

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

"Estudio de la dinámica de poblaciones de células de carcinoma de cérvix a través de un modelo matemático para su simulación computacional"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGO

Presenta:

JONATHAN ARRIAGA ALVARADO

DIRECTORA DE TESIS:

M. en C. ROSALVA RANGEL CORONA

ASESORA INTERNA:

M. en C. MARGARITA CRUZ MILLÁN



Ciudad de México, Junio 2018





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.



Mixico

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR PRESENTE

Comunico a usted que el alumno ARRIAGA ALVARADO JONATHAN, con número de cuenta 303187400, de la carrera de Biología, se le ha fijado el dia 05 de junio de 2018 a las 15:00 hrs., para presentar examen profesional, el cual tendrá lugar en esta Facultad con el siguiente jurado:

PRESIDENTE M. en C. CARLOS BAUTISTA REYES

VOCAL M. en C. MARGARITA CRUZ MILLÁN*

SECRETARIO M. en C. ROSALVA RANGEL CORONA

SUPLENTE M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL

SUPLENTE M. en C. REYNALDA ROLDAN PÉREZ

El titulo de la tesis que presenta es: Estudio de la dinámica de poblaciones de células de carcinoma de cérvix a través de un modelo matemático para su simulación computacional.

Opción de titulación; Tesis

Agradeceré por anticipado su aceptación y hago propia la ocasión para saludarie.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Ciudad de México, a 03 de prayo de 2018

- 4

DR. VICTOR MANUEL MENDOZA NUNEZ

VO. BO.

M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL.

JEFE DE CARRERA

OF EXTUDIOS

DIRECCION

RECIBI OFICINA DE EXÂMENES PROFESIONALES Y DE GRADO

AGRADECIMIENTOS

Hoy concluyo una etapa muy importante de mi formación profesional, esa etapa de conocimientos, de saberes, de aprendizajes, de experiencias vividas en esta casa, en un aula, en un laboratorio, en una biblioteca, espacios todos y cada uno que tuvieron su importancia para culminar mi tiempo como estudiante de licenciatura. Todo este tiempo, en el que he contado con el apoyo incondicional de quienes me acompañaron en este camino, que sin ellos, no hubiera sido posible llegar a este momento, a quienes con todo respeto y admiración les digo: gracias Dios, gracias Mamá, gracias Papá, por estar siempre ahí, porque aun cuando no lo estaban físicamente, sabía que su amor, su paciencia y su dedicación estuvieron siempre conmigo, gracias Ana, gracias Oscar por ser mis hermanos preferidos; a mi cuñada y sobrinos, Lorena, Andrea, Rodrigo, Mariana y Dania, a Karla Bautista gracias por aparecer y quedarte en mi vida; merece también mi agradecimiento especial por su colaboración en esta tesis Judith Aviña; gracias a mi Directora de Tesis, Dra. Rosalva Rangel Corona, pilar muy importante en mi desarrollo académico y profesional, a mi asesora M. en C. Margarita Cruz Millán, también, por haber colaborado en el formato de la tesis; gracias, también a los miembros del jurado que me honran en este día M. en C. Carlos Bautista Reyes, M. en C. Armando Cervantes Sandoval, M. en C. Reynalda Roldán Pérez.

Gracias a mis dos Casas de Estudio que me han dado formación y han hecho de mi un profesional, a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Universidad Autónoma Metropolitana.

Y por último y no menos importantes, mis amigos, mis compañeros que hicieron más llevadero el día a día, con quienes pude compartir e intercambiar experiencias, por haberme permitido disfrutar de su compañía en momentos felices, amargos, pero que sería sin ellos, si de eso se trata la vida.

Gracias a todos los que se tomaron el tiempo de estar hoy conmigo, para compartir esta experiencia.

CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
1. MARCO TEÓRICO	10
1.1. La célula y el ciclo celular	10
1.2. Cáncer	15
1.2.1. Carcinoma de cérvix	16
1.3. Bases de Datos	17
1.4. Biología matemática	18
1.5. Biología computacional	18
1.6. Definiciones de modelo matemático	19
1.7. Modelación matemática	20
1.8. Tipos de modelos	22
1.9. Modelación multiescala	30
2. JUSTIFICACIÓN	32
3. HIPÓTESIS	33
4. OBJETIVOS	
5. MÉTODO	34
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
6.1. Selección del modelo	36
6.2. Algoritmo	55
6.3. Discusión de resultados	61
7. PRINCIPALES APORTACIONES DE ESTE TRABAJO	64
8. CONCLUSIONES	65
9. LITERATURA CITADA	66

RESUMEN

La presente tesis de investigación básica, tiene como objetivo principal contribuir selección de un modelo matemático que nos permita realizar simulaciones del crecimiento o decrecimiento de poblaciones de células de carcinoma de cérvix, que ocupa uno de los primeros lugares a nivel mundial como causa de muerte en las mujeres, en este caso en particular, se utilizaron las líneas celulares CALO e INBL.

Se analizó la viabilidad del uso de algunos de los modelos matemáticos más conocidos y estudiados para simular de forma computacional el crecimiento de las poblaciones de las líneas celulares antes mencionadas (no todos han sido aplicados a poblaciones de células cancerígenas), para determinar cuál es, el qué mejor se ajusta a las necesidades que se tienen para estudiar este tipo de poblaciones, y el que se adecue a la información disponible en el Laboratorio de Oncología Celular de la UIDCC de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental Zaragoza (UMIEZ) para su posterior validación.

Haciendo uso de un modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias (crecimiento exponencial continuo) se simuló una de las circunstancias que afectan directamente a la proliferación de células de carcinoma de cérvix, es decir, la acción de agentes antitumorales que ocasionan la muerte de las células cancerígenas.

Se presenta también, el pseudocódigo que permite la programación de dicho modelo para realizar las simulaciones computacionales que se requieran, cabe mencionar que dicho pseudocódigo tiene como base un algoritmo perteneciente a la clase de los denominados algoritmos genéticos (nombre debido a que surgen al tratar de simular el proceso de entrecruzamiento cromosómico), esta clase de algoritmo brindan la facultad de introducir perturbaciones en el sistema estudiado (en este caso en particular, la adición de un agente antitumoral). A pesar de que el modelo matemático seleccionado, para simular el crecimiento de la población de células de carcinoma de cérvix, es determinístico éste puede actuar de una forma un tanto aleatoria, además de que tiene la posibilidad de ser

programado por medio de un algoritmo de poca complejidad que facilita su implementación y disminuye la exigencias de hardware y software para transformarlo en una herramienta funcional y operativa, bajo la posibilidad de introducir perturbaciones (agentes antineoplásicos) en el momento que el investigador lo deseé.

Lo arriba discutido pone de manifiesto la relevancia de este trabajo, primero en su género en México, en el cual se ha logrado conjuntar, a través de la biomatemática, los resultados de investigación básica con herramientas matemáticas e informáticas, que nos permite optimizar los recurso biológicos, humanos y económicos para el establecimiento de nuevas alternativas terapéuticas para enfermedades, como el cáncer, que en la actualidad tienen un impacto muy importante en la población económicamente activa.

INTRODUCCIÓN

La aplicación del razonamiento matemático en la biología ha tenido un efecto de retroalimentación notable; la matemática a menudo se ha inspirado en fenómenos biológicos lo cual ha dado origen a nuevos campos de estudio, por otro lado la biología se ha beneficiado en muchas de sus áreas del uso de métodos y lenguaje de las matemáticas (Romero, 2010).

La biología matemática es una rama que se sirve de los recursos de las matemáticas (particularmente la modelación matemática) para hacer más precisa la comprensión de los fenómenos de su interés. Otra rama de reciente desarrollo, basada en la potencia de los ordenadores, es la biología computacional la cual posibilita la formulación de predicciones que permiten realizar simulaciones de sistemas biológicos complejos (Boianelli,2015; Gámez, 1999).

La mayoría de los procesos biológicos son demasiado complicados para ser descritos por fórmulas matemáticas simples. Es difícil conseguir un buen modelo para la biología ya que un modelo que funciona para un entorno puede fallar en un entorno diferente.

La modelación matemática ha sido empleada para la comprensión de fenómenos tales como: comportamiento de poblaciones, propagación de enfermedades, proceso de conducción de impulsos eléctricos en nervios, patrones de pigmentación, crecimiento embrionario y genética de poblaciones, entre otros (Carrillo,2010).

Debido al potencial este modelo ha sido empleado para modelar el inicio del cáncer de colon mediante un modelo de tipo estocástico (two-hit) (Komarova, Wang, 2004), inestabilidad cromosomal (Komarova, Sengupta, Novak, 2003) y la migración de células cancerígenas (Thalhauser et al., 2010).

A nivel mundial, el carcinoma de cérvix es la segunda neoplasia maligna más común en la población femenina y sigue ocupando el primer lugar como causa de mortalidad en los países en desarrollo (Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 – 2018).

En México, en 2013 ocurrieron 13 960 defunciones de mujeres a causa de este tipo de cáncer, lo cual representa el 16.3% de defunciones por cada 100 000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de cérvix son Morelos (18.6), Chiapas (17.2) y Veracruz (16.4) (Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2017). Dentro de las neoplasias con mayor número de defunciones, el cáncer de mama y carcinoma de cérvix ocasionaron en conjunto el 25% de todas las defunciones por cáncer en mujeres (Instituto Nacional de las Mujeres, 2015). Por ello es necesario el desarrollo de modelos matemáticos que nos permitan conocer y controlar el crecimiento de este tipode cáncer.

En este estudio se propone la utilización de algunos modelos matemáticos con la finalidad de: 1) Describir la dinámica poblacional de carcinoma de cérvix (in vitro), 2) Reproducir el comportamiento del desarrollo de masas tumorales in vivo; con lo cual será posible llevar a cabo simulaciones computacionales para predecir el comportamiento en diversos escenarios.

Para ello se utilizaran los datos experimentales obtenidos de la información generada en el Laboratorio de Oncología Celular de la UIDCC de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental Zaragoza (UMIEZ). Estos son registros de los experimentos llevados a cabo en hembras maduras de ratón de la cepa CBAet/et inoculadas con células de carcinoma de cérvix CALO o INBL y animales no inoculados.

A partir de esto surgen las siguientes interrogantes:

- ¿Es posible implementar un modelo matemático para reproducir los datos que se han obtenido de manera experimental in vivo?
- ¿Es posible implementar un modelo matemático para reproducir la información experimental generada in vitro?
- ¿La simulación computacional puede reproducir con precisión el comportamiento de las células de cáncer cérvico uterino bajo distintas condiciones?

La respuesta a estas interrogantes permitirá reconocer cuál de los modelos matemáticos

sugeridos es el más eficiente para el escrutinio de la información experimental con la que se cuenta. También se pretende realizar la simulación computacional, realizando cambios en algunas de las variantes, con el propósito de obtener información experimental, adicional con un requerimiento menor de tiempo y esfuerzo evitando el uso de animales y disminuyendo los costos de investigación.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. La célula y el ciclo celular

La célula es la unidad morfológica y funcional de cualquier ser vivo. Los organismos pueden estar constituidos por una única célula o por numerosas células organizadas. Es por esta razón que el transporte selectivo de moléculas a través de la membrana celular, como también la comunicación entre las células permite que el organismo se adapte al medio en el que se encuentra y así pueda cumplir con las funciones necesarias para su supervivencia, como lo es crecer, reproducirse o en algunos casos morir.

La teoría celular, propuesta por Matthias Jakob Schleiden y Theodor Schwann (Aréchiga, 1993), postula que todos los organismos están compuestos por células y que toda célula derivan de otras células precedentes. De tal manera, se sigue que todas las funciones vitales provienen de la maquinaria celular y de la interacción entre células adyacentes; además, del almacenamiento de la información genética, la base de la herencia en su ADN, lo que hace posible la transmisión de dicha información de una generación a la siguiente (Maton, 1997).

Desde el punto de vista de la termodinámica, las células son sistemas complejos, poseedores de una serie de elementos estructurales y funcionales en común que les permite su supervivencia; sin embargo, los distintos tipos celulares presentan modificaciones de estas características que permiten su especialización funcional, logrando con ello, aumentar su complejidad (French, 1998). Con lo cual se consigue que las células permanezcan altamente organizadas a costa de incrementar la entropía del entorno, uno de los requisitos de la vida (Cromer, 1996).

Como características estructurales las células poseen, lo siguiente:

Poseen individualidad, es decir, todas las células están delimitadas por una envoltura (puede tratarse de una bicapa lipídica desnuda, en células animales o una pared de polisacárido en hongos y vegetales, o bien una membrana externa y otros elementos que definen una pared compleja, en bacterias Gram negativas, una pared de peptidoglicano,

en bacterias Gram positivas o una pared de variada composición en arqueas) que las separa pero también las comunica con el medio, que controla los movimientos celulares y que mantiene el potencial de membrana (Willey, 2009).

Contienen un medio interno acuoso, conocido como citosol, que forma la mayor parte del volumen celular en el que están inmersos los organelos.

Poseen material genético en forma de ADN, el material hereditario de los genes, que contiene las instrucciones para el funcionamiento celular, así como ARN, a fin de que el ADN sea expresado (Gelbart, 1995).

En el caso de las células eucariontes presentan una mayor cantidad de ADN, el cual se encuentra combinado con proteínas que forman varios cromosomas lineales los cuales se encuentran en el núcleo, una región rodeada por una membrana. El número de cromosomas varía según la especie.

El proceso de división celular lo realizan las células eucariotas y procariotas cuyo resultado son dos células hijas; particularmente en el ser humano, existen dos tipos de división celular: la mitosis, en el caso de las células somáticas como las germinales y la meiosis que únicamente ocurre en células germinales durante una parte de la formación de gametos (Ohkura, 2015). Para el caso de la mitosis, el resultado de la división son dos células hijas portadoras del mismo material genético que la célula progenitora mientras que en el caso de la meiosis la finalidad es que las células resultantes tengan la mitad del material genético de la célula progenitora y que éste se encuentre recombinado (Ohkura, 2015; Baudat, 2013). Sin importar de cual tipo de división se hable, cuando una célula eucariota se divide atraviesa por una sucesión de pasos que se han denominado ciclo celular (Barnum, 2014; Suijkerbuijk, 2008, Massague, 2004); a lo largo de este proceso, las células crecen y se prepara para la división, mientras que el material genético se duplica y se segrega para formar dos núcleos (Barnum, 2014). Es hasta este momento, cuando se han formado estas estructuras es que la célula puede dividirse físicamente y formar dos células hijas, cada una ellas con la capacidad de comenzar un nuevo ciclo celular o adquirir un fenotipo diferenciado.

Fases del ciclo celular

El ciclo celular se ha dividido en dos fases: la interfase y la fase M (división). En la interfase se realizan todos los procesos celulares y bioquímicos necesarios para llevar a cabo la división de manera exitosa. Se ha descrito que el ciclo celular se conforma de tres fases que se conocen G1, S y G2 (Barnum, 2014).

Fase G1

En esta primera fase las células son activas metabólicamente, pero se encuentran en un estado latente, es decir, aún no están comprometidas a la división. Una vez que se ha recibido un estímulo para dar comienzo al ciclo, las células duplican organelos, como las mitocondrias y centriolos, se comprueba que el material genético se encuentre sin alteraciones y se sintetizan las proteínas y enzimas requeridas para duplicar el material genético y la consecuente división celular (Pardee, 1989; Massagué 2004).

