoteliales, las cuales son células aplanadas que forman una delgada capa que recubre el interior de los vasos del aparato circulatorio. A esta capa le sigue la membrana basal que se encarga de separar el endotelio de las capas exteriores; en esas capas exteriores puede encontrarse tejido conectivo (fibroblastos) y músculo que permiten que el vaso amolde su diámetro y su pared al flujo sanguíneo, pero su distribución varía dependiendo del lugar y función del vaso [12].

Las células endoteliales son las encargadas de controlar el paso de sustancias y materiales a través del torrente sanguíneo [12], poseen la capacidad de reconstruir, reparar y renovar los vasos proliferando y migrando a los sitios dañados, como, por

ejemplo, cuando la pared de un vaso se daña, las células de los alrededores proliferan y migran para cubrir el daño, y también son las responsables de la creación de nuevos vasos sanguíneos. El proceso de angiogénesis comienza con la respuesta quimiotáctil o quimiotaxis (movimiento celular controlado por el gradiente de algún químico difusivo) que tienen las células endoteliales ante ciertas señales químicas, segregadas por células que se encontraban en estado de *hipoxia*; la falta de oxígeno en casi cualquier tipo de célula provoca un incremento intracelular de la concentración del *factor hipoxia-inducible* (HIF-1), que estimula la secreción extracelular de proteínas [12], como por ejemplo, el *factor vascular de crecimiento endotelial* cuyas iniciales en inglés son VEGF.

Ya que en el tumor canceroso avascular latente algunas de las células se encuentran en un estado de hipoxia (las células que no alcanzan a recibir suficiente oxígeno por el proceso difusivo), éstas van a segregar dichos factores de crecimiento, en particular los conocidos como *factores o señales angiogénicas tumorales* (TAF). Actualmente se han encontrado más de treinta factores angiogénicos tumorales, que se difunden en el tejido circundante actuando principalmente en las células endoteliales que se encuentran en el interior de los vasos sanguíneos más cercanos; las células endoteliales responden quimiotáctilmente a dichas proteínas, secretando enzimas que degradan la membrana basal del vaso capilar. A los vasos de los cuales provienen las células endoteliales se les llama *vasos parentales o progenitores*.

Al ser degradada la membrana basal del vaso, quedan espacios que permiten el paso a *pseudópodos* (extensiones de la superficie de las células endoteliales) hacia la matriz extracelular. Los pseudópodos (véase figura 1.4) guían la dirección en la que se va a desarrollar el nuevo vaso y poco a poco la membrana basal permite el paso a células endoteliales completas, las cuales migran a la matriz extracelular formando columnas celulares o brotes que van a dar origen a la nueva vasculatura. En un tejido normal estos vasos crecen hasta alcanzar otro vaso sanguíneo y así forman una red para el torrente sanguíneo; pero en el caso del tumor canceroso, estos vasos llegarán hasta él, penetrándolo y proveyéndole su propio sistema circulatorio.

Según lo observado por Folkman [5], es a una determinada distancia de la punta de los nuevos brotes en donde las células endoteliales comienzan a proliferar; algunos de los brotes que están relativamente cerca, al crecer, fusionan sus puntas formando lazos o bucles, durante un proceso conocido como *anastomosis* (véase figura 1.5); en estas anastomosis se vuelve a dar el proceso de angiogénesis dando como resultado nuevos vasos capilares.

Aunque los nuevos vasos sanguíneos derivan del vaso parental, sus estructuras suelen ser muy diferentes, pues tienen formas muy irregulares debido a la excesiva proliferación de las células endoteliales, por ejemplo, a veces están incompletos, torcidos y suelen tener una circulación sanguínea lenta; todos estos factores facilitan la diseminación de

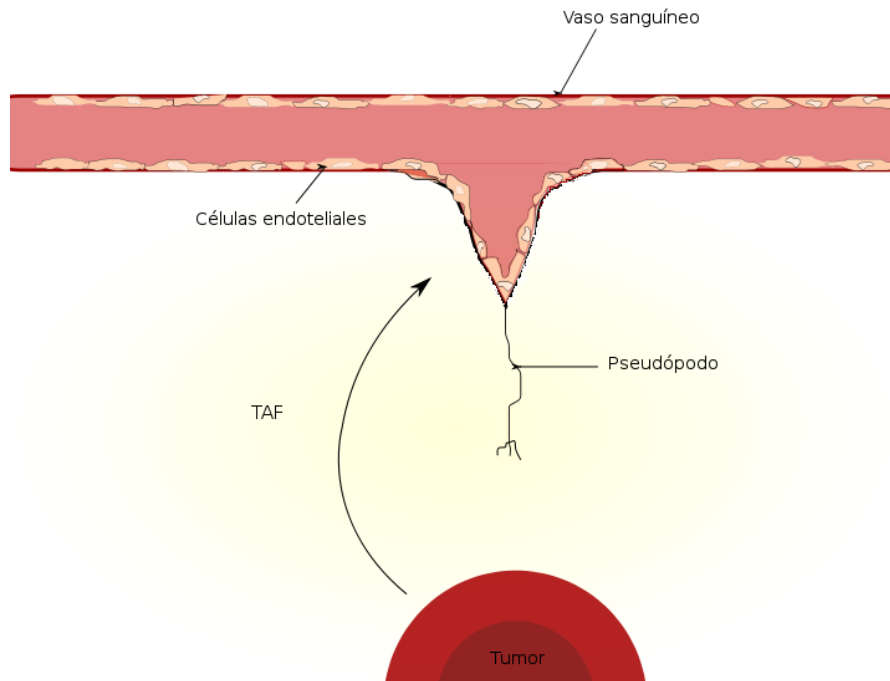


FIGURA 1.4. **Pseudópodo.** Extensiones de la superficie de las células endoteliales, las cuales guían la dirección en la que se va a desarrollar un nuevo vaso sanguíneo.

las metástasis [30] y dificultan la llegada al tumor de ciertos químicos de las terapias antitumorales.

3. Antiangiogénesis y la paradoja del tumor primario

Así como el tumor segrega factores angiogénicos también segrega factores antiangiogénicos, es decir, factores que inhiben la formación de la nueva vasculatura. Aún no se sabe que es lo que desencadena la angiogénesis, pues el tiempo que puede permanecer el tumor en estado de latencia es indefinido, pero se cree que es el balance entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos lo que determina si se lleva a cabo o no la angiogénesis. A la progresión del tumor avascular al estado vascular se le conoce como el “**switch del fenotipo angiogénico**”, pues cuando el tumor segrega más factores proangiogénicos, el tumor pasa del estado latente al estado vascular, y cuando segrega más antiangiogénicos, el tumor permanece inactivo [20].

La terapia antiangiogénica se basa principalmente en el fenómeno descrito en el párrafo anterior: con el objetivo de que el balance esté del lado de los factores antiangiogénicos, éstos se suministran externamente, inhibiéndose así la vascularización del



FIGURA 1.5. **Anastomosis de vasos capilares.** Algunos de los brotes capilares que se forman, al crecer fusionan sus puntas formando “loops” o ciclos, durante un proceso conocido como *anastomosis*

tumor y por consiguiente su crecimiento y diseminación de las metástasis en el organismo pues se mantiene en estado de latencia y en ocasiones se llega a inducir necrosis total en el tumor. Ésta es una terapia nueva, que aunque conceptualmente Folkman la propuso desde 1971, no fue si no hasta el año 2004 cuando se pudo implementar en pacientes con cáncer colonorectal.

Como la tasa de mutación de las células cancerosas es muy alta, desarrollan rápidamente resistencia a la mayoría de las terapias existentes contra el cáncer, lo cual es uno de los principales obstáculos para curar el cáncer por completo; pero a diferencia de esas terapias, el principal objetivo de la terapia antiangiogénica son las células endoteliales, las cuales son genéticamente más estables, pocas veces se dividen y tienen una tasa baja de mutación.

La terapia antiangiogénica se dirige principalmente a las células endoteliales de dos formas: indirecta y directamente. Los *inhibidores indirectos* son aquellos que bloquean los receptores de las células endoteliales a los productos segregados por el tumor. Por ejemplo, algunos de estos bloquean o neutralizan los receptores de las células al VEGF [20].

Por otra parte, los *inhibidores directos*, son aquellos que bloquean la proliferación y migración de las células endoteliales. Hay de tres tipos:

1. Los inhibidores sintéticos, diseñados para interferir en alguno de los pasos del proceso angiogénico (metaloproteinasas).

2. Moléculas de bajo peso molecular (caplostatina)
3. Inhibidores endógenos o naturales, aquellos que son segregados por el tumor mismo o por las células que se encuentran a sus alrededores (endostatina, angiostatina)

Debido a la naturaleza del modelo matemático que se quiere estudiar, sólo nos concentraremos en los inhibidores directos endógenos.

Bouck [20] fue el primero en demostrar que los tumores cancerosos son capaces de producir inhibidores angiogénicos como la trombospondina. Otro de los inhibidores naturales más importantes y de los primeros que fueron descubiertos es la **angiostatina**, la cual es una proteína que detiene el crecimiento de algunos tumores primarios [53], pues es capaz de inhibir la proliferación y la migración de las células endoteliales de una forma dependiente de la dosis [37, 54], es decir, a mayor concentración mayor inhibición; también promueve que los tumores regresen a su estado de latencia por el balance entre células apoptóticas y proliferantes, pues hace que aumente el índice de apoptosis en el tumor sin que el índice de proliferación celular se modifique [18].

Un proceso muy peculiar en el que participa la angiostatina, es el de la paradoja del tumor primario. Este fenómeno ha sido reportado por varios investigadores y médicos [54], pues con el afán de ponerle fin al cáncer de sus pacientes con ciertos tipos de tumores como el de seno, colon o sarcomas osteogénicos, extirpan el tumor; sin embargo, después de un tiempo (que puede ser desde meses hasta años), se inicia un crecimiento exponencial de las micrometastasis presentes en el organismo, pero clínicamente ocultas por su tamaño al momento de remover el tumor primario.

Es por eso que se desarrollaron varios estudios para demostrar que la presencia del tumor primario en el organismo era lo que detenía el crecimiento de los tumores secundarios o micrometástasis; uno de los estudios más importantes fue el realizado por Folkman y sus colaboradores en el que usaron un modelo en ratones o murino del carcinoma pulmonar de Lewis [54]. Implantaron células de este carcinoma de forma subcutánea en la dorsal como tumor primario en dos grupos de ratones, después de unos días, al primer grupo se le extirpó el tumor primario después de un determinado tiempo y observaron que después de esto se dio una vascularización total en las metastasis que hace este carcinoma en el pulmón. A diferencia del segundo grupo, en el cual no se les extirpó el carcinoma de Lewis y encontraron que sus metastásis no presentaban vascularización o muy poca. Fue entonces que al hacer el análisis del suero de la sangre de los ratones del segundo grupo pudieron aislar por primera vez a la angiostatina, pues ésta se encontraba en concentraciones altas.

Para demostrar que la presencia del tumor primario inhibe directamente la angiogénesis, Folkman y sus colaboradores implantaron en la córnea del ojo de varios ratones un polímero biocompatible (desarrollados por Langer y Folkman [41]) el cual

liberaba constantemente factores angiogénicos a los alrededores (simulando la actividad de un tumor [53]); después de un tiempo, la vascularización alrededor de este material fue evidente, pero a un grupo de estos ratones se les administraron inyecciones subcutáneas de angiostatina humana después de 48 horas del experimento y observaron que a diferencia de los otros ratones, en este grupo se podía observar una notable inhibición de la angiogénesis. Por lo tanto, con este experimento pudieron concluir que el efecto inhibitorio de la angiogénesis de las metástasis está directamente relacionado a la presencia del tumor primario en el organismo.

Esta inhibición indirecta de las metástasis tiene lugar porque mientras el tumor primario estimula su propia vascularización también segrega los factores proangiogénicos y antiangiogénicos; como estos factores son secretados a la circulación, permanecen en el torrente sanguíneo durante su vida media [54]. Ya que la vida media del VEGF en la circulación es de aproximadamente 3 minutos y la de la angiostatina es de 2.5 días, esta última permanece más tiempo en el torrente por lo que puede alcanzar a los tumores secundarios, de esta manera contribuye al balance de los factores antiangiogénicos de las metástasis, inhibiendo su proceso de angiogénesis. Pero para que este efecto inhibitorio exista, el tumor primario tiene que sobrepasar un tamaño umbral, ya que su tamaño se correlaciona directamente con la potencia angiogénica que tenga sobre los secundarios [61], es decir, mientras más grande es el tumor más angiostatina segrega, y por lo tanto la angiogénesis en las metástasis se inhibe más.

La angiostatina no sólo inhibe la neovascularización de las metástasis, sino (como se vio al principio de esta sección), también hace que éstas permanezcan en su estado de latencia. Y debido a este alto potencial antiangiogénico de la angiostatina, se incorporó a la terapia antiangiogénica, pues después de haber extraído el tumor, se puede seguir suministrando sistémicamente o externamente cierta dosis de angiostatina para así, simular la presencia del tumor primario con un tamaño por arriba del umbral y así detener el crecimiento exponencial de los secundarios.

La endostatina es otro potente inhibidor natural de la angiogénesis; éste al igual que la angiostatina es un inhibidor específico de la proliferación de las células endoteliales y fue descubierto por Folkman [52] de la misma forma que la angiostatina. Se observó que, al ser suministrada sistémicamente en ratones con carcinoma pulmonar de Lewis, la endostatina inhibía el crecimiento de las metástasis manteniéndolas en estado microscópico así como el crecimiento del tumor primario regresándolo a un tamaño de menos de 1 mm³. También se encontró que la endostatina podía ser usada en el tratamiento de diversos tumores malignos de humano tales como melanomas, fibrosarcomas y hemangiomas implantados en ratones.

Estas observaciones sugirieron a Folkman que una de las posibles formas y quizás exitosas en la que se podía atacar el cáncer era viéndolo en términos de dos distintas

poblaciones celulares: las cancerosas y las endoteliales. Hoy en día la terapia antian-giogénica es muy utilizada para erradicar el cáncer en humanos, pero es importante señalar que en muchos casos ésta no es suficiente y tiene que ser complementada con quimioterapia y radioterapia.

CAPÍTULO 2

Modelación matemática de la angiogénesis

Debido a que la comunidad científica se sintió atraída (finales de los 70's y principios de los 80's del siglo pasado) por la fenomenología de la angiogénesis como en [45, 21, 6] (en particular, por los aspectos expuestos en el capítulo anterior), varios grupos de científicos se dieron a la tarea de explicarla desde otro enfoque. En ese afán, se comenzaron a desarrollar modelos matemáticos, principalmente los modelos continuos: esto es, en lugar de describir el comportamiento de cada uno de los elementos que generan el proceso a explicar, se analiza la dinámica de la densidad de éstos.

Es importante aclarar que la modelación aquí presentada está desarrollada bajo la segunda línea, aunque cabe destacar que existen diversos enfoques con los que se puede abordar el mismo proceso.

1. El modelo de Balding y McElwain

Como es de esperarse hubo varios intentos por describir la angiogénesis. Uno de los primeros modelos con más auge en la literatura científica en modelos continuos para la neovascularización, fue el propuesto por Balding y McElwain [6] en 1985, el cual está basado en los experimentos de Muthukkaruppan [49], Folkman [26], Gross *et al.* [31] y Langer *et al.* [41], en donde se implanta un pedazo de tumor en la córnea de un ratón para observar la formación de nuevos vasos capilares que se dirigen al tumor como respuesta de los vasos límbicos de los alrededores ante los agentes angiogénicos segregados por el tumor (obsérvese figura 2.1); ya que la córnea es un tejido que generalmente es avascular, se puede observar con mayor detalle la formación de nuevos vasos sanguíneos. En los artículos mencionados, los autores reportaron resultados cualitativos del experimento similares de proliferación celular en los vasos límbicos. El limbo (o los vasos límbicos) es el límite externo de la córnea, y cuando éste se ve agredido física o fisiológicamente los vasos límbicos se dilatan y pueden apreciarse con relativa facilidad en la periferia córnea[23].

A pesar de la existencia de varios artículos del área biológica que reportaron el mismo fenómeno biológico, Balding y McElwain se basaron en lo descrito por Muthukkaruppan [49], quien reportó que, después de haber implantado el tumor en la córnea,

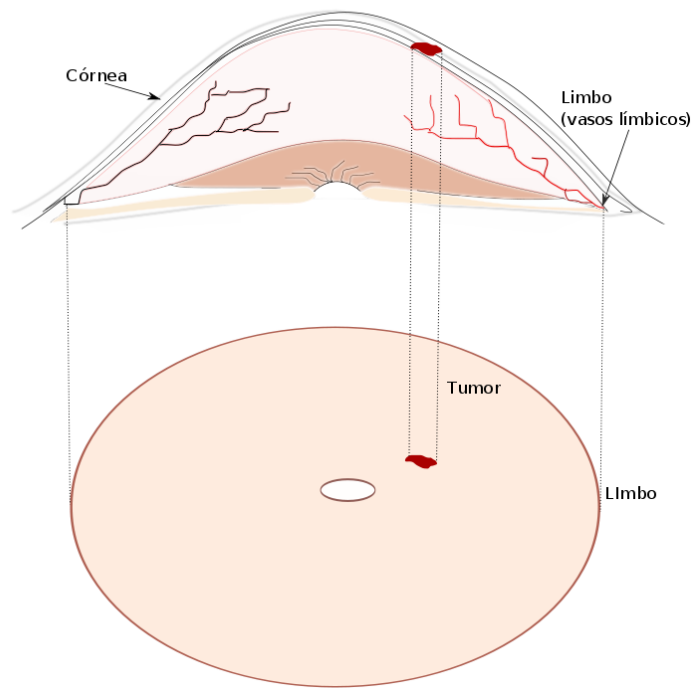


FIGURA 2.1. **Córnea y vasos límbicos.** Implante de tumor en la córnea del ojo de un ratón, lo que provoca la dilatación de los vasos límbicos (límite externo de la córnea), como es en el tejido corneal, es posible la visualización a simple vista de los nuevos capilares que se forman por la presencia del tumor en el ojo.

observó la formación de nuevos brotes capilares desde el vaso límbico de forma perpendicular a él; la vascularización total del tumor se dio entre el día 8 y 12, dependiendo del tamaño del tumor que haya sido implantado y de su distancia al vaso parental.

Para el desarrollo de este modelo, Balding y McElwain suponen que el gradiente del factor angiogénico tumoral (TAF), segregado por el tumor, estimula en este orden los siguientes procesos:

- a) La respuesta quimiotáctil o quimiotaxis (movimiento celular en una dirección, controlado por el gradiente de algún químico difusivo) de las células endoteliales ante él, provocando la degradación de la base de la membrana de los capilares más cercanos al tumor y formando pequeños brotes capilares.
- b) La migración de las células endoteliales que están en dichos brotes a través de la matriz extracelular, que puede verse como movimiento aleatorio [39].

- c) La proliferación de las células endoteliales que están en las puntas de los brotes, dando como resultado secundario la *anastomosis* o unión de punta-punta de los brotes, o de punta-capilar.

A diferencia de Deakin [21], quien propuso un modelo matemático que describe el movimiento individual de las células endoteliales, Balding y McElwain lo hacen a una escala mayor, es decir, en términos de densidades; se basan en la modelación hecha por Edelstein [22] para el crecimiento de los filamentos o *hifas* en los hongos, pues Gimbrone *et al.* [29], observaron que estos filamentos al desarrollarse forman estructuras similares a las que forman los brotes de los vasos sanguíneos durante el proceso de vascularización. Al observar esta analogía, Balding y McElwain tomaron las estructuras correspondientes para el sistema sanguíneo y reprodujeron el modelo en términos de las variables adecuadas, es decir, en lugar de tomar a la densidad de las puntas de las hifas y de los filamentos, consideran la densidad de las puntas de los vasos capilares $n(x, t)$ (se entiende por puntas, el conjunto de células endoteliales que se encuentra situado en las puntas de los brotes y de los capilares) y de los vasos capilares $\rho(x, t)$. Estas estructuras se pueden apreciar en la figura 2.3. Cabe señalar que en aras de simplificar el modelo, las ecuaciones propuestas están en una dimensión espacial.

1.1. Ecuación para la densidad de los brotes La base para el desarrollo de esta ecuación (y de la mayor parte de las ecuaciones que aparecerán en este capítulo), es la **ecuación general de conservación**, por lo cual se considera adecuado hacer un paréntesis para su deducción [48].

1.1.1. Ecuación general de conservación Sea $u(\mathbf{x}, t)$ la densidad volumétrica de un material dado en el punto \mathbf{x} al tiempo t y sea S una superficie arbitraria que encierra a un volumen V , entonces el cambio de la cantidad de materia que hay dentro de V es igual al flujo \mathbf{J}_u del material u a través de S en la componente en dirección de la normal exterior \mathbf{n} más el material generado (destruido) en V , es decir, una fuente f de material que puede ser función de u , \mathbf{x} y t :

$$\frac{d}{dt} \int_V u(\mathbf{x}, t) dv = - \int_S \mathbf{J}_u \cdot \mathbf{n} ds + \int_V f(u, \mathbf{x}, t) dv.$$

Por el teorema de la divergencia, la ecuación anterior toma la forma

$$\int_S \mathbf{J}_u \cdot \mathbf{n} ds = \int_V \operatorname{div} \mathbf{J}_u dv = \int_V \nabla \cdot \mathbf{J}_u dv.$$

Obsérvese que

$$\frac{d}{dt} \int_V u(t, \mathbf{x}) dv = \int_V \frac{\partial u}{\partial t} dv, \quad (2.1)$$

tras haber aplicado la *Regla de Leibniz* (véase [19]), la ecuación se escribe como

$$\int_V \left[\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_u + f(u, \mathbf{x}, t) \right] dv = 0.$$

Como esta relación es válida para todo volumen arbitrario V , el integrando tiene que ser igual a cero, es decir,

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_u + f(u, \mathbf{x}, t) = 0. \quad (2.2)$$

A esta última ecuación se le conoce como la *ecuación de conservación* para $u(\mathbf{x}, t)$.

Por lo tanto Balding y McElwain en [6] proponen como primera ecuación del modelo a la ecuación de conservación de la densidad de los brotes $n(x, t)$,

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_n + f(n, x, t) = 0, \quad (2.3)$$

donde \mathbf{J}_n es el flujo celular, que según Keller y Segel [39], está descrito por dos términos: uno debido al movimiento aleatorio o difusión de las células, y otro debido a su respuesta quimiotáctica ante algún químico difusivo $e(x, t)$

$$\mathbf{J}_n = \mathbf{J}_{difusivo} + \mathbf{J}_{quimioe}. \quad (2.4)$$

Esta expresión ha sido utilizada exitosamente para describir una gran variedad de fenómenos biológicos que se originan como respuesta de algún tipo de célula ante la presencia en el medio de algún químico difusivo. Por ejemplo, Rosen [58] lo usó para describir el movimiento quimiotáctil de neutrófilos. La primera expresión toma la forma de la *ley de Fick*, según la cual la cantidad de materia transportada en una dirección dada a través de una unidad de área transversal en una unidad de tiempo (el flujo J_{dif}), es proporcional al gradiente de la concentración $n(x, t)$ de la materia [24]

$$\mathbf{J}_{difusivo} = -D_n \nabla n. \quad (2.5)$$

Aquí $D_n > 0$ es el coeficiente constante de motilidad azarosa, resultado del movimiento irregular de cada célula endotelial cerca de las puntas de los brotes. Pero Balding y McElwain [6] consideran que este término es demasiado pequeño y lo desprecian afirmando que no se ha reportado que los brotes capilares se dirijan en una dirección diferente a la dirección en la que está el tumor, lo cual podría ser observado por la interacción del colágeno de la matriz extracelular y las puntas de los brotes. Sin embargo, para el desarrollo de su modelo, no consideran ese fenómeno.

