

ESTUDIO TEÓRICO DE LA ACCIÓN DE RADIACIONES IONIZANTES EN LA DINÁMICA POBLACIONAL DE CÉLULAS CANCEROSAS

THEORETICAL STUDY OF THE ACTION OF IONIZING RADIATIONS ON THE CANCER CELLS POPULATION DYNAMICS

GONZALO MARCELO RAMÍREZ-ÁVILA*

Instituto de Investigaciones Físicas, Universidad Mayor de San Andrés
c. 27 Cota-Cota, Campus Universitario, Casilla de Correos 8635
La Paz - Bolivia

(Recibido 29 de noviembre de 2017; aceptado 20 de diciembre de 2017)

RESUMEN

Se postulan modelos poblacionales basados en un sistema de Lotka-Volterra que incluye células cancerosas, normales y las ligadas al sistema inmunológico. En el primer modelo no se considera la radiación; en el segundo modelo se introduce un término de radiación ionizante actuando solamente sobre las células cancerosas; en tanto que en el tercero, la radiación actúa también sobre las células normales. Se realizó el análisis de estabilidad lineal de los sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales ligados a cada modelo, así como una exploración de valores de los parámetros considerando como indicador al máximo exponente de Lyapunov. Se encontró que la radiación tiene un efecto sobre las poblaciones celulares mostrando cambios de regímenes dinámicos, lo que indica que se puede modular el valor de los parámetros, en particular los ligados a la radiación con el fin de disminuir la población de las células cancerosas, aspecto que optimizaría los tratamientos de radioterapia.

Código(s) PACS: 89.75.k — 87.23.Cc — 87.19.xj

Descriptor: Sistemas complejos — Dinámica de poblaciones — Cancer

ABSTRACT

Lotka-Volterra-based population models were proposed for cancerous, normal and effector cells; the latter related to the immunological system. The first model is the basis of the dynamics of cell populations (cancerous, normal and immune effectors) and their interactions. The second model only considers the radiation action on the malignant cells, while, the third one also takes into account the effect on the healthy cells. A linear stability analysis of the systems of nonlinear differential equations related to each model was performed, as well as, an exploration of the parameter values considering as an indicator the largest Lyapunov exponent. We found that the radiation affects the cellular populations which exhibit changes in their dynamical regimes. The latter indicates that the value of the parameters can be modulated, in particular, those linked to the radiation to diminish the population of the cancerous cells. This is an important result that has the potential to optimize radiotherapy treatments.

Subject headings: Complex system — Population dynamics — Cancer

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las patologías más comunes y letales que se dan en los seres humanos y constituye un problema sanitario de importancia. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2017), en 2012 se registraron 1.4×10^7 nuevos casos, teniéndose en 2015, 8.8×10^6 decesos ligados a esta enfermedad; lo que significa que alrededor del 17% de las muertes humanas son debidas al cáncer. Entre los tratamientos que se utilizan para combatir al cáncer, se tienen los basados en aspectos netamente médicos (cirugía), físicos (radioterapia), químicos (quimio-

terapia), biológicos (inmunoterapia, terapias génica dirigida, oncolítica y hormonal) y combinaciones de los anteriormente mencionados.

El problema del cáncer adquirió singular importancia en las últimas décadas debido al impacto que causa en la sociedad y a los esfuerzos que se dedican para combatirlo. Una de las formas de entender los procesos subyacentes al desarrollo de tumores es mediante experimentos y modelos que puedan explicar los resultados experimentales y además puedan hacer predicciones de diversas situaciones que no son fácilmente accesibles a las mediciones. Es así que diferentes grupos científicos comenzaron a formular modelos tanto del crecimiento de tumores

*<http://www.fiumsa.edu.bo/docentes/mramirez/>

tales como los propuestos por Norton (1988), como de la dinámica poblacional de células cancerosas y de su interacción con otros tipos de células y/o diferentes agentes externos que actúan sobre los tumores.