Fase S

El nombre de S deriva de la palabra síntesis y durante esta fase la célula efectua la duplicación, replicación o síntesis del ADN del núcleo. Durante esta fase cada cromosoma de una sola cromátide se duplica, por lo que cuando concluye la replicación cada uno de los cromosomas tiene dos cromátides hermanas unidas por el centrómero y por un anillo de proteínas denominado cohesinas. La meta final de la fase S es poseer el mismo número de cromosomas pero con el doble de material genético, de tal forma que al final de la mitosis, cuando se segregue el material genético y se desliguen las cromátides hermanas, cada núcleo tendrá el mismo número de cromosomas idénticos con una sola cromátide (Takeda, 2005).

Fase G2

En esta fase se verifica que la duplicación del material genético haya concluido y que el ADN nuclear no presente algún deterioro (Kousholt, 2012).

Mitosis y sus fases

En la etapa de división, siendo la más común la mitosis, la célula realiza una serie de

procesos perfectamente caracterizados en los cuales ocurre la segregación del material genético nuclear, dando origen a dos células hijas diploides. Para su estudio y comprensión la mitosis se subdivide en las siguientes etapas; profase, pro-metafase, metafase, anafase y telofase.

Profase

Los cromosomas duplicados (formado por dos cromátides hermanas) se condensan y son empaquetados de tal manera que son evidentes adentro del núcleo. En el citosol el huso mitótico se comienza a ensamblar entre los dos centrosomas, que fueron duplicados en fase G1, estos empiezan su migración hacia los polos de la célula (Antonin, 2016, O'Connor, 2008).

Pro-metafase

Da inicio al desensamble de la envoltura nuclear y la condensación de los cromosomas que se unen a los microtúbulos del huso mitótico mediante los cinetocoros promoviendo su desplazamiento activo por el citosol (O'Connor, 2008).

Metafase

Los microtúbulos cinetocóricos del huso mitótico que unen a las cromátides hermanas a los polos opuestos del huso han situado a los cromosomas en el ecuador de la célula donde se alinean (Civelekoglu-Scholey, 20014).

Anafase

Las cromátides hermanas de los cromosomas se separan; cada uno de ellos es arrastrado hacia el polo del huso al que se encuentra adherido. Los micro túbulos cinetocóricos se acortan y los polos del huso también se escinden; ambos procesos colaboran a la segregación de las cromatides (Civelekoglu-Scholey, 20014; van Leuken, 2008).

Telofase

Durante esta etapa las cromátides de cada uno de los cromosomas llegan a los polos opuestos de la célula. Se organiza una nueva envoltura nuclear alrededor de cada

dotación cromosómica, lo que completa la formación de los dos núcleos marcando así el fin de la mitosis (Civelekoglu-Scholey, 20014; O'Connor, 2008).

Citocinesis

Tras finalizar la telofase se inicia la formación del anillo contráctil para la división del citoplasma el cual se divide en dos mediante un anillo contráctil de filamentos de actina y miosina, el cual estrangula a cada porción de la célula progenitora, dando lugar a dos células hijas, cada una de ellas con un núcleo (Miller, 2011).

Al concluir el ciclo celular una célula se encuentra en la fase conocida como fase G0 (Yao, 2014). Las células se encuentran ya diferenciadas. En dicha fase las células están metabólicamente activas pero no tienen la capacidad de dividirse en circunstancias normales, pues se ha observado que una porción de tales células pueden entrar en el proceso de mitosis como parte del proceso de regeneración tisular y desarrollo normal (Gage, 2013, Mollova, 2013).

Regulación del ciclo celular

Debido a las grandes implicaciones que tiene el ciclo celular en el desarrollo y homeostasis de los organismos, se trata de un proceso estrictamente regulado. Para ser llevado a cabo de forma precisa existen moléculas del medio interno y externo de la célula cuya función es modular y controlar la división y el ciclo celular. De manera externa o extrínseca algunos factores de crecimiento y otras moléculas de señalización ejercen un papel primordial en el control del crecimiento y la proliferación celular. Dentro de estas moléculas externas podemos encontrar, por ejemplo, al factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Soeda, 2008), la eritropoyetina (Spivak, 1991), el 17β-estradiol (Silva, 2016), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (Leung, 1989), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) (Bagai, 2002), entre muchos otros; en conjunto, estas moléculas son llamadas mitógenos debido a su capacidad de incitar la división celular. Los mitógenos ejercen su influencia sobre las células diana a través receptores celulares activando vías de señalización específicas que conducen a la proliferación celular. Existen aparte de las señales positivas para la división, señales negativas de proliferación como lo es la

inhibición por contacto, que puede inhibir la división celular en los epitelios normales, cuando las células se encuentran adyacentes y el tejido preserva su integridad.

1.2. Cáncer

El cáncer es una enfermedad, cuya característica principal es la división celular incontrolada. Su desarrollo y progresión usualmente se encuentran vinculados por una serie de cambios en la actividad de los reguladores del ciclo celular. En el caso de los inhibidores del ciclo celular, se sabe que éstos evitan que células con alteraciones se dividan, por lo que su ausencia o mal funcionamiento puede producir cáncer. De un modo similar, los reguladores positivos de la división celular, pueden propiciar esta enfermedad si se encuentran sobre expresados. En su mayoría, estos cambios en la actividad de los reguladores del ciclo celular tienen su origen en mutaciones de los genes que codifican para ellos (Nakayama, 2006).

Por otra parte, las células cancerígenas tienen un comportamiento distinto en contraposición con las células normales del cuerpo. Varias de tales diferencias están relacionadas con el comportamiento de la división celular.

Por ejemplo, las células cancerosas pueden multiplicarse en un cultivo sin la necesidad de la adición de factores de crecimiento o de señales proteicas que estimulen el crecimiento. Lo cual contrasta con células normales, las cuales requieren de factores de crecimiento para crecer en el cultivo.

Las células cancerígenas pueden producir sus propios factores de crecimiento, tener vías de factor de crecimiento que se encuentran en posición estacionaria en "encendido" o incluso conducir a las células vecinas para producir factores de crecimiento para su mantenimiento.

Las células cancerígenas evaden las señales que regulan la división, contrario a lo que les ocurre a las células normales cultivadas en una placa, cuando se encuentran rodeadas por otras células. En cambio, las células de cáncer, continúan dividiéndose y se superponen unas sobre otras en capas abultadas (Gopinathan, 2011).

Otra característica distintiva de las células cancerígenas es su "inmortalidad replicativa", lo cual se refiere a la capacidad de poder dividirse muchas veces más que una célula somática normal. En general, las células humanas pueden experimentar de 40 a 60 rondas de división antes de perder la capacidad de dividirse, "envejecer" y finalmente morir.

Las células de cáncer pueden dividirse muchas más veces, ya que poseen un gran número de genes mutados, por ejemplo pueden expresar una enzima llamada telomerasa, que invierte el desgaste de los extremos del cromosoma que sucede normalmente durante cada división celular (Yang, 2011).

Otra característica más de las células cancerígenas es su capacidad de migrar a otras partes del cuerpo, un proceso denominado metástasis, además pueden promover el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, proceso llamado angiogénesis (proveyendo a las células tumorales oxígeno y nutrientes). Las células cancerosas tampoco experimentan apoptosis, en las condiciones en que las células normales si lo harían (como puede ser debido al daño en el ADN).

1.2.1. Carcinoma de cérvix

En los últimos años se realizaron investigaciones que han permitido el avance, en el conocimiento de la etiología, diagnóstico y tratamiento del carcinoma de cérvix, que han impactado en el decremento de las tasas de mortalidad por esta patología. Entre 1990 y 2005 se registró un decremento de 9.51 puntos porcentuales en la tasa de defunciones de mujeres de un 24.97% al 15.46% en mujeres de 25 años y más (Sanfilippo et al; 2007).

El carcinoma de cérvix continúa siendo un problema importante de salud pública en el mundo, principalmente en los países en desarrollo (Tirado, 2007). Aunque en México el cáncer cervicouterino pasó al segundo lugar dentro de la mortalidad por neoplasias en mujeres, todavía ocasiona cerca de 4,000 muertes anuales (Instituto Nacional de las Mujeres, 2015).

En los países en desarrollo el número de casos de cáncer invasor se incrementa con la edad, alcanzando la mayor incidencia en las mujeres con edades entre 50 y 60 años. En

México el panorama es similar, la mayor incidencia de casos está en las mujeres con edades entre los 45 y 69 años de edad (Tirado, 2007).

1.3. Bases de Datos

Gracias a las nuevas tecnologías biológicas se está generando una gran cantidad de datos biológicos y toda esta información se almacena en bases de datos. Una base de datos (BD) es una colección de datos pertenecientes a un mismo contexto, almacenados sistemáticamente para su posterior utilización (Costal, 2007).

El objetivo principal del desarrollo de una BD es organizar los datos en un conjunto de registros estructurados que permitan recuperar fácilmente la información.

Las bases de datos utilizadas en biología molecular son archivos de datos que provienen de diferentes áreas almacenados de modo eficaz y uniforme y de uso público para la comunidad científica (Murguía, 2007).

Según Costal (2007) además de almacenar información, las bases de datos deben disponer de herramientas que permitan:

- 1) facilitar la acumulación de mucha información en poco espacio
- 2) sistematizar los datos de acuerdo con las necesidades del proyecto
- 3) proporcionar acceso a la información
- 4) realizar búsquedas a partir de diferentes criterios
- 5) procesar datos de forma cuantitativa y cualitativa
- 6) interrelacionar los resultados utilizando distintas variables
- 7) revisar y actualizar la información fácil y rápidamente de forma periódica
- 8) permitir la transferencia del contenido a otras bases de datos (sean compatibles con estas otras bases de datos) o a determinados programas de análisis
- 9) efectuar diversos cálculos por medio de consultas
- 10) diseñar, almacenar, manejar y analizar en una computadora.

1.4. Biología matemática

La biología matemática (o biomatemática) es una rama de la ciencia encargada de modelar los procesos biológicos mediante técnicas propias de las matemáticas. Se podría decir que la biomatemática es el soporte teórico en el cual se apoya la bioinformática para realizar sus tareas ya sea la secuenciación del genoma o más directamente las simulaciones de sistemas biológicos (para la cual las matemáticas han contribuido en gran medida).

Por supuesto la biomatemática, es también una ciencia multidisciplinaria que involucra a biólogos, matemáticos, físicos, químicos y fisiólogos, entre otros científicos. El matemático debe ser capaz de interpretar lo que el investigador quiere modelar y traducirlo en un modelo matemático que sea útil y confiable (Hoppensteadt, 1995).

1.5. Biología computacional

Fernández (2010) explica que la biología computacional y la bioinformática son básicamente áreas de estudio interdisciplinarias en sus naturalezas con una estrecha relación con la biología. La biología computacional consiste fundamentalmente en el desarrollo de algoritmos y modelos matemáticos para facilitar el entendimiento de problemas biológicos; es extremadamente multidisciplinaria, abarca esencialmente fuertes conocimientos de: matemática, química, bioquímica, biología molecular, programación, estadística, física entre otras áreas del conocimiento.

Mientras que la bioinformática es el uso y aplicación de la tecnología de la información y ciencias de la computación al campo de la biología molecular. Su formación es más estrecha, menos interdisciplinaria, su formación académica básicamente está formada con un fuerte componente de programación en diferentes lenguajes, desarrollo y administración de bases de datos, conocimientos profundos de sistemas operativos, administración de redes y por supuesto un entendimiento de la problemática biológica. Originalmente la bioinformática fue usada en la creación y mantenimiento de bases de datos para guardar de modo coherente la información biológica proveniente de la llamada

revolución genómica que originó enormes volúmenes de información biológica. Eventualmente su trabajo incorporaría el desarrollo de aplicaciones basadas en internet y el desarrollo de interfaces para las bases de datos, donde los biólogos pudieran recuperar esta información de un modo simple con el uso de la Internet y también añadir nueva información.

La biología computacional es una disciplina más teórica y mucho más basada en el uso de matemática y estadísticas. La bioinformática es una disciplina mucho más práctica y su propósito es el desarrollo de soluciones informáticas de diversas clases para biólogos, ambas disciplinas son indispensables a este punto y hacen posible muchas cosas en la biología moderna (Fernández, 2010).

Los avances tecnológicos en biología molecular y biotecnología han producido un gran crecimiento de campos interdisciplinarios, tales como la biología computacional, neuroinformática, biología de sistemas, bioinformática entre otras. El estudio computacional del cáncer y terapias asociadas se han transformado en una rama muy importante dentro de la biología computacional. En la actualidad los resultados provenientes de la biología de sistemas son utilizados para la realización de investigaciones que brindan descubrimientos biológicos, avances para el diagnóstico y la medicina clínica (Menchón, 2007)

1.6. Definiciones de modelo matemático

Una de las definiciones más simples de modelo es la propuesta por Colin Lee (1973): "Un modelo es una representación de la realidad"

Advierten Box y Draper (1987) de una característica de los modelos "Básicamente todos los modelos son erróneos, aunque algunos son útiles". Desgraciadamente el ser humano tiende a confundir el modelo con la realidad. En un proceso de metonimia, el ser humano tiende a crear modelos y tergiversar la realidad hasta que esta se adapta a ellos. Pero eso es un defecto de la mente humana, no del proceso de modelar, por lo que estos modelos siguen siendo confiables, siempre y cuando la persona que lo diseña no lo desvirtúe.

Pidd (2010) propone la siguiente definición: "Un modelo es una representación explícita y externa de parte de la realidad como la ven las personas que desean usar el modelo para entender, cambiar, gestionar y controlar dicha parte de la realidad".

Un modelo matemático es una construcción matemática abstracta y simplificada relacionada con una parte de la realidad y creada para un propósito particular. Así, por ejemplo, un gráfico, una función o una ecuación pueden ser modelos matemáticos de una situación específica (Domínguez, 2010; Cortes, 2016).

Eykhoff (1974) define un modelo matemático como "una representación de los aspectos esenciales de un sistema existente (o un sistema que se construirá), que presenta el conocimiento de ese sistema en forma utilizable.

1.7. Modelación matemática

La modelación matemática es el arte de la traducción de los problemas de un área de aplicación en formulaciones matemáticas manejables cuyos análisis teórico y numérico da una idea, respuestas y orientaciones útiles para la aplicación de origen (Neumaier, 2004).

Un modelo es una representación imperfecta de la realidad. En ella se recortan los aspectos irrelevantes del fenómeno que se pretende modelar y se destacan los esenciales.

Un modelo matemático es un objeto matemático bien definido que consiste en una colección de variables y normas que rigen sus valores. Los modelos se crean a partir de supuestos fundamentados en la observación de algunos fenómenos reales con la expectativa de que el comportamiento del modelo se asemeje al comportamiento real (Samarskii, 2002; Velten, 2009).

La importancia de los modelos se debe a que permiten el ahorro de tiempo, insumos, recursos económicos y humanos dado que los teoremas matemáticos y los recursos computacionales requeridos son accesibles. Además de que las matemáticas son un lenguaje conciso que fomenta la claridad de la comunicación con los cuales se logra la formulación de ideas precisas que implican hipótesis con un menor margen de error().