Para el otro término se tomará la función quimiotáctica de flujo propuesta también por Keller y Segel [39]; ellos encontraron que esta expresión es muy acertada para modelar el movimiento celular en presencia de alguna sustancia química, por lo cual ha sido ampliamente usada para describir este fenómeno químico-biológico:

$$\mathbf{J}_{quimioe} = n\xi(e)\nabla e. \quad (2.6)$$

Este término describe la presencia de gradiente de concentración de algún atractor $e(\mathbf{x}, t)$ originando un aumento en el movimiento de las células hacia él. El flujo de las células incrementará con el número de éstas presentes $n(\mathbf{x}, t)$, y $\xi(e)$ es la función quimiotáctica del atractor, la cual puede tomar diferentes formas, las más usadas en Biología son:

1. **Constante:**

$$\xi(e) = \xi_0. \quad (2.7)$$

2. **Ley logarítmica:**

$$\xi(e) = \frac{\xi_0}{e}, \quad (2.8)$$

la cual es usada para modelar un flujo quimiotáctil dirigido proporcional a la derivada del logaritmo de e [43].

3. **Ley del receptor cinético:**

$$\xi(e) = \frac{\xi_0 k}{(k + e)^2}; \quad (2.9)$$

se usa para modelar el flujo proporcional a la derivada de $\frac{\xi_0 k}{k + e}$, que representa la fracción de los receptores de membrana cuando la concentración del atractor químico es e y la constante de disociación del recepto-atractor es k . Esta expresión fue propuesta por Lapidus y Schiller [42], quienes de acuerdo a sus experimentos, encontraron que es la función que mejor se ajustaba a la corriente quimiotáctil de las células que observaban.

En todos los casos anteriores ξ_0 es una constante. Cabe señalar que las dos primeras formas son casos especiales de la tercera, ya que si se toman valores de e muy pequeños, entonces la ley de receptor se aproxima como $\xi(e) \simeq \frac{\xi_0}{k}$, la cual es una constante. Ahora, si se toman valores muy cercanos a k , es decir, $e \simeq k$, tenemos que $\xi(e) \simeq \frac{\xi_0}{e}$, que es la ley logarítmica.

Si el químico que estimula la quimiotaxis en las células endoteliales es el TAF, cuya concentración denotaremos por $c(x, t)$, la expresión correspondiente para su flujo es la siguiente,

$$\mathbf{J}_{quimioTAF} = n\varphi(c)\nabla c = n\varphi_1\nabla c,$$

siendo $\varphi(c)$ su función correspondiente de quimiotaxis, adoptando la forma de la función quimiotáctil **constante**, con φ_1 constante. Por lo tanto la ecuación para la densidad de las puntas de los brotes está dada por (siguiendo la notación de Leibnitz),

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\varphi_1 n \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \sigma,$$

siendo σ su función fuente. Los autores obtienen dicha función fuente considerando la ramificación lateral de los capilares como una forma de generación de puntas y suponiendo que la razón con la que se generan los brotes es una función lineal de la concentración de TAF, con velocidad con la que aparecen las puntas constante, y que denotaremos por ν_1 .

También toman el término que Edelstein [22] adopta para la anastomosis de punta-hifa en los filamentos, pues la anastomosis puede verse como una forma de pérdida-creación de las puntas; por lo tanto en este modelo proponen a ν_2 como la razón con la

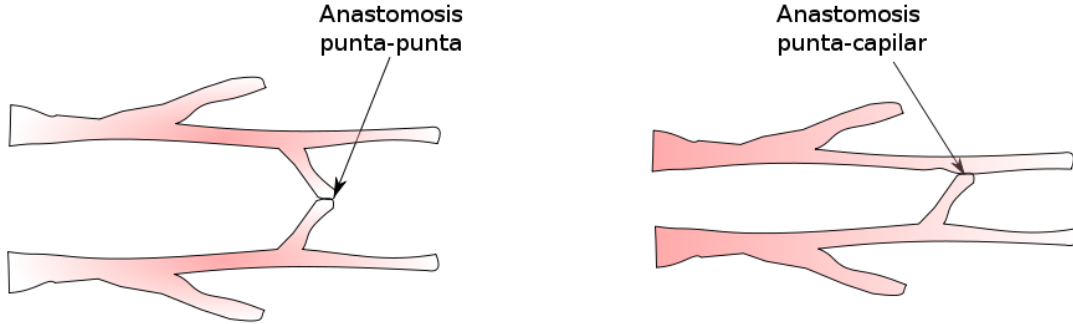


FIGURA 2.2. **Anastomosis.** El nacimiento de nuevas puntas se da por medio de la anastomosis ese puede ser de dos formas entre dos puntas, que se le conoce como anatomosis punta-punta y entre una punta y capilar que es anastomosis punta-capilar

que se genera un nuevo brote al presententarse la unión o *anastomosis* entre un punta y un capilar. Así, la función fuente σ para las puntas se escribe como,

$$\sigma = \nu_1 c \rho - \nu_2 n \rho \quad (2.10)$$

Escribiendo la ecuación completa para la densidad de las puntas, tenemos,

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(n \varphi_1 \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \nu_1 c \rho - \nu_2 n \rho. \quad (2.11)$$

1.2. Ecuación para la densidad de los vasos capilares En [6], los autores suponen que la densidad de los vasos capilares sólo se incrementa por el movimiento de las puntas de los brotes (véase figura 2.3), por lo tanto si $\rho(x, t)$ es la densidad capilar, $n(x, t)$ y $v(x, t)$ son la densidad y la velocidad de las puntas, respectivamente, y $d(\rho)$ es la tasa de mortalidad de los capilares, la ecuación de conservación de masa es

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -n v - d, \quad (2.12)$$

con $d = \gamma_1 \rho$, donde γ_1 es una constante de proporcionalidad. El término correspondiente a la velocidad de las puntas, en términos biológicos, se refiere a qué tan rápido crecen éstos, en función de su respuesta ante el TAF. Por lo tanto, este término corresponde a la función de quimiotaxis obtenida en la subsección anterior, es decir,

$$v = \varphi_1 \frac{\partial c}{\partial x}.$$

Ya que este modelo está basado en el supuesto de que el crecimiento de los vasos depende principalmente del crecimiento de las puntas, un aumento en la densidad de éstas es una medida de la actividad angiogénica.

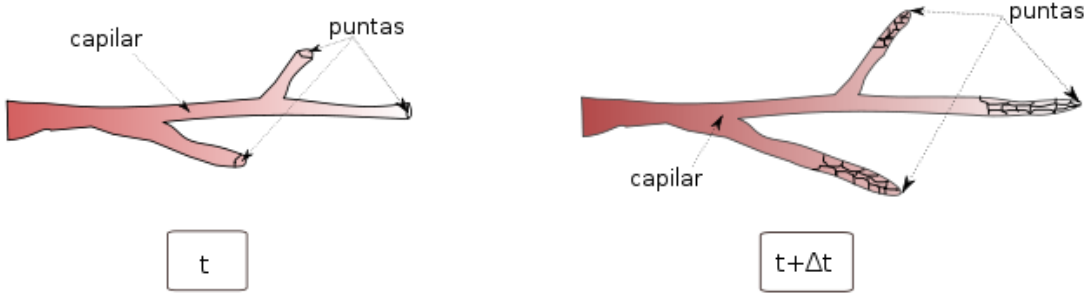


FIGURA 2.3. **Crecimiento de capilares.** Ya que las células endoteliales proliferan en las puntas de los capilares, la forma en la que estos van a crecer es por medio de sus puntas. En la figura se puede ver un capilar al tiempo t y la forma en la que va creciendo al pasar el tiempo $(t + \Delta t)$.

Dado que en las ecuaciones (2.10) y (2.12) aparece $c(x, t)$, la concentración del TAF, es esencial tener la ecuación que la describa. Para modelar la distribución de concentración del quimioattractor afuera del tumor, se procede escribiendo la ecuación de conservación para éste, es decir,

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_c + \tilde{f}(c, x, t) = 0. \quad (2.13)$$

Los autores consideran que se puede omitir la función fuente pues suponen que sólo el tumor es quien lo está produciendo y que no hay pérdida alguna; sin embargo, ellos mismos señalan en sus conclusiones que esta suposición puede no ser válida biológicamente, ya que los experimentos mostrados por Deakin en [21] muestran que las puntas de los brotes actúan como atractores del TAF; por lo tanto, habría un término correspondiente para la “fuente”. Aún así, los autores prefieren despreciar este término para no complicar el modelo. Por lo tanto si se toma un flujo difusivo que obedece la ley de Fick obtenemos,

$$\mathbf{J}_c = \mathbf{J}_{difusivo} = -D\nabla c. \quad (2.14)$$

Se obtiene entonces una ecuación conocida como **ecuación de difusión o del calor**, para el factor angiogénico tumoral,

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2},$$

con D como el coeficiente de difusión, que los autores lo toman como constante. Y como suponen que la concentración del TAF es fija en el borde del tumor $x = 0$, proponen

como condición de frontera: $c(x, t) = c_0$ en $x = 0$. Como es sabido la solución para esta ecuación está determinada por la *función de Green* (solución fundamental) $\phi(x, t)$ [25].

$$\phi(x, t) := \frac{1}{(4\pi t)^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{x^2}{4t}}.$$

Posteriormente proceden a adimensionalizar las ecuaciones propuestas para cada una de las variables $n(x, t)$ y $\rho(x, t)$, tomando como constantes de referencia a la concentración inicial c_0 del TAF, la distancia L del tumor al vaso límbico más cercano, ρ_0 para la densidad y,

$$\tau = \frac{L^2}{4D}, \quad \bar{v} = \frac{L}{\tau}, \quad \bar{n} = \frac{\rho_0}{L}$$

para el tiempo, la velocidad de alargamiento de las puntas y densidad de células endoteliales, respectivamente. Por lo tanto las cantidades adimensionalizadas son:

$$\tilde{c} = \frac{c}{c_0} \quad \tilde{x} = \frac{x}{L} \quad \tilde{\rho} = \frac{\rho}{\rho_0} \quad \tilde{t} = \frac{t}{\tau} \quad \tilde{v} = \frac{v}{\bar{v}} \quad \tilde{n} = \frac{n}{\bar{n}}.$$

Quitando los tildes de las nuevas variables, las ecuaciones adimensionalizadas del sistema se escriben,

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -nv - \gamma\rho,$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial(nv)}{\partial x} + \nu c\rho - \beta n\rho,$$

donde ν , β y γ son las variables adimensionalizadas para ν_1 , ν_2 y γ_1 respectivamente. Se está suponiendo que inicialmente no hay vasos capilares ni puntas en la córnea, que la densidad de vasos capilares en el vaso límbico o parental permanece constante, y que la densidad de puntas y de vasos capilares es mínima lejos del vaso parental. Después

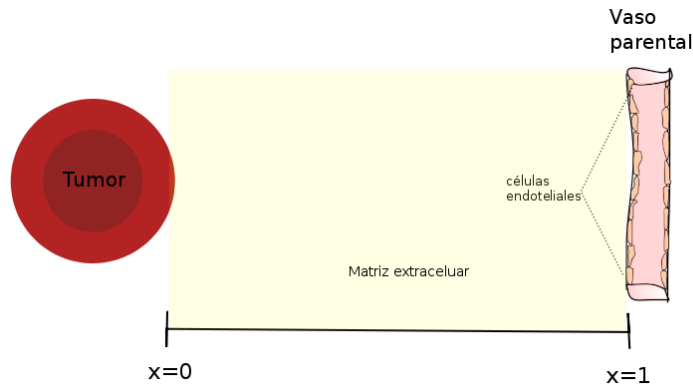


FIGURA 2.4. **Reescalamiento del dominio.** Si se toma como valor de referencia a la distancia del tumor al vaso límbico (L) como valor de referencia para reescalar el dominio, el vaso parental queda localizado en $x = 1$ y el tumor permanece en $x = 0$.

de adimensionalizar, el tumor permanece en $x = 0$ y el vaso parental en $x = 1$ (figura 1.2), es decir,

$$\begin{aligned}\rho(x, 0) &= \begin{cases} 1, & x = 1 \\ 0, & x < 1 \end{cases} \\ n(x, 0) &= 0, \quad x \leq 1, \\ \rho(1, t) &= 1, \quad t \geq 0, \\ n(x, t), \rho(x, t) &\rightarrow 0 \quad \text{si } x \rightarrow -\infty.\end{aligned}$$

Posteriormente los autores hacen un análisis numérico de las ecuaciones. Para esto, revisan los datos experimentales para decidir qué valores pueden ser asignados a sus parámetros pero encontraron que esos datos no estaban completos, pues varios autores se negaban a dar datos cuantitativos detallados sobre sus experimentos, tales como la distancia precisa del borde del tumor al vaso límbico más cercano (sólo daban una aproximación de la distancia que habían considerado); por esta razón decidieron tomar los datos obtenidos de diferentes experimentos, no con el mismo tumor ni con el mismo animal; y ya que de algunos parámetros no existían valores experimentales, asignaron valores arbitrarios, como en el caso de ν y β ; otros valores como para los de D y γ los estimaron por medio de los parámetros experimentales que ya tenían, calibraron el modelo con esos datos y encontraron los valores numéricos para los cuales se reproducía mejor lo reportado experimentalmente. La finalidad de su análisis numérico fue reproducir los resultados experimentales. Adicionalmente, Balding y McElwain hicieron un análisis detallado [6] de la sensibilidad del sistema a algunos de los parámetros, como el que representa la tasa de muerte de los vasos capilares γ .

En este mismo artículo [6] Balding *et al.* estudian el caso en el que es extirpado el tumor o el material fuente del TAF al tiempo t_0 y suponen que para un $t > t_0$, la concentración de TAF en el dominio es nula; por lo que las ecuaciones que modelan este proceso son,

$$\begin{aligned}\frac{\partial \rho}{\partial t} &= -\gamma \rho, \\ \frac{\partial n}{\partial t} &= -\beta n \rho,\end{aligned}$$

con condición,

$$c(x, t) = 0, \quad t > t_0,$$

cuyas soluciones son exponenciales que decaen dependiendo de los parámetros γ y β que se elijan. Para el análisis numérico de este sistema toman lo reportado por Ausprunk *et al.* en [4] *et al.*, quienes proveen una secuencia detallada de la regresión de los capilares después de haber removido el polímero biocompatible, reportando que, después de

diez semanas de removerlo, las córneas regresaban a su estado avascular. Sin embargo, Balding y McElwain encontraron que la densidad de vasos capilares y de las puntas decaían casi totalmente ocho semanas y tres semanas respectivamente; con este análisis concluyen que el suponer que la concentración del TAF desaparece inmediatamente del tejido después de haber sido extipardo el tumor no es realista, pues se esperaría que el TAF ya segregado al tejido siguiera difundiendo por más tiempo.

A pesar de que este artículo [6] es una adaptación a los procesos más sobresalientes de la angiogénesis (el nacimiento de nuevos brotes capilares) del modelo propuesto por Edelstein para los hongos [22], abrió una rama muy importante en la modelación matemática del cáncer. Antes de la aparición de este modelo para la vascularización de un tumor, existía el propuesto por Deakin [21] y el de Liotta [45], pero éste último no toma en cuenta la respuesta quimiotáctil de las células endoteliales a pesar de las evidencias que ya existían respecto a este fenómeno; y como se ha visto a lo largo de la sección, el término de quimiotaxis es crucial para la descripción de la angiogénesis de un tumor de cáncer. A diferencia de estos dos modelos, uno de los aspectos más sobresalientes que tiene la propuesta de Balding y McElwain es que fueron sumamente cuidadosos en que la mayoría de los parámetros usados tuvieran coherencia con lo registrado en los datos experimentales descritos por diversos autores en la rama biológica.

2. Modelación matemática de Chaplain y Stuart

Con el fin de describir de una manera un poco más sencilla la dinámica de la angiogénesis, Chaplain y Stuart [15], basándose en el artículo de Balding y McElwain [6], propusieron un modelo más general, en el sentido de que a diferencia del modelo visto en la sección anterior, éste no observa el cambio de la densidad de los brotes y de los capilares, si no que toma como variable a la concentración $c(x, t)$ del TAF, y de esta manera sigue indirectamente la dinámica de las células endoteliales presentes en los nuevos vasos capilares mientras atraviesan la matriz extracelular dirigiéndose hacia el tumor.

Para el desarrollo de este modelo, los autores toman la evidencia experimental de Sholley [66] y de Paweletz *et al.* [57] quienes describen el proceso de la angiogénesis, y proponen la neovascularización se puede resumir en tres eventos importantes:

- 1) Degradación de la membrana basal.
- 2) Migración de las células endoteliales.
- 3) Proliferación de las células endoteliales.

Cabe señalar que la migración y la proliferación son los eventos más importantes y son independientes entre sí; éstos pueden llevarse a cabo en ausencia de la división celular [66]; la mitosis o división celular se presenta para completar el proceso de angiogénesis.

Sholley y Paweletz afirman que los brotes capilares se forman por la alineación de las células endoteliales y sólo las células que están inmediatamente detrás de la punta del brote son las que proliferan y se dividen. La proliferación celular es la que permite el crecimiento del brote capilar. Según Ausprunk y Folkman la proliferación está restringida a las células endoteliales situadas en las puntas de los brotes porque esas células están actuando como atractores del TAF.

Inicialmente los brotes que van saliendo del vaso parental lo hacen de una forma más o menos paralela, pero después de una determinada distancia umbral, los brotes empiezan a inclinarse unos a otros debido a cambios en el gradiente de la concentración del TAF, dando como resultado *la anastomosis* de los brotes capilares y formando las estructuras ya conocidas: punta-punta y punta-brote. Chaplain y Stuart en éste artículo ([15]), utilizan también la evidencia experimental de Sekiya *et al.* [63], Oosaki *et al.* [51] y Lisniak y Sopotinskaia [46] ligada a la relación que tiene la concentración del TAF con el tamaño del tumor y la formación de nuevos vasos sanguíneos y su crecimiento.

La finalidad de este modelo es describir la difusión del TAF en los tejidos de los alrededores del tumor y determinar su efecto en la migración y proliferación celular. Tal como en el trabajo de Balding y McElwain, la motivación principal para Chaplain y Stuart en [15], es describir matemáticamente la angiogénesis en la córnea de animales. Chaplain y Stuart, en aras de seguir lo más de cerca posible lo descrito experimentalmente, dividen la dinámica del TAF en dos fases: *in vitro* e *in vivo*, dado que los estudios experimentales existentes hasta ese momento sobre la angiogénesis (y por ende de la concentración del TAF en el tejido circundante al tumor), se dividían en dos: el estudio de cultivos de células tumorales *in vitro*, y el estudio de la formación de nuevos vasos capilares a partir de los vasos límbicos como resultado de la inserción en las córneas de ratones y conejos de tumores o polímeros con segregación de factores angiogénicos, es decir, experimentos *in vivo* [26, 49, 29].

Para la matematización de lo que ocurre en estas dos fases, los autores consideran una región abierta y acotada Ω en \mathbb{R} la cual denota el exterior del tumor, con fronteras suaves. Consideran fronteras finitas a las que, para la fase *in vivo*, se les permite avanzar o retroceder de acuerdo con el comportamiento del TAF y de las células proliferantes que se encuentran en las puntas, ya que como se mencionó anteriormente, estas células actúan como atractores del TAF. Así, la frontera que indica el alcance del TAF en el tejido, retrocede hacia el tumor cuando los brotes empiezan a crecer.

Sin embargo, por las mismas razones de Balding y McElwain, restringen el modelo a una dimensión espacial. Como se vio en el capítulo anterior, en la superficie del tumor hay una capa de células proliferantes, en donde se supone se mantiene constante la concentración del TAF; entonces, $c(x, t) = c_b$ en $\partial\Omega$. En las dos fases, Chaplain y Stuart utilizan la ecuación de conservación para $c(x, t)$, (2.13), y la ecuación (2.14) como su flujo, y en contraste con el modelo de la sección anterior, los autores incluyen un término de

decaimiento, el cual modela la absorción natural del TAF por el tejido circundante al tumor (este término hace que sea un modelo más realista comparado con el de la sección anterior); de este modo la función fuente es no nula y la ecuación queda como:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - F(c, x). \quad (2.15)$$

Este tipo de ecuaciones se les conocen como **ecuaciones de reacción-difusión**, y en este caso se tiene una ecuación para $c(x, t)$ con D como el coeficiente de difusión y F como la función fuente la cual fue obtenida estudiando la fenomenología para cada fase, *in vitro* e *in vivo*. Nótese que ésta no depende de $n(x, t)$.

2.1. Fase *in vitro* En esta primera fase, Chaplain y Stuart modelan el alcance del TAF en el tejido circundante al tumor hasta alcanzar un estado estacionario [15], basándose en los modelos experimentales de [29, 5], en los que se observó la existencia de una *distancia crítica* para el alcance del TAF en el medio circundante al tumor.

Ya que el tumor se encuentra *in vitro*, el TAF secretado por el tumor sólo es absorbido por el tejido de sus alrededores (pues no hay presencia de vasos capilares), con una razón igual a $g(c)$, es decir, $F(c, n, x) = g(c)$, que es el término de decaimiento. El tumor está situado en $x = 0$ y como vimos anteriormente, $c(x, t) = c_b$ en $\partial\Omega$ (el borde del tumor); la otra frontera es una frontera libre denotada por $s(t)$; ésta la delimitará el alcance más lejano que tenga el TAF afuera del tumor. En esta frontera, la concentración $c(x, t)$ y el gradiente de la misma es igual a cero, esto se escribe,

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - g(c), \quad (x, t) \in (0, s(t)) \times (0, T), \quad (2.16)$$

con condiciones iniciales

$$c(x, 0) = c_0(x) \quad \text{y} \quad s(0) = s_0 \quad (2.17)$$

y condiciones de frontera

$$c(x, t) = c_b \quad \text{en} \quad x = 0, \quad \text{y} \quad c(x, t) = \frac{\partial c(x, t)}{\partial x} = 0 \quad \text{en} \quad x = s(t). \quad (2.18)$$

Para la expresión de la función $g(c)$, Chaplain y Stuart consideran en [15] a $g(c) = m$, con m una constante, ya que ésta es una buena aproximación a las características cualitativas presentadas por Galib en [28]: el decaimiento del químico es lineal en ausencia del término difusivo.