Varios modelos han sido postulados para estudiar diferentes situaciones ligadas a tumores (enfoque macroscópico) y células cancerosas (visión microscópica). Así, un modelo paradigmático utilizado en dinámica poblacional de células cancerosas es el debido a Kuznetsov et al. (1994) que considera tumores inmunogénicos y el cálculo de bifurcaciones locales y globales con valores realistas de los parámetros; en la misma línea, otro modelo importante es el propuesto por Kirschner & Panetta (1998), donde se propone un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs) cada una de las cuales está relacionada con la población de células de tipo inmune, tumoral y la concentración de interleucina-2 citoquina (IL-2), compuesto que activa al sistema inmune a combatir los tumores. Con similares características, se puede mencionar los modelos basados en inmunoterapia celular adaptiva (ACI por su sigla en inglés), en especial, el propuesto por Nani & Freedman (2000), el cual es una extensión de los anteriores, teniendo como principales variables a las concentraciones de células normales y cancerosas en el espacio fisiológico, así como las concentraciones de linfoquina (por ejemplo, la IL-2) y de linfocitos anticancerígenos (como las células asesinas activadas por linfocina) en la vecindad de células normales y cancerosas. El efecto de retardos de tiempo en la competición entre el sistema inmunitario y el tumor es considerado por Gałach (2003). Aspectos geométricos de los tumores son valorados en el modelo propuesto por Frascoli et al. (2014) con el fin de precisar las interacciones entre los diferentes grupos de células. Un enfoque de población estructurada es planteado por Delitala et al. (2015) donde la competición entre las células inmunes y cancerosas se manifiesta claramente en la inmunoterapia.

En lo que concierne a los modelos para tratamientos de quimioterapia, se tiene como ejemplo el formulado por Pinho et al. (2002), en el cual, se considera la interacción entre células cancerosas y normales en dos sitios específicos con metástasis entre los sitios primarios y secundarios con retardo de tiempo. Otros modelos que involucran quimioterapia fueron planteados por Ershov & Kotin (2005) y por López et al. (2014). En cuanto a modelos que implican el uso de radioterapia, se puede mencionar el propuesto por Belostotski & Freedman (2005) en el cual se describe la competición de células sanas y cancerosas por medio de ecuaciones de Lotka-Volterra y la acción de las radiaciones se considera que está sujeta a cuatro posibles modos de control en su administración: constante, lineal, de retroalimentación y periódico; el anterior modelo es completado por Freedman & Belostotski (2009) que considera que la radiación actúa también sobre las células sanas; de la misma manera, otros modelos tienen en cuenta este último aspecto tales como los propuestos por Jiménez & Hernandez (2011), además de Liu & Yang (2014), donde

desde el punto de vista matemático, están basados en sistemas de dos ODEs no lineales; en tanto que Isea & Lonngren (2015) plantean un modelo consistente en un sistema de tres ODEs no lineales. Un otro enfoque de modelo multiescala para cáncer fue formulado por Ribba et al. (2006) con el fin de mejorar las radioterapias. Radiación periódica ha sido considerada por Liu et al. (2011) en un modelo que entre sus soluciones conduce a la extinción de células. Es menester indicar que para los tratamientos de radioterapia es esencial considerar las leyes de crecimiento tumoral tales como la de Gompertz y la denominada “universal” como es explicado por Castorina et al. (2007).

Modelos que implican combinaciones de tratamientos también fueron desarrollados; así, de Pillis & Radunskaya (2003) consideran la respuesta inmunitaria y la quimioterapia para el control de crecimiento de tumores y de Pillis et al. (2006) dan una interpretación biológica de este tipo de modelos. Con base en el modelo planteado por de Pillis & Radunskaya (2003) diferentes análisis desde un punto de vista físico-matemático han sido desarrollados con el fin de describir la evolución de poblaciones de células cancerosas logrando aportes notables a la ciencia no lineal aplicada a aspectos médicos. Entre estos análisis conducentes a típicos comportamientos no lineales, se pueden mencionar los trabajos realizados por Itik & Banks (2010), donde se encuentran comportamientos caóticos; y por Letellier et al. (2013) quienes por medio de análisis de bifurcación y topológico, encuentran nuevas tendencias en la comprensión del crecimiento de ciertos tumores e incluso en la forma del tratamiento aplicado a los mismos. Otros refinamientos de análisis de un modelo basado en el de Itik & Banks (2010) fueron expuestos por Galindo et al. (2015), una de cuyas conclusiones más importantes es la de proponer que la dinámica caótica puede estar en relación con un mecanismo de tratamiento conducente a una posible cura de cáncer a través de la eliminación de células tumorales para ciertos intervalos de valores de los parámetros. Un análisis exhaustivo del espacio de parámetros del modelo de cáncer de de Pillis & Radunskaya (2003) fue realizado por Gallas et al. (2014) donde se determinan regiones caóticas e isoperiódicas que podrían ser de suma utilidad en la planificación de tratamientos. El modelado de interacciones entre células cancerosas, inmunes y virus bajo una terapia oncolítica ha sido desarrollado por Eftimie et al. (2016), en el que encuentran una dinámica asintótica compleja caracterizada por bifurcaciones y caos. Un modelo anti-tumor que combina inmunoterapia y quimioterapia fue propuesto por Zhong et al. (2006) en el que se consideran fluctuaciones en la tasa de crecimiento del tumor, una forma inmune y una modulabilidad estacional débil debida a la quimioterapia; cuyo resultado principal es la inducción de resonancia estocástica por un ruido multiplicativo puro en el sistema anti-tumor. Para terminar con ejemplos de modelos combinando