En los modelos las hipótesis pueden ser puestas a prueba con seguridad (por ejemplo tratamiento de fármacos, propagación de enfermedades infecciosas, simulación y predicción de escenarios en sistemas ecológicos de impacto ambiental y clima) para rechazarlas o no. También se puede predecir el funcionamiento de los sistemas en condiciones no probados o imposibles (Wodarz, 2005).

Los modelos pueden ser limitados de las siguientes formas, el uso de matemáticas simples implica la formulación de modelos irreales mientras que por otro lado si se desea un modelo realista esto conlleva a utilizar demasiados parámetros. Además, existe el posible riego de llegar a conclusiones poco precisas.

La modelación matemática es el proceso de construcción, prueba y mejora de los modelos matemáticos estos deben ser generales en el sentido de que contiene los parámetros que se pueden ajustar para fortalecer, debilitar o modificar el comportamiento de cada proceso. Dichos modelos no necesitan ser de carácter general en el sentido de funcionar para todos los casos posibles (Domínguez, 2010).

Los modelos matemáticos en biología han sido usados para la descripción de:

- Modelos de dinámica de dos poblaciones : depredación (Gámez, 1999)
- Propagación de enfermedades infecciosas (Boianelli et al., 2015)
- Biomecánica de la generación de fuerza muscular (Pérez et al., 2008)
- Diabetes: modelación del sistema glucosa insulina en la sangre (Baldomero et al.,
 2003)
- Patrones de pigmentación en cebras, jaguares y peces
- Bases bioquímicas de la morfogénesis (Martínez-Lomeli y Padilla-Longoria, 2011)
- Modelación de la actividad neuroeléctrica (Carrillo-Martínez de la Escalera, 2010)
- Crecimiento del organismo embriones (Hardy et al., 2000)
- Genética Las matemáticas de la estructura del ADN, mecánica y dinámica (Al-Zhour et al., 2008)

1.8. Tipos de modelos

Los modelos matemáticos han sido utilizados en biología para describir la interacción entre poblaciones de organismos, la propagación de enfermedades, contracciones de fibras de miosina y actina en los músculos, dinámica de la interacción insulina-glucosa en pacientes diabéticos, patrones de pigmentación en animales, comportamiento eléctrico del cerebro, crecimiento embrionario (Enderling, 2014; Zabala, 2014).

Siempre que estudiamos el comportamiento de una variable aleatoria a lo largo del tiempo, estamos ante un proceso estocástico. En general, trabajamos con procesosestocásticos en cualquier caso en que intentamos ajustar un modelo teórico que nos permita hacer predicciones sobre el comportamiento futuro de un proceso. Los modelos estocásticos, en los que la respuesta de un sistema a una entrada puede tener un conjunto de valores Yi regidos por cierta probabilidad P(Yi)de ocurrencia:



Los valores de P (Yi) están definidos por una distribución estadística dada.

Un Modelo determinístico es un modelo matemático donde las mismas entradas producirán invariablemente las mismas salidas, no contemplándose la existencia del azar ni el principio de incertidumbre. Está estrechamente relacionado con la creación de entornos simulados a través de simuladores para el estudio de situaciones hipotéticas, o para crear sistemas de gestión que permitan disminuir la incertidumbre.

La inclusión de mayor complejidad en las relaciones con una cantidad mayor de variables y elementos ajenos al modelo determinístico hará posible que éste se aproxime a un modelo probabilístico o de enfoque estocástico (Huang, 2009).

De acuerdo a las necesidades de cada investigación es posible formular modelos estocásticos o determinísticos, tal que cada uno de los cuales se desarrolle considerando

tiempo continuo o discreto y sistemas dinámicos o estáticos (Figura 1).

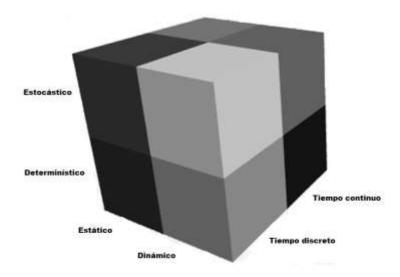


Figura 1. Combinaciones de modelos estocásticos y determinísticos

Determinístico: Entradas fijas producen salidas fijas

Estocástico: Uno o más parámetros aleatorios. Entradas fijas producen salidas diferentes

Estático: Estado del sistema como un punto en el tiempo

Dinámico: Estado del sistema como cambios en el tiempo

Tiempo continuo: Los estados del sistema cambian en cualquier momento

Tiempo discreto: Los estados del sistema se dan en momentos discretos del tiempo

Modelos determinísticos

Un modelo determinístico es aquel donde las mismas entradas producirán invariablemente las mismas salidas, no contemplándose la existencia del azar ni el principio de incertidumbre. Está estrechamente relacionado con la creación de entornos simulados para el estudio de situaciones hipotéticas o para crear sistemas de gestión que permitan disminuir la incertidumbre. La inclusión de mayor complejidad en las relaciones con una cantidad mayor de variables y elementos ajenos hará posible que éste se aproxime a un modelo probabilístico o de enfoque estocástico (Huang, 2009).

Modelos estocásticos

Un modelo es estocástico cuando al menos una variable del mismo es tomada como un dato al azar y las relaciones entre variables se toman por medio de funciones probabilísticas (Rincón, 2012).

Modelos Discretos

Cabe aclarar que en estudios de crecimiento de poblaciones los modelos siempre tienden a obtener valores discretos, los cuales no se refieren al tiempo, sino a la escala de estudio; es decir, individuo, población o conjunto de poblaciones. Dicho de otra manera son los modelos matemáticos en los que las variables que representan el número de individuos, toman valores discretos. Los ejemplos más estudiados de los modelos en cuestión son:

- 1. Parches, islas, metapoblaciones.
- 2. Autómatas celulares.
- 3. Mapeos acoplados

Parches, islas y metapoblaciones: Un hábitat heterogéneo puede ser subdividido en parches los cuales, de acuerdo con determinados criterios, pueden ser considerados homogéneos de tal manera que cada uno cuenta con su propia dinámica interna. Los parches están acoplados por el flujo (considerado proporcional a la respectiva diferencia de densidades poblacionales entre uno y otro) de individuos entre ellos. Siendo así, Simon Levin (2012) propuso un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que proporciona la dinámica de todas las poblaciones en los parches.

La dimensión espacial no es explícita porque la tasa de dispersión se refiere a la fracción de individuos que se mueven y no a la distancia que se movieron (Kareiva, 1990). Estos modelos se refieren frecuentemente a "teoría de metapoblaciones", los cuales han sido aplicados para regular la población en la conservación de hábitats fragmentados (Rohrbach, 2004).

El término metapoblación fue acuñado en 1969 por R. Levins para describir un modelo que da la dinámica poblacional de una peste de insectos en campos agrícolas. A partir de entonces, la idea se ha extendido y aplicado a especies en hábitats artificiales o naturalmente fragmentados.

Una metapoblación consiste en un grupo de poblaciones de la misma especie separadas espacialmente las cuales interaccionan entre ellas al mismo nivel (Hanski, 1999).

La idea original de Levins fue la siguiente:

Sean N, O(t) y D(t) el número (fijo) de parches disponibles, los ocupados y los desocupados al tiempo t, respectivamente. Luego:

$$O(t) + D(t) = N$$

Y se prueba que la proporción p = O/N satisface la ecuación diferencial

$$\dot{p} = \beta p (1 - p) - ep$$

Donde el punto sobre p denota la derivada respecto al tiempo t, β y e son parámetros con la siguiente interpretación: β es la razón de crecimiento de la población p, y e es la razón de disminución de los parches desocupados. A partir de esta idea muy simple, se han hecho elaboraciones que reunidas, constituyen un enfoque muy importante para la incorporación de los aspectos espaciales en dinámica de poblaciones (Market, 2002).

Autómatas celulares: son sistemas dinámicos que evolucionan a tiempos discretos, cuya presentación en forma sistemática se debe a Wolfram (1983). El uso de estos en ecología incorpora de forma indirecta el movimiento de los individuos en el espacio, tomando en cuentas únicamente si la celda está ocupada o no.

Los autómatas celulares más simples consisten en un arreglo unidimensional con un número finito de celdas y al menos dos estados (presencia o ausencia) posibles para cada celda. Dado un estado inicial (por ejemplo, un renglón formado de ceros y unos) se puede asignar a cada celda una regla de evolución que determine el estado en el que estará en la siguiente unidad de tiempo o generación. El criterio puede ser fijo o bien cambiar de una generación a otra y la forma como lo haga puede ser determinista o al azar. La regla, permite "actualizar" al autómata de una generación a la siguiente.

La descripción hecha anteriormente, tiene su representación en símbolos matemáticos. Sea x_i^k el estado de la i-ésima celda en la k-ésima generación. Si éste depende, tanto del

estado de ella como de sus vecinas inmediatas en la generación anterior, entonces el autómata celular está definido por el sistema dinámico discreto.

$$x_i^{(k)} = F_i(x^{k-1}_{i-1}, x^{k-1}_{i}, x^{k-1}_{i+1})$$

Donde la regla de correspondencia Fi, hace explícita la regla de evolución que debe reflejar las características dinámicas subyacentes al sistema bajo estudio. A los autómatas definidos como en la ecuación anterior, se les llama de corto alcance. Mientras que si $\mathbf{x}^{(k)}_{i}$ depende además, del estado en el que estén las r celdas tanto a su izquierda como a su derecha, entonces el autómata toma la forma:

$$x_i^{(k)} = F_i(x^{k-1}_{i-1}, \dots, x^{k-1}_{i-1}, x^{k-1}_{i}, x^{k-1}_{i+1})$$

Una vez iniciado el autómata celular, después de un número "suficientemente grande" de generaciones, tendremos una colección de renglones, los cuales al ser colocados en columna en orden creciente, según el número de generación que le corresponda conforman un "paisaje rectangular" que proviene de la unión de las muchas celdas (ceros y unos). Las características del paisaje, son fuertemente dependientes de la condición inicial y la regla de evolución. La clasificación de los AC en los que se tienen únicamente dos estados, se hace atendiendo a los patrones cualitativamente diferentes que se generan después de muchas generaciones (Molofsky, 2004).

Mapeos acoplados: Las cuadriculas de mapeos acoplados (CML) son autómatas celulares que actúan en vecindades definidas en espacios discretizados. Originalmente CML se propuso como un modelo sencillo de caos espacio-temporal, y fue aplicado en la simulación de redes neuronales, reacciones químicas, dinámica poblacional y sistemas físicos complejos en general (Cifuentes y Clausse, 2014).

2.6.1 Modelos matemáticos de cáncer

Se han empleado numerosos modelos que se sirven de ecuaciones diferenciales ordinarias, ecuaciones diferenciales parciales, así como modelos estocásticos discretos, estadísticos y de análisis numérico.

Han sido desarrollados modelos provenientes de diversos campos como la matemática aplicada, la estadística, la ciencia computacional, la ciencia de materiales, la mecánica de fluidos, la dinámica poblacional, la evolución y la teoría del juego (Wordaz, 2005; Trinidad, 2014).

Actualmente se carece de un modelo que proporcione una predicción y caracterización del comportamiento para el crecimiento de tumores cancerosos en sus múltiples formas y para cualquier tipo de población, teniendo en cuenta, que los modelos existentes funcionan bajo condiciones ideales y con poblaciones específicas (Menchón, 2007), científicos de diferentes áreas han desarrollado modelos para el tratamiento de la dinámica del crecimiento tumoral.

A continuación se presenta una breve descripción de los distintos modelos utilizados en la descripción de poblaciones celulares.

Modelo exponencial. Representa el crecimiento de una población ideal que tenderá al infinito gracias a los recursos ilimitados de su entorno, permitiendo un crecimiento exponencial lo cual es algo que es imposible en la realidad, debido a que no existen ambientes donde los recursos sean ilimitados y el crecimiento pueda seguir produciéndose ininterrumpidamente.

Modelo logístico. Modelo también conocido como curva en forma de "S", gracias al comportamiento sigmoideo observado cuando se representa sus resultados en una gráfica (Rojas, 2014). Este modelo supone que a mayor población P, menor tasa de crecimiento. Inicialmente la población crece rápidamente, por lo que es una fuente de presión constante, perdiendo así la capacidad de crecer al volverse numerosa, debido a las interacciones entre los miembros dando así como resultado un estado de equilibrio. A diferencia del modelo exponencial, en el cual la población se encuentra en un estado de crecimiento permanente, este modelo es mucho más apegado a la realidad (Zárate, 2009).

Ecuaciones diferenciales ordinarias. Este modelo supone una población de células

cancerosas con igual potencial de crecimiento. Se aplica a problemas de estabilidad y permanencia de sistemas donde se tiene una población biológica compitiendo por recursos. Las ecuaciones diferenciales ordinarias describen la competencia entre organismos como un cambio en la función de saturación. El número de células en un tiempo (t) depende de la tasa de crecimiento y está asociado con la capacidad de carga, que es el tamaño máximo de la población que se puede alcanzar, definida por el nutriente suplido y las restricciones espaciales (Zapata y Ortiz, 2010).

Autómata celular. La estructura del modelo está basada en una región del espacio discreta (rejilla cuadrada), donde coexisten dos o más especies celulares determinadas. La dinámica de crecimiento está definida por algunas reglas de interacción a lo largo de los nodos y entre los vecinos de cada celda. Las reglas pueden ser deterministas o estocásticas, estas últimas son determinadas por procesos aleatorios con inclusión de probabilidades. Cada punto de la rejilla puede representar una célula individual o un grupo de células. En una red de autómatas el estado de una célula dentro de la región depende de las reglas definidas, del estado de los vecinos y de su propio estado en la generación anterior.

Modelo de Gompertz. Se emplea para la descripción de poblaciones con espacios confinados y para el modelaje de crecimientos tumorales. Tomando en cuenta el tamaño máximo que puede poseer una población en un entorno y una capacidad para que la población pueda proliferar (Laird, 1964).

Modelo estocástico. Diversos fenómenos biológicos son gobernados por variables aleatorias y requieren de un modelo que involucre procesos al azar. De acuerdo con este modelo no se puede predecir con exactitud el estado de un sistema en un tiempo dado pero se logran predecir ciertas tendencias bajo las cuales este sistema evoluciona paulatinamente de tal forma que para experimentos repetidos se encuentran resultados similares pero no idénticos (Zapata y Ortiz, 2010).

El proceso de Moran es un modelo estocástico simple el cual describe el comportamiento de una población basado en una dinámica de nacimiento y muerte. Aquí se considera una población de tamaño N, con células sanas y mutadas. En cada paso de tiempo un individuo A es seleccionado aleatoriamente para su reproducción. Debido a esto, otro individuo B es seleccionado para morir. La descendencia de A reemplaza a la célula muerta B, manteniendo a N constante.

El proceso de Moran describe la evolución estocástica de una población finita de tamaño constante. Se supone que todos los individuos residentes son idénticos y se introduce un mutante que tiene un fitness r (el termino fitness, se refiere a la aptitud en el contexto biológico, que es el valor adaptativo que tiene un organismo para poder pasar los genes a futuras generaciones y que sus descendientes puedan nacer y sobrevivir), mientras que el de los residentes es 1, es decir que los mutantes pueden ser menos o más aptos para sobrevivir que sus predecesores. Los únicos estados estables posibles en el proceso de Moran son o todos mutantes o todos residentes (Zapata y Ortiz, 2010).