Ahora, para encontrar el máximo alcance del TAF en el medio, se determina el alcance de la frontera libre s en el **estado estacionario** de la ecuación (2.16) con condiciones (2.17) y (2.18), es decir, la solución $c(x, t)$ tal que su concentración es la misma para todo tiempo; por lo tanto $\frac{\partial c}{\partial t} = 0$. Así el problema se reduce a un problema de condiciones iniciales de ecuaciones diferenciales ordinarias,

$$D \frac{d^2 c}{dx^2} = m,$$

con condiciones iniciales dadas por (2.17). Resolviendo la ecuación y aplicando las condiciones iniciales se obtiene el valor para la frontera libre en el estado estacionario

$$s = \sqrt{\frac{2Dc_b}{m}},$$

y el valor del estado estacionario:

$$c(x) = \frac{mx^2}{2D} - \frac{msx}{D} + c_b = \frac{m}{2D}(x-s)^2. \quad (2.19)$$

Del análisis del estado estacionario es posible hacer observaciones cualitativas, las cuales se pueden verificar experimentalmente [15]. Entre ellas observamos que:

- Si se tiene un valor grande para c_b , entonces el alcance del TAF será mayor, lo cual tiene coherencia con los experimentos registrados en [63, 51, 46], donde se muestra una relación directa entre la concentración del TAF y el tamaño del tumor. Por lo tanto Chaplain y Stuart [15] asumen que si se tiene un tumor más grande que el tamaño crítico [14] entonces la concentración del TAF estará por arriba del nivel crítico.
- Un coeficiente de difusión D grande indica que el TAF ha podido penetrar más en el tejido de los alrededores, lo cual se ha verificado experimentalmente con diferentes factores angiogénicos y su correspondiente coeficiente de difusión en [63, 27, 35, 36, 51].
- Si m disminuye (la razón de decaimiento), s aumenta como es de esperarse, por lo tanto el alcance que tiene el TAF es mayor, es decir, si $m \rightarrow 0$ entonces $s \rightarrow \infty$ y viceversa; si la tasa de decaimiento aumenta, el alcance del químico es menor, por lo que esto podría ser una estrategia de antiangiogénesis [15], esto es, encontrar alguna medicina tal que neutralice el efecto del factor angiogénico tumoral. Por último, observemos que en el límite cuando $m \rightarrow 0$, se reproduce el modelo de Balding y McElwain [6].

Si se propone otra función g , por ejemplo: $g(c) = kc + m$, se obtienen características cualitativas similares a las obtenidas anteriormente, con:

$$c = \frac{m}{k} \left[\cosh(k/D)^{\frac{1}{2}}(x-s) - 1 \right],$$

como estado estacionario, y como valor de la frontera libre:

$$s = (D/k)^{\frac{1}{2}} \cosh^{-1} \left(\frac{kc_b}{m+1} \right).$$

2.2. Fase *in vivo* Para la segunda fase, los autores [15] parten del alcance del TAF en el estado estacionario (2.19) obtenido en la fase anterior, pues a pesar que el tumor se encuentre *in vivo*, la dinámica del TAF es la misma al secretarse a sus alrededores, salvo que en esta fase el vaso parental sí está presente en el tejido que rodea al tumor. La distancia crítica del TAF encontrada experimentalmente por Grimbrone

y Folkman [29, 5] está dada en términos de los parámetros de este modelo, lo cual se basa en las observaciones de Gimbrone [29], quien encontró que si se colocaba el tumor a una distancia de más de 2.5 mm del vaso parental, el tumor no se vascularizaba.

Por lo tanto, en términos del modelo matemático, una vez que el TAF ha alcanzado el estado estacionario, pueden pasar dos cosas: una, es que la distancia entre el tumor y el vaso parental esté por debajo de la distancia umbral, por lo tanto, s , que es el alcance del TAF, no será suficiente para alcanzar al vaso y lograr que las células endoteliales reaccionen ante su estímulo angiogénico, produciendo la migración y proliferación celular en los brotes; inversamente, si el tumor y el vaso parental se encuentran muy cerca las células endoteliales podrán ser estimuladas quimiotácticamente por el TAF. En esta fase los autores suponen por simplicidad que el TAF en un inicio ha alcanzado el vaso parental ubicado, por simplicidad, en el estado estacionario obtenido en el caso anterior; por lo tanto, la frontera libre s , al tiempo cero, queda escrita como:

$$L = s = \sqrt{\frac{2Dc_b}{m}}.$$

A diferencia de Balding y McElwain, Chaplain y Stuart sí incorporan a la ecuación del TAF un término que modela el efecto sumidero que las células endoteliales que están proliferando en las puntas de los brotes tienen sobre él dado por, $f\left(\frac{x}{s}, c\right)$, que proponen ser proporcional a la concentración espacial de las células endoteliales proliferantes, por lo mostrado por Folkman en [5]. Así los autores sugieren que este término puede ser expresado como el producto de dos funciones, una que sólo depende de la concentración del TAF y la otra dependiente de la razón de la distancia entre el tumor y la frontera libre (pues es ahí donde están las células), es decir, $\frac{x}{s}$. Por lo tanto,

$$f\left(\frac{x}{s}, c\right) = p(c)q\left(\frac{x}{s}\right),$$

donde la función $p(c)$ modela la tasa de absorción normalizada del TAF por las células que están proliferando, y $q(x/s)$ es la dependencia espacial de la tasa de absorción; en [15] consideran tres posibles funciones para $p(c)$, dos de ellas vistas ya en la sección anterior [6], que son, a saber, la ley logarítmica (2.8), la ley del receptor cinético (2.9) y una tercera propuesta por [44] (ver también [48]):

- **Cinética de Michaelis-Menten:** $p(c) = \frac{K_{max}c}{K_n + c}$, donde K_{max} es la velocidad máxima de una reacción enzimática y K_n es la constante de Michaelis-Menten; esta función es usada para explicar la mayoría de las reacciones catalizadas por enzimas (véase apéndice A).

Y para modelar el hecho de que el término de degradación f es proporcional a la concentración espacial de las células endoteliales en las puntas de los brotes capilares, en

[15] toman a q como:

$$q(X) = \frac{d}{1 + d^2(a - X)^2}, \text{ con } X = \frac{x}{s},$$

donde $0 \leq a \leq 1$ y d constante. Esta función para d suficientemente grande, es una buena aproximación a la distribución $\delta(X - a)$, pues si $X = a$ entonces $q(X) = \infty$, y si $X \neq a$ entonces $q(X) = 0$.

Obsérvese que la ausencia del TAF ocurre predominantemente en y cerca de $X = a$, con $\frac{x}{s} = a$ ó $x = as(t)$. Así pues, si $a = 1$ es el caso en el cual el máximo alcance del químico coincide con el vaso parental, y es ahí donde se da la proliferación celular; ahora bien, el caso de valores muy pequeños de $a \ll 1$ corresponde a la situación en la que las células proliferantes están a una distancia menor al tumor que al alcance máximo del TAF. Si $a = 1$ entonces las células proliferantes se encuentran inicialmente en el vaso parental y se mantienen cerca del máximo alcance del TAF para tiempos posteriores. Ambos casos (proliferación distal y proximal), han sido observados experimentalmente [5, 49, 57].

Por lo tanto la ecuación del TAF para esta fase queda expresada como

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - m - p(c)q\left(\frac{x}{s}\right), \quad (x, t) \in (0, s(t)) \times (0, T), \quad (2.20)$$

con condiciones de frontera (2.18) y condiciones iniciales

$$c(x, 0) = c_0(x) \quad \text{y} \quad s(0) = s_0 = L.$$

Para el proceso de adimensionalización, Chaplain y Stuart [15] tomaron como valores de referencia a

- La concentración c_b del TAF en la frontera del tumor.
- La distancia L de la frontera del tumor a los vasos capilares (ej. vasos límbicos).
- El tiempo de referencia $\tau = \frac{L^2}{D}$.

Se definen, por lo tanto, las nuevas variables:

$$\tilde{c} = \frac{c}{2c_b} \quad \tilde{x} = \frac{x}{L} \quad \tilde{s} = \frac{s}{L} \quad \tilde{t} = \frac{t}{\tau}$$

Eliminando los tildes de las variables, el sistema adimensionalizado queda como:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - 1 - f\left(\frac{x}{s}, c\right), \quad (x, t) \in (0, s(t)) \times (0, T), \quad (2.21)$$

$$c(x, 0) = c_0(x) = \frac{1}{2}(x - 1)^2 \quad \text{y} \quad s(0) = s_0 = 1$$

y las condiciones de frontera dadas por la ecuación (2.18). En este sistema, $x = 0$ corresponde a la frontera en el tumor y $x = 1$ al vaso parental. Chaplain y Stuart llevan a cabo la simulación numérica de las soluciones al sistema 2.21 (mediante un método

estándar en diferencias finitas de tipo “front-tracking”) tomando los datos experimentales de [6] para las constantes. En las gráficas de este análisis [15], se puede observar que al variar $a = \frac{x}{s}$, la distribución del TAF cambia considerablemente, por lo tanto cualitativamente, se obtiene el fenómeno de proliferación que se quería modelar, ya que mientras mayor es el valor de a , menor es el alcance del TAF en el dominio, en virtud de que las células endoteliales que están absorbiendo el TAF están más cercanas al tumor. Este modelo también fue analizado en dos y tres dimensiones en las cuales se obtuvieron resultados cualitativamente similares a los obtenidos para una dimensión, y en todos los casos tanto en una dimensión como en dos y tres, el estado estacionario fue alcanzado al tiempo $t \approx 0.2 - 0.3$ que corresponde a tres o cuatro días. Los resultados obtenidos en los análisis coinciden con los registros experimentales de [5] y pueden verse con más detalle en [15].

Chaplain y Stuart encontraron también que mientras el TAF alcanza su estado estacionario, hay cambios en su gradiente de concentración; para explicar estos cambios, Chaplain y Stuart proponen la siguiente hipótesis (basándose en la observaciones de Folkman [5]): la mitosis sólo se lleva a cabo hasta que se han formado los brotes capilares y se haya alcanzado el estado estacionario para el TAF, el cual se encuentra a una determinada distancia del vaso capilar (como se observa experimentalmente). Es aquí donde las células endoteliales que están migrando en las puntas de los brotes detectan estos cambios de concentración, lo que hace que se dispare una señal para iniciar el proceso de anastomosis. Después de la anastomosis se repite desde el principio el proceso de angiogénesis empezando con la formación de nuevos brotes capilares.

Para el caso en el cual el tumor es removido, los autores cambian para la ecuación (2.21) la condición de frontera en el tumor por una condición de no flujo, es decir,

$$\frac{\partial c}{\partial x} = 0 \quad \text{en } x = 0, \quad c = \frac{\partial c}{\partial x} = 0 \quad \text{en } x = s(t),$$

esto implica que ya no habrá producción de TAF en el sistema más que la inicial, es decir, se mantiene la condición inicial dada por (2.17). En las simulaciones registradas para este caso [15], el TAF se difunde en el dominio alcanzando un valor máximo de concentración en x (no coincide con el vaso parental), pero decae progresivamente puesto que ya no hay flujo de tal sustancia; los autores mencionan que la modelación de este proceso sólo es válida para tiempos pequeños ($t < 0.03$ (en el modelo adimensional)), lo cual se debe a la relación implícita que establecieron entre la frontera libre y los vasos capilares pues las puntas de los vasos capilares y la posición de la frontera libre no existe experimentalmente, ya que, mientras s va retrocediendo hacia el tumor las células retroceden hacia el vaso parental; de este caso sólo se puede deducir cómo va retrocediendo la frontera libre del TAF al ser removida su fuente.

El modelo presentado en [15] fue innovador en muchos sentidos, ya que describiendo el alcance en el dominio del TAF, se sigue el proceso de la angiogénesis de una forma más

sencilla basándose también en datos experimentales. A diferencia de Balding [6] y Liotta [45], Chaplain y Stuart propusieron el término adecuado para modelar la absorción del TAF por las células endoteliales, lo cual permitió que éste fuera un modelo muy cercano a los datos experimentales, describiendo cualitativamente al fenómeno de la angiogénesis [15]. Es por lo anterior que este modelo fue un impulso muy importante para el desarrollo posterior de otros modelos en angiogénesis.

Fueron los mismos Chaplain y Stuart [16], quienes años después retomaron el modelo anterior con el fin de explicar directamente la dinámica de las células endoteliales y de describir exitosamente el sistema cuando se ha extraído el tumor del tejido. En [16] ya no consideran una frontera libre, si no que prefieren suponer que el tumor está colocado cerca del vaso parental (dentro de la *distancia crítica*) y siguen la línea de modelación para la fase *in vivo* de [15]; reformulan la ecuación correspondiente al TAF (2.20); proponiendo que la función $q\left(\frac{x}{s}\right)$ depende explícitamente de las células endoteliales $n(x, t)$, a saber, $q(n) = \frac{n}{n_0}$, ya que a mayor densidad de células endoteliales más TAF será degradado; aquí n_0 es el número de células endoteliales al tiempo inicial en el vaso parental, ubicado en $x = L$. Y para la función $p(c)$ toman a la función de cinética de Michaelis-Menten. Entonces siguiendo [16], la ecuación que gobierna al TAF es

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - F(n, c, x), \quad (2.22)$$

donde

$$F(n, c, x) = m + \frac{cK_{max}}{(K_n + c)} \frac{n}{n_0},$$

y con condición inicial $c(x, 0) = c_0(x)$ y condiciones de frontera $c = c_b$ en $x = 0$, que es donde está ubicado el tumor y $c(L, t) = 0$, pues inicialmente no hay concentración de TAF en el vaso parental.

Con el objetivo de describir la dinámica de las células endoteliales desde su salida del vaso parental hasta el tumor, Chaplain y Stuart proponen como eventos principales a la migración y proliferación celular como respuesta ante el estímulo angiogénico (TAF), junto con el de muerte o pérdida de las mismas. Y a diferencia de Balding y McElwain, ellos suponen que el proceso de anastomosis queda expresado implícitamente.

Los autores parten de la ecuación de conservación para $n(x, t)$, (2.3), en una dimensión espacial, por las mismas razones que en [15]; recordemos que J_n es el flujo celular y $f(n, x, t)$ la función fuente. Centrémonos primero en las expresiones correspondientes para $f(n, x, t)$, que son los términos de proliferación y muerte celular. En [16] los autores consideran que ésta es de la forma:

$$f(n, x, t) = F(n)G(c) - H(n),$$

donde $F(n)$ es la función que representa un término de crecimiento normalizado de las células debido a la mitosis, el cual es gobernado por un crecimiento de tipo logístico.

$$F(n) = rn \left(1 - \frac{n}{n_0}\right)$$

donde r es una constante positiva relacionada con la velocidad máxima de la mitosis. Para la función $G(c)$, Chaplain y Stuart consideran que la proliferación de las células está controlada de alguna manera por la concentración de TAF, por lo que proponen a

$$G(c) = \begin{cases} 0, & c \leq c^*, \\ \frac{c - c^*}{c_b}, & c^* < c, \end{cases}$$

donde $c^* \leq c_b$, es decir, existe un valor umbral c^* tal que, si la concentración de TAF está por debajo de él, la proliferación de las células no ocurre; con esta función también se asegura que la proliferación celular sólo se lleva a cabo dentro de una región muy cerca de las puntas de los brotes y no a lo largo de éstos. Chaplain y Stuart se basan en el trabajo de Murray y Sherrat [64], en donde toman una expresión parecida para modelar el control de la mitosis de las células epiteliales durante la cicatrización de una herida, es decir, dan un valor constante para el cual no se lleva a cabo la cicatrización.

$H(n)$ es la función correspondiente para modelar la pérdida o muerte de las células endoteliales, la cual está expresada como un proceso de primer orden (función lineal). En la primer función $F(n)$ se considera implícitamente el proceso de anastomosis y en la segunda el de nacimiento de brotes capilares. Estas funciones se escriben como [16]:

$$H(n) = -\tau n,$$

con τ la tasa de la proliferación celular.

Para el término correspondiente del flujo de la ecuación de las células endoteliales \mathbf{J}_n , siguiendo a Balding y McElwain (ec. (2.4)), Chaplain y Stuart no desprecian el término relativo al movimiento aleatorio celular, por lo tanto el flujo está descrito por,

$$\mathbf{J}_n = -D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi(c)n \frac{\partial c}{\partial x} \right)$$

siendo $c(x, t)$ la concentración del TAF y $\chi(c)$ es la función de quimiotaxis del mismo la cual adoptan como constante:

$$\chi(c) = \chi_0.$$

Por lo tanto con estas funciones para el flujo y función fuente la ecuación para la densidad de las células endoteliales queda como:

$$\frac{\partial^2 n}{\partial x^2} = D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \chi_0 \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial c}{\partial x} \right) + rn \left(1 - \frac{n}{n_0}\right) G(c) - \tau n, \quad (2.23)$$

con la siguiente condición inicial

$$n(x, 0) = \begin{cases} n_0, & \text{si } x = L \\ 0, & \text{si } x < L, \end{cases}$$

ya que la densidad de las células endoteliales en el vaso parental es constante al tiempo $t = 0$ y es cero en los otros puntos del dominio. Como la densidad celular permanece constante en el vaso, la condición de frontera en éste, según [16], es:

$$n(L, t) = n_0,$$

y en $x = 0$, que es la otra frontera se toma la siguiente condición,

$$n(0, t) = 0. \tag{2.24}$$

Dado esto, Chaplain y Stuart proceden a adimensionalizar las ecuaciones con las mismas variables de referencia que en [15], junto con la constante n_0 , que es el valor de referencia de la densidad de las células endoteliales en el vaso parental. Después del proceso anterior, así como en [15], se tiene que el tumor está localizado en $x = 0$ y el vaso parental en $x = 1$. De nuevo, abordan el modelo numéricamente¹ con valores experimentales para la mayoría de los parámetros tomados de [6, 43], obteniendo los siguientes resultados:

- El modelo se invalida después del tiempo $t = 0.7$, ya que a partir de éste, las células han alcanzado al tumor; esto contradice a la condición de frontera (2.24), pues esta condición indica que en la frontera del tumor, $x = 0$, no hay células endoteliales.
- Al variar el parámetro respectivo de la quimiotaxis, se puede verificar que la migración celular y por ende la quimiotaxis son de los procesos iniciales más importantes, pues sin éste nunca podría llevarse a cabo la angiogénesis.
- Haciendo igual a cero el parámetro de la proliferación celular, se muestra en [16], que después de $t = 0.4$ (3.5 días), el sistema llega a un estado estacionario, en el cual, la densidad de células endoteliales no pudo alcanzar al tumor y por lo tanto no hay vascularización; eso demuestra que una de las respuestas iniciales de las células endoteliales es la migración, siguiéndole la proliferación.

Las dos últimas observaciones demuestran que tanto la migración como la proliferación celular juegan un papel fundamental en la formación de vasos capilares en un tumor en este sistema, por lo cual se afirma en [16] que el modelo reproduce exitosamente la evidencia experimental de [5, 66, 57] las cuales sugieren que tanto la migración como la proliferación son necesarios para que la angiogénesis se lleve a cabo. Sin embargo, la migración es un estímulo primario y la proliferación es una respuesta secundaria de las células endoteliales [57]. También se puede observar en las simulaciones de este modelo que una vez que las células empiezan a proliferar, la densidad endotelial aumenta, particularmente cerca de las puntas, observándose un máximo en las gráficas en esa zona. Ahora, para poder explicar qué pasaría si se extrae el tumor, Chaplain y Stuart

¹usando el método de diferencias finitas

sólo hacen el mismo cambio de condición de frontera que en [15],

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

Del análisis de las gráficas de este caso, los autores reportan ([16]) que el TAF decae a cero conforme pasa el tiempo, mientras que la densidad de las células endoteliales presenta un ligero incremento al principio pero gradualmente decae a cero, lo cual indica que los brotes capilares van retrocediendo poco a poco, como Gimbrone observó en [29]. De esta forma, Chaplain y Stuart lograron mejorar lo expuesto en [15] para el caso en el que el tumor ha sido extraído.

Este modelo, a diferencia del propuesto en [15], es capaz de explicar directamente el movimiento y las principales respuestas (migración y proliferación) de las células endoteliales debido a la presencia en el medio del TAF, así como la regresión de los capilares al momento de ser extraído el tumor. Por su sencillez y apego a lo experimental [66, 57, 68], estos dos últimos modelos han sido un parteaguas para la descripción matemática de la angiogénesis, razón por la cual numerosos autores han basado su investigación sobre la vascularización de tumores en estos artículos [13, 56, 55, 2, 1, 3].

CAPÍTULO 3

Modelo para la antiangiogénesis en un tumor secundario

Después de la publicación de los modelos presentados en el capítulo anterior para describir el fenómeno de la angiogénesis, se desarrollaron una gran variedad de modelos para la neovascularización incorporando nuevos términos, como por ejemplo, términos correspondientes a posibles efectos de sustancias *antiquimiotáctiles* o *antiproliferativas* que actúan sobre la actividad de las células endoteliales, o bien, como en los modelos presentados en [55] y [56], términos que modelan haptotaxis [2] (respuesta de las células endoteliales ante gradientes de concentración de moléculas presentes en la superficie de la matriz extracelular, como la fibronectina). Recientemente algunos modelos incorporan términos correspondientes al flujo sanguíneo y al estrés hidrostático en los vasos generado por la proliferación de las células tumorales [47].

En el modelo que se presenta a continuación se consideran dos sustancias que promueven la quimiotaxis de la células endoteliales (TAF y angiostatina), y fue propuesto por Anderson, Chaplain, García-Reimbert y Vargas con la finalidad de describir algunos de los aspectos de la fenomenología de la paradoja del tumor primario (la cual se describió en el Capítulo 1). Este modelo fue presentado en [3] y está basado principalmente en los trabajos anteriores de Chaplain y Anderson [1] y [2], en los cuales, a diferencia de [15] y [16], se describe la dinámica de las células endoteliales de las puntas de los brotes; cabe destacar que estos modelos y la mayoría de los que le preceden a éste sólo describen el proceso de angiogénesis alrededor del tumor primario, no del secundario, como es en este caso.

Una de las finalidades de este modelo es encontrar el tamaño umbral del tumor primario para el cual la cantidad de angiostatina que segrega al torrente sanguíneo es suficiente para inhibir la angiogénesis del tumor secundario, ya que como se vió, la concentración de angiostatina que segrega el tumor primario depende de su tamaño [61]. Para el desarrollo de este modelo los autores consideran los siguientes aspectos biológicos:

- Suponen que el tumor primario ya está vascularizado, por lo tanto la angiostatina que segrega llega al torrente sanguíneo.

- La angiostatina que pasa por el vaso capilar más cercano al tumor secundario (el vaso parental) llega hasta él por medio de difusión a través de la matriz extracelular.
- El tumor secundario no está vascularizado en un principio, pero se encuentra segregando TAF continuamente, el cual se difunde por la matriz extracelular alcanzando las células endoteliales del vaso capilar parental estimulando su proceso de angiogénesis.
- La angiostatina que segrega el tumor primario y el TAF que está produciendo el tumor secundario, son los dos químicos que inhiben o promueven (respectivamente) la migración celular endotelial.
- La angiostatina inhibirá la proliferación y la migración de las células endoteliales del vaso parental capilar cercano al tumor secundario de forma dependiente de la dosis que esté segregando el tumor primario.
- La densidad de las células endoteliales a lo largo de la matriz extracelular dependerá de la concentración de cada uno de los quimioattractores que participan en este modelo.

Análogamente a los modelos descritos anteriormente, la ecuación que describe la dinámica de las células endoteliales de las puntas de los brotes, está dada por la ecuación de conservación (2.3),

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

suponiendo que el flujo se descompone como en la ecuación (2.4), en el flujo difusivo (que obedece la Ley de Fick (2.5), más el flujo debido a la quimiotaxis de los gradientes de concentración del TAF y la angiostatina,

$$\mathbf{J}_n = \mathbf{J}_{difusivo} + \mathbf{J}_{quimioTAF} = D_n \nabla n - \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi(c)n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha(a)n \frac{\partial a}{\partial x} \right).$$

Los autores omiten la función fuente pues la angiostatina inhibe la proliferación celular; por otro lado, los términos correspondientes al nacimiento y muerte celular también se pueden despreciar ya que las células endoteliales tienen una vida media larga [3] comparada con los tiempos que se están utilizando en el modelo.