dos tipos de tratamiento, se puede resaltar aquel que combina quimio y radioterapia planteado por Ghaffari et al. (2016) donde después de un exhaustivo análisis de los sistemas de ODEs concluyen en que un tratamiento adecuado cambia la dinámica del cáncer y no solamente reduce las poblaciones de células cancerosas.

Una amplia revisión de diferentes modelos concernientes a cáncer y su tratamiento puede encontrarse en el libro editado por Preziosi (2003) y también en los artículos de revisión de Araujo & McElwain (2004) y Bellomo et al. (2008). El libro editado por Tan & Hanin (2008) contiene vasta información acerca de modelos de cáncer y sus aplicaciones.

El artículo está estructurado de la siguiente manera: En la Sec. 2, se plantea un modelo describiendo la dinámica poblacional de células malignas, normales y efectoras, del cual se tienen dos variantes, una de las cuales tiene en cuenta la acción de la radiación solo en las células cancerosas, en tanto que la otra considera además que las células normales sufren también esta influencia. El análisis de estabilidad lineal para cada uno de los modelos es expuesto en la Sec. 3. Las implicaciones de los resultados se discuten en la Sec. 4 y finalmente en la Sec. 5 se dan las conclusiones y perspectivas de esta investigación.

2. MODELOS

Los modelos a ser considerados se basan en la evolución de las poblaciones de células cancerosas o malignas $M(t)$, normales o sanas $N(t)$ y a las denominadas efectoras inmunes $E(t)$. La base del modelo considera una competición de tipo Lotka-Volterra entre las células cancerosas y normales, además de una competición inhibitoria entre las malignas y efectoras; además, teniendo en cuenta que las efectoras inmunes no se ven afectadas por las sanas. Con el fin de facilitar la comprensión del modelo, se asume que para la situación en la cual no interviene la radiación se tiene el modelo normalizado propuesto por Itik & Banks (2010) que para el caso de la notación adoptada en este trabajo es:

$$\frac{dM}{dt} = M(1 - M) - \sigma_{MN}MN - \sigma_{ME}ME \quad (1)$$

$$\frac{dN}{dt} = \nu N(1 - N) - \sigma_{NM}MN \quad (2)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\varepsilon ME}{M + k_E} - \sigma_{EM}ME - d_E E. \quad (3)$$

Para obtener el sistema de ODEs anterior, se hizo un rescalamiento de las variables que representan el número de células de cada tipo en términos de sus capacidades de persistencia k_i , en la forma:

$$M = \frac{\tilde{M}}{k_M}, \quad N = \frac{\tilde{N}}{k_N}, \quad E = \frac{\tilde{E}}{k_E}; \quad (4)$$

similarmente, el tiempo se rescala como $t = \tilde{\mu}\tilde{t}$, siendo $\tilde{\mu}$, la tasa de crecimiento de las células malignas \tilde{M} , del mismo modo, $\tilde{\nu}$ y $\tilde{\varepsilon}$ son las correspon-

dientes a las células normales \tilde{N} y \tilde{E} y donde los coeficientes se consideran constantes. El rescalamiento de las tasas de crecimiento de cada uno de los tipos de células viene dado por:

$$\nu = \frac{\tilde{\nu}}{\tilde{\mu}}, \quad \varepsilon = \frac{\tilde{\varepsilon}}{\tilde{\mu}}. \quad (5)$$

Los coeficientes σ_{XY} representan las tasas de inactivación de las células X debidas a las Y y también son rescaladas como:

$$\sigma_{MN} = \frac{\tilde{\sigma}_{MN}k_N}{\tilde{\mu}}, \quad \sigma_{ME} = \frac{\tilde{\sigma}_{ME}k_E}{\tilde{\mu}}, \quad (6)$$

$$\sigma_{NM} = \frac{\tilde{\sigma}_{NM}k_M}{\tilde{\nu}}, \quad \sigma_{EM} = \frac{\tilde{\sigma}_{EM}k_M}{\tilde{\varepsilon}}. \quad (7)$$