Modelo de competencia por nutrientes. Pescarmona *et al.* (1999) desarrollaron un modelo para el crecimiento del cáncer basado en la competencia por nutrientes, este modelo supone una población celular condicionada en una región del espacio discreta. Se formulan una serie de reglas a nivel celular, las cuales son implementadas con ecuaciones diferenciales no lineales. Las ecuaciones diferenciales son discretas y solucionadas usando simulaciones numéricas.

Se considera una región de tejido completamente sana, el tejido se representa por una red cuadrada, donde cada punto nodal i,j representa un elemento de volumen que contiene varias células y moléculas de nutrientes. Se coloca una semilla de cáncer en el centro de la red. Luego de un tiempo se supone la coexistencia de tres poblaciones, células cancerosas, células sanas y células muertas, dentro de los nodos que conforman la red. La evolución de esta concentración de células es descrita por ecuaciones diferenciales de primer orden en función del tiempo, que están sujetas a unas determinadas reglas de crecimiento. Estas reglas dependen de la disponibilidad de nutrientes en las cercanías del tumor, de las tasas de absorción y difusión de nutrientes, así como de las cantidades de células muertas, sanas y cancerígenas.

En seguida se describe de manera breve algunos de los modelos empleados para la representación del crecimiento tumoral.

Ecuaciones diferenciales parciales. Es una herramienta utilizada frecuentemente en el estudio del crecimiento de tumores y la forma en que se difunden sobre los tejidos que los rodean (Doumic-Jauffret, 2010). Se asume un sistema descrito bajo un comportamiento mecánico, dicho sistema puede ser un fluido o una mezcla entre líquido y sólido (regularmente los fluidos son los nutrientes). Se presentan fenómenos de difusión y transporte de nutrientes teniendo en cuenta efectos de concentración, tamaño y velocidad de células (Gatemby, 1996). En este modelo se aplican condiciones iniciales y de frontera que están relacionadas con el tamaño, la permeabilidad del medio, la geometría y las dimensiones del sistema (Enderling, 2014).

1.9. Modelación multiescala

El estudio de la vida es extremadamente complejo por lo cual los biólogos se han vuelto altamente especializados en sus campos, estos se dividen por escalas:

- Biología molecular
- Biología celular
- Biología de organismos
- Biología de población

La modelación matemática también se encuentra dividida en diferentes niveles propiciando la existencia de modelos para las distintas escalas de interés, procesos observados en una escala fina con frecuencia rigen procesos vistos en escalas más grandes y recíprocamente, existen modelos bastante sofisticados para una determinada escala mientras la combinación de modelos de diferentes escalas, todavía se encuentra en sus primeras etapas de desarrollo (Shnell, 2007).

La modelación multiescala nos permite integrar bajo algunas condiciones las características de los modelos que se utilizan para el estudio de poblaciones celulares en

conjunto con aquellos de desarrollo tumoral, proporcionando una mayor cantidad de información además de una visión más amplia del fenómeno.

Una de las estrategias empleadas en la modelación multiescala es la suposición de un cuasi-equilibrio, es decir, en la escala microscópica los procesos se llevan a cabo de forma rápida por otra parte en la escala macroscópica los procesos se llevan a cabo lentamente. Supongamos cuasi-equilibrio a nivel micro y utilizando información en leyes constitutivas a escala macro. Otra es la partición del tiempo en dos escalas, de tal manera que en la escala microscópica los procesos que ocurren en un lapso corto sean observados lentamente mientras que en la escala macroscópica los procesos que ocurren en una porción de tiempo más amplia se observan con mayor rapidez.

Como consecuencia de lo antes mencionado se debe distribuir la simulación computacional en dos escalas de tiempo.

Shnell (2007) ejemplifica con el caso del cáncer, considerando para ello las interacciones complejas entre la genética, la mecánica de las células y algunos factores ambientales. Para lo cual toma en cuenta los siguientes procesos en el desarrollo del cáncer:

- Las mutaciones genéticas
- La superación de los procesos normales de muerte celular
- > El crecimiento del tumor

En los procesos antes mencionados existen múltiples escalas para cada uno, este ejemplo en particular se centra en la muerte celular por apoptosis.

A nivel continuo (nivel celular) se estudia la deformación global de la célula debido a la formación de vesículas derivada de diferentes fuerzas que actúan sobre ella y las propiedades mecánicas de la membrana, citosol y citoesqueleto.

A nivel microscópico se estudian las propiedades mecánicas del citoesqueleto y de la red de fibra. Las propiedades mecánicas del citoesqueleto pueden variar espacialmente y con el tiempo a medida que avanza el proceso apoptótico.

Al conjuntar ambos niveles se obtiene la respuesta mecánica de la red a diferentes tensiones y deformaciones locales. No se puede utilizar una ecuación estrictamente de nivel continuo, donde se supone que las propiedades elásticas son homogéneas o estáticas. Por lo cual es importante el desarrollo de modelos matemáticos adecuados para simular el proceso biológico, de inducción de muerte (apoptosis) en células de carcinoma de cérvix.

2. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma de cervix, es un problema de salud pública, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. Constituye el 9% (529,800) del total de nuevos casos de cáncer y el 8% (275,100) del total de muertes de mujeres por cáncer en el 2008. Desafortunadamente afecta a mujeres con desventaja económica, social y cultural y por ende, es mucho más común en países en vías de desarrollo donde ocurre el 85%. En contraste en países desarrollados ocurre únicamente el 3.6% de nuevos casos (SMEO, 2014).

A pesar de la existencia de una gran cantidad de información sobre la aplicación de modelos matemáticos en procesos biológicos como tumores de pulmón, hígado, prostata y mama no se ha descrito uno para carcinoma de cérvix, por esta razón se pretende utilizar los datos obtenidos en el Laboratorio de Oncología Celular sobre el crecimiento de poblaciones provenientes de lineas celulares de carcinoma de cervix y el efecto antitumoral de IL-2 sobre las células de este tipo de cáncer. Con la finalidad de seleccionar un modelo matemático que se adecue a estas necesidades. Una vez elegido, adecuado, probado y validado el modelo de pretende utilizarlo para la simulación con el proposito de estudiar la acción antitumoral de ciertos farmacos *in silico*.

Preguntas de investigación

¿Es posible implementar un modelo matemático que reproduzca los datos que se han

obtenido de manera experimental in vivo?

¿Es posible implementar un modelo matemático que reproduzca los datos que se han obtenido de manera experimental *in vitro*?

¿La simulación computacional puede reproducir con presición el comportamiento de las células de cáncer cervical bajo distintas condiciones?

3. HIPÓTESIS

Puesto que existen modelos matemáticos para describir la biología de otros tipos de cáncer tales como el de pulmón, mama, prostata entre otros que han sido validados; es posible representar el desarrollo de poblaciones de células de carcinoma de cérvix vía simulación computacional (*in siloco*) de forma precisa.

4. OBJETIVOS

Objetivos generales

- Determinar el modelo matemático más adecuado para la simulación de nuestro fenómeno de estudio en función de la complejidad del modelo, la información y recursos disponibles en el Laboratorio de Oncología Celular.
- Emplear los datos experimentales para alimentar el modelo y poder realizar las simulaciones.

Objetivos particulares

- Selección del modelo más adecuado y proponer un algoritmo para su implementación
- 2. Realizar las simulaciones correspondientes, para contrastar la información experimental y la reproducida en las simulaciones.
- 3. Ajustar los parámetros informáticos necesarios para obtener una representación acertada de nuestro fenómeno de estudio.

5. MÉTODO

6.3 Protocolo de modelación

Se siguió el protocolo de modelación sugerido por Domínguez (2010) el cual consta de las siguientes etapas:

Primera etapa

- Se formuló un cronograma de trabajo con tiempos muy aproximados a los de ejecución.
- Se definió el objetivo de la modelación, iniciando con la siguiente pregunta ¿cuál es la finalidad de modelar dicho fenómeno?
- ➤ A partir de lo cual se estableció el tipo de modelo que es más adecuado para la representación de nuestro fenómeno de estudio (aglutinado o distribuido, determinístico o estocástico)
- Además, se determinó con cual precisión se requería trabajar y cuál es el marco de tiempo de ejecución del proyecto de modelación.
- Se estableció el modelo conceptual el cual se basa en el objetivo de la modelación, la disponibilidad de información existente y la factibilidad de realizar o no trabajo experimental, lo que determina la complejidad de los procesos a tomar en cuenta (cuales se modelan, cuales no se consideran en su totalidad o pueden ser simplificados en gran medida).
- Se seleccionó el tipo de modelo que es más apropiado de acuerdo con el modelo conceptual.

En este punto existen dos posibilidades:

1) El tipo de modelo escogido ya se encuentra programado y es parte de un sistema de modelación comercial que esté disponible a través del internet o que sea producto de investigaciones anteriores. De existir varias alternativas, estas deben ser analizadas y de ellas se debe escoger la más adecuada al modelo conceptual y a la disponibilidad de información y recursos económicos.

- 2) Si no existen códigos desarrollados o los existentes no se ajustan al modelo conceptual es necesario desarrollarlos, lo cual implica cubrir las siguientes etapas:
 - a) formulación numérica
 - b) codificación para el ordenador
 - c) verificación del código

Segunda etapa

- Parametrización del modelo. Con la información disponible y con base en la hipótesis de trabajo, se establecieron las magnitudes de los parámetros que componen la estructura matemática.
 - Si el valor de los parámetros se obtiene a través de mediciones experimentales existentes o adicionalmente programadas, se dice que el modelo se parametrizó. Si el valor de los parámetros se establece a través de la solución del problema inverso, se dice que los parámetros se identificaron.
- Validación del modelo. Con el propósito de probar cual es el rango de bondad del modelo, este se parametrizó con una parte de la información existente, luego sin cambiar los parámetros encontrados, se probó el modelo en un rango de datos no utilizados durante la parametrización, calculando el error promedio del modelo.
 Si este error se encuentra dentro de los límites permisibles, se considera que el modelo está validado, de lo contrario se repite el proceso de parametrización hasta encontrar un conjunto de parámetros que permita pronosticar con una bondad de ajuste adecuada.
- Simulación. Con el modelo validado, se dio inicio a la simulación bajo las condiciones planteadas, este procedimiento es técnico y solamente se verificó que los parámetros e hipótesis planteados estén reflejados en el código implementado para el modelo matemático. Dicho de otro modo, este es el paso en el que modelo

matemático es explotado operativamente.

Análisis y presentación de resultados. En esta etapa se trató de obtener el mayor número de respuestas con los datos obtenidos por el modelo y se verificó la coherencia de los resultados.

A continuación se describe la tercera etapa del protocolo de modelación sugerido por Domínguez (2010), la cual queda fuera de los alcances del presente trabajo.

Tercera etapa

Post auditoria. Si al modelo realizado se ha de incluir nueva información obtenida por otros medios o que no estaba disponible en el momento inicial del proceso de modelación, esto puede mejorar el modelo conceptual planteado y precisar nuestra percepción sobre el proceso real. Por otro lado la realización del modelo puede ser tan acertada que el mismo, al aplicarlo muestre puntos importantes a mejorar en el modelo conceptual, formulando así un proceso de retroalimentación continua entre el desarrollo del modelo mismo y sus subsecuentes aplicaciones.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Selección del modelo

De acuerdo con las características que manifiestan los distintos modelos mencionados anteriormente se evaluó la factibilidad de su implementación con respecto a las ventajas y desventajas que exhiben , considerando además la información disponible para alimentar el modelo; con el propósito de contar con una herramienta confiable que permita decidir o predecir futuros escenarios en el desarrollo espacial y temporal de las poblaciones de las células de cáncer cervicouterino, así como comprender la dinámica poblacional y su evolución.

Con el uso de esta herramienta se puede definir en algunas situaciones la importancia de determinadas condiciones o procesos para la decisión de un sistema de control del proceso (selección de fármacos candidatos, concentración optima, dosis terapéutica, etc.).

A continuación se exponen las descripciones del funcionamiento de cada uno de los modelos propuestos, que con base en sus características (requerimientos de implementación, sencillez, tipo de ecuaciones en la que se basan) presentan ventajas y desventajas para su mejor ajuste al comportamiento del fenómeno de interés en esta investigación:

Modelo exponencial

Este modelo tiene las cualidades de ser sencillo e incluso es utilizado muy frecuentemente para realizar proyecciones de crecimiento poblacional de una gran variedad de entidades biológicas incluyendo células cancerígenas, es de los modelos más conocidos, supone la existencia de recursos y espacio ilimitado para un continuo crecimiento, sin tomar en cuenta la posibilidad de la muerte de los individuos o la capacidad de carga del sistema, lo cual representa una desventaja.

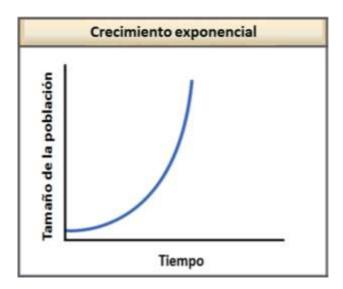


Figura 2. Gráfica de crecimiento exponencial. (Tomado de http://ce11gsi.appspot.com/population_L1)

Modelo Logístico

Esta caracterizado por suponer que la tasa de crecimiento de una población es proporcional a la población existente como el anterior, sin embargo, siendo más realista no considera la disponibilidad de recursos ilimitados.

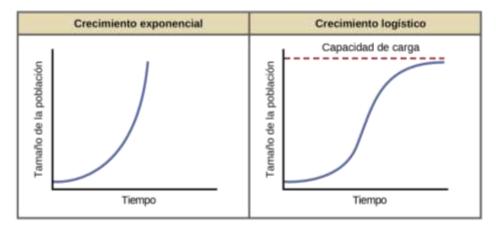


Figura 3. Comparación entre crecimiento exponencial y logístico. (Tomado de http://archive.cnx.org/contents/5fa7421a-2e1e-4d05-858d-2f2ec42d9ec9@12/crecimiento-y-regulacin-de-la-poblaci-n)

Como se observa en el libro de Dreyer (1993) el modelo logístico posee una ventaja sobre el de Malthus ya que considera la competencia entre los individuos:

$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = k_1 N - k_2 \frac{N(N-1)}{2} \Rightarrow \frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = rN\left(1 - \frac{N}{K}\right)$$

Donde se han redefinido las constantes: $r = k_1 + {1 \choose 2} k_2 y K = 2 {k_1 \choose k_2} + 1$.

Las dos constantes así definidas tienen un significado importante, 1 r tiene unidades de tiempo y recibe a veces el nombre de "escala temporal" del modelo, se suele estimar que 1 r proporciona el intervalo de tiempo en el cual el modelo puede considerarse como una aproximación aceptable al problema real. Por su parte, K (unidades de población) recibe el nombre de "población límite". En Ecología suele denominarse a K capacidad de carga o de persistencia, puesto que representa de manera aproximada el nivel máximo de población que puede soportar un medio sin sufrir un serio impacto.

Si en la ecuación de Malthus: N_0 = kN, se toma en consideración que la tasa de crecimiento por individuo, k, debe verse alterada por la falta de recursos que aparecerá al incrementarse la población, es razonable suponer que k no será constante con respecto a N. Si se toma entonces:

$$k = r \left(1 - \frac{N}{K} \right)$$

La tasa será tanto menor cuanto más cercanos estemos al valor de K, mientras que será "casi" constante para valores pequeños de N. Obviamente este razonamiento "convierte" la ecuación de Malthus en la ecuación logística de una forma alternativa.