Por lo tanto la ecuación para las células endoteliales queda escrita como:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi(c)n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha(a)n \frac{\partial a}{\partial x} \right), \quad (3.1)$$

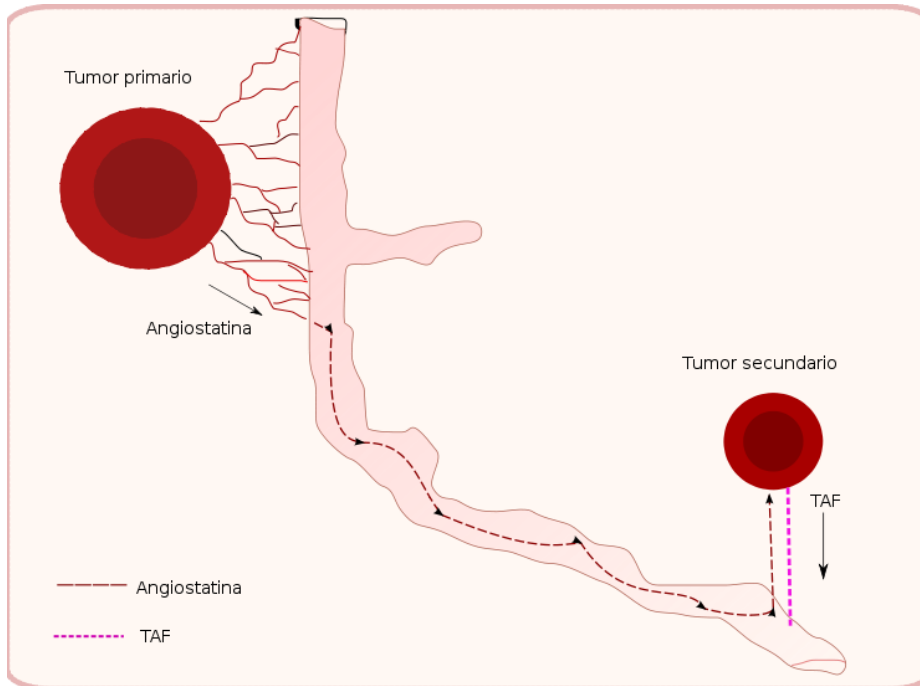


FIGURA 3.1. **Paradoja del tumor primario.** El tumor primario inhibe la vascularización del tumor secundario por medio de la angiostatina que segrega al torrente sanguíneo (la cual depende de su tamaño); esta angiostatina contribuye al balance de los factores antiangiogénicos del tumor y si éstos predominan sobre el TAF que está segregando el tumor secundario, éste no se vasculariza, por el contrario, si el TAF sobrepasa la concentración de angiostatina, la metástasis se vascularizará.

donde:

D_n : coeficiente de motilidad azarosa o de difusión.

$c(x, t)$: concentración de TAF.

$\chi(c)$: función quimiotáctil del TAF.

$a(x, t)$: concentración de angiostatina.

$\alpha(a)$: función quimiotáctil de la angiostatina.

La función de quimiotaxis para el TAF, $\chi(c)$, es diferente a la función constante que se había tomado en modelos anteriores [15, 16], porque los autores suponen que los receptores de las células endoteliales del TAF llegan a ser menos sensibles a altas concentraciones del TAF. Esto se asemeja al comportamiento quimiotáctil observado anteriormente en la bacteria *Dyctyostelium discoideum* por Sherratt *et al.* [65]: mientras

más baja es la concentración del químico (molécula cíclica de adenosin monofosfato, cAMP) al que responde la bacteria quimiotáctilmente, mayor es la respuesta de sus receptores celulares. Este comportamiento Sherratt lo modela con la ley de cinética de Michaelis-Menten; por lo tanto en [3] adoptan esta misma función de quimiotaxis para el TAF:

$$\chi(c) = \chi_0 \frac{k_1}{k_1 + c}$$

donde χ_0 es la máxima respuesta quimiotáctil y k_1 la intensidad de la desensibilización de las células endoteliales al TAF.

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

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

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

Con fines de simplificación, este modelo se toma en un dominio unidimensional y se supone que el vaso capilar más cercano al tumor secundario está localizado en $x = 0$, el tumor secundario en $x = L$, y la matriz extracelular en medio. Como se toma una dimensión espacial, se omiten los términos de interacción entre las células y la matriz extracelular. Estas interacciones y otros factores que influyen en el proceso pueden modelarse en dos y tres dimensiones de una forma más precisa; algunos ejemplos se pueden encontrar en [1] y [47].

Los autores utilizan **ecuaciones de reacción-difusión** para modelar la distribución de la concentración del TAF y de la angiostatina en el dominio [3]. En el caso del TAF, se toma una ecuación parecida a (2.22),

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \lambda_1 c - F(c, n, x), \quad (3.2)$$

con coeficiente de difusión D_c , decayendo en el tiempo a través del dominio con una razón igual a $\lambda_1 c$ y con una función fuente F , la cual puede modelar la pérdida del químico debido a la presencia de las células endoteliales, o por la absorción de la matriz extracelular. La función F puede tomar la forma de la cinética de Michaelis-Menten como en la ecuación (2.22) o las diferentes funciones (2.7-2.9) que se vieron en el capítulo anterior.

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

Ahora, para modelar la dinámica de la angiostatina, se toma la siguiente ecuación,

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} - \lambda_2 a - G(a, n, x), \quad (3.3)$$

con D_a como su coeficiente difusivo y decayendo a una razón $\lambda_2 a$, con una función fuente G que depende de la densidad del químico y de las células endoteliales.

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

1. Adimensionalización

Así como en los modelos expuestos anteriormente, se procede a adimensionalizar las ecuaciones propuestas (3.1)-(3.3). El proceso de adimensionalizar las ecuaciones tiene las siguientes ventajas: por un lado, la mayoría de las veces se reduce el número de parámetros que aparecen en el sistema [62]; por otro lado, las unidades ya no son importantes, y por lo tanto se toma la magnitud de las cantidades, es decir, lo grande y lo pequeño (en cantidades), conserva su significado [48].

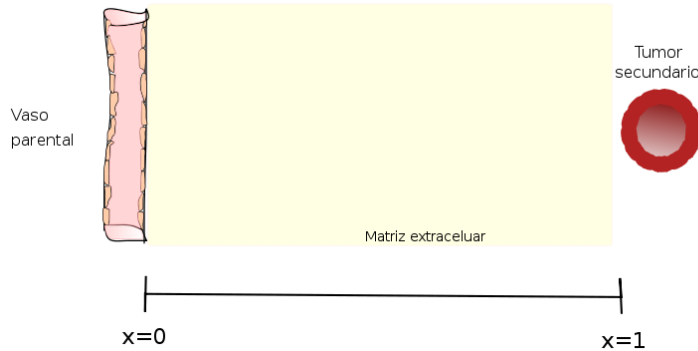


FIGURA 3.2. **Reescalamiento del dominio.** Tomando la distancia del vaso parental al tumor secundario (L) se reescala el dominio, con lo cual el vaso parental permanece en $x = 0$ y el tumor secundario se localizará en $x = 1$

Se reescala la distancia del vaso parental al tumor secundario $\tilde{x} = \frac{x}{L}$; con este reescalamiento (véase figura 3.2), el vaso parental sigue estando en $x = 0$ y tumor secundario queda ubicado en $x = 1$. El tiempo es reescalado con $\tau = \frac{L^2}{D_c}$, las células endoteliales con n_0 , la concentración de angiostatina y TAF con a_0 y c_0 respectivamente, siendo c_0 la concentración inicial del TAF, y n_0 y a_0 las variables de referencia apropiadas para el sistema. Dividiendo las variables entre las variables de referencia, se obtienen las nuevas variables adimensionalizadas, las cuales quedan escritas como:

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

Tomando en cuenta que

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

procederemos primero a adimensionalizar la ecuación (3.1), por medio de la regla de la cadena se obtiene,

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

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

$$n_0 \frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} \frac{D_c}{L^2} = D_n \frac{n_0}{L^2} \frac{\partial^2 \tilde{n}}{\partial \tilde{x}^2} - \frac{1}{L^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{x}} \left(\chi_0 c_0 \tilde{n} n_0 \frac{k_1}{k_1 + c_0 \tilde{c}} \frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{x}} \right) - \frac{1}{L^2} \frac{\partial}{\partial \tilde{x}} \left(\alpha_0 a_0^2 n_0 \tilde{n} \frac{\partial \tilde{a}}{\partial \tilde{x}} \right),$$

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

$$D_1 = \frac{D_n}{D_c}, \quad \chi = \frac{\chi_0 c_0}{D_c}, \quad \alpha = \frac{\alpha_0 a_0^2}{D_c}, \quad \kappa = \frac{c_0}{k_1},$$

se llega a la ecuación para la densidad de puntas de las células endoteliales adimensionalizada:

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

Ahora, realizando el proceso anterior en la ecuación (3.2), si se sustituye el cambio de variable y lo obtenido por la regla de la cadena, la ecuación para el TAF toma la siguiente forma:

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

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

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

De igual forma se adimensionaliza la ecuación (3.3),

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

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

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

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

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

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

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

con la condición inicial para las células endoteliales,

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

Se escoge esta función como condición inicial pues se supone que las células endoteliales en un principio están localizadas cerca del vaso parental del tumor primario. Se toman condiciones de frontera de no flujo en $x = 0, 1$, para las células endoteliales:

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

donde, en este caso,

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

Por lo tanto, el sistema de ecuaciones con sus respectivas condiciones iniciales y de frontera a estudiar es, para las células endoteliales:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \right), \quad (3.4)$$

$$n(x, 0) = e^{-\frac{x^2}{\vartheta}} \quad \text{con } x \in [0, 1] \quad \text{y } \vartheta = \text{constante}, \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial n}{\partial x} = \frac{n}{D_1} \left(\chi(c) \frac{\partial c}{\partial x} + \alpha(a) \frac{\partial a}{\partial x} \right). \quad (3.6)$$

Para la angiostatina:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} - \gamma_2 a - g(a, n, x), \quad (3.7)$$

$$\text{en } x = 0, \text{ en } a = s; \text{ en } x = 1 \text{ en } \frac{\partial a}{\partial x} = 0, \quad (3.8)$$

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

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \gamma_1 c - f(c, n, x), \quad (3.9)$$

$$\text{en } x = 0, \quad \frac{\partial c}{\partial x} = 0; \text{ en } x = 1, \quad c = 1. \quad (3.10)$$

2. Estados estacionarios.

Se le llama estado estacionario de $\theta(x, t)$ al estado $\theta_0(x)$ tal que cambia en el espacio pero es el mismo para todo tiempo, es decir, para cada x en el dominio y $t_1 < t_2$, $\theta(x, t_1) = \theta(x, t_2)$.

En esta sección se encontrarán los estados estacionarios para las células endoteliales, angiostatina y TAF.

2.1. Estado estacionario (angiostatina y TAF) Encontrar los estados estacionarios para la angiostatina y el TAF es muy importante para el sistema a estudiar, ya que si bien es cierto que matemáticamente nos ayudará a simplificar el sistema, también tiene sentido biológicamente. Se puede suponer que la angiostatina y el TAF se encuentran en estado estacionario con respecto a las células endoteliales pues su difusión es más rápida que la difusión de las células, por lo tanto $\frac{\partial c}{\partial t} = 0$ y $\frac{\partial a}{\partial t} = 0$; entonces incorporando esto a las ecuaciones (3.7) y (3.9) tenemos,

$$0 = D_2 \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} - \gamma_2 a - g(a, n, x),$$

$$0 = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} - \gamma_1 c - f(c, n, x).$$

Ahora, si se supone que no hay funciones fuente (para simplificar el modelo), es decir, $f, g = 0$, entonces se puede encontrar una solución explícita para las ecuaciones anteriores con las condiciones de frontera dadas (3.10) y (3.8). Estas ecuaciones son ecuaciones ordinarias de segundo orden y para resolverlas sólo es necesario aplicar el método respectivo (véase [10]), con el cual se obtiene:

$$a(x) = s \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{\gamma_2}{D_2}}(1-x)\right)}{\cosh\sqrt{\frac{\gamma_2}{D_2}}}, \quad (3.11)$$

y

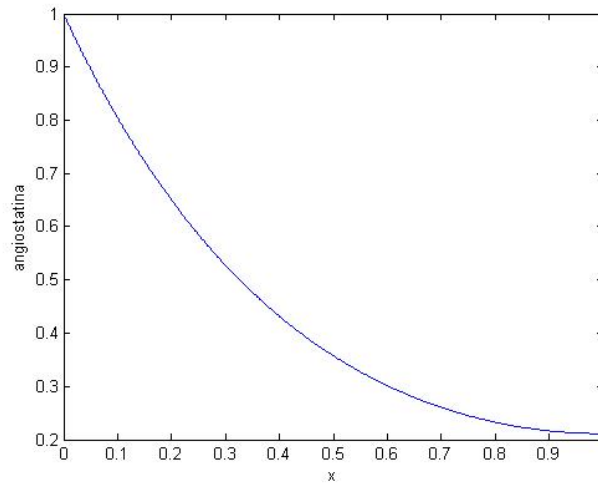


FIGURA 3.3. **Perfil del estado estacionario de la angiostatina.** Solución del estado estacionario de la ecuación, el cual como se esperaba tiene un máximo local en $x = 0$ (3.7)

$$c(x) = \frac{\cosh(\sqrt{\gamma_1}x)}{\cosh\sqrt{\gamma_1}}, \quad (3.12)$$

cuyos perfiles se pueden ver en las figuras 3.3 y 3.5. Estas funciones describen exactamente el fenómeno biológico que se quiere modelar: dado que la angiostatina llega del tumor primario por el torrente sanguíneo al vaso parental ubicado en $x = 0$, su concentración debe ahí ser máxima. Esta concentración en este punto debe crecer o decrecer dependiendo del tamaño del tumor; como la función (3.11) es monótona decreciente y continua en $[0, 1]$ (pues la función \cosh lo es en ese intervalo), su punto máximo local se localiza en $x = 0$, como se buscaba, y su máximo aumenta o disminuye al variar el parámetro s , como se puede observar en la figura 3.4).

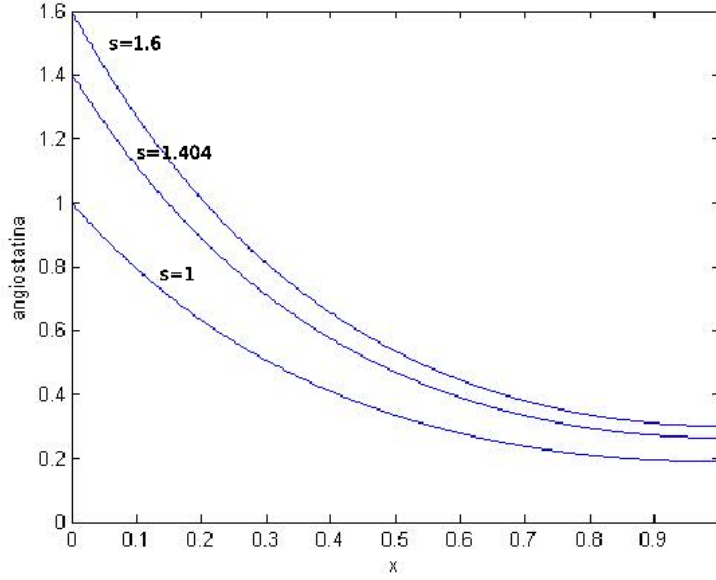


FIGURA 3.4. **Perfil del estado estacionario de la ecuación para la angiostatina (3.7) al variar s .** La concentración en el vaso parental ubicado en $x = 0$ aumenta o disminuye dependiendo del tamaño del tumor primario. En la figura se muestran diferentes perfiles para la angiostatina con $s = 1, 1.404, 1.6$, cada valor corresponde a un tumor chico, mediano y grande, respectivamente.

Con respecto al TAF, se busca que su función tenga un máximo en $x = 1$, pues es ahí donde se ubica el tumor secundario, que es la fuente para dicha sustancia, y dado que (3.12) es una función estrictamente monótona creciente en $[0, 1]$, ésta tiene (como se busca) su punto máximo local en $x = 1$.

2.2. Estado estacionario para las células endoteliales Análogamente a la subsección anterior, se encontrará el estado estacionario de (3.4). Para esto se toma $\frac{\partial n}{\partial t} = 0$, es decir, el estado para el cual para todo tiempo las células endoteliales en cada x se mueven igual, con velocidad constante:

$$\begin{aligned} 0 &= D_1 \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial x} \left(D_1 \frac{\partial n}{\partial x} - \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} \right) - \left(\alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \right) \right), \end{aligned}$$

con las condiciones de frontera(3.6). Integrando la ecuación anterior con respecto a x se obtiene

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

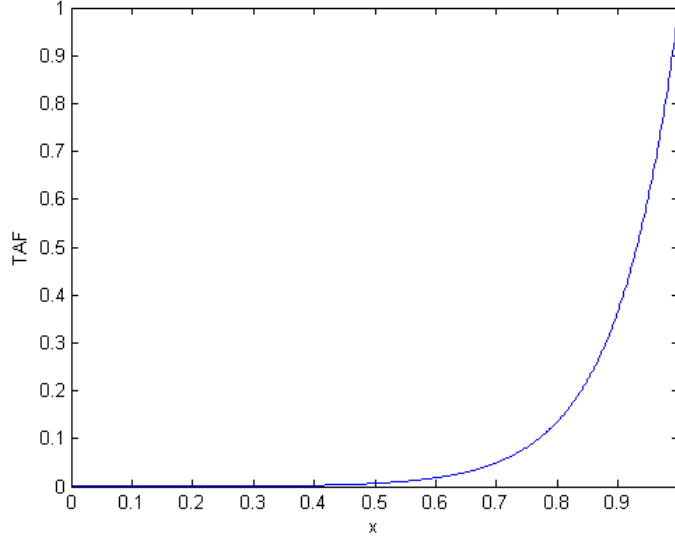


FIGURA 3.5. **Perfil del estado estacionario del TAF.** Solución del estado estado estacionario de la ecuación para el TAF (3.9), el cual tiene un máximo local en $x = 1$, modelando que el tumor secundario es quien lo está segregando.

donde ξ es la constante de integración.

Aplicando las condiciones de frontera

$$\xi = n \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} \frac{\partial c}{\partial x} + \alpha(a) \frac{\partial a}{\partial x} \right) - \frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} - \alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} = 0,$$

por lo tanto $\xi = 0$, obteniendo

$$\frac{\partial n}{\partial x} = \frac{n}{D_1} \left(\frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \left(\alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \right).$$

Resolviendo la ecuación diferencial separable anterior para $n(x)$ se tiene que

$$n(x) = E_2 \exp \left[\frac{\chi}{D_1 \kappa} \text{Ln}(1 + \kappa c(x)) + \frac{\alpha}{2D_1} a^2(x) \right] \quad (3.13)$$

donde E_2 es la constante de integración; esta constante está determinada de forma que la cantidad de células endoteliales se conserven a través del dominio al variar s .

La constante E_2 es obtenida por medio de la integral para el estado estacionario (3.13) y está definida para cada valor de s , es decir, $E_2(s)$; dado que $n(x)$ depende de $a(x)$ y ésta a su vez cambia con respecto de s , entonces, se puede definir la función,

$$\zeta(s, x) = \exp \left[\frac{\chi}{D_1 \kappa} \text{Ln}(1 + \kappa c(x)) + \frac{\alpha}{2D_1} a^2(x, s) \right].$$

Por lo tanto, si s_1 y s_2 son dos valores diferentes para s , para cumplir la condición de conservación de masa de células endoteliales, deben satisfacer la siguiente igualdad,

$$E_2(s = s_1) \int e^{\zeta(s_1, x)} = E_2(s = s_2) \int e^{\zeta(s_2, x)} \quad (3.14)$$

$$\Rightarrow E_2(s = s_1) = \frac{E_2(s = s_2) \int e^{\zeta(s_2, x)}}{\int e^{\zeta(s_1, x)}},$$

y así para cada valor de s .

Analicemos la ecuación (3.13). Para ello definamos,

$$n_1 = \frac{\chi}{D_1 \kappa} \text{Ln}(1 + \kappa c(x)), \quad n_2 = \frac{\alpha}{2D_1} a^2(x).$$

Ahora, ya que $c(x), \kappa > 0$, $\text{Ln}(1 + \kappa c(x)) > 0$, y como los parámetros $\chi, D_1, \alpha > 0$, n_1 y n_2 son positivos, por lo tanto, la concentración de las células endoteliales sólo depende de la exponencial de la suma de dos valores positivos. Se sabe que la angiostatina es segregada por el tumor primario, dependiente del tamaño de éste, por lo tanto si es grande, el término n_2 dominará, como $a(x)$ es estrictamente decreciente para $x \in [0, 1]$, se puede decir que la mayor parte de las células endoteliales estarán cerca de $x = 0$, impidiendo que ocurra la vascularización de la metástasis. Por otro lado, si el tumor primario es pequeño, el término dominante será n_1 , estimulando la migración de las células hacia $x = 1$ (pues $c(x)$ es estrictamente creciente) donde se encuentra el tumor secundario, permitiendo así su vascularización.

CAPÍTULO 4

Análisis del modelo

1. Valores numéricos para las constantes

Con la finalidad de estudiar numéricamente el sistema de ecuaciones del modelo propuesto, los autores [3] proponen valores experimentales para las constantes. Así como en los modelos anteriores, las constantes están tomadas de las observaciones y resultados de algunos autores del área biológica para el estudio de la respuesta de los vasos límbicos ante la presencia de un tumor en la córnea de un animal [5, 49, 29].

Para el reescalamiento del dominio, es necesario saber el valor de la distancia L del tumor al vaso límbico. Según lo reportado en los experimentos, el promedio de esta distancia está entre 1mm y 2mm, y los autores [3] deciden tomar $L = 2\text{mm}$ para las simulaciones numéricas (no se indica la razón por la cual deciden tomar este valor pero para fines numéricos es la mejor opción debido a los valores tan pequeños que toman algunas de las constantes como se verá a continuación).

Stokes *et al.* [68] encontraron que el coeficiente de difusión de las células endoteliales, D_n se encontraba entre 2×10^{-9} y $2 \times 10^{-8} \text{cm}^2/\text{s}$ pero este coeficiente difusivo se obtuvo para células que se mueven libremente, es decir, no tienen células a su alrededor que pudieran frenar su movimiento; sin embargo Rupnick *et al.* [59] encontraron que el coeficiente de difusión para las células endoteliales que se encuentran rodeadas por otras células es menor, como es en el caso de la formación de nuevos vasos sanguíneos en el cual las células endoteliales se encuentran una al lado de otra para la formación de las paredes de los vasos; el coeficiente que se encontró es $10^{-10} \text{cm}^2/\text{s}$, y es este valor el que se asigna a D_n en [3].

Stokes y colaboradores *et al.* [68, 59] formularon un modelo matemático para describir el movimiento y la quimiotaxis de las células endoteliales durante la angiogénesis estimulada por la presencia del *factor de crecimiento fibroblástico ácido*, cuyas siglas en inglés son aFGF, el cual actúa como un factor angiogénico tumoral Stokes *et al.* [68]. Los autores midieron la respuesta de las células endoteliales ante la presencia de gradientes de concentración de aFGF y encontraron que la máxima respuesta quimiotáctil

de las células endoteliales (χ_0) es $2600 \text{ cm}^2/\text{s.M}$, la cual se dio para concentraciones de alrededor de 10^{-10}M (moles) de aFGF; por lo tanto $c_0 = 10^{-10}\text{M}$.