La ecuación logística es autónoma, por tanto, de variables separables. La resolución de la ecuación y posterior simplificación, tomando además como dato inicial N (0) = N0 nos lleva a la solución particular.

$$N(t) = \frac{N_0 K e^{rt}}{K + N_0 (e^{rt} - 1)} = \frac{N_0 K}{N_0 + (K - N_0) e^{rt}}$$

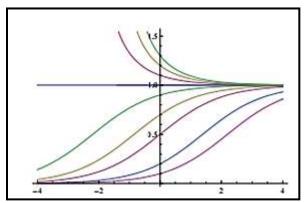


Figura 4. Algunas soluciones de la ecuación logística mediante análisis cuantitativo.

Por tratarse de una ecuación autónoma es fácil observar que N=0 y N=K son las soluciones estacionarias de la ecuación logística. El significado de la solución N=0 es trivial, si la población inicial es nula no hay posibilidades de crecimiento dentro de este modelo (ni de cualquiera en el que las migraciones no sean consideradas). La segunda solución estacionaria, que se produce cuando N0=K, nos indica que para una población inicial exactamente igual a K, encontramos que N (t) es constante \forall $t \in R^+$. Se trata por tanto de dos estados de equilibrio. Por otro lado, la ecuación logística verifica de manera evidente las hipótesis del Teorema de Picard para cualquier valor de N, y en consecuencia, las soluciones N=K y N=0 no pueden ser cortadas por ninguna otra solución particular del modelo.

Calculamos el límite cuando t $\rightarrow \infty$ de la solución:

$$\lim_{t \to \infty} N(t) = \lim_{t \to \infty} \frac{N_0 K e^{rt}}{K + N_0 (e^{rt} - 1)} = K$$

Se observa que, para una población inicial N_0 no negativa, la solución siempre tiende al valor K, de ahí su nombre de "población límite".



Figura 5. Gráfica de crecimiento logístico (Tomado de http://ce11gsi.appspot.com/population_L1)

Modelo de Malthus

El número de individuos N de una especie determinada en un instante dado t es obviamente un número natural N (t) \in N, \forall t \in R. Si N es grande, puede ser considerado como un número real N(t) \in R y así suponer que N : R \rightarrow R es una función continua y derivable \forall t \in R.

Se llaman modelos de Malthus o modelos malthusianos a todos aquellos en los que se considera que los nacimientos y las muertes son proporcionales a la propia población, es decir: tasa de nacimientos = a N, tasa de muertes = b N, con a y b constantes evidentemente positivas, mientras que no existen migraciones. La ecuación será por tanto:

$$\frac{dN(t)}{dt} = aN - bN = kN$$

Donde k = a - b será positiva si la tasa de natalidad es mayor que la tasa de mortalidad, negativa en caso contrario y nula si se produce la situación ideal en la que ambas coinciden (las unidades en las que viene dada k son evidentemente de T^{-1} , inverso de

tiempo). La solución de la ecuación diferencial ordinaria N' = kN es trivial (se trata de una ecuación autónoma, y por tanto de variables separables) y se tiene:

$$\frac{\mathrm{d}N(t)}{\mathrm{d}t} = C \cdot e^{k \cdot t}$$

Si se cuenta además con el dato de la población en el instante inicial $N(t_0)$ se puede determinar la solución particular del correspondiente problema de Cauchy:

$$N' = kN$$

$$N(t0) = N_0 \Rightarrow N(t) = N_0 \cdot e^{k(t - t_0)}$$

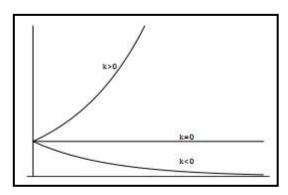


Figura 6. Gráfica de tres soluciones posibles de la ecuación de Malthus con un mismo valor de N_0 , correspondientes a un valor de k positivo, negativo y nulo.

De forma general se considera el "inicio" del tiempo en el instante t_0 , es decir t_0 = 0, con lo cual la solución se reduce a:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{kt}$$

Esta solución presenta un comportamiento cualitativamente muy diferente según sea el signo de la constante de proporcionalidad k. De hecho, para k > 0 tenemos una situación de crecimiento exponencial, para k = 0 una solución constante, y para k < 0 una solución decreciente asintóticamente a cero.

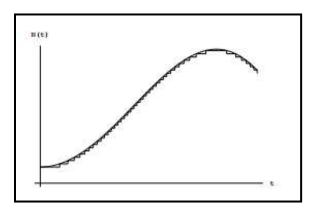


Figura 7. Gráficas de una N(t) "real" (curva discontinua, N toma únicamente valores naturales) y de su idealización, la función real de variable real N(t).

La tasa de incremento de la población (crecimiento o decrecimiento, según el caso) en un intervalo de tiempo [t1, t2] será dada por:

$$\frac{N(t_2) - N(t_1)}{t_2 - t_1}$$

Mientras que la tasa instantánea o "velocidad de crecimiento", cuando t $2 \rightarrow$ t1, será la derivada:

$$\frac{\mathrm{d}N(t)}{\mathrm{d}t}$$

En este caso la población de una especie aislada se representa matemáticamente por medio de una función derivable, por lo cual se ha de considerar como "modelos continuos para una única especie".

Existe la posibilidad de establecer una "ecuación de conservación", lo cual representa una inmensa ayuda al momento de construir un modelo concreto.

En este caso, se verificará:

$$\frac{dN(t)}{dt}$$
 = tasa de nacimientos (t) – tasa de muertes (t) + tasa migratoria (t)

Se asume que la tasa de nacimientos, muertes y migraciones son consideradas una función del tiempo t.

Este modelo no ofrece una representación precisa para el estado de equilibrio que es observable en tumores sólidos más desarrollados con el apoyo de la difusión.

Autómata celular

Según Flores (2012) un autómata celular está conformado de los siguientes elementos:

- Retícula regular constituida por N máquinas de estado finito idénticas, las cuales serán denominadas células, que cubrirán un espacio n-dimensional, cada una de ellas con patrones idénticos y conexiones locales con otras células.
- Una colección finita de estados que pueden ser asignados a cada célula de la retícula.
- Una regla de transición que determinara el proceso evolutivo en el tiempo t de cada una de las células.
- Una vecindad en la cual las células circundantes influyen directamente a una célula central, lo cual ocurre para toda célula en la retícula.

Düchting *et al.* (1989) propusieron los primeros modelos computacionales basados en autómatas celulares aplicados a esferoides tumorales multicelulares (MTS). Donde se modela el crecimiento de un esferoide tumoral a partir de la proliferación de las células tumorales individuales que lo constituyen. Los datos de entrada que el modelo de simulación necesita son:

- Los tiempos de las fases del ciclo celular de cada célula tumoral específica.
- ➤ El modelo cinético celular a partir del cual se simula el crecimiento del esferoide que consiste en considerar el ciclo celular de G₁ a M (G₁, S, G₂ y M), la fase G₀ y el estado de necrosis.

Comúnmente los MTS son utilizados para modelar el crecimiento de tumores avasculares asimismo las alteraciones fisiológicas y del microambiente en el que se desarrolla.

Estos estudios tienen como consecuencia el descubrimiento de múltiples parámetros de

los MTS como la cantidad de células, la proporción de células vivas y necróticas así como el tamaño máximo y el volumen.

El metabolismo alterado, las perturbaciones en las expresiones de los genes y proteínas, núcleo necrótico y resistencia a las terapias son una serie de características que se observan regularmente en los tumores avasculares que desarrollan también los esferoides. Las curvas de crecimiento de los esferoides muestran, en general, la misma cinética de crecimiento que los tumores nodulares *in vivo* (Laird, 1964).

Modelo de Gompertz

Un modelo basado en ecuaciones diferenciales ordinarias ampliamente estudiado y con gran cantidad de resultados es el propuesto por Gompertz que incluye los mismos parámetros biológicos que el modelo logístico (la tasa intrínseca de crecimiento K y el crecimiento máximo A). La tasa de crecimiento del modelo logístico, es definida como:

$$\operatorname{K}\ln\left(\frac{A}{N(t)}\right)$$

El modelo logístico es caracterizado por la ecuación $y' = k_+ y - k_- y^2$, donde "y" representa el tamaño de la población $y k_+ y k_-$ son constantes, se utiliza como descripción del crecimiento poblacional.

En 1945 Rashevsky llegó al modelo logístico estudiando el crecimiento tumoral, propuso las siguientes hipótesis:

- 1. La multiplicación de cada célula está determinada por un factor g.
- 2. Cada célula ejerce un efecto inhibidor, caracterizado por un factor j, sobre el resto de las células.

De esta manera si n es la cantidad de células:

$$dt = n(ag - bj(n-1))$$

Donde a y b son constantes de proporcionalidad.

El modelo logístico ha sido utilizado para ajustar numerosos datos de crecimiento tumoral y en modelos para la optimización de la quimioterapia, obteniéndose en ambos casos buenos logros. Solución al modelo logístico:

$$P(t) = \frac{kP_0 e^{rt}}{k + P_0 \left(e^{rt} - 1\right)}$$

Sin embargo, estudiando las comparaciones con datos experimentales, puede argumentarse que el modelo de Gompertz describe más adecuadamente el crecimiento tumoral que el logístico.

El modelo de Gompertz viene dado por la siguiente expresión:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} N(t) = K N(t) \ln \left(\frac{A}{N(t)} \right)$$

La solución al modelo de Gompertz es:

$$N(t) = kc^{-ae^{-bt}}$$

Para $t \ge 0$ siendo k y b constantes positivas.

N (t): tamaño de una población en un instante t.

K: Constante positiva, que indica el tamaño máximo que puede alcanzar la población.

b: Constante relacionada con la capacidad proliferada de la población.

La ecuación indica cual es un valor inicial cuando $t \to -\infty$ y el valor de "K" en el tiempo $t \to \infty$. A diferencia del modelo logístico esta curva no es simétrica.

El punto de inflexión se produce cuando: $N = \frac{k}{e}$

A continuación se presenta una gráfica en la que es posible observar el comportamiento del modelo de Gompertz al variar los parámetros.

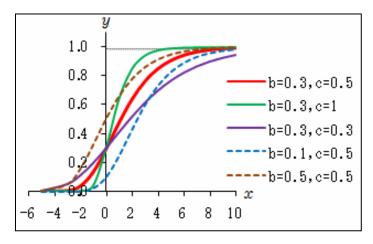


Figura 8 Curvas de Gompertz con distintos parámetros

Modelo de competencia por nutrientes

Este modelo supone una cantidad finita en los nutrientes disponibles para las células, buscando así reflejar las interacciones entre ellas a través de la competencia, implicando así la existencia de muertes en la población (población variable), la desventaja de este tipo de modelos es la complejidad intrínseca en ellos, haciéndolos así difíciles para implementar en un tiempo corto.

Se comienza con la descripción de la absorción y transporte de nutrientes en un tejido sano donde posteriormente se introducirá una "semilla de cáncer". Entonces se establecen los principios para su evolución, así como las ecuaciones que describen el sistema:

$$\dot{P}k(i,t) = \sum_{i}^{NN} a_{k}[Pk(i',t) - Pk(i,t)] - \gamma_{k}Pk(i,t)h + Sk(i,t)$$

Donde a_k , γ_k y Sk(t) son respectivamente las tasas de difusión, absorción por cada célula sana y de entrada, para un nutriente k proveniente de alguna fuente externa. La ecuación se cumple bajo la hipótesis de la no interacción de los nutrientes, quedando así descrita la concentración de nutrientes libres (Pk) para cada punto nodal i.

Reglas para el crecimiento del cáncer

Se asume que en el tiempo t=0 una célula de cáncer aparece en el centro de un bloque de tejido sano.

Posteriormente se tendrán tres tipos de células coexistentes que se designaran de la siguiente forma: h (*i*,t) células sanas, c (*i*,t) células cancerígenas y d(*i*,t) células muertas.

La distribución de las células que ocupa un determinado nodo cambia con el tiempo pero

$$h(\mathbf{i},t) + c(\mathbf{i},t) + d(\mathbf{i},t) = n$$

Donde n es el número total de células en cada nodo, siendo la misma cantidad de células en cualquiera de los nodos.

Puesto que la cantidad de nutrientes libres y unidos por nodo determina la activación de los distintos procesos de crecimiento, se deben consideran de manera separada, se les denomina p_k y q_k .

1) Alimentación. La tasa de transformación de los nutrientes libres en complejos realizada por las células cancerígenas está dada por la siguiente expresión:

$$\tilde{\mathbf{y}}_{k}(\mathbf{i}) = \tilde{\mathbf{y}}_{k}^{as} \left\{ 1 - \exp \left[\frac{\tilde{\mathbf{y}}_{p_{k}}(\mathbf{i})}{P_{N}} \right] \right\}$$

2) Consumo. Los complejos son consumidos por el cáncer a un ritmo de:

$$\beta_k(\mathbf{i}) = \beta_k^{as} \left\{ 1 - \exp \left[-\frac{q_k(\mathbf{i})}{c(\mathbf{i})} \right] \right\}$$

Donde se asume una saturación en la tasa de consumo.

la cantidad de células en el nodo se supone constante:

El factor c (i) se ha incluido en el denominador del exponente de la ecuación pues se considera que cada una de las células únicamente puede consumir su producción de complejos a un promedio de $q_k(i)/c(i)$, mientras que tiene el acceso a la cantidad P (i) de nutriente libre.

3) Muerte. Si la cantidad promedio de un nutriente ligado por célula de cáncer en un nodo i dado, q_k(i)/c(i) disminuyera por debajo del límite Q_{k,D}, un número aleatorio r_k(i) < c(i) de células de cáncer padece de hambre y perece en el siguiente estadio.</p>

El número de células dañadas depende de la importancia del nutriente, si la concentración de más de un nutriente disminuye por debajo de sus respectivos límites entonces el número de células muertas será $\sum r_k(i) < c(i)$

4) Mitosis. La disponibilidad de concentraciones suficientemente altas de nutrientes ligados puede desencadenar la división de las células cancerígenas. Si q_k(*i*)/c(*i*) se incrementa por encima del límite Q_{k,M} para cada nutriente k un número aleatorio de células cancerosas r'(*i*) < h(*i*) reemplazara células sanas.

Ecuación para la descripción del crecimiento del cáncer

En cada fase, debe determinarse si uno o más de los umbrales definidos anteriormente se han superado y adecuadamente modificar la población de células correspondiente en la cuenta para la mitosis o muerte celular. Un algoritmo adecuado es:

$$c(\mathbf{i},t) \Rightarrow c(\mathbf{i},t) \left\{ 1 - \sum_{k} r_{k}(\mathbf{i}) \Theta \left[Q_{k,d} c(\mathbf{i}) - q_{k}(\mathbf{i}) \right] + \prod_{k} r' \Theta \left[q_{k}(\mathbf{i}) - c(\mathbf{i}) Q_{k,M} \right] \right\}$$

Donde Θ es la función escalón de Heaviside. El segundo y tercer términos del lado derecho representan respectivamente las modificaciones introducidas en las poblaciones celulares de cáncer por muerte y mitosis. La ecuación correspondiente para el número de células muertas es:

$$d(\mathbf{i},t) \Rightarrow d(\mathbf{i},t) + c(\mathbf{i},t) \sum_{k} r_k(\mathbf{i}) \Theta[Q_{k,d}c(\mathbf{i}) - q_k(\mathbf{i})]$$

La concentración de células sanas es entonces recalculada para asegurar la conservación:

$$h(\mathbf{i}, t) = n - c(\mathbf{i}, t) - d(\mathbf{i}, t)$$

Después de estas transformaciones, es necesario calcular los cambios experimentados a medida que avanza el tiempo en una fase. Las actualizaciones se realizan como sigue:

Población de células del cáncer. La población en un nodo cambia debido a la migración hacia y desde el nodo. Se asume que esta migración es proporcional a la población de las células sanas en el lugar de destino. Por lo tanto las células cancerosas se mueven desde el

nodo i' hasta el nodo i a razón de $h(i)\alpha_1c(i')$, cada célula transportando una fracción $q_k(i')/c(i')$ de nutrientes en complejos k. Así la ecuación de iteración para la población de células cancerosas es:

$$c(\mathbf{i}, t + T) \Rightarrow c(\mathbf{i}, t) + T \left[h(\mathbf{i}) \sum_{\mathbf{i'}}^{NN} \alpha_1(\mathbf{i'}) c(\mathbf{i'}) - \alpha_1(\mathbf{i'}) c(\mathbf{i'}) \sum_{\mathbf{i'}}^{NN} h(\mathbf{i}) \right]$$

Donde $\alpha_1(i) = \alpha\Theta[c(i)P_D-p_1(i)]$, T es la forma de discretizar el tiempo y todas las funciones en el lado derecho deben evaluarse en el tiempo t.

Células muertas. Las células en el núcleo necrótico son estáticas por lo tanto.

$$d(\mathbf{i}, t + T) \Rightarrow d(\mathbf{i}, t)$$

Población de células sanas. Se emplea el número de células para la conservación y se tiene.

$$h(\mathbf{i}, t+T) = n - c(\mathbf{i}, t+T) - d(\mathbf{i}, t+T)$$

Concentración de nutrientes libres. La ecuación que describe la evolución temporal de la concentración de nutrientes libres de orden k es:

$$\rho_{k}(\mathbf{i}, t+T) = \rho_{k}(\mathbf{i}, t) + \mathbf{T} \left\{ \alpha_{k} \sum_{i}^{NN} \left[\rho_{k}(\mathbf{i}') - \rho_{k}(\mathbf{i}) \right] + S_{k}(\mathbf{i}) - \gamma_{k} \rho_{k}(\mathbf{i}) h(\mathbf{i}) - \tilde{y}_{k}(\mathbf{i}) c(\mathbf{i}) \right\}$$

Los dos últimos términos de esta ecuación representan la absorción de nutrientes por las células sanas y cancerígenas, respectivamente. Donde ambas poblaciones compiten para alimentarse de los nutrientes libres disponibles. Las proporciones $\tilde{y}(i)$ depende de $p_k(i)$ como se muestra en la ecuación de alimentación.

Concentración de nutrientes unidos. La concentración de nutrientes unidos está dada por:

$$q_{k}(\mathbf{i}, t + T) = q_{k}(\mathbf{i}, t) + T \left\{ \tilde{y}_{k}(\mathbf{i})c(\mathbf{i}) - \beta_{k}c(\mathbf{i}) + h(\mathbf{i}) \sum_{i'}^{NN} \alpha_{1}(\mathbf{i'})q_{k}(\mathbf{i'}) - \alpha_{1}(\mathbf{i})q_{k}(\mathbf{i}) \sum_{i'}^{NN} h(\mathbf{i'}) \right\}$$

El término proporcional a β_k representa la cantidad de nutrientes que están siendo consumidos por las células cancerosas y los últimos dos términos representan los nutrientes transportados por las células de cáncer en migración.

Aparte de las soluciones explícitas, que pueden ser útiles para encontrar los tiempos en los que ocurren los acontecimientos cruciales se producen, tales como la muerte de un órgano o la aparición de metástasis. Esto tiene que ser definido específicamente para el órgano en particular y el tipo de cáncer que se trate. En relación con la muerte de órganos, puede ser significativo encontrar el tiempo en el que una porción dada K de las células se convierte en células cancerígenas o mueren.

Ecuaciones diferenciales parciales

Los modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias han demostrado ser una herramienta útil para simular la evolución del total de células tumorales en el tiempo, sin embargo la deficiencia más evidente de este enfoque es la falta de consideración del espacio, ya que los pacientes no mueren a causa del número total de células de cáncer en sus cuerpos, sino porque los tumores primarios invaden localmente el tejido y se propagan (metástasis) a sitios distantes del cuerpo para establecer tumores secundarios (Scalerandi,1999).

La invasión y propagación del cáncer son dos procesos espaciales cruciales que pueden ser simulados usando modelos de ecuaciones diferenciales parciales.

En estos modelos, una población n en las posiciones espaciales (x), (x, y), o (x, y, z) en uno, dos o tres dimensiones del espacio, se describe a menudo como una densidad o fracción de volumen máximo disponible en esta posición y por lo tanto se emplea una escala de entre 0% -100% o 0-1. La variable n ya no depende exclusivamente de cambios en el tiempo t sino también de la variación de considerado dimensiones espaciales.

El modelo de Gatenby y Gawlinski en el que se describe únicamente la interacción entre el tumor y el entorno inmediato de la interfaz tumor-anfitrión, es un sistema de tres ecuaciones de reacción-difusión acopladas que determinan la distribución espacial y

temporal de la evolución de los tres rasgos siguientes: N_1 (x, t) densidad del tejido normal; N_2 (x, t) densidad del tejido neoplásico y L (x, t) exceso de concentración iones H^+ .

Donde las unidades de N_1 y N_2 son expresadas en número de células/cm³ y el exceso de iones H^+ se expresa como molaridad (M), mientras que x y t corresponden a la posición (cm) y el tiempo (s) respectivamente.

El comportamiento del tejido normal es determinado por: (a) el crecimiento logístico de N_1 con la tasa de crecimiento r_1 y capacidad de carga K_1 ; (b) una competencia de la población con el tejido del tumor caracterizado por un parámetro de fuerza de competencia α_{12} de Lotka-Volterra; (c) la interacción de N_1 con el excedente de iones de H^+ que producen una tasa de mortalidad proporcional L; (d) la difusión celular D_{N1} [N_2] con un coeficiente de difusión dependiente de N_2 . Estos efectos pueden ser expresados como la siguiente ecuación de reacción-difusión:

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{K_1} - \alpha_{12} \frac{N_2}{K_2} \right) - d_1 L N_1 + \nabla \cdot \left(DN_1 \left[N_2 \right] \nabla N_1 \right)$$

Donde d_1L es la tasa de mortalidad dependiente de la concentración del exceso de ácido de acuerdo con la disminución en la tasa de crecimiento de las células normales debido a la reducción de pH a partir de su valor óptimo de 7.4, r_1 tiene unidades de 1/s, K_1 y K_2 tienen unidades de número de células/cm³, d_1 tiene unidades de 1/(M·s) y α_{12} es adimensional. El tejido normal sólo es capaz de difundirse en las regiones donde N_2 es baja debido a un efecto de exclusión de volumen, D_{N1} es el coeficiente de difusión del tejido sano dependiente de N_2 , ∇ operador diferencial vectorial.

El crecimiento de tejido neoplásico se describe mediante una ecuación de reaccióndifusión similar con una considerable diferencia, la ausencia de muerte debido al exceso de ácido.

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2} - \alpha_{21} \frac{N_1}{K_1} \right) + \nabla \cdot \left(DN_2 [N_1] \nabla N_2 \right)$$

Donde R_2 y K_2 son la tasa de crecimiento y la capacidad de carga del tejido neoplásico y α_{21} es el parámetro de competencia que caracteriza la reducción del crecimiento de tejido tumoral debido a la competencia con el tejido normal por el espacio y otros recursos.

Haciendo las siguientes simplificaciones: $D_{N1}[N_2] = 0$ y $D_{N2}[N_1] = D_2(1 - N_1/K_1)$

En la primera ecuación se observa que el tejido sano es bien regulado y participa normalmente en un órgano y se difunde en el espacio. En la segunda ecuación D_2 es la constante de difusión (cm²/s) para el tejido neoplásico en ausencia de tejido sano. Por lo tanto, cuando la concentración local de tejido sano alcanza su capacidad de carga, el coeficiente de difusión para el tejido neoplásico es cero y se limita el tumor.

El tejido neoplásico es incapaz de propagarse sin el tejido sano circundante que primero disminuye su capacidad de transporte, se supone que el tejido completamente sano ($N_1 = K_1$) es capaz de formar múltiples mecanismos de defensa (inmunológicos y no inmunológicos) para mantener el tumor confinado.

Dado que el tejido sano está en su capacidad de carga (por lo tanto ocupa todo el espacio disponible dentro del volumen de tejido adyacente al tumor) solamente en algunas regiones donde la densidad del tejido sano ha sido significativamente reducida, el tejido tumoral se puede propagar de manera eficaz. Estas son las hipótesis más simples que fenomenológicamente pueden modelar estos aspectos de la interacción tumor- anfitrión.

Se asume que el exceso de iones H⁺ se produce en una tasa proporcional a la densidad de las células neoplásicas y se difunde químicamente. Se incluye un término de absorción con el objetivo de tener en cuenta los mecanismos para aumentar el pH localmente. Por lo tanto, se tiene la siguiente ecuación que modela la concentración del exceso de iones H⁺:

$$\frac{\partial L}{\partial t} = r_3 N_2 - d_3 L + D_3 \nabla^2 L$$

Donde r_3 es la tasa de producción (M·cm³/ (número de células ·s)), d_3 es la tasa de reabsorción (1/s) y D_3 es la constante de difusión de iones H^+ (cm²/s).

Este tipo de modelos describen con gran precisión los fenómenos que se desean estudiar,

por una parte permiten tomar en cuenta un mayor número de factores importantes, describiendo así muy detalladamente el fenómeno, lo cual representa una enorme ventaja sobre modelos más simples, sin embargo esto incrementa la complejidad de las ecuaciones requeridas, dificultando la implementación de dicho modelo aumentando también, la cantidad de tiempo invertido.

Hasta este punto se han descrito algunos de los modelos existentes para la representación de variables importantes en el crecimiento de tumores. Se cuenta con información que posibilita la adaptación de algunos de los más simples para simular de forma acertada nuestro fenómeno de interés.

Sin embargo, se requieren de estudios más especializados para poder llevar a cabo una adaptación de modelos más complejos y por lo tanto más precisos. Dado que se toma en cuenta una cantidad superior de los componentes que influyen de manera significativa a nuestro objeto de estudio, dicho incremento en la estructura del modelo hace factible una simulación más realista del crecimiento de las poblaciones celulares objetivo.

Debido a la complejidad y variedad de factores que influyen en el fenómeno de estudio, la atención se concentra en la modelación de los siguientes aspectos:

Crecimiento del tumor en el tejido sano. A medida que el tumor crece en el tejido sano este produce una masa de células que desplaza a las células sanas hacia un lado. Los modelos se vuelven complicados muy rápidamente y se requiere de sofisticados métodos de análisis y simulaciones.

Invasión. Después de que el tumor ha crecido hasta un tamaño determinado, comienza a invadir activamente el tejido saludable. Esto puede ocurrir de dos formas; movimiento activo a lugares cercanos (invasión) o por transporte pasivo en sistema linfático (metástasis). La metástasis es a menudo la última etapa de un tumor maligno y conduce a la eventual muerte del paciente. La mayoría de los modelos son de la forma de las ecuaciones de advección-reacción-difusión o ecuaciones de transporte. El análisis requiere

la introducción de soluciones "débiles" y la unicidad de estas soluciones es aún un problema abierto.

Evolución. El importante papel de las mutaciones y la información genética en la carcinogénesis y el desarrollo tumoral es muy conocido. Sin embargo, conocer los genes no es suficiente para comprender y controlar el cáncer, para un mejor entendimiento del desarrollo de las poblaciones de células de cáncer se han empleado teorías evolutivas.

La presión selectiva en el tumor generada por las estructuras espaciales da origen a nichos espaciales en los cuales puede originarse la metástasis. Por otra parte en relación con el tratamiento, cada agente ejerce una presión selectiva sobre el tumor y como consecuencia de esto pueden surgir tumores resistentes.

Control del tumor y tratamiento. Un reto específico del tratamiento del cáncer es la manera de dirigir un agente citotóxico (o radiación) a las células tumorales. La complicada extensión espacial de un tumor debe ser entendida, así como su conexión con el sistema vascular, por medio de los modelos ecuaciones diferenciales parciales se puede obtener dicha información para posteriormente ser combinada con las estrategias de tratamiento. Empero, los tratamientos tienen efectos secundarios en el tejido sano, ciertos agentes sólo pueden ser utilizados hasta un determinado límite. Por lo que esto se transforma en problemas de optimización no lineal para ecuaciones diferenciales ordinarias y ecuaciones diferenciales parciales.

Se requiere de un modelo que sea fácil de implementar y que pueda ser ejecutado en un lapso corto, también que sea sencillo para ser programado, además de que reproduzca resultados confiables los cuales puedan ser analizados de forma eficiente en un tiempo mínimo y sin enormes cantidades de datos, además se busca el modelo más simple (matemáticamente) que cubra las necesidades anteriores.

Dadas las descripciones previas de las características de cada modelo y con base en los datos experimentales se obtuvo como resultado que el modelo más adecuado para el

estudio es el de crecimiento exponencial continúo.

6.2. Algoritmo

Con la finalidad de representar el crecimiento poblacional con el modelo seleccionado se

propone su implementación a través de un algoritmo genético empleado para el estudio a

gran escala del problema denominado "Next Release Problem (NRP)".

A continuación se presenta el seudocódigo de dicho algoritmo, donde debe señalarse que

las etapas denominadas cruce y mutación, corresponden al momento de aumentar la

población de acuerdo a la tasa de incremento previamente designada y la perturbación

que se desea introducir en la población como el decremento de la población como

consecuencia de la muerte celular producida por diversas causas, como cambios en el

microambiente de la población o el empleo de fármacos anticancerígenos.

// Se consideran $\alpha,\beta,\omega,\delta$ son números enteros

Input: momento π

tamaño de la población α

tasa de selección β

ritmo de mutación ω

número de iteraciones δ

Output: solución X

//Inicio

generar α soluciones factibles al azar

guardarlas en la población Pob;

//Poner en un ciclo hasta que se cumpla la condición terminal

55

```
for i to \delta do
//Selección basada en elitismo
Coeficiente de elitismo ne = \alpha\beta
Seleccionar las mejores ne soluciones en Pob y guardarlas en Pob1;
//Cruce
Número de cruces nc = parte entera((\alpha - ne)/2);
for j = 1 to nc do
                      seleccionar de Pob dos soluciones al azar XA y XB;
generar XC y XD por un solo cruce de XA y XB;
guardar XC y XD en Pob2;
endfor
//Mutación
for j = 1 to nc do
seleccionar una solución Xj de Pob2;
mutar cada bit de Xj por debajo de la tasa γ y generar una nueva solución Xj';
If Xj' no es factible
                      actualizar Xj' con una solución factible reapareando Xj'
endif
actualizar Xj con Xj en Pob2;
```

```
endfor

// actualizando

actualizar Pob = Pob1 + Pob2;

endfor

// devolver la mejor solución

devolver la mejor solución X en Pob;

//termina
```

Una vez descrito lo anterior contamos con los elementos y variable para proponer un algoritmo que se pueda adaptar al crecimiento in vitro de líneas celulares de células de origen humano.