En el trabajo de Anderson *et al.* [3] consideran los datos recabados por Bray en [11] para el coeficiente difusivo del TAF y la angiostatina. Bray proporciona en su libro valores para los coeficiente difusivos de diferentes partículas, en particular da el valor de la difusión molecular el cual es igual a $5 \times 10^{-7}\text{cm}^2/\text{s}$. Pero Sherrat y Murray [64] encontraron que ese valor está entre 5×10^{-7} y 5.9×10^{-6} , y para las simulaciones numéricas de este modelo, los autores [3] toman un promedio entre estos dos, por lo tanto $D_c = D_a = 2.9 \times 10^{-7}\text{cm}^2/\text{s}$.

Actualmente existen varios datos experimentales para los valores de λ_1 y λ_2 (la vida media del TAF y la angiostatina respectivamente). Wahl *et al* [70] indican que la vida media para la angiostatina es de 15 minutos; Bouquet *et al* [9] registran que es de menos de 5 horas, pero en [3], los autores siguen lo reportado en [53], que indica que la vida media del TAF es de 3 minutos y la de la angiostatina es aproximadamente de 4 a 6 horas. Por lo tanto, ya que $\gamma_1 = \tau\lambda_1$ y $\gamma_2 = \tau\lambda_2$ son adimensionales, y las dimensiones de τ son de tiempo también, los valores que se tienen que tomar son $\lambda_1 = \frac{1}{3\text{min}}$ y $\lambda_2 = \frac{1}{4-6 \text{ horas}}$; cabe señalar que en [3] las dimensiones que dan para λ_1 y λ_2 son de tiempo con lo cual quedarían dimensiones de tiempo cuadrado para γ_1 y γ_2 y eso es inadmisibile en un modelo adimensional.

Resumiendo tenemos:

Parámetro	Valor
D_n	$10^{-10}\text{cm}^2/\text{s}$
χ_0	$2600\text{cm}^2\text{s.M}$
$D_a = D_c$	$2.9 \times 10^{-7}\text{cm}^2/\text{s}$
c_0	10^{-10}M
λ_1	$\sim \frac{1}{3\text{min}}$
λ_2	$\frac{1}{4-6 \text{ horas}}$
L	2mm
τ	$\sim 1.5\text{días}$

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

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

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

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

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

Por lo tanto,

$$\gamma_1 = 24827400 \text{ y } \gamma_2 = 1.9862 \times 10^9.$$

Dado que en el momento del desarrollo de este modelo no se contaba con valores experimentales para la función de quimiotaxis de la angiostatina [3], se asume que su valor es igual al del TAF, es decir, $\alpha = \chi$. Los valores numéricos que toman los autores [3] para las simulaciones numéricas (y los que se van a utilizar para reproducir los resultados de [3] en este trabajo) son los siguientes:

Parámetro adimensional	Valor
D_1	0.00035
$\chi = \alpha$	0.38
D_2	1
γ_1	~ 100
γ_2	~ 5
κ	0.1

Obsérvese que algunos de éstos no coinciden con los valores obtenidos con los datos experimentales. La razón de esto la desconocemos. Debido a que es difícil calcular experimentalmente valores para el parámetro k , se toma $k = 0.1$ [3]. Por último, se asigna el valor de 0,005 para la constante ϑ de la condición inicial de las células endoteliales,

$$n(x, 0) = e^{\frac{-x^2}{0.005}} \quad (4.1)$$

2. Análisis del estado estacionario

Uno de los objetivos principales de este modelo es poder decir bajo qué condiciones el tumor secundario se vasculariza o no, lo cual depende principalmente de las concentraciones en el medio del TAF y la angiostatina que estimulan el movimiento de las células endoteliales. Por lo tanto, en las primeras simulaciones que vamos a presentar en esta sección se estudiará la distribución de la densidad celular en el dominio suponiendo que el TAF y la angiostatina se encuentran en estado estacionario. Estudiar el movimiento celular nos permitirá saber el grado de vascularización del tumor secundario. Posteriormente se estudiará el sistema sin suponer que las sustancias se encuentran en equilibrio.

2.1. Análisis del estado estacionario obtenido analíticamente Para el análisis numérico del estado estacionario (3.13) obtenido para la ecuación (3.4), se utilizarán dos funciones que se aproximan a los perfiles de los estados estacionarios de la angiostatina (3.11) y del TAF (3.12); esas funciones son las siguientes:

$$a(x) = se^{-x^2/\epsilon_1} \quad (4.2)$$

y

$$c(x) = e^{-(1-x)^2/\epsilon_2} \quad (4.3)$$

con $0 < \epsilon_2 < \epsilon_1$ para modelar que el TAF decae más rápido que la angiostatina.

Como se puede observar en las figuras 4.1 y 4.3 estas funciones tienen un comportamiento cualitativamente similar al de las ecs. (3.11) y (3.12): son continuas y monótonas en $[0, 1]$.

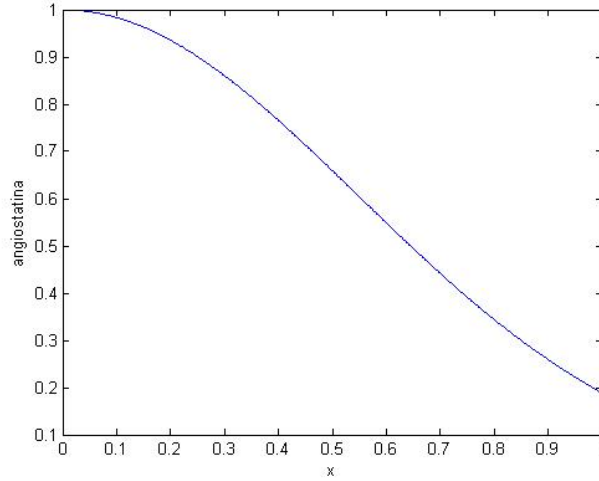


FIGURA 4.1. **Perfil de la función aproximada al estado estacionario de la angiostatina.** Perfil cualitativamente similar al obtenido para el estado estacionario de la angiostatina

La función (4.2), así como la función (3.11), es también una función estrictamente decreciente para este intervalo y alcanza su máximo local en $x = 0$:

$$a'(x) = \frac{-2xs}{\epsilon_1} e^{-x^2/\epsilon_1} = 0 \quad \text{si y sólo si } x = 0,$$

$$a''(0) = \frac{-2s}{\epsilon_1} < 0 \quad \text{pues } s, \epsilon_1 > 0,$$

este máximo crece o decrece dependiendo de los valores que tome s ; recordemos que s está asociado a la cantidad de angiostatina que segrega el tumor primario, la cual depende directamente del tamaño del tumor, por lo que el valor de s es un indicador del tamaño del tumor.

La función aproximada al perfil del TAF en su estado estacionario, (ec. (4.3)) es estrictamente decreciente y como (3.12), sólo tiene un máximo local en $x = 1$:

$$c'(x) = \frac{2(1-x)}{\epsilon_2} e^{-(1-x)^2/\epsilon_2} = 0 \quad \text{si y solo si } x = 0,$$

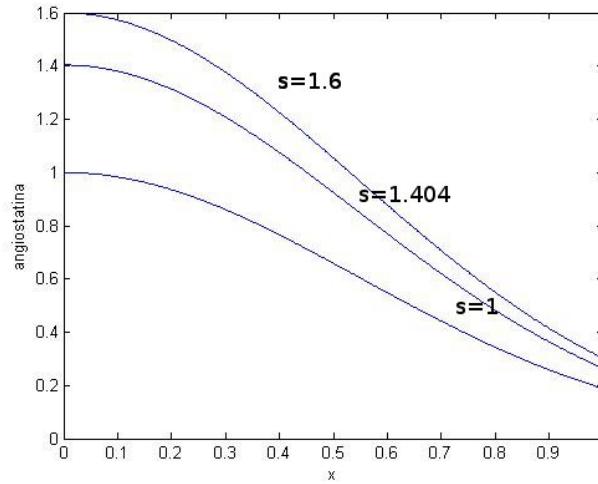


FIGURA 4.2. **Diferentes perfiles para la función de la angiostatina obtenidos al variar s** Perfiles correspondientes para $s = 1, 1.404, 1.6$. Como puede verse, el máximo que alcanza la función depende del valor que tome s , el cual está asociado a la concentración de angiostatina que está segregando el tumor primario, la cual depende directamente del tamaño del tumor.

$$c''(1) = \frac{-2}{\epsilon_2} < 0 \text{ pues } \epsilon_2 > 0.$$

Para calcular los valores numéricos para ϵ_1 y ϵ_2 se tienen que calibrar las funciones

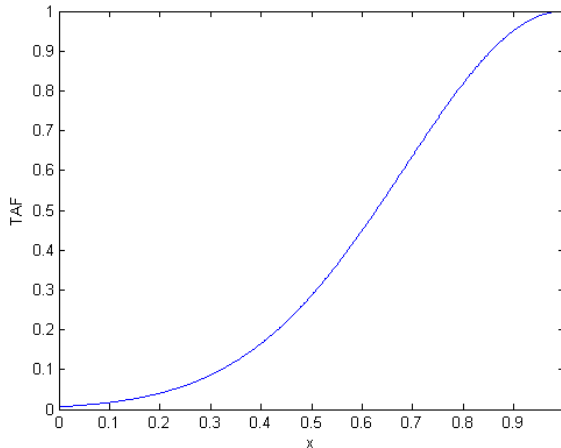


FIGURA 4.3. **Perfil de la función aproximada al estado estacionario del TAF.** Se puede observar que el perfil de (4.3) es cualitativamente similar al obtenido para el estado estacionario del TAF.

exactas con las aproximadas para las dos sustancias, se debe hacer que coincidan los valores de las funciones en $x = 0$ para la angioestatina y en $x = 1$ para el TAF, es decir, para sus puntos máximos,

$$s \frac{\cosh\left(\sqrt{\frac{\gamma_2}{D_2}}(1-x)\right)}{\cosh\sqrt{\frac{\gamma_2}{D_2}}} = se^{-x^2/\epsilon_1} \text{ en } x = 1,$$

por lo que,

$$\frac{1}{\cosh(\sqrt{5})} = e^{\frac{-1}{\epsilon_1}}, \text{ es decir, } \epsilon_1 \approx 0.6433$$

y finalmente,

$$\frac{\cosh(\sqrt{\gamma_1 x})}{\cosh(\sqrt{\gamma_1})} = e^{-(1-x)^2/\epsilon_2} \text{ en } x = 0$$

implica que

$$\frac{1}{\cosh(10)} = e^{\frac{-1}{\epsilon_2}} \text{ es decir } \epsilon_2 \approx 0.1074.$$

Pero los autores [3] deciden redondear esos valores a $\epsilon_1 = 0.6$ y $\epsilon_2 = 0.2$, esto por razones numéricas, principalmente porque manejar a $\epsilon = 0.1$ eleva de uno a dos órdenes de magnitud los valores de la exponencial en el dominio de x ; como esos valores no son los valores exactos, hay que calibrar de nuevo a las funciones con los valores redondeados para obtener los nuevos valores de γ_1 y γ_2 , realizando el procedimiento anterior se encuentra que $\gamma_1 = 32.3761$ y $\gamma_2 = 5.53$ con esos valores de las variables ϵ_1 , ϵ_2 .

Las razones por las cuales los autores proponen las funciones (4.2) y (4.3), es, porque a diferencia de (3.11) y (3.12), numéricamente son más fáciles de manejar, su cómputo es más rápido (dado que $\cosh(x) = \frac{e^{-x} + e^x}{2}$ es más rápido el cálculo de una sola exponencial) y sus gráficas se pueden apreciar mejor para los valores de los parámetros dados en la sección anterior (esto se verá a continuación).

Para las simulaciones numéricas y gráficas se utilizará **MATLAB**®. Procedamos primero a analizar la dinámica del estado estacionario obtenido para las células endoteliales (3.13) variando los valores de s con la finalidad de reproducir los resultados obtenidos en [3]. Se tomarán los mismos valores para s , los cuales son: 1, 1.404, 1.6. Estos valores representan la presencia de un tumor primario chico, mediano y grande respectivamente.

Para graficar el estado estacionario de $n(x)$ correspondiente a cada valor de s , fue necesario encontrar las constantes adecuadas para cada caso de tal forma que cumplieran la condición de conservación de masa para las células endoteliales (3.14), es decir:

$$E_2(s = 1) \int e^{(s=1)} = E_2(s = 1.4011) \int e^{(s=1.4011)} = E_2(s = 1.6) \int e^{(s=1.6)}.$$

Y para obtenerlas se calcularon esas integrales de tal forma que para cada valor de s siempre fuera la misma densidad de células por medio de cuadraturas numéricas (regla

de Simpson) por medio de la función `quad` de `MATLAB`. El método de cuadraturas con la regla de Simpson consiste en aproximar la función a integrar, $f(x)$, por un polinomio de grado dos en tres puntos sucesivos de la función, el número de intervalos en los que debe ser dividido el intervalo $[a, b]$ debe ser par pues el proceso se aplica a cada par de intervalos consecutivos. Y la regla de Simpson que usa `MATLAB` estima la integral de $f(x)$ por medio de la siguiente fórmula [32, 40]:

$$S = \frac{h}{3} \left[f(a) + f(b) + 2 \sum_{i=1}^{n-1} f(x_{2i}) + 4 \sum_{i=1}^n f(x_{2i-1}) \right]$$

Debido a que los valores para algunas constantes son muy pequeños ($D_n = 0.00035$, $\kappa = 0.1$, $\alpha_0 = \chi_0 = 0.38$, $\epsilon_1 = 0.6$, $\epsilon_2 = 0.2$), al sustituirlos en el código para obtener la gráfica (3.13) en `MATLAB`, ocurre un desbordamiento del cálculo de la exponencial de $n(x)$. Para evitar eso se tiene que reescalar la función de la siguiente forma; ya que $E_2 = e^{\log(E_2)}$, se tiene que,

$$n(x) = E_2(s) \exp^{(n_1+n_2)} = \exp^{(\log(E_2)+n_1+n_2)}$$

con el cual se evita que la exponencial se dispare.

Las constantes E_2 que se encontraron para cada s son las siguientes: $E_2 = 10^{-457.8}$ para $s = 1$, $E_2 = 10^{-467.9}$ para $s = 1.404$, y $E_2 = 10^{-606.39}$ para $s = 1.6$, pero es importante que al sustituir las en el código para obtener la gráfica de $n(x)$ se debe utilizar que $\log(a^b) = b \log(a)$ para evitar posibles desbordamientos de valores. Por lo tanto reescalando y escribiendo en la forma conveniente a las constantes se puede obtener una gráfica similar (figura 4.4) a la presentada en [3] para el análisis de este caso.

Como se puede ver en la figura 4.4, para $s = 1.6$ (que corresponde a un tumor primario grande), las células endoteliales permanecen cerca del vaso parental, es decir, en $x = 0$ y como consecuencia no se presenta vascularización del tumor secundario; en cambio, con un tumor pequeño, $s = 1$, las células endoteliales del vaso parental alcanzan el tumor secundario ($x = 1$), dando como resultado su angiogénesis, debido a que en el balance entre concentraciones de angiostatina y TAF, el TAF predomina, pues el tumor primario no es del tamaño suficiente para segregar la concentración de angiostatina necesaria para sobrepasarlo. Estos resultados son muy interesantes pues coinciden con las observaciones experimentales de [53] y [54]

Para un tumor primario mediano ($s = 1.404$), algunas de las células endoteliales permanecen cerca del vaso parental pero, otras se encuentran cerca del tumor secundario; esto indica la presencia de algunos capilares cerca del tumor secundario, es decir, la cantidad de angiostatina que segrega ese tumor primario no es lo suficiente para inhibir del todo la angiogénesis, lo cual podría representar biológicamente una *vascularización débil*. Fueron Chen *et al.* [17] quienes encontraron que ese tipo de vascularización podía

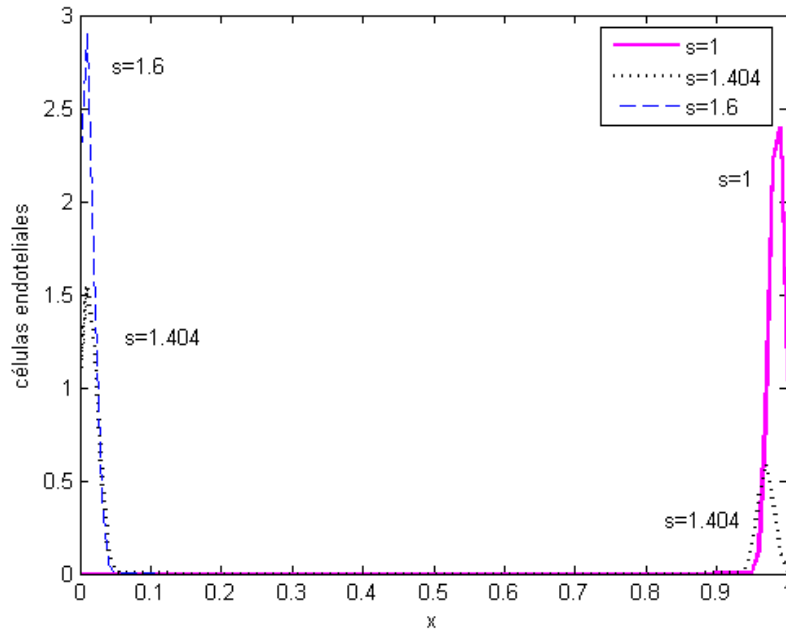


FIGURA 4.4. Perfiles de la solución del estado estacionario (3.13) de las células endoteliales para diferentes valores del parámetro $s(1, 1.404, 1.6)$ con las funciones (4.2) y (4.3) para la angiostatina y el TAF. Para un tumor pequeño $s = 1$ las células endoteliales se concentran en $x = 1$, provocando la vascularización, para un tumor mediano se da una vascularización débil con pocos capilares uniendo al tumor secundario con el vaso parental, y para un tumor grande $s = 1.6$ las células se encuentran en $x = 0$ inhibiendo la vascularización de la metástasis.

ocurrir en los tumores cancerosos, la cual está dada por medio de muy pocos capilares que conectan al vaso parental con el tumor.

Se pueden tomar valores diferentes para s [3] y se obtienen resultados similares a los expuestos. Cabe destacar que los valores que se asignaron tanto para el tumor grande ($s = 1.6$) como para el tumor pequeño ($s = 1$) representan para [3] los valores umbrales para la concentración de la angiostatina que el tumor primario debe segregar con el fin de lograr que el tumor secundario se vascularice: para valores de $s \leq 1$ ocurre una vascularización total del tumor secundario, para valores de $s \geq 1.6$ no hay vascularización de la metástasis y para $1 < s < 1.6$ se da una vascularización débil del tumor.

Sin embargo en el análisis para reproducir estos resultados, al estudiar la dinámica de las células endoteliales con los valores umbrales que los autores proponen, encontramos

en nuestras simulaciones diferentes valores umbrales para los cuales ocurre lo descrito en [3], los valores que encontramos son: si $s < 1.37$ ocurre vascularización total del tumor secundario, $s > 1.43$ no hay vascularización y para valores entre $1.37 < s < 1.43$ se presenta vascularización débil.

Este cambio en los valores umbrales tiene sentido ya que para valores inmediatos a la derecha de $s = 1$, el perfil va bajando poco a poco (igualando áreas para cada valor de s) de ese mismo lado del dominio ($x \sim 1$) hasta que llega el momento (en $s = 1.37$) en el cual para igualar áreas se necesita distribuir la masa celular del otro lado del dominio ($x \sim 0$) y es cuando, aparece el perfil en el vaso parental, por lo tanto el valor de s para el cual deja de haber vascularización total es en $s = 1.37$ análogamente para el caso de $s = 1.6$. Esta diferencia entre los valores umbrales obtenidos con los presentado en [3] podría ser por la sensibilidad del software utilizado.

El intervalo propuesto que está entre la vascularización total y la no vascularización es muy pequeño. Esto biológicamente significaría que son diferencias muy pequeñas en la concentración de angiostatina las que disparan la angiogénesis, y si se quisiera evitar la angiogénesis las concentraciones de angiostatina deben sobrepasar los valores del intervalo de vascularización débil y con ese fin, el intervalo propuesto por Anderson *et al.* es una mejor opción.

El análisis anterior se puede hacer también con las funciones exactas del estado estacionario de la angiostatina (3.11) y del TAF [3.12). Con estas funciones (como se observará a continuación) se obtienen gráficas muy parecidas a las obtenidas anteriormente con las funciones aproximadas (4.2) y (4.3), pero, como se mencionó anteriormente, con estas funciones es un poco más difícil apreciar gráficamente la densidad de las células endoteliales, como se puede ver en la figura 4.5.

Para obtener la gráfica correspondiente al estado estacionario de las células endoteliales con las funciones exactas, también es necesario calcular las constantes para cada valor de s para mantener la conservación de masa de células endoteliales. Para ello se realizó el mismo procedimiento que en el caso anterior, es decir, se utilizó la función *quad* para calcular el área bajo las curvas por medio de cuadraturas para cada valor de s . Vamos a tomar a $s = 1, 1.4011, 1.6$, (se toma el valor de 1.4011 para el tumor mediano pues con este valor, la gráfica de $n(x)$ se aproxima más al perfil obtenido con las funciones aproximadas para $s = 1.404$) y las constantes para que se cumpla la condición 3.14 son: $E_2(s = 1) = 10^{-457.5}$, $E_2(s = 1.4011) = 10^{-465.9}$ y $E_2(s = 1.6) = 10^{-606.39}$.

Como se puede ver en la figura 4.6 con las funciones (3.11) y (3.12) se obtiene un perfil para la densidad de las células endoteliales cualitativamente similar al obtenido con las otras funciones (para poder lograr esto, se tuvieron que utilizar los nuevos parámetros calibrados para $\gamma_1 = 32.3761$ y $\gamma_2 = 5.53$, ya que utilizando los valores de 100 y 5, lo

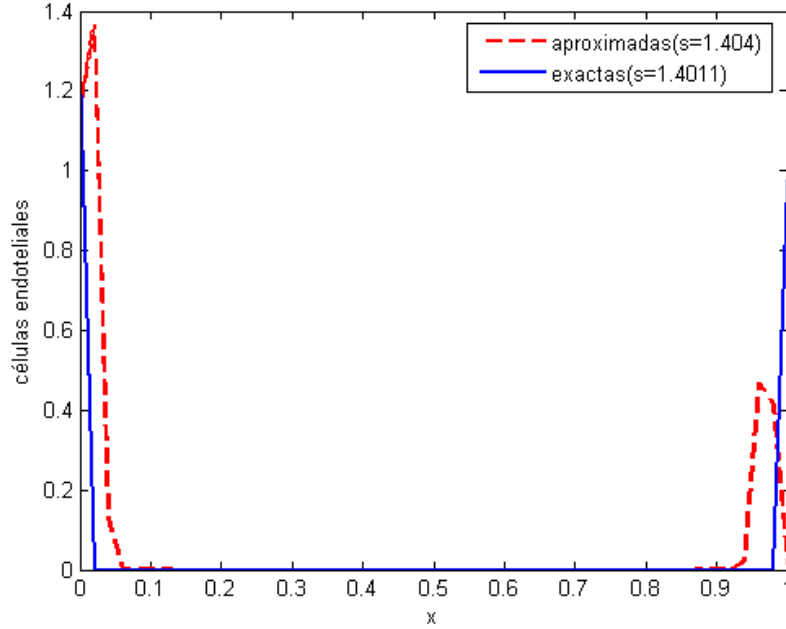


FIGURA 4.5. Perfil de la solución del estado estacionario (3.13) de las células endoteliales para $s = 1.4011$, con las funciones obtenidas del estado estacionario del TAF y la angiostatina comparado con el perfil obtenido para las funciones aproximadas para $s = 1.404$, cualitativamente son muy similares aunque como se puede apreciar es más difícil distinguir el perfil de las células con las funciones exactas por la misma forma analítica de las funciones.

valores de $n(x)$ se hacen muy grandes en comparación a los perfiles con las funciones aproximadas).