Algoritmo de crecimiento exponencial continúo

N(t) es el tamaño de la población al tiempo t.

dN(t)/dt es la tasa de cambio.

N(0) es la población en el tiempo t=0

β es la tasa de nacimientos por unidad de tiempo

δ es la tasa de mortalidad por unidad de tiempo

En el algoritmo descrito a continuación se realizan las siguientes etapas:

- 1. Se establece una población inicial, todos los individuos con una misma tasa de natalidad y muerte
- 2. Avanzar hacia la siguiente fase y mostrar los resultados

- 3. Avanzar hacia el siguiente individuo que sigue vivo
- 4. Si es momento de que este individuo produzca uno nuevo, agregar un nuevo individuo a la población, con tasas de natalidad y mortalidad heredadas de los progenitores
- 5. Si es momento de morir para un individuo, contabilizar la muerte y removerloPara la función mutación ocurren los siguientes pasos:
- I Regresar al original en caso de mutación
- II Aplicar una perturbación aleatoria uniforme
- III Evitar que el resultado sea menor a cero
- IV Regresar al parámetro mutado

Estructura de datos

$N0 = \alpha$	Población inicial
Ν1 = ω	Población máxima a ser simulada
beta0 = β	Tasa de natalidad de cada individuo de la población inicial
delta0 = δ	Tasa de muerte de cada individuo de la población original
sigma = σ	Desviación estándar en los intervalos de natalidad y muerte
t0 = 0	Tiempo inicial de la simulación
t1 = S	Duración de la simulación, medida en "fases"
ts = 0	Tiempo actual de la simulación
td = ΔS	Duración de cada intervalo

```
tg = \Delta S'
                              Tiempo transcurrido entre reportes, medido en fases
n = N0
                              Cantidad actual de individuos, vivos y muertos
m = 0
                              Número actual de individuos muertos
beta[N1], delta[N1]
                              Matriz de la tasa de nacimiento y muerte para cada individuo
Algoritmo de crecimiento ilimitado con parámetros mutables
\\Inicio de algoritmo
procedure Población()
       for i from 0 to n-1
                actualizar beta[i] con beta0, actualizar delta[i] con delta0;
               for ts from t0 to t1
                              If ts is divisible by tg, print (ts x td, n-m)
                              for i to 0 to n-1
                                              If beta[i] \geq 0,
                       If Rand() < beta[i] x td,
                                       actualizar beta[n] con Mutación (beta[i]);
                                       actualizar delta[n] con Mutación (delta[i]);
                                       actualizar n con n+1, If n= N1, return;
               If Rand() < delta[i] x td,
                               actualizar m con m+1, actualizar beta[i] con -1;
Parametrización con la mutación
function Mutación (v)
       If sigma = 0, return v;
               actualizar v con v +( Rand() – \frac{1}{2}) x sigma x sqrt (12)
       If v < 0, actualizar v con 0
               return v;
```

\\ Termina algoritmo

Lo que se procura con el algoritmo previamente descrito es poder realizar simulaciones computacionales del crecimiento in vitro de líneas celulares; una de las ventajas del uso de algoritmos de este tipo es la posibilidad de simular perturbaciones en el sistema (en términos biológicos falta de nutrientes, cambio en la temperatura, contaminación, uso de agentes anticancerígenos, etc.), desde un punto de vista cuantitativo de la disminución de la población de células cancerígenas.

Esto con el propósito de simular las consecuencias del uso de agentes antitumorales (designado como perturbación en el algoritmo) sobre líneas de carcinoma de cérvix, las cuales suelen inocularse en ratones para posteriormente administrar los agentes antitumorales y evaluar su efecto. Puesto que en la actualidad se busca usar el menor número de organismos vivos para estos experimentos.

Por último, se presenta la información obtenida al aplicar el modelo sugerido en diez iteraciones, utilizando los datos de los experimentos de inducción in vivo de tumores en ratones de la cepa et/et con células de las líneas de cáncer INBL Y CALO.

Donde se tienen las siguientes hipótesis:

- 1. Una población inicial de un millón de células cancerígenas.
- 2. Un éxito de reproducción de las células del 100% (todas se reproducen).
- 3. El tiempo (un ciclo) de reproducción se considera igual para todas las células de la población.

p0	n	m	t	p1	p2	рЗ	р4	р5	p6	р7	p8	р9	p10
1	1	0	1	2.72	7.39	20.09	54.60	148.41	403.43	1096.63	2980.96	8103.08	22026.47
1	1	0.1	1	2.46	6.05	14.88	36.60	90.02	221.41	544.57	1339.43	3294.47	8103.08
1	1	0.15	1	2.34	5.47	12.81	29.96	70.11	164.02	383.75	897.85	2100.65	4914.77
1	1	0.2	1	2.23	4.95	11.02	24.53	54.60	121.51	270.43	601.85	1339.43	2980.96
1	1	0.25	1	2.12	4.48	9.49	20.09	42.52	90.02	190.57	403.43	854.06	1808.04
1	1	0.3	1	2.01	4.06	8.17	16.44	33.12	66.69	134.29	270.43	544.57	1096.63
1	1	0.35	1	1.92	3.67	7.03	13.46	25.79	49.40	94.63	181.27	347.23	665.14
1	1	0.4	1	1.82	3.32	6.05	11.02	20.09	36.60	66.69	121.51	221.41	403.43
1	1	0.45	1	1.73	3.00	5.21	9.03	15.64	27.11	46.99	81.45	141.17	244.69
1	1	0.5	1	1.65	2.72	4.48	7.39	12.18	20.09	33.12	54.60	90.02	148.41
1	1	0.55	1	1.57	2.46	3.86	6.05	9.49	14.88	23.34	36.60	57.40	90.02
1	1	0.6	1	1.49	2.23	3.32	4.95	7.39	11.02	16.44	24.53	36.60	54.60
1	1	0.65	1	1.42	2.01	2.86	4.06	5.75	8.17	11.59	16.44	23.34	33.12
1	1	0.7	1	1.35	1.82	2.46	3.32	4.48	6.05	8.17	11.02	14.88	20.09
1	1	0.75	1	1.28	1.65	2.12	2.72	3.49	4.48	5.75	7.39	9.49	12.18
1	1	0.8	1	1.22	1.49	1.82	2.23	2.72	3.32	4.06	4.95	6.05	7.39
1	1	0.85	1	1.16	1.35	1.57	1.82	2.12	2.46	2.86	3.32	3.86	4.48
1	1	0.9	1	1.11	1.22	1.35	1.49	1.65	1.82	2.01	2.23	2.46	2.72

Tabla 1.1. Se muestra los resultados numéricos de la aplicación del modelo matemático elegido a lo largo de diez iteraciones (representando diez generaciones) en la población de células cancerígenas original.

En la tabla, p0 es la población inicial, n es la cantidad de células nuevas, m es la cantidad de células muertas y t es el número de ciclos de reproducción entre una población y otra; además se muestra los posibles resultados (en términos del tamaño de la población) que se pueden obtener al aplicar algún agente anticancerígeno (perturbación en el sistema), suponiendo la muerte del 10%, 15%,....., 90% de la población como se muestra en las filas correspondientes.

6.3. Discusión de resultados

Durante los últimos 20 años, el Laboratorio de Oncología Celular ha generado cientos de datos sobre el efecto antitumoral *in vitro* e *in vivo* de IL-2 en tumores de carcinoma de cérvix. Que promete ser una alterativa terapéutica para este tipo de tumor. Sin embargo para llegar a una etapa pre clínica es necesario seguir realizando experimentos en un

modelo animal, con el consecuente sacrificio de animales y un costo muy importante.

Los objetivos de este trabajo consistieron en lograr una representación matemática, lo más fiel posible, por medio de experimentos *in silico* (simulaciones computacionales) en que se utilice la información experimental de que se dispone en la base de datos del Laboratorio de Oncología Celular de la UIDCC de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental Zaragoza (UMIEZ).

Es debido a la exigencia de representar con apego a la realidad el crecimiento de la población, que se considera la existencia de un tamaño máximo de población que el ambiente puede soportar indefinidamente en un periodo determinado, conocido en las ciencias biológicas como capacidad de carga del sistema (o simplemente capacidad de carga) el cual está presente tanto en condiciones *in vivo* como *in vitro*, este tamaño máximo de la población es representado matemáticamente por un comportamiento asintótico; es esta condición, la que conduce a eliminar la posibilidad de usar modelos exponenciales simples, los cuales no poseen intrínsecamente estos límites, la inexistencia de tal límite en términos biológicos implica que la población carece de restricciones para su crecimiento, tales restricciones pueden ser la disponibilidad de recursos o espacio, entre otros.

Otra de las restricciones que se tenían para la selección del modelo, fue la disponibilidad de información específica para las líneas celulares de este estudio, sobre condiciones fisicoquímicas *in vivo* o *in vitro*, por ejemplo, la disponibilidad de nutrientes en el medio, consumo de nutrientes por unidad de tiempo, disponibilidad de oxígeno, densidad del medio, entre otras, por lo que se descartó el uso de un modelo matemático que tomara en cuenta condiciones termodinámicas.

Una limitación más, es la cantidad de información que se puede suministrar al modelo y la gran cantidad de iteraciones de estos experimentos *in silico* que son imprescindibles para conseguir una simulación con un alto grado de precisión, además de la capacidad de análisis de la información resultante; por ello, los modelos probabilísticos no son una

opción viable.

Finalmente, los modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales parciales resultan más complicados para su programación, en contraposición con los modelos exponenciales de crecimiento continuo, los cuales reúnen varias ventajas sobre los modelos anteriormente mencionados, ergo la alternativa óptima, son los modelos exponenciales de crecimiento continuo.

Respecto al algoritmo empleado, es de la mano de John Henry Holland en 1970, que surgió una de las líneas más prometedoras de la inteligencia artificial, la de los algoritmos genéticos (Bies, 2006) llamados así porque se inspiran en la evolución biológica y su base genético-molecular (Banzhaf, 1998).

Estos algoritmos hacen evolucionar una población de individuos sometiéndola a acciones aleatorias (perturbaciones en el sistema) semejantes a las que actúan en la evolución biológica (como son las mutaciones y recombinaciones genéticas). Es por esta aptitud de introducir acciones aleatorias en la población, de cierta manera imitando el estrés del microambiente intracelular en sistemas *in vivo* o *in vitro*, que se determinó el uso de un algoritmo genético, especialmente uno que ha sido empleado para resolver un problema denominado *The next release problem* (Bagnal, 2001) el cual tiene su origen en el año 2001 con motivo del estudio (con fines económicos de inversión) de la selección de un subconjunto de requisitos en función de su deseabilidad, por ejemplo, ingresos totales previstos, mientras estos ingresos están sujetos a restricciones, como lo puede ser un presupuesto limitado.

La información numérica presentada en la tabla 1.1, se obtuvo mediante la programación de la solución de la ecuación diferencial ordinaria a manera de fórmula en una planilla electrónica, la cual es un tipo de documento, que permite manipular datos numéricos y alfanuméricos, los datos y los parámetros fueron introducidos y modificados manualmente en cada una de las iteraciones.

7. PRINCIPALES APORTACIONES DE ESTE TRABAJO

El aporte principal de este trabajo fue la selección de un modelo matemático que se puede aplicar para llevar a cabo simulaciones del crecimiento o decrecimiento de poblaciones de células de carcinoma de cérvix (específicamente las líneas celulares CALO e INBL).

Obteniéndose como resultado, la elección de un modelo exponenciales de crecimiento continuo sencillo, que a su vez es capaz de emular limitaciones que se tienen en condiciones tanto *in vivo* como *in vitro*; además de la posibilidad de ser programado por medio de un algoritmo de poca complejidad, lo cual siempre representa una ventaja en función del tiempo que se requiere para su implementación y las exigencias de *hardware* y *software* para transformarlo en una herramienta funcional y operativa.

Otra aportación es el proponer el uso de un algoritmo de tipo genético para implementar el modelo de crecimiento exponencial, ya que se obtiene como ganancia extra, la añadidura de un cierto dinamismo para los experimentos *in silico*, lo cual representa un gran avance en los estudios *in vitro* ya que se traduce en un ahorro de materiales y reactivos, así como de tiempo y esfuerzo, estas ganancias se tienen también para las pruebas *in vivo* con la ventaja adicional de que se puede disminuir el número de organismos vivos que se usan para las fases experimentales.

Lo arriba discutido pone de manifiesto la relevancia de este trabajo en el cual se ha logrado conjuntar, a través de la biomatemática, los resultados de investigación básica con herramientas matemáticas e informáticas, que nos permite optimizar los recurso biológicos, humanos y económicos para el establecimiento de nuevas alternativas terapéuticas para enfermedades, como el cáncer, que en la actualidad tienen un impacto muy importante en la población económicamente activa. Además, de ser pioneros en México en la implementación de este modelo matemático como un recurso de investigación básica.

8. CONCLUSIONES

- Se eligió un modelo de crecimiento exponencial continuo para representar el crecimiento de una población de células de carcinoma de cérvix (líneas celulares CALO e INBL).
- 2. Se seleccionó un algoritmo no tan complejo que imita algunas condiciones *in vivo* e *in vitro*.
- 3. Se propuso un algoritmo genético que puede hacer proyecciones de distintos escenarios de crecimiento o decrecimiento *in vitro* e *in vivo*.

9. LITERATURA CITADA

Al-Zhour, Z., Aqel, A. A., & Ibrahim, A. (2008). Mathematical Properties of DNA Structure in 3-Dimensional Space. Int. J. Open Problems Compt. Math, 1(3).

Aréchiga, H. (1996). Los fenómenos fundamentales de la vida. Siglo XXI.

Antonin, W., & Neumann, H. (2016). Chromosome condensation and decondensation during mitosis. Current opinion in cell biology, 40, 15-22.

Bagai, S., Rubio, E., Cheng, J. F., Sweet, R., Thomas, R., Fuchs, E., ... & Bassuk, J. A. (2002). Fibroblast growth factor-10 is a mitogen for urothelial cells. Journal of Biological Chemistry, 277(26), 23828-23837.

Bagnall, A. J., Rayward-Smith, V. J., & Whittley, I. M. (2001). The next release problem. Information and software technology, 43(14), 883-890.

Baldomero V., Severo A. M., Fernández J. A. 2003. Modelación matemática de la producción de glucosa oxidasa. (Un modelo diferencial de un cultivo microbiano del tipo batch). Revista investigación operacional. Vol. 24, No. 2. Recuperado el 6/02/16 de https://rev-inv-ope.univ-paris1.fr/files/24203/IO-24203-1.pdf

Banzhaf, W., Nordin, P., Keller, R. E., & Francone, F. D. (1998). Genetic programming: an introduction (Vol. 1). San Francisco: Morgan Kaufmann.

Barnum, K. J., & O'Connell, M. J. (2014). Cell cycle regulation by checkpoints. In Cell Cycle Control (pp. 29-40). Humana Press, New York, NY.