Variando de nuevo el parámetro s en $n(x)$, encontramos que los valores umbrales (figura 4.6) para s en el estado estacionario de las células endoteliales con estas funciones son, si $s < 1.397$ el tumor secundario presenta angiogénesis, $s > 1.405$ se inhibe la angiogénesis y para $s \in [1.397, 1.405]$ hay vascularización débil. Es a partir de éstos valores que se dan los fenómenos descritos en [3] en nuestras simulaciones numéricas.

2.2. Análisis del estado estacionario obtenido numéricamente Los autores [3] resolvieron numéricamente la ecuación (3.4), con condición inicial (4.1), las mismas constantes del análisis anterior y con las funciones (4.2) y (4.3) por medio de la rutina D03PCF de NAG. Para este análisis consideraron los mismos valores para s , (1, 1.404, 1.6), y reportaron [3] que se obtenían resultados muy cercanos a los correspondientes para la solución analítica del estado estacionario (3.13). Con la finalidad de

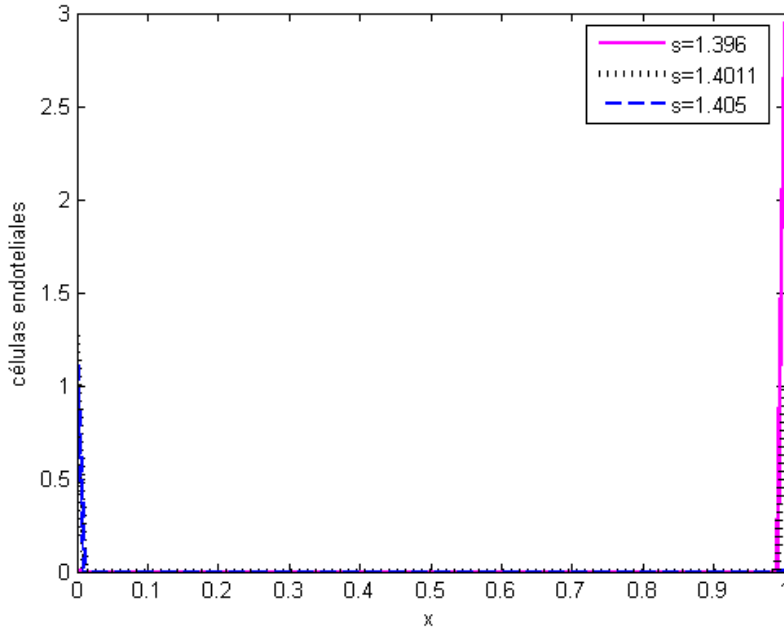


FIGURA 4.6. Perfil de la solución del estado estacionario (3.13) de las células endoteliales para $s = 1.396, 1.4011, 1.405$ con los valores umbrales para el tumor chico y tumor grande, es a partir de estos valores que se presenta o no vascularización respectivamente.

reproducir esos resultados, nosotros utilizamos la rutina `pdepe` de `MATLAB` en la cual, la discretización espacial está basada en el mismo algoritmo que usa `D03PCF` (Método No-lineal de Galerkin/Petrov-Galerkin por pedazos), para más información véase [67] y [34] pero no obtuvimos los mismos resultados cuantitativos del estudio analítico del estado estacionario, sólo pudimos reproducirlos cualitativamente; las razones de esto todavía las desconocemos pero creemos que es debido a un reescalamiento numérico.

Para este análisis, tomamos los mismos valores para s que en [3], sin embargo para los valores de 1 y 1.404 las células endoteliales permanecen $x = 0$, esto nos indica que estos valores pertenecen a tumores por arriba del umbral, es decir, a tumores grandes. Al variar s , encontramos que los valores para los cuales se reproducía la presencia de un tumor chico, mediano y grande son para $s = 0.7, 0.770, 0.82$ respectivamente; también se encontró que al correr el tiempo a 1000, las células endoteliales llegaban a un estado estacionario el cual se muestra en la figura 4.7.

Aunque no son los mismos que en el análisis de la subsección anterior, se forman intervalos bien definidos: si $s < 0.7$ el tumor primario es muy pequeño para poder inhibir la vascularización y si $s > 0.82$ el tumor sobrepasa el umbral inhibiendo la vascularización.

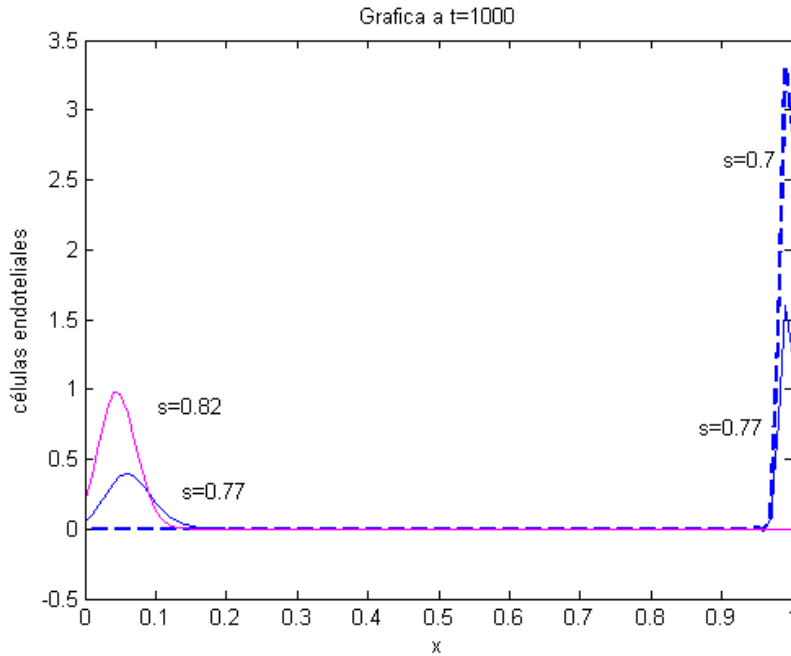


FIGURA 4.7. Perfil de la solución numérica de la ecuación para las células endoteliales (3.4) para $s = 0.7, 0.770, 0.82$ con las funciones aproximadas al estado estacionario del TAF y la angiostatina, corriendo el tiempo en $t = 1000$.

Por último para valores dentro del intervalo $[0.7, 0.82]$ ocurre una vascularización débil del tumor secundario.

Con esta misma rutina se estudió la solución numérica de (3.4) con las funciones exactas para los estados estacionarios del TAF y la angiostatina. Se encontró que al correrlo para $t = 1000$, el tiempo de ejecución comparado se triplicó con respecto al análisis con las funciones aproximadas, además se tuvo que disminuir el número de puntos para el eje de las x porque de lo contrario tardaba demasiado en resolverla. Las gráficas obtenidas son similares a la figura 4.7 y ya que gráficamente son muy poco estéticas (debido a la malla en x) para presentarlas en este trabajo, referimos al lector al código para este caso que se encuentra en el apéndice B.

Adicionalmente se llevaron a cabo simulaciones numéricas tomando el sistema de las tres ecuaciones por medio de la misma rutina pero por medio de matrices (para consultar el código, véase el apéndice B) para las ecuaciones, condiciones de frontera y condiciones iniciales respectivas a las tres variables. Dado que en el artículo [3] no se proporcionan las condiciones iniciales para la angiostatina y el TAF, nosotros tomamos a (4.2) y (4.3) como sus condiciones iniciales, pues cualitativamente describen el comportamiento

inicial de cada uno de los químicos, se pueden variar también los valores de ϵ_1 y ϵ_2 para describir con más precisión su estado inicial, pero para $t \gg 0$ se reproducen los mismos resultados.

Exitosamente se llegó a las mismas observaciones, los valores umbrales que se encontraron fueron: $s = 0.4$ y $s = 0.68$, es decir, para valores de $s < 0.4$ se presenta vascularización del tumor secundario, para $s > 0.68$ se inhibe completamente la angiogénesis y para valores de $s \in [0.4, 0.68]$ se da vascularización débil del tumor secundario. Las gráficas respectivas a este análisis se pueden encontrar en el apéndice C, (figuras C.1-C.3).

También, se analizó numéricamente el caso en el que las funciones fuente ($g(a, n, x)$ y $f(c, n, x)$) de (3.7) y (3.9) son no nulas. Para este análisis tomamos las funciones propuestas en [3]:

$$f(c, n, x) = \beta_1 nc \text{ y } g(a, n, x) = \beta_2 na. \quad (4.4)$$

En las simulaciones se obtuvo un comportamiento cualitativo similar al caso anterior con la excepción de que las células endoteliales llegan a su estado estacionario más lentamente, esto se puede apreciar con más detalle en las figuras C.5 y C.7 del apéndice (C). Y al calcular por medio de cuadraturas la integral bajo la curva de la angiostatina y el TAF, se encontró un decremento en su concentración en $t = 0$ comparada al tiempo $t = 1000$, como era de esperarse pues con estas funciones fuente se está suponiendo que las células endoteliales actúan como atractoras de la angiostatina y del TAF.

Se analizó el caso en que es removido el tumor primario, para esto se tiene que suponer que no hay flujo de angiostatina en $x = 0$, es decir, ahora las condiciones de frontera para la ecuación correspondiente a la angiostatina (3.7) son,

$$\frac{\partial a}{\partial t} = 0 \text{ en } x = 0, 1. \quad (4.5)$$

Resolvimos de nuevo el sistema numéricamente (sin añadir los términos (4.4)) con esta modificación en las condiciones de frontera para la angiostatina pero con las mismas condiciones iniciales pues se está suponiendo que el tumor es extirpado en $t = 0$; se toman las mismas condiciones iniciales y de frontera para el TAF, y las células endoteliales (4.1) y las mismas constantes (1) que en los casos anteriores. Se encontró que después de haber extirpado el tumor primario, a pesar de que este fuese un tumor grande, al transcurrir el tiempo la densidad de células endoteliales se dirige hacia el tumor secundario (véase figura 4.8) permitiendo su vascularización total tal como se había observado experimentalmente [54, 53]. En la figura C.8 del apéndice C se puede observar la distribución celular en el tiempo $t = 1000$.

Finalmente, propusimos un término fuente para las células endoteliales pues, como vimos en el Capítulo 1, la angiostatina inhibe su proliferación celular; supusimos que el

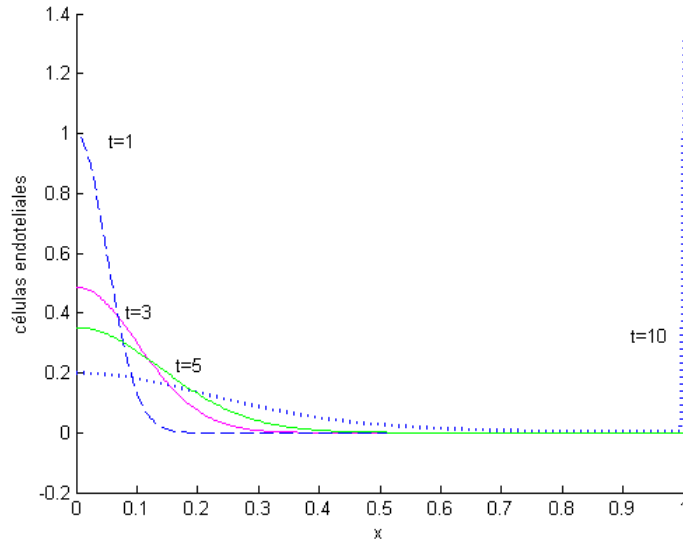


FIGURA 4.8. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales después de haber extirpado el tumor primario. En este caso se modifican las condiciones de frontera para la angiostatina a condiciones de no flujo en $x = 0$ para modelar la ausencia del tumor primario.

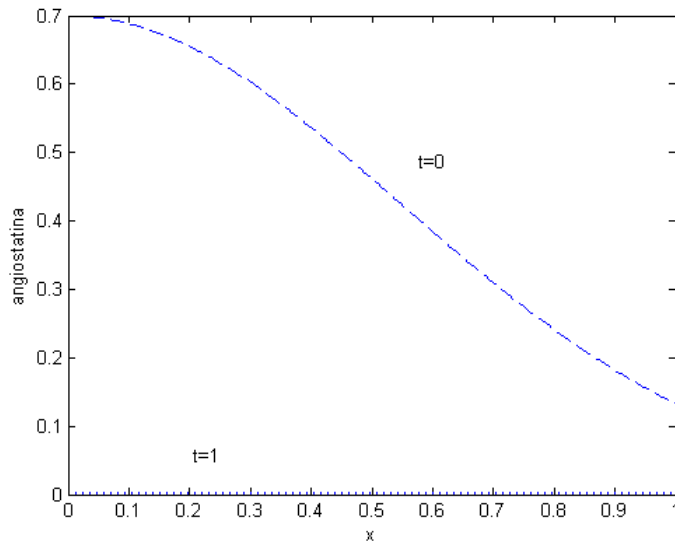


FIGURA 4.9. Gráfica de la concentración de la angiostatina al tiempo $t = 0$ y al tiempo $t = 1$ después de haber extirpado el tumor primario.

término fuente $h(n, x, a)$, se comporta como una función lineal:

$$h(n, x, a) = -\phi na \quad \text{con} \quad \phi = \text{cte.}$$

donde ϕ es la tasa con la que inhibe la proliferación celular. Se resolvió numéricamente el sistema de ecuaciones junto con las funciones fuente para la angiostatina y TAF y se obtuvo que para tiempos grandes las células endoteliales decrecían considerablemente, esto quiere decir que si la tasa con la que la angiostatina inhibe la proliferación celular es lo suficientemente grande se inhibe completamente la angiogénesis. Esto se puede ver en la figura 4.10, ya para tiempos grandes la densidad de células endoteliales decrece hasta volverse casi nula.

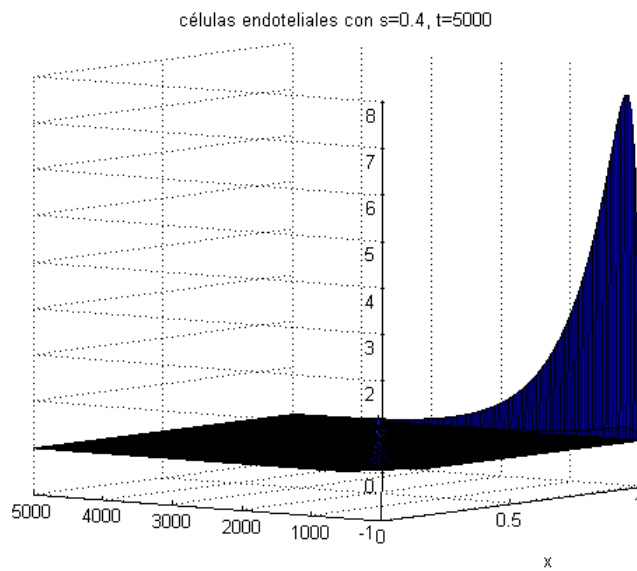


FIGURA 4.10. Grafica para las células endoteliales con la funciones fuente para las células, TAF y angiostatina para un tumor pequeño $s = 0.4$

Así como esta función fuente se pueden añadir muchas más como por ejemplo, la interacción entre las células y la matriz extracelular, la acción de la quimioterapia, la anastomosis entre las puntas de las células, entre otras.

Las simulaciones numéricas anteriores son muy interesantes ya que indican que el modelo propuesto [3] a pesar de ser sumamente sencillo, describe exitosamente los aspectos más importantes de la fenomenología de la paradoja del tumor primario como son la inhibición de la vascularización de la metastasis dependiendo del tamaño del tumor primario, así como la importancia de que la angiostatina esté presente en el medio para detener la angiogénesis del tumor secundario.

CAPÍTULO 5

Estabilidad del estado estacionario de las células endoteliales

El sistema de ecuaciones que se ha estudiado a lo largo de estos últimos dos capítulos dado por las ecuaciones (3.4-3.10) es un sistema bien planteado, esto ha sido estudiado a detalle por Wei y Cui [71] en donde se prueba la existencia y unicidad de las soluciones globales al sistema.

Otro problema matemático interesante es estudiar la estabilidad de las soluciones al sistema. Puesto que estamos trabajando con funciones fijas para la angiotatina y para el TAF (pues estamos suponiendo que se encuentran en su estado estacionario), sólo se estudiará la estabilidad del estado estacionario de la ecuación para las células endoteliales (3.4) con condiciones de frontera (3.6).

Sean a_0 y $c_0 \in C^1[0, 1]$ los estados estacionarios respectivos para la angiotatina y TAF, con condiciones de frontera,

$$a_0(0) = s \quad \text{y} \quad a_{0x}(1) = 0;$$

$$c_{0x}(0) = 0 \quad \text{y} \quad c_0(1) = 1.$$

El estado estacionario para las células endoteliales n_0 (el cual fue obtenido en el capítulo tres (3.13)) está dado por:

$$n_0 = E_2 \exp \left[\frac{\chi}{D_1 \kappa} \text{Ln}(1 + \kappa c_0(x)) + \frac{\alpha}{2D_1} a_0^2(x) \right]. \quad (5.1)$$

Supondremos que la solución para la ecuación (3.4) con condiciones de frontera (3.6) es de la forma $n_0 + n$, donde $n = n(x, t)$ es una perturbación de la forma $n(x, t) = e^{\lambda t} N(x)$ con λ y $N \in \mathbb{C}$. Dado que n_0 satisface la ecuación (3.4) y las condiciones de frontera (3.6), $n(x, t)$ satisface:

$$n_t = D_1 n_{xx} - (w(x)n)_x, \quad (5.2)$$

con

$$w(x) := \frac{\chi}{D_1 \kappa} \text{Ln}(1 + \kappa c_0(x)) + \frac{\alpha}{2D_1} a_{02}(x),$$

y condiciones de frontera de no flujo

$$n_x = \frac{nw(x)}{D_1}. \quad (5.3)$$

DEFINICIÓN 1. *El estado estacionario de las células endoteliales n_0 es estable espectralmente si para perturbaciones de la forma $n(x, t) = e^{\lambda t} N(x)$ con $\lambda \in \mathbb{C}$ que satisfacen las condiciones de frontera (5.3), $\text{Re } \lambda \leq 0$.*

LEMA 1. *Si $n(x, t)$ es una perturbación del estado estacionario (5.1) de la forma*

$$n = \mu u, \quad \text{con } \mu_x = h\mu, \quad \text{es decir } \mu = e^{ht}$$

y

$$u = e^{\lambda t} U(x)$$

con $\lambda, U \in \mathbb{C}$, que satisface las condiciones de frontera (5.3) entonces $\text{Re } \lambda \leq 0$.

DEMOSTRACIÓN. Este es un método indirecto de norma pesada propuesto por Sattinger [60] para la estabilidad de ecuaciones parabólicas, pues usando el método directo no es fácil determinar el signo de λ . Sustituyendo $n(x, t)$ en (5.3) obtenemos

$$\lambda \mu = D_1(\mu U)_{xx} - (w\mu U)_x \quad (5.4)$$

es decir,

$$\lambda \mu U = D_1(h_x \mu U + h^2 \mu U + 2h\mu U + \mu U_{xx}) - (w_x \mu U + wh\mu U + w\mu U_x),$$

multiplicando por μ^{-1}

$$\lambda U = D_1 U_{xx} + (2D_1 h - w)U_x + (D_1 h_x + D_1 h^2 - w_x - hw)U.$$

La ecuación anterior define el operador diferencial para U

$$\lambda U = LU.$$

Si se escoge h de tal forma que la parte correspondiente a U_x se anule, (pues no sabemos el signo de este término), es decir, $h = \frac{w}{2D_1}$, entonces

$$\lambda U = D_1 U_{xx} - \left(\frac{w_x}{2} + \frac{w^2}{4D_1} \right) U,$$

multiplicando por el conjugado de U e integrando en $x \in [0, 1]$,

$$\int_0^1 \lambda |U|^2 dx = \int_0^1 D_1 U_{xx} U^* dx - \int_0^1 \left(\frac{w_x}{2} + \frac{w^2}{4D_1} \right) |U|^2 dx.$$

Tomando la parte real de λ (pues es lo que indica el decaimiento de la perturbación), se tiene que,

$$\text{Re } \lambda \|U\|_{L^2[0,1]}^2 = \text{Re} \left[\left(-D_1 \int_0^1 |U_x|^2 dx + \frac{w^2}{4D_1} \int_0^1 |U|^2 dx - w U U_x dx \right) + \left(D_1 U^* U_x - \frac{w|U|^2}{2} \right) \Big|_0^1 \right]$$

$$= - \int_0^1 \left(\sqrt{D_1}|U_x| - \frac{w|U|}{2\sqrt{D_1}} \right)^2 + \operatorname{Re} \left(D_1 U^* U_x - \frac{w|U|^2}{2} \right) \Big|_0^1.$$

Pero $n = \mu U(x)$, entonces $U = \frac{n}{\mu}$ y $U_x = \frac{1}{\mu} \left(n_x - \frac{wn}{2D} \right)$; por lo tanto para los términos de frontera se tiene que,

$$\begin{aligned} \operatorname{Re} \left(D_1 U^* U_x - \frac{w|U|^2}{2} \right) \Big|_0^1 &= \frac{D_1 n}{\mu^2} \left(n_x - \frac{wn}{2D_1} \right) - \frac{wn^2}{2\mu^2} \Big|_0^1 \\ &= \frac{D_1 n n_x}{\mu^2} - \frac{wn^2}{\mu^2} \Big|_0^1 = 0 \end{aligned}$$

por lo tanto,

$$\operatorname{Re} \left(D_1 U^* U_x - \frac{w|U|^2}{2} \right) \Big|_0^1 = 0.$$

Esto implica

$$\operatorname{Re} \lambda \|U\|_{L^2}^2 = - \int_0^1 \left(\sqrt{D_1}|U_x| - \frac{w|U|}{2\sqrt{D_1}} \right)^2 \leq 0.$$

Dado que $\|U\|_{L^2}^2$ tiene signo definido (positivo), se puede concluir que $\operatorname{Re} \lambda \leq 0$. De esta última ecuación también se obtiene que $\lambda \in \mathbb{R}$, que era de esperarse pues (5.2) es una perturbación del laplaciano.

Si se toma el valor de $\lambda = 0$ en (5.4), se obtiene

$$0 = D_1(\mu U)_{xx} - (w\mu U)_x,$$

pero $n = \mu U$, entonces,

$$0 = D_1(n)_{xx} - (wn)_x,$$

que es la ecuación para el estado estacionario de (5.2) cuya solución es n_0 . Por lo tanto, notamos que, la función propia asociada al valor propio $\lambda = 0$ es la función propia asociada al estado estacionario n_0 de (5.2). \square

LEMA 2. *El espacio de funciones propias asociadas al valor propio $\lambda = 0$ es unidimensional, a saber la función propia asociada al estado estacionario n_0 de la ecuación (5.2).*

DEMOSTRACIÓN. Sean u_0 y u funciones características distintas asociadas al valor $\lambda = 0$, con $u_0 = \mu^{-1}n_0$ y $u = \mu^{-1}n$. Partiendo de la ecuación (5.4) para u_0 u u ($u_0 \in \mathbb{R}$ y $u \in \mathbb{C}$), se obtiene,

$$0 = D_1 u_{0xx} - R(x)u_0,$$

$$0 = D_1 u_{xx} - R(x)u,$$

con

$$R(x) := \left(\frac{w_x}{2} + \frac{w^2}{4D_1} \right),$$

esto implica que

$$\frac{u_{0xx}}{u_0} = \frac{R(x)}{D_1}.$$

Sustituyendo en la ecuación para u obtenemos

$$0 = u_{xx} - \frac{u_{0xx}}{u_0}u.$$

Multiplicando la ecuación anterior por el conjugado de u , e integrando en $x \in [0, 1]$:

$$\begin{aligned} 0 &= \int_0^1 u_{xx}u^* dx - \int_0^1 \frac{u_{0xx}}{u_0}|u|^2 dx \\ &= u^*u_x|_0^1 - \left(\frac{|u|^2}{u_0}u_{0x}\right)\Big|_0^1 - \int_0^1 |u_x|^2 dx + \int_0^1 \frac{u_{0x}}{u_0}\partial_x|u|^2 dx + \int_0^1 u_{0x}|u|^2\partial_x\left(\frac{1}{u_0}\right) dx. \end{aligned} \quad (5.5)$$

Las condiciones de frontera (5.3) para u_0 y u son:

$$\left(D_1 \frac{u_{0x}}{u_0} - \frac{w}{2}\right) = 0,$$

y

$$\left(D_1 \frac{u_x}{u} - \frac{w}{2}\right) = 0,$$

entonces,

$$u_{0x} = \frac{w}{2D_1}u_0 \quad \text{y} \quad u_x = \frac{w}{2D_1}u.$$

Aplicando las condiciones de frontera a los términos de frontera en (5.5),

$$\left(u^*u_x - \left(\frac{|u|^2}{u_0}u_{0x}\right)\right)\Big|_0^1 = \left(|u|^2 \frac{w}{2D_1} - \frac{w}{2D_1}|u|^2\right)\Big|_0^1 = 0.$$

Por lo tanto la ecuación (5.5) se reduce a

$$\begin{aligned} 0 &= \int_0^1 \left(-|u_x|^2 + \frac{u_{0x}}{u_0}\partial_x|u|^2 dx + u_{0x}|u|^2\partial_x\left(\frac{1}{u_0}\right)\right) dx \\ &= - \int_0^1 u_0 \left|\partial_x\left(\frac{u}{u_0}\right)\right|^2 dx, \end{aligned}$$

esto implica que el integrando es igual a cero, es decir,

$$\partial_x\left(\frac{u}{u_0}\right) = 0$$

entonces

$$u = \varrho u_0 \quad \text{con} \quad \varrho = \text{cte.}$$

Por lo tanto la función propia u_0 asociada al valor propio $\lambda = 0$ es única y de existir otra, sería un múltiplo de u_0 .

De aquí se puede concluir que $\lambda = 0$ ó $\lambda < 0$; si $\lambda = 0$, la función propia asociada a λ es la misma función propia asociada al estado estacionario n_0 y si $\lambda < 0$, $e^{\lambda t} \rightarrow 0$, que implica estabilidad espectral para el estado estacionario (5.1) de la ecuación (3.4) con condiciones de frontera (3.6). \square

COROLARIO 1. *El estado estacionario n_0 , solución de la ecuación (3.4) con condiciones iniciales (3.6), y a_0 y $c_0 \in C^1[0, 1]$ es estable espectralmente.*

Conclusión

Con el fin de entender los aspectos biológicos del cáncer en los que está basado el modelo propuesto para la inhibición de la angiogénesis en un tumor secundario, se dio una introducción general a este proceso a lo largo del primer capítulo. Cabe destacar que, a nivel molecular, la angiogénesis es un fenómeno mucho más complicado pues participan un sinnúmero de señales químicas. Asimismo, el sistema inmunológico y todas las moléculas que éste segrega tienen un papel fundamental en el desarrollo del cáncer ya que es posible que el mismo sistema inmune favorezca o inhiba el desarrollo de un tumor canceroso. No obstante el estudio del modelo matemático presentado en este trabajo es una buena primera aproximación a esta “enfermedad”.

En la actualidad existen una gran variedad de modelos para la angiogénesis de tumores. La mayoría de ellos utilizan las funciones y ecuaciones que fueron propuestas en los primeros modelos, como en el de Balding y McElwain, es por eso que el entendimiento de esos sistemas si bien no es fundamental, ayuda mucho a comprender el porqué del uso de algunas funciones y ecuaciones, ya que a pesar, de que la mayoría de estas funciones fueron extraídas de modelos para bacterias, éstas han funcionado bien en la descripción del comportamiento de las células endoteliales. Otro aspecto que cabe señalar es que algunos de los valores numéricos utilizados en esos primeros trabajos aún son utilizados en las simulaciones que se llevan a cabo hoy en día de los nuevos modelos en angiogénesis por falta de evidencia experimental.

Los trabajos previos al sistema estudiado en esta tesis, habían sido propuestos para describir la angiogénesis en tumores primarios y no en secundarios; también, es el primero en el que se incluye un término antiangiogénico, ya que aunque se habían usado términos para la haptotaxis, éstos no tenían un comportamiento difusivo como el de la angiostatina. Debido a la incorporación de un término antiangiogénico a las ecuaciones, este modelo podría ser también un primer acercamiento matemático a la terapia antiangiogénica pues se puede suponer que la angiostatina en lugar de ser segregada por el tumor primario es administrada sistémicamente.

Se observó que los resultados de las simulaciones numéricas se aproximan a la evidencia experimental de Folkman de la paradoja del tumor primario [54, 53]. Los resultados de la simulación numérica del estado estacionario concuerdan con lo obtenido al resolver

numéricamente para tiempos grandes la ecuación de las células endoteliales (3.4) con su respectiva condición inicial y condiciones de frontera. En ambos casos se encuentra que al variar el tamaño del tumor s se obtienen dinámicas diferentes para las células. Se encontraron valores umbrales para los valores de s , los cuales delimitan intervalos que corresponden a la presencia en el organismo de un tumor primario grande, mediano o pequeño. Para un tumor primario grande se encontró que se inhibe la vascularización del tumor secundario por completo; para uno mediano se da vascularización débil; y para uno chico se produce vascularización total del tumor secundario.

Al resolver el sistema completo numéricamente se obtuvieron los mismos resultados que en [3]: se encontró una dinámica cualitativa similar a la encontrada en los casos anteriores; se observó que la distribución de las células endoteliales cambia para diferentes valores de s llegando a su estado estacionario tanto la angiostatina y el TAF como las células endoteliales para $t = 1000$. La incorporación al sistema de los términos fuente para la angiostatina y el TAF permite observar, que las células endoteliales tardan más en llegar a su estado estacionario a diferencia del sistema sin los términos fuente. También se observó que al cambiar las condiciones de frontera para la angiostatina para modelar la extirpación del tumor primario, las células endoteliales se mueven hacia $x = 1$ en donde se encuentra el tumor secundario vascularizándolo completamente; esto era de esperarse por la condición de no flujo de angiostatina en las fronteras. Así como estas modificaciones en las condiciones de frontera y funciones fuente, podrían añadirse al sistema de ecuaciones diversas funciones que describan aspectos biológicos que se pasaron por alto en este modelo, como por ejemplo, los efectos del TAF y la angiostatina en la proliferación celular, las interacciones de las células endoteliales con la matriz extracelular, la anastomosis, entre otros.

Por último se demostró analíticamente la estabilidad espectral del estado estacionario de las células endoteliales, esto indica que cualquier perturbación de éste (tal que satisfaga la ecuación para las células y sus condiciones de frontera), tiende a cero cuando el tiempo tiende a infinito, obteniendo de nuevo el mismo estado estacionario del que se partió. Esto es congruente con lo observado numéricamente pues al partir de la condición inicial dada, para tiempos grandes, las células endoteliales tienden al estado estacionario analítico encontrado para cada valor de s .

El futuro del estudio matemático de la angiogénesis es muy prometedor, algunos investigadores en esta área como M. Chaplain y sus colaboradores han elaborado modelos en los que se adicionan otros factores que intervienen en la angiogénesis tumoral, asimismo han adaptado esos sistemas a dominios tridimensionales logrando una mejor descripción del fenómeno. Buscan desarrollar modelos a multiescala, es decir, además de considerar aspectos a nivel celular, se toma en cuenta los procesos que ocurren a nivel molecular, incorporando matemáticas continuas (ecuaciones diferenciales) y discretas (estadística y probabilidad) en sus ecuaciones. Uno de sus principales intereses es realizar

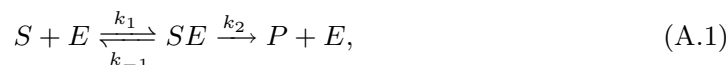
colaboraciones con investigadores del área biológica y médica para tener oportunidad de incorporar estos modelos en el tratamiento del cáncer, ya que son muy pocos los modelos que han sido probados clínicamente.

APÉNDICE A

Deducción de la ecuación para la cinética de Michaelis-Menten

La gran mayoría de las reacciones bioquímicas que se llevan a cabo en los organismos se dan por medio de la acción de proteínas que aceleran la misma reacción llamadas *enzimas*, éstas pueden ser también inhibidoras de la reacción. Las enzimas actúan selectivamente en compuestos conocidos como *sustratos* [48].

Una de las reacciones más simples fue la propuesta por Michaelis y Menten en 1913. Esta reacción se produce en un sustrato S al reaccionar con la enzima E dando como producto el compuesto SE que a su vez es convertido en el producto P más la enzima E . Esta reacción se traduce en la siguiente ecuación química:



donde k_1, k_{-1} y k_2 son parámetros constantes asociados a las velocidades de cada reacción. Las flechas \rightleftharpoons indican que la reacción es reversible y \rightarrow indica que la reacción sólo se da en este sentido [48]. La *ley de acción de masas* establece que la velocidad de la reacción es proporcional al producto de la concentración de los reactivos. Las concentraciones de los reactivos se escriben

$$s = [S], \quad e = [E], \quad c = [SE], \quad p = [P].$$

donde $[\cdot]$ denota concentración [48]. Aplicando la ley de masas a (A.1) en cada reactivo de obtiene un sistema de ecuaciones diferenciales (si la reacción se da desde del reactivo tiene signo negativo y, si es en dirección hacia el reactivo tiene signo positivo):

$$\frac{ds}{dt} = -k_1se + k_{-1}c \quad (\text{A.2})$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1se - (k_2 + k_{-1})c \quad (\text{A.3})$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1se + (k_{-1} + k_2)c \quad (\text{A.4})$$

$$\frac{dp}{dt} = k_2c \quad (\text{A.5})$$

La primera ecuación se traduce como el cambio en la concentración de $[S]$ es igual a una pérdida proporcional a la concentración de $[S]$ y $[E]$, más una ganancia

proporcional a $[SE]$. Se acompleta el sistema anterior dando condiciones iniciales para cada una de la variables:

$$s(0) = s_0, \quad e(0) = e_0, \quad c(0) = 0, \quad p(0) = 0.$$

Dado que la última ecuación está desacoplada se puede resolver fácilmente por medio del método de separación de variables:

$$\int \frac{dp}{dt} = \int k_2 c dt,$$

entonces,

$$p = k_2 \int_0^t c(\xi) d\xi,$$

y la solución sólo depende de la función c . En la ecuación para la reacción (A.1), la enzima E es un catalizador, es decir, sólo facilita la reacción, por lo tanto su concentración total es igual a la concentración libre más la concentración que se encuentra combinada es siempre constante. Sumando la ecuación (A.3) y (A.4), que son las ecuaciones que representan a la enzima E libre y combinada con S , se obtiene,

$$\frac{dc}{dt} + \frac{de}{dt} = 0,$$

aplicando las condiciones de frontera respectivas para c y e y resolviendo por separación de variables,

$$e(t) + c(t) = e_0,$$

esto implica

$$\frac{de}{dt} = -\frac{dc}{dt} \quad \text{y} \quad e(t) = e_0 - c(t).$$

Sustituyendo lo anterior en las ecuaciones (A.2) y (A.3),

$$\frac{ds}{dt} = -k_1 e_0 s + (k_1 s + k_{-1}) c, \quad (\text{A.6})$$

$$\frac{dc}{dt} = k_1 e_0 s - (k_{-1} + k_2 + k_1 s) c. \quad (\text{A.7})$$

Si se supone que la dinámica de c es muy rápida comparada con la de s , se puede tomar el estado estacionario para c , es decir,

$$\frac{dc}{dt} \approx 0,$$

$$0 = k_1 e_0 s - (k_{-1} + k_2 + k_1 s) c,$$

y de aquí se puede obtener a c en términos de s ,

$$c = \frac{e_0 s}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + s},$$

si se toma $k_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$,

$$c = \frac{e_0 s(t)}{s(t) + k_m}.$$

Sustituyendo c en la ecuación (A.2),

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{Qs}{s + k_m},$$

con

$$Q := -k_2e_0.$$

Esta es la ecuación que gobierna la *función para la cinética de S de Michaelis-Menten*; cabe señalar que esta ecuación es una aproximación al pseudo-estado estacionario del sistema de ecuaciones (A.2)-(A.5). Para la deducción de esta función, véase [48].

APÉNDICE B

Código utilizado para el estudio numérico del sistema

1. Código para las gráficas del estado estacionario $n(x)$

El siguiente código de MATLAB se utilizó para generar las gráficas del estado estacionario (3.13) para cada valor del parámetro s y haciendo el reescalamiento necesario para evitar el desbordamiento de los valores de $n(x)$.

```
1 function estadoestacionario
2 x=0:0.01:1;
3
4 %Valores para el tumor
5 %Tumor chico
6 s=1;
7 se=1;
8
9 %Tumor mediano
10 s=1.404
11 se=1.4011;
12
13 %Tumor grande
14 s=1.6;
15 se=1.6;
16
17 %Constantes del sistema
18 x0=0.38;
19 a0=x0;
20 D2=1;
21 ep1=0.6;
22 ep2=0.2;
23 %valores de gamma calibrados con 0.6 y 0.2
24 gamma1=32.3761;
25 gamma2=5.53;
26 rgamma1=sqrt(gamma1);
27 rgamma2=sqrt(gamma2/D2);
```

```
28 D=0.00035;
29 k=0.1;
30
31 %coeficientes para cada sumando de n(x)
32 coef1=x0/(D*k);
33 coef2=a0/(2*D);
34
35 %Funciones aproximadas (c,a) y exactas (ce,ae) para el TAF y la
angiostatina
36 c=exp(-((1-x).^2)./ep2);
37 ce=(cosh(rgamma1*x))/cosh(rgamma1);
38 a=(s)*exp(-(x.^2)./ep1);
39 ae=se*(cosh(rgamma2*(1-x)))/cosh(rgamma2);
40
41 %partes de la ecuacion del estado estacionario de las celulas
%endoteliales
42
43 n1=coef1*log(1+k*c);
44 n2=coef2*a.^2;
45 n1e=coef1*log(1+k*ce);
46 n2e=coef2*ae.^2;
47
48
49 %Para s=1
50 n=exp(n1+n2-457.8*log(10)); %funcion para las celulas endoteliales
con las funciones aproximadas
51 ne=exp(n1e+n2e-457.5*log(10)); %funcion para las celulas
endoteliales con las funciones exactas
52
53
54 %Para s=1.404
55 n=exp(n1+n2-467.9*log(10)); %funcion para las celulas endoteliales
con las funciones aproximadas
56 ne=exp(n1e+n2e-465.9*log(10)); %funcion para las celulas
endoteliales con las funciones exactas
57
58
59 %Para 1.6
60 n=exp(n1+n2-606.39*log(10)); %funcion para las celulas endoteliales
con las funciones aproximadas
61 ne=exp(n1e+n2e-606.6*log(10)); %funcion para las celulas
endoteliales con las funciones exactas
62
63
64 %GRAFICAS
65
```

```

66 plot(x,n,'--r', 'LineWidth', 1.5) %para las celulas endoteliales
    con las funciones aproximadas
67 hold on
68 plot(x,ne, 'LineWidth', 1.5) %para las celulas endoteliales con las
    funciones exactas
69 xlabel ('x')
70 ylabel ('celulas endoteliales')
71
72 %Calculo del AREA BAJO LA CURVA por medio de cuadraturas de
    Simpson para cada valor de s
73 %por medio de la funcion quad:
74 %q = quad(F,a,b), donde F es la funcion por integrar, a el limite
75 %inferior y b el limite superior de la integral. La funcion se
    pasa como
76 %una funcion anonima F = @(x)fun;
77
78 %s=1
79 F = @(x)exp(n1+n2-457.8*log(10));
80 Q = quad(F,0,1,0.01) %funcion que obtiene el area bajo la curva de
    n(x)
81 Fe = @(x)exp(n1e+n2e-457.5*log(10));
82 Qe = quad(Fe,0,1,0.01) %funcion que obtiene el area bajo la curva
    de ne(x)
83
84 %s=1.404
85 F = @(x)exp(n1+n2-467.9*log(10));
86 Q = quad(F,0,1,0.01)
87 Fe = @(x)exp(n1e+n2e-465.9*log(10));
88 Qe = quad(Fe,0,1,0.01)
89
90 %para s=1.6
91 F = @(x)exp(n1+n2-606.39*log(10));
92 Q = quad(F,0,1,0.1)
93 Fe = @(x)exp(n1e+n2e-606.6*log(10));
94 Qe = quad(Fe,0,1,0.1)

```

2. Rutina pdepe

2.1. Código para la dinámica de $n(x,t)$ con la funciones exactas para la angiostatina y TAF Para hacer el análisis del estado estacionario por medio de la ecuación (3.4) junto con su condición iniciales y sus condiciones de frontera se utilizo la rutina pdepe de MATLAB, esta rutina recibe ecuaciones elípticas y parabólicas de la forma:

$$c(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x}) \frac{\partial u}{\partial t} = x^{-m} \frac{\partial}{\partial x} (x^m f(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x})) + s(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x})$$

y las funciones de entrada para la rutina son c , f y s . Se reescribieron las ecuaciones (3.4), (3.3) y (3.9) en esta forma:

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

$$\text{donde } c = 1, f = D_1 \frac{\partial n}{\partial x} - \frac{\chi}{1 + \kappa c} n \frac{\partial c}{\partial x} - \alpha a n \frac{\partial a}{\partial x} \text{ y } s = 0,$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_2 \frac{\partial a}{\partial x} \right) - \gamma_2 a,$$

$$\text{donde } c = 1, f = D_2 \frac{\partial a}{\partial x} \text{ y } s = -\gamma_2 a,$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right) - \gamma_1 c,$$

$$\text{donde } c = 1, f = \frac{\partial c}{\partial x} \text{ y } s = -\gamma_1 c.$$

Análogamente la forma para las condiciones de frontera que admite la rutina es:

$$p(x, t, u) + q(x, t) f \left(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x} \right) = 0$$

donde los datos de entrada para la rutina son p y q .

Si las condiciones de frontera son en la izquierda, éstas se escriben como,

$$pl(x, t, u) + ql(x, t) f \left(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x} \right) = 0$$

y si las condiciones de frontera son en la derecha, éstas se escriben como,

$$pr(x, t, u) + qr(x, t) f \left(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x} \right) = 0.$$

Escribiendo las condiciones para las células endoteliales, angiotatina y TAF en esta forma se tiene, para la frontera izquierda:

$$\frac{\partial n}{\partial x} = 0,$$

con $pl = 0$ y $ql = 1$,

$$(a - s) + 0 \cdot \frac{\partial a}{\partial x} = 0,$$

donde $pl = a - s$ y $ql = 0$,

$$\frac{\partial c}{\partial x} = 0,$$

y $pl = 0$ y $ql = 1$. Para la frontera derecha:

$$\frac{\partial n}{\partial x} = 0,$$

donde $pr = 0$ y $qr = 1$,

$$\frac{\partial a}{\partial x} = 0,$$

con $pr = 0$ y $qr = 1$,

$$(c - 1) + 0 \cdot \frac{\partial c}{\partial x}$$

y $pr = c - 1$ y $qr = 0$.

El código para obtener la dinámica del sistema de las tres ecuaciones con sus condiciones iniciales y de frontera respectivas es:

```

1 clear all;
2 close all;
3
4 %constantes del sistema
5 global xhi1 D1 D2 alpha k ep1 ep2 g1 g2
6
7 D1 = 3.5e-4;
8 D2 = 1;
9 xhi1=0.38;
10 alpha=0.38;
11 k=0.1;
12 ep1=0.6;
13 ep2=0.2;
14 g1=32.3761;
15 g2=5.53;
16
17
18
19 xspan = 300; %numero de puntos para x
20 leftBC = 0;
21 rightBC = 1;
22
23
24 maxtime = 1000; %maximo valor para el tiempo
25
26 m = 0;
27 x = linspace(leftBC, rightBC, xspan); %genera la malla en el
   espacio
28 t = 0:10:maxtime; %genera la malla en el tiempo
29
30
31
32 opt = odeset('RelTol', 1e-3, 'AbsTol', 1e-3);
33 sol = pdepe(m, @cl_pde, @cl_ic, @cl_bc, x, t); %funciones de
   entrada para la rutina
34
35 u = sol(:,:,1); %celulas endoteliales
36 p = sol(:,:,2); %TAF
37 a = sol(:,:,3); %angiostatina

```

```

38
39 surf(x,t,u); %genera la superficie de la densidad de las celulas
    endoteliales
40 xlabel('Distance x');
41 ylabel('Time t');
42 title('celulas endoteliales con s=0.53, t=6000')
43
44 figure
45     plot(x,u(end,:)) %grafica en dos dimensiones de las celulas
    endoteliales al tiempo maximo
46     xlabel('x');
47     ylabel('celulas endoteliales');
48     title('t=1000')
49
50 figure
51     plot(x,p(end,:)) %grafica para el TAF al tiempo maximo
52     xlabel('x');
53     ylabel('TAF');
54     title('t=1000')
55 figure
56     plot(x,a(end,:)) %grafica de la angiostatina al tiempo maximo
57     xlabel('x');
58     ylabel('angiostatina');
59     title('t=6000')

```

```

1 function [C,F,S] = cl_pde(x,t,U,DuDx)
2
3 %Valores de C,F,S de las ecuaciones
4 global xhi1 D1 D2 alpha k ep1 ep2 g1 g2
5 u = U(1); %celulas endoteliales
6 p = U(2); %TAF
7 a = U(3); %angiostatina
8
9 C = [1; 1; 1];
10
11 F = [ D1*DuDx(1) - (xhi1/(1+k*p))*u*DuDx(2) - alpha*a*u*DuDx(3)
12       DuDx(2)
13       D2*DuDx(3) ] ;
14
15 s1 = 0;
16 s2 = -g1*p; %en esta linea de codigo se agrega la funcion fuente f
    =-(beta1)*n*c
17 s3 = -g2*a; %en esta linea de codigo se agrega la funcion fuente g
    =-(beta2)*n*a
18

```

```
19 S = [s1; s2; s3];
```

```
1 function [pl,ql,pr,qr] = cl_bc(xl,ul,xr,ur,t)
2 %Valores de pl,ql,pr,qr correspondientes a las condiciones de
3 %frontera de
4 %las ecuaciones
5 se=0.4
6 %en x=0
7 pl=[0;0;ul(3)-se];
8 ql = [1; 1; 0];
9
10 %en x=1
11 pr = [0; ur(2)-1; 0];
12 qr = [1; 0; 1];
```

```
1 function u0 = cl_ic(x)
2 %condiciones iniciales para las celulas endoteliales, TAF y
3 %angiostatina
4 se=0.4
5 epsi = 0.005;
6 epsi1=0.6;
7 epsi2=0.2;
8
9 u01 = exp(-x.^2/epsi);
10 u02 = exp(-(1-x).^2/epsi2); %se toma como condicion inicial a la
11 %funcion aproximada para el TAF
12 u03 = se*exp(-x.^2/epsi1); %se toma como condicion inicial a la
13 %funcion aproximada para la angiostatina
14 u0 = [u01; u02; u03]; %matriz de condiciones iniciales
```

APÉNDICE C

Gráficas adicionales

1. Gráficas correspondientes al análisis del sistema de ecuaciones

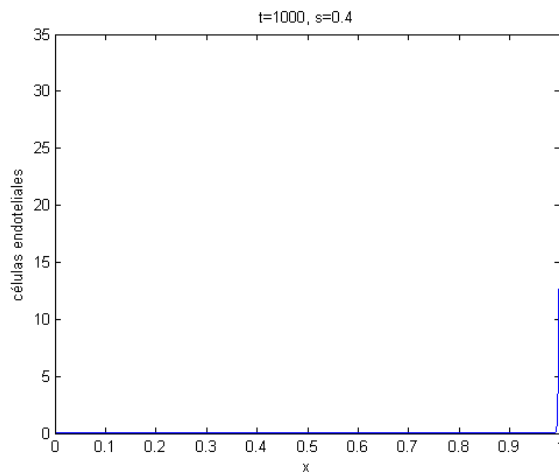


FIGURA C.1. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales para un tumor primario pequeño ($s = 0.4$). En este caso las células endoteliales alcanzan el tumor secundario permitiendo su vascularización.