Baudat, F., Imai, Y., & De Massy, B. (2013). Meiotic recombination in mammals: localization and regulation. Nature Reviews Genetics, 14(11), 794.

Bies, R. R., Muldoon, M. F., Pollock, B. G., Manuck, S., Smith,

G., & Sale, M. E. (2006). A genetic algorithm-based, hybrid machine learning approach to model selection. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 33(2), 195-221.

Boianelli, A., Nguyen, V. K., Ebensen, T., Schulze, K., Wilk, E., Sharma, N., & Meyer-Hermann, M. (2015). Modeling influenza virus infection: a roadmap for influenza research. Viruses, 7(10), 5274-5304. Casey E. A. 1934. The experimental alteration of malignancy with an homologous mammalian tumor. Am. J. Cancer. No. 21. p 760–775.

Carrillo M. de la E. N. (2010). Modelación de la actividad neuroeléctrica. Tesis. Facultad de ciencias. Universidad Nacional de México. México. Recuperado el 6/02/16 de http://www.dynamics.unam.edu/DinamicaNoLineal/Tesis/tesisNatalia.pdf

Cifuentes, M. V. (2015). Informe de personal de apoyo: Cifuentes, María Virginia (2014-2015).

Civelekoglu-Scholey, G., & Cimini, D. (2014). Modelling chromosome dynamics in mitosis: a historical perspective on models of metaphase and anaphase in eukaryotic cells. Interface Focus, 4(3), 20130073.

Cortes, F., & Ventura, S. Modelado de reproducción e invasión de neoplasias malignas usando autómatas celulares.

Costa, D. C. (2002). Introducción al diseño de bases de datos. UOC, la universidad virtual.

Cromer, A. H. (1996). Física para las ciencias de la vida. Reverté.

Domínguez Calle, E. A. (2010). Modelación matemática: una introducción al método.

Doumic-Jauffret, M., Kim, P. S., & Perthame, B. (2010). Stability analysis of a simplified yet complete model for chronic myelogenous leukemia. Bulletin of mathematical biology, 72(7), 1732-1759. Dreyer, T. P. 1993. Modelling with Ordinary Differential Equations, CRC Press, United States. 304 pp.

Düchting, W., Lehrig, R., Rademacher, G., & Ulmer, W. (1989). Computer simulation of clinical irradiation schemes applied to in vitro tumor spheroids. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft...[et al], 165(12), 873-878.

Enderling, H., & AJ Chaplain, M. (2014). Mathematical modeling of tumor growth and treatment. Current pharmaceutical design, 20(30), 4934-4940.

Fernández R. 2010. Es lo mismo la Biología Computacional y la Bioinformática? Recuperado el 02/01/16 de https://rubenyciencia.wordpress.com/tag/diferencias-entre-bioinformatica-y-biologia-computacional/

French, K., Randall, D., & Burggren, W. (1998). Eckert. Fisiología animal: Mecanismos y Adaptaciones.

Gage, F. H., & Temple, S. (2013). Neural stem cells: generating and regenerating the brain. Neuron, 80(3), 588-601.

Gámez C. M. 1999. Modelo depredador-presa. Aplicaciones al control biológico. Facultad de ciencias experimentales Departamento de Estadística y Matemática aplicada. Universidad de Almería. España. 141 pp. (Tesis doctoral). Recuperado el 6/02/16 de http://www.ual.es/~mgamez/articulos/TesisMGC.pdf

Gatenby, R. A., & Gawlinski, E. T. (1996). A reaction-diffusion model of cancer invasion. Cancer research, 56(24), 5745-5753.

Gelbart, W. M., Griffiths, A. J., Lewontin, R. C., Miller, J. H., & Suzuki, D. T. (1995). Introducción al análisis genético. McGraw-Hill Interamericana,.

Gopinathan, L., Ratnacaram, C. K., & Kaldis, P. (2011). Established and novel Cdk/cyclin complexes regulating the cell cycle and development. In Cell Cycle in Development (pp. 365-389). Springer, Berlin, Heidelberg.

Hanski, I. (1997). Metapopulation dynamics: from concepts and observations to predictive models. In Metapopulation biology(pp. 69-91). Hanski I. 1999. Metapopulation Ecology. Oxford University Press, New York.

Hardy, K., Spanos, S., Becker, D., Iannelli, P., Winston, R. M. L., & Stark, J. (2001). From cell death to embryo arrest: mathematical models of human preimplantation embryo development. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(4), 1655-1660.

Hoppensteadt F. 1995. Getting Started in Mathematical Biology. Notices of the AMS. Recuperado el 08/01/16 de http://www.ams.org/notices/199509/hoppensteadt.pdf

Huang J. 2009. Deterministic Models. University of Notre Dame. Recuperado el 30/01/16 de https://www3.nd.edu/~jnl/ee80653/tutorials/jing.pdf

Instituto Nacional de las Mujeres. 2015. El Cáncer de cuello uterino. Recuperado el 12/01/16 de http://www.gob.mx/inmujeres/prensa/semana-de-sensibilizacion-en-cancer-de-cuello-uterino-2015-el-cancer-de-cuello-uterino-mascercadeloqueparece

Kareiva, P. (1990). Population dynamics in spatially complex environments: theory and data. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, 330(1257), 175-190.

Kousholt, A. N., Menzel, T., & Sørensen, C. S. (2012). Pathways for genome integrity in G2 phase of the cell cycle. Biomolecules, 2(4), 579-607.

Laird, A. K. (1965). Dynamics of tumour growth: comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell. British Journal of Cancer, 19(2), 278.

Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J., Goeddel, D. V., & Ferrara, N. (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science, 246(4935), 1306-1309.

Levin, S. A. (1992). The problem of pattern and scale in ecology: the Robert H. MacArthur award lecture. Ecology, 73(6), 1943-1967.

Levins, R. (1969). Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. American Entomologist, 15(3), 237-240.

Lui, J. C., & Baron, J. (2011). Mechanisms limiting body growth in mammals. Endocrine reviews, 32(3), 422-440.

Market P.A. 2002. Metapopulations. In: The Earth system: biological and ecological dimensions of global environmental change., Ltd, Chichester. Vol. 2. p 411-420.

Martínez-Lomeli, L. D. J., & Padilla-Longoria, P. (2011). La morfogénesis como resultado de la transmisión e integración de información biológica. Revista mexicana de física, 57(6), 499-509.

Maton, A., Lahart, D., Hopkins, J., Warner, M. Q., Johnson, S., & Wright, J. D. (1997). Cells: Building blocks of life. Pearson Prentice Hall.

Massagué, J. (2004). G1 cell-cycle control and cancer. Nature, 432(7015), 298.

Menchón S. A. 2007. Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cáncer y de algunas terapias antitumorales. Facultad de matemática, astronomía y física. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. (Tesis doctoral). Recuperado de http://www.famaf.unc.edu.ar/gtmc_bio/Peipers/Menchón07-Tesis.pdf

Miller, A. L. (2011). The contractile ring. Current Biology, 21(24), R976-R978.

Mollova, M., Bersell, K., Walsh, S., Savla, J., Das, L. T., Park, S. Y., ... & Kühn, B. (2013). Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(4), 1446-1451.

Molofsky, J., & Bever, J. D. (2004). A new kind of ecology?. AIBS Bulletin, 54(5), 440-446.

Murguía M. 2007 Bases de Datos Biológicas Una referencia para la creación de bases de datos del Macroproyecto , Unidad de Biotecnología y Prototipos (UBIPRO) FES Iztacala, UNAM recuperado el 30/01/16 de http://campus.iztacala.unam.mx/mmrg/sig/archivos/BD 003 Access NOTAS.pdf

Nakayama, K. I., & Nakayama, K. (2006). Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer. Nature Reviews Cancer, 6(5), 369.

O'Connor, C. (2008). Cell division: Stages of mitosis. Nature education, 1(1), 188.

Ohkura, H. (2015). Meiosis: an overview of key differences from mitosis. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 7(5), a015859.

Pardee, A. B. (1989). G1 events and regulation of cell proliferation. Science, 246(4930), 603-608.

Pérez F. A., D'Alessandro M. A. J., Azuaje J. del C. 2008. Modelo biomecánico de la generación de fuerza muscular en condiciones isométrica y tetánica. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Recuperado el 6/02/16 de http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55927107

Rashevsky, N. (1945). Mathematical biophysics of abstraction and logical thinking. The bulletin of mathematical biophysics, 7(3), 133-148.

Rincón L. 2012. Introducción a los procesos estocásticos. Departamento de Matemáticas Facultad de Ciencias, UNAM México, 328 pp.

Rohrbach, T. (2004). Metapopulations and patch dynamics: Animal dispersal in heterogeneous landscapes. Taken from: http://crssa. rutgers. edu/courses/lse/Web Patch/final/Tanya/Rohrbach Final. htm.

Samarskii, A. A., & Mikhailov, A. P. (2002). Principles of Mathematical Modeling: Ideas. Methods, Examples.

Sanfilippo B. J., Ramírez C. D., Larios M. H., Moreno H. M. I. 2007. Cáncer Cérvico Uterino. Seminario el ejercicio actual de la medicina. Recuperado el 12/01/16 de http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2007/sep_01_ponencia.html

Scalerandi, M., Romano, A., Pescarmona, G. P., Delsanto, P. P., & Condat, C. A. (1999). Nutrient competition as a determinant for cancer growth. Physical Review E, 59(2), 2206.

Schnell, S., Grima, R., & Maini, P. K. (2007). Multiscale modeling in biology: New insights into cancer illustrate how mathematical tools are enhancing the understanding of life from the smallest scale to the grandest. American Scientist, 95(2), 134-142.

Silva, R. D. C. P. D., Moura, K. K. V. D. O., Júnior, R., Laurentino, C., & Guillo, L. A. (2016). Estrogen signaling in the proliferative endometrium: implications in endometriosis. Revista da Associação Médica Brasileira, 62(1), 72-77.

Sociedad Mexicana de Oncología SMEO. 2014. Cáncer cervicouterino, aún el reto por vencer. Recuperado el 02/01/16 de http://www.smeo.org.mx/gaceta/2014/GAMOSuplemento4 2014.pdf

Soeda, A., Inagaki, A., Oka, N., Ikegame, Y., Aoki, H., Yoshimura, S. I., ... & Iwama, T. (2008). Epidermal growth factor plays a crucial role in mitogenic regulation of human brain tumor stem cells. Journal of Biological Chemistry, 283(16), 10958-10966.

Spivak, J. L., Pham, T., Isaacs, M., & Hankins, W. D. (1991). Erythropoietin is both a mitogen and a survival factor. Blood, 77(6), 1228-1233.

Suijkerbuijk, S. J., & Kops, G. J. (2008). Preventing aneuploidy: the contribution of mitotic checkpoint proteins. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 1786(1), 24-31.

Takeda, D. Y., & Dutta, A. (2005). DNA replication and progression through S phase. Oncogene, 24(17), 2827.

Tirado G. L. L. 2007. Epidemiología de cáncer. Secretaria de Salud. Instituto Nacional de Cancerología Recuperado el 12/01/16 de http://salud.edomex.gob.mx/salud/elementos/pdf/ponencia2.pdf

Trinidad B. A. 2014. Modelos de crecimiento en biología, su significado biológico y selección del modelo por su ajuste. Universidad Autónoma Metropolitana. 114 pp. (Tesis de Maestría). Recuperado de http://mat.izt.uam.mx/mcmai/documentos/tesis/Gen.11-O/Adalberto Trinidad.pdf

van Leuken, R., Clijsters, L., & Wolthuis, R. (2008). To cell cycle, swing the APC/C. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 1786(1), 49-59.

Velten, K. (2009). Mathematical modeling and simulation: introduction for scientists and engineers. John Wiley & Sons.

Wodarz, D., & Natalia, K. (2005). Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling. World Scientific.Wolfram S. 1983. Statistical Mechanics of Cellular Automata. Rev. Mod. Phys. No. 55. p 601-644.

Willey, J., Sherwood, L. M., & Woolverton, C. J. (2009). Microbiología de Prescott, Harley y Klein. Madrid: McGraw Hill Interamericana de España, SAU. http://sisbib. unmsm. edu. pe/bvrevistas/situa/1998_n11/pportadores. htm, 4, 2-16.

Yang, X., & Xu, T. (2011). Molecular mechanism of size control in development and human diseases. Cell research, 21(5), 715.

Yao, G. (2014). Modelling mammalian cellular quiescence. Interface Focus, 4(3), 20130074.

Zapata Peña, J., & Ortiz, A. C. (2016). Uso de modelos matemáticos para la descripción del crecimiento de tumores cancerosos.

Zárate M. V. E. 2009. Convergencia en el crecimiento de los estados de México a partir del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN). Tesis de licenciatura. Universidad de las Américas Puebla. Recuperado de http://catarina.udlap.mx/u dl a/tales/documentos/lec/zarate m ve/indice.html

Zabala, B. J. A. R. Simulación de Crecimiento Tumoral y su Análisis por Escalamiento.

Referencias

Información y estadísticas sobre el cáncer de cérvix

Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 – 2018

Recuperado el (12/04/18) de https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica

Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva

Recuperado el (12/04/18) de https://www.gob.mx/salud%7Ccnegsr/acciones-y-programas/semana-de-sensibilizacion-del-cancer-de-cuello-uterino-2017

Cáncer de cérvix

Recuperado el (28/11/15) de http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2007/sep 01 ponencia.html

Definición de modelo matemático

Recuperado el (21/11/15) de http://lya.fciencias.unam.mx/jele/AnaNuml.Pgd2014.2/Lecturas/MundoCC/MathModels.p df

Recuperado el (21/11/15) de

http://www.sites.upiicsa.ipn.mx/polilibros/z_basura/Polilibros/Probabilidad/doc/Unidad% 201/1.1.2.HTM

Recuperado el (21/11/15) de http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/Modelos matematicos.pdf

Recuperado el (21/11/15) de http://www.mat.uson.mx/~jldiaz/Documents/Funcion/modelos-fasciculo17.pdf

Recuperado el (21/11/15) de http://www.ingenieria.unam.mx/~jkuri/Apunt Planeacion internet/TEMAIII.3.pdf

Recuperado el (21/11/15) de http://personales.upv.es/jpgarcia/LinkedDocuments/modeladomatematico.pdf

La biología matemática. Recuperado el (12/12/15) de http://lya.fciencias.unam.mx/biomat/pedro/raymundo.pdf

Las matemáticas de la estructura del ADN, mecánica y dinámica. Recuperado el (19/12/15) de http://www.math.pitt.edu/~swigon/Papers/S_IMA.pdf

Modelo presa depredador

Recuperado el (19/12/15) de http://serdis.dis.ulpgc.es/~ii-bio/PredPrey/PredadorPresa07-08.pdf

Recuperado el (22/12/15) de http://fobos.inf.um.es/palazon/ecologia/dinpobV.pdf

Recuperado el (23/12/15) de https://mat.caminos.upm.es/wiki/Modelo_Depredador-

Presa_de_Lotka-Volterra_%28grupo_16%29

Recuperado el (23/12/15) de http://www.ual.es/~mgamez/articulos/TesisMGC.pdf

Modelo epidemiologia

Recuperado el (05/01/16) de http://www.searums.org/downloads/envsoft08.pdf

Modelo de ecuaciones diferenciales parciales

Recuperado el (20/08/16) de http://cancerres.aacrjournals.org/content/56/24/5745.full-text.pdf