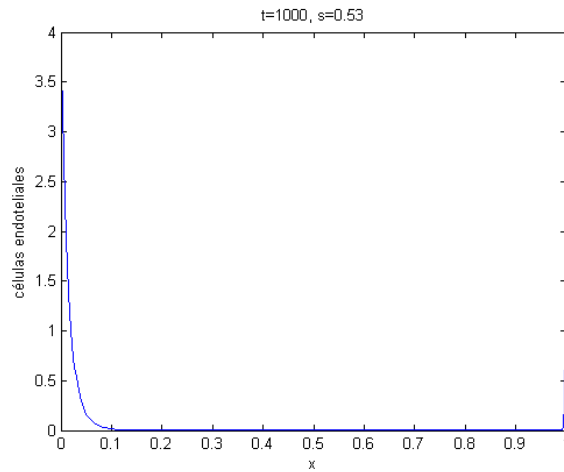


FIGURA C.2. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales para un tumor primario mediano ($s = 0.53$). En este caso hay densidad de células endoteliales tanto en $x = 0$ como en $x = 1$ esto indica que hay vascularización débil del tumor secundario.

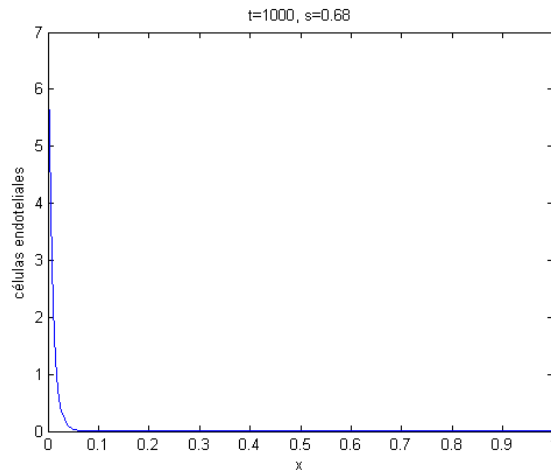


FIGURA C.3. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales para un tumor primario grande ($s = 0.68$). En este caso el tumor grande segrega la cantidad de angiostatina necesaria para inhibir la vascularización del tumor secundario es por eso que las células endoteliales se encuentran en $x = 0$.

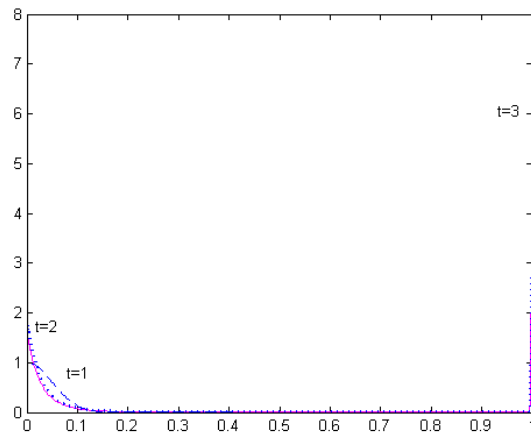


FIGURA C.4. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales para $t = 1, 2, 3$ sin términos para la función fuente de la angiostatina y TAF.

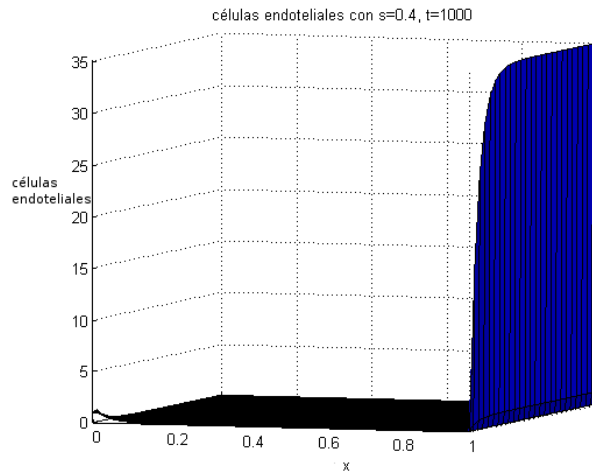


FIGURA C.5. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales para un tumor primario chico ($s = 0.4$) en $t = 1000$.

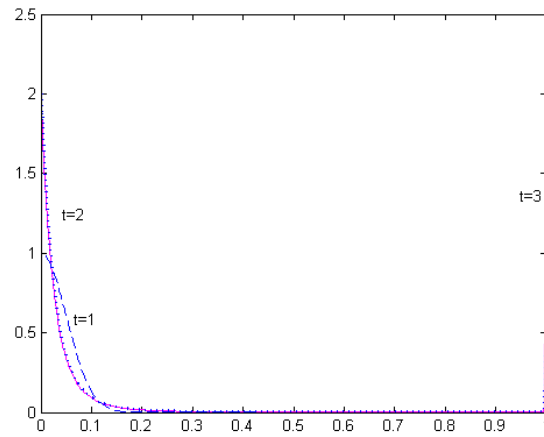


FIGURA C.6. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales para $t = 1, 2, 3$ con funciones fuente para la angiostatina y TAF.

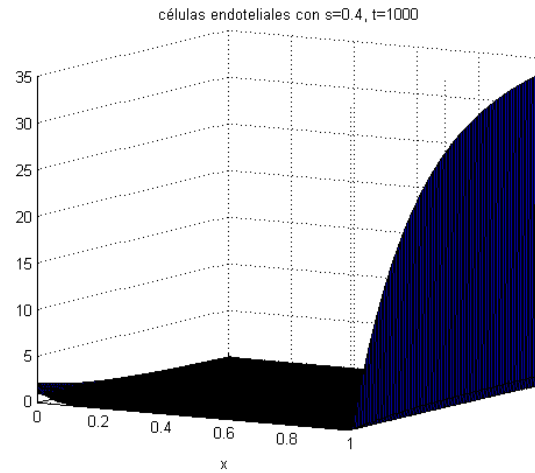


FIGURA C.7. Gráfica de la dinámica de las células endoteliales para un tumor primario chico ($s = 0.4$) en $t = 1000$ con funciones fuente para la angiostatina y TAF. Aquí se puede observar que las células endoteliales llegan a su estado estacionario más lentamente que en la figura anterior en la cual no se habían añadido los términos fuente.

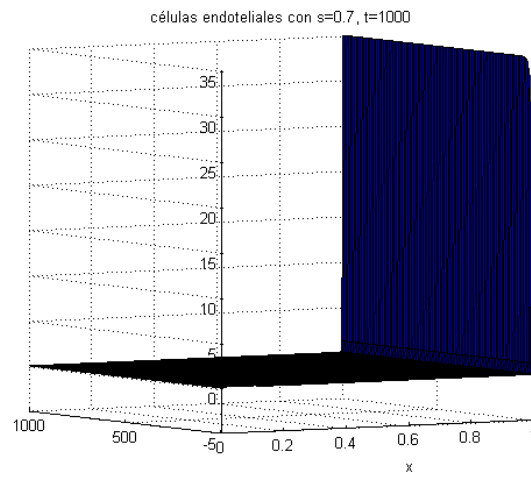


FIGURA C.8. Gráfica de las células endoteliales con un tumor primario grande ($s = 0.7$) en $t = 1000$ después de haber sido extirpado este mismo.

Bibliografía

- [1] A. ANDERSON AND M. CHAPLAIN, *Continuous and discrete mathematical models of tumour-induced angiogenesis*, Bull. Math. Biol. **60** (1998), pp. 857–899.
- [2] ———, *A mathematical model for capillary network formation in the absence of endothelial cell proliferation*, Appl. Math. Lett. **11** (3) (1998), pp. 109–114.
- [3] A. R. A. ANDERSON, M. A. J. CHAPLAIN, C. GARCÍA-REIMBERT, AND C. A. VARGAS, *A gradient-driven mathematical model of antiangiogenesis*, Math. Comput. Modelling **32** (2000), no. 10, pp. 1141–1152.
- [4] D. AUSPRUNK, K. FALTERMAN, AND J. FOLKMAN, Lab. Invest. **38** (1978), p. 284.
- [5] D. H. AUSPRUNK AND J. FOLKMAN, *Migration and proliferation of endothelial cells in pre-formed and newly formed blood vessels during tumour angiogenesis*, Microvas. Res. (1974), no. 14, pp. 53–65.
- [6] D. BALDING AND D. L. S. MCELWAIN, *A mathematical model of tumor induced capillary growth*, J.theor. Biol. **114** (1985), pp. 53–73.
- [7] D. BOLFIN AND S. GRACIELA, *Oncología molecular y celular*, Dunken, 1a ed., 2002.
- [8] C. H. BOSTON, *Remembering judah folkman.* [http : //www.childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2580/mainpageS2580P1.html](http://www.childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2580/mainpageS2580P1.html), 2004-2007.
- [9] C. BOUQUET, E. FRAU, P. OPOLON, E. CONNAULT1, M. ABITBOL, F. GRISCELLI1, YEH, AND M. PERRICAUDET, *Systemic administration of a recombinant adenovirus encoding a hsa-angiostatin kringle 1–3 conjugate inhibits mda-mb-231 tumor growth and metastasis in a transgenic model of spontaneous eye cancer*, Molecular Therapy **7** (2004), p. 174–184.
- [10] W. E. BOYCE AND R. C. DIPRIMA, *Ecuaciones diferenciales y problemas con valores en la frontera*, Limusa, 4a edición ed., 1998.
- [11] D. BRAY, *Cell movements*, Garland Publishing, 2a ed., 1992.
- [12] A. BRUCE, *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, 5 ed., 2008.
- [13] M. CHAPLAIN, S. B. GILES, SUSAN M., AND R. JARVIS, *A mathematical analysis of a model for tumour angiogenesis*, Journal of Mathematical Biology **33** (1995), pp. 744–770.
- [14] M. A. J. CHAPLAIN AND B. D. SLEEMAN, *A mathematical model for the production and secretion of tumour angiogenesis factor in tumours*, IMA J. Math. Appl. Med. Biol. **7** (1990), no. 2, pp. 93–108.
- [15] M. A. J. CHAPLAIN AND A. STUART, *A mathematical model for the diffusion of tumour angiogenesis factor into the surrounding host tissue*, IMA J. Math Appl. Med. Biol. **8** (1991), pp. 191–220.
- [16] M. A. J. CHAPLAIN AND A. M. STUART, *A model mechanism for the chemotactic response of endothelial cells to tumour angiogenesis factor*, IMA J. Math Appl. Med. Biol. **10** (1993), pp. 149–168.

- [17] C. CHEN, S. PARANGI, M. TOLENTINO, AND J. FOLKMAN, *A strategy to discover circulating angiogenesis inhibitors generated by human tumors*, *Cancer Res.* **55** (1995), pp. 4230–4233.
- [18] L. A. CORNELIUS, L. C. NEHRING, E. HARDING, M. BOLANOWSKI, H. G. WELGUS, D. K. KOBAYASHI, R. A. PIERCE, AND S. D. SHAPIRO, *Matrix metalloproteinases generate angiostatin: Effects on neovascularization*, *The Journal of Immunology* (1998), pp. 6845–6852.
- [19] R. COURANT AND F. JOHN, *Introducción al Cálculo y al Análisis Matemático*, vol. 2, Limusa, 2004.
- [20] W. D. DARREN, R. S. HERBST, AND J. L. ABBRUZZESE, *Antiangiogenic Cancer Therapy*, CRC Press, 1a ed., 2008.
- [21] A. S. DEAKIN, *Model for initial vascular patterns in melanoma transplants*, *Growth* **40** (1976), no. 2, pp. 191–201.
- [22] L. EDELSTEIN, *The propagation of fungal colonies: a model for tissue growth*, *J. Theoret. Biol.* **98** (1982), no. 4, pp. 679–701.
- [23] N. EFRON, *Complicaciones de las lentes de contacto*, Elsevier España, 2a edición ed., 2005.
- [24] L. ESTEVA PERALTA AND F. SÁNCHEZ GARDUÑO, *Ondas viajeras en ciencias químico-biológicas: motivación y trabajos pioneros*, *Ciencias* (1994), no. 36, pp. 71–83.
- [25] C. L. EVANS, *Partial Differential Equations*, vol. 19, American Mathematical Society, 1a ed., 1998.
- [26] J. FOLKMAN, *The vascularization of tumors*, *Sci. Am.* **234** (1976), pp. 58–73.
- [27] J. FOLKMAN AND M. KLAGSBRUN, *Angiogenic factors*, *Science* **235** (1987), no. 4787, pp. 442–447.
- [28] T. GALIB, J. BRUNCH, AND J. SLOSS, *Solution of an oxygen diffusion-absorption problem*, *Int. J. Biomed. Comp.* **12** (1981), pp. 157–180.
- [29] M. A. GIMBRONE, R. S. COTRAN, S. B. LEAPMAN, AND J. FOLKMAN, *Tumor growth and neovascularization: An experimental model using the rabbit cornea*, *J. Natn. Cancer Inst.* **52** (1974), pp. 413–427.
- [30] M. GONZÁLEZ BARÓN, A. ORDOÑEZ, J. FELIU, P. ZAMORA, E. E., AND J. DE CASTRO, *Oncología Clínica*, vol. 1, 1998.
- [31] J. GROSS, R. AZIZKHAN, C. BISWAS, H. D. BRUNS, R.R., AND J. FOLKMAN, *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A* **78** (1981), p. 1176.
- [32] B. H. HAHN AND D. T. VALENTINE, *Essential MATLAB for Engineers and Scientists*, vol. 2, Academic Press, 4th ed., 2010.
- [33] A. HERTIG, *Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey*, *Contrib. Embryol.* **25** (1935), pp. 39–81.
- [34] A. ISERLES, *A first course in the Numerical Analysis of Differential Equations*, Cambridge Univ. Press, 1a ed., 1996.
- [35] I. ISHIWATA, C. ISHIWATA, M. SOMA, AND H. ISHIWATA, *Establishment of huoca-ii, a human ovarian clear cell adenocarcinoma cell line, and its angiogenic activity*, *J. Natl. Cancer Inst.* **78** (1987), pp. 667–671.
- [36] I. ISHIWATA, C. ISHIWATA, M. SOMA, H. ISHIWATA, I. ONO, AND T. NAKAGUCHI, *Tumour angiogenic activity of gynecologic tumour cell lines on the chorioallantoic membrane*, *Gynecol. Oncology* **29** (1988), pp. 87–93.
- [37] W. JI, F. CASTELLINO, Y. CHANG, M. DEFORD, H. GRAY, X. VILLARREAL, M. KONDRI, D. MARTI, M. LLINAS, J. SCHALLER, R. KRAMER, AND P. TRAIL, *Characterization of kringle*

- domains of angiostatin as antagonists of endothelial cell migration, an important process in angiogenesis*, FASEB **12** (1998), pp. 1731–1738.
- [38] D. S. JONES AND B. D. SLEEMAN, *Differential equations and mathematical biology*, Chapman & Hall/CRC Mathematical Biology and Medicine Series, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL, 2003.
- [39] E. KELLER AND L. A. SEGEL, *Model of chemotaxis*, J. Theor. Biol. **30** (1971), pp. 225–234.
- [40] A. KHARAB AND R. B. GUENTHER, *An INTRODUCTION to NUMERICAL METHODS, A MATLAB Approach*, Chapman & Hall/CRC, 2002.
- [41] R. LANGER AND J. FOLKMAN, *Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules*, Nature (Lond.) **263** (1976), pp. 797–800.
- [42] R. I. LAPIDUS AND R. SCHILLER, *Model for the chemotactic response of a bacterial population*, Biophysical Journal **16** (1976), pp. 779–789.
- [43] D. LAUFFENBURGER, C. R. KENNEDY, AND R. ARIS, *Traveling bands of chemotactic bacteria in the context of population growth.*, Bull. Math. Biol. **46** (1984), no. 1, pp. 19–40.
- [44] S. H. LIN, *Oxygen diffusion in spherical cell with nonlinear uptake kinetics*, J. Theor. Biology **60** (1976), pp. 449–457.
- [45] L. A. LIOTTA, G. M. SAIDEL, AND J. KLEINERMAN, Bull. Math. Biol. **39** (1977), p. 117.
- [46] I. A. LISNIAK AND E. B. SOPOTINSKAIA, *The content of tumour angiogenesis factor in the blood serum of c57b1/6 mice during the growth and metastasis of transplanted tumours*, Eksp. Oncol. **11** (1989), pp. 76–80.
- [47] P. MACKLIN, S. MCDUGALL, A. ANDERSON, M. CHAPLAIN, C. VITTORIO, AND J. LOWENGRUB, *Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumor growth*, Journal of Mathematical Biology **58** (2009), pp. 765–798.
- [48] J. D. MURRAY, *Mathematical biology II*, vol. 18 of Interdisciplinary Applied Mathematics, Springer-Verlag, New York, third ed., 2003. Spatial models and biomedical applications.
- [49] V. MUTHUKKARUPPAN, R. AUERBACH, AND L. KUBAL, *Tumor-induced neovascularization in the mouse eye*, J. Natl.Cancer Inst. **69** (1982), pp. 699–705.
- [50] G.Ñ. NAUMOV, J. HEYMACH, AND A. L. A., *Dr. folkman's legacy—a life of angiogenesis research*, Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica **116** (2008), pp. 89–92.
- [51] T. OOSAKI, H. TAKAMIZAWA, AND S. SEKIYA, *Fundamental studies on tumour angiogenesis factors with a choriocarcionoma model*, Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi **39** (1987), pp. 2137–2143.
- [52] M. S. O'REILLY, T. BOEHM, Y. SHING, J. FOLKMAN, N. FUKAI, G. VASOIS, W. S. LANE, E. FLYNN, J. R. BIRKHEAD, AND B. R. OLSEN, *Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth*, Cell **88** (1997), pp. 277–285.
- [53] M. S. O'REILLY, L. HOLMGREN, C. CHEN, AND J. FOLKMAN, *Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice*, Nature Medicine **2** (1996), no. 6, pp. 689–692.
- [54] M. S. O'REILLY, L. HOLMGREN, Y. SHING, C. CHEN, R. A. ROSENTHAL, M. MARSHA, W. S. LANE, Y. CAO, H. E. SAGE, AND J. FOLKMAN, *Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a lewis lung carcinoma*, Cell **79** (1994), pp. 315–328.
- [55] M. ORME AND M. CHAPLAIN, *Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis*, In *Vascular Morphogenesis: In Vivo, In Vitro, In Mente*, Birkhauser, Boston, MA, primera ed.

- [56] ———, *Two-dimensional models of tumour angiogenesis and anti-angiogenesis strategies*, IMA J. Math. Appl. Med. Biol. **14** (1997), pp. 189–205.
- [57] L. PAWELETZ AND M. KNIERIM, *Tumor related angiogenesis*, Crit. Rev. Oncol. Hematol. **9** (1990), pp. 197–242.
- [58] G. ROSEN, J. Theor. Biol. **59** (1976), p. 371.
- [59] M. RUPNICK, S. W. STOKES, AND D. LAUFFENBURGER, *Quantitative analysis of human microvessel endothelial cells using a linear under-agarose assay*, Lab. Invest. **59** (1988), pp. 363,372.
- [60] D. SATTINGER, *Weighted norms for the stability of traveling waves*, J. Differential Equations **25** (1977), no. 1, pp. 130–144.
- [61] A. SCKELL, N. SAFABAKHSH, M. DELLIAN, AND R. K. JAIN, *Primary tumor size-dependent inhibition of angiogenesis at secondary site:an intravital microscopic study in mice*, Cancer Research **58** (1998), pp. 5866–5869.
- [62] L. A. SEGEL, *Simplification and scaling*, SIAM Rev. **14** (1972), pp. 547–571.
- [63] S. SEKIYA, T. OOSAKI, AND H. TAKAMIZAWA, *Tumour angiogenesis activity of human chorionicarcinoma cells grown in vitro*, Gynecol. Oncology **25** (1986), pp. 271–280.
- [64] J. A. SHERRAT AND J. D. MURRAY, *Models of epidermal wound healing*, Proc. R. Soc. Lond.B **241** (1991), pp. 29–36.
- [65] J. SHERRATT, P. MAINI, AND T. HÖFER, *Cellular pattern formation during dictyostelium aggregation*, Physica D **85** (1995), pp. 425–444.
- [66] M. M. SHOLLEY, G. FERGUSON, H. SEIBEL, J. MONTOUR, AND J. WILSON, *Mechanism of neovascularization. vascular sprouting can occur without proliferation of endothelial cells*, Lab. Invest **51** (1984), pp. 624–634.
- [67] R. D. SKEEL AND M. L. BERZINS, *A method for the spatial discretization of parabolic equations in one space variable*, SIAM J. Sci. Stat. Comp. **11** (1990), no. 1, pp. 1–32.
- [68] C. L. STOKES AND D. A. LAUFFENBURGER, *Analysis of roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis*, Journal of Theoretical Biology **152** (1991), pp. 377–403.
- [69] R. TIINA, J. CHAPMAN, AND M. P. K., *Mathematical models of avascular tumor growth*, SIAM REVIEW **49** (2007), pp. 179–208.
- [70] M. WAHL, T. L. MOSER, AND V. P. SALVATORRE, *Angiostatin and anti-angiogenic therapy in human disease*, Recent Progress in Hormone Research **59** (2004), pp. 73–104.
- [71] X. WEI AND S. CUI, *Existence and uniqueness of global solutions for a mathematical model of antiangiogenesis in tumor growth*, Nonlinear Analysis: Real World Applications **9** (2008), no. 5, p. 1827 – 1836.