En tanto que los coeficientes restantes tienen como rescalamiento:

$$k_E = \frac{\tilde{k}_E}{k_M}, \quad d_E = \frac{\tilde{d}_E}{\tilde{\mu}}. \quad (8)$$

En las anteriores Ecs. (4)–(8), las variables con tilde no son rescaladas. El significado del modelo es el siguiente:

- La Ec. (1) indica que las células cancerosas crecen logísticamente, siendo inhibidas tanto por las células sanas y efectoras a través de σ_{MN} y σ_{ME} respectivamente.
- La población de células normales también crece según una distribución logística con una tasa de crecimiento ν y donde la población es inhibida por las células cancerosas mediante el factor σ_{NM} como lo muestra la Ec. (2).
- En la Ec. (3), se tiene que el primer término representa la activación que producen las células malignas en el sistema inmune y por consiguiente en las células efectoras caracterizadas por una tasa de crecimiento ε , ligada con el reconocimiento inmune y una capacidad de persistencia k_E . Aunque las células cancerosas estimulan a las efectoras, también las inhiben mediante el factor σ_{EM} y finalmente, las células efectoras tienen una tasa de mortalidad dada por d_E . Este tipo de modelo fue ampliamente estudiado como se indicó en la Sec. 1.

Si ahora, se tiene en cuenta el efecto de radiaciones de dos maneras: (i) solo sobre las células cancerosas y (ii) tanto sobre las células cancerosas como sobre las sanas, el modelo para cada caso debe completarse considerando la respectiva situación.

2.1. Radiación actuando solamente sobre las células cancerosas

Primeramente, se considerará un modelo similar al descrito por medio de las Ecs. (1)–(3) pero incluyendo un término en la dinámica de las células malignas que está en relación con los efectos de la radiación sobre estas y denotado por r que tiene como

resultado el de reducir la población de estas células. Por lo tanto, la Ec. (1) para este caso toma la forma

$$\frac{dM}{dt} = M(1 - M) - \sigma_{MN}MN - \sigma_{ME}ME - rM, \quad (9)$$

completándose el modelo para este caso con las Ecs. (2) y (3). Aunque en los inicios de la radioterapia, se consideraba que las células cancerosas eran más radiosensibles que las normales como lo señalan Bergonié & Tribondeau (1906), lo que se constituía en una excelente justificación para la utilización -en ese entonces- de Rx para tratamientos de radioterapia, tres décadas después, Wintz (1938) cuestionó dicha aseveración, quien además profundizó en detalles para un buen tratamiento y señaló errores típicos en los mismos.

2.2. Radiación actuando sobre las células cancerosas y normales

Aunque en el modelo descrito en la Sec. 2.1 se consideró la hipótesis que las células cancerosas presentan mayor radiosensibilidad que las normales y que por ende la radioterapia constituía una excelente alternativa. Actualmente, se sabe pertinentemente que la radiación provoca también daños colaterales, entre ellos el que pueden experimentar las células normales adyacentes a las cancerosas. Por lo anterior, un modelo más completo vinculado al efecto de la radiación debe incluir también un término que dé cuenta del mismo en las células normales. Así, en la Ec. (2), se introduce el término relacionado con la radiación r , acompañado de un factor p que distingue el efecto sobre las células malignas y normales. Por lo tanto, para el modelo de acción de la radiación sobre células normales, se modifica la Ec. (2) por

$$\frac{dN}{dt} = \nu N(1 - N) - \sigma_{NM}MN - prN. \quad (10)$$

Es decir, el modelo completo para este caso estará constituido por el conjunto de Ecs. (9), (10) y (3).

3. ANÁLISIS DE ESTABILIDAD LINEAL

Considerando los modelos presentados en la Sec. 2 se realizó el análisis de estabilidad lineal para los mismos siguiendo la teoría expuesta en Nicolis (1995) y una metodología similar a la seguida por Ramírez-Ávila & Cabrera Lafuente (2001). Es decir, se comienza por denotar el sistema de ODEs por

$$\frac{d\underline{X}}{dt} = \underline{F}(\underline{X}, \lambda), \quad (11)$$

siendo \underline{X} el vector que contiene a las variables dinámicas, en este caso: M , N y E ; en tanto que λ representa a los parámetros de control. Para comenzar con el análisis de estabilidad lineal, se considera la existencia de un estado de referencia dado por \underline{X}_r , que será el punto fijo, de manera que para la determinación de las características de estabilidad del sistema, se procede a aplicar una perturbación \underline{x} , por lo que el estado del sistema en un instante de tiempo t estará dado por:

$$\underline{X}(t) = \underline{X}_r + \underline{x}(t). \quad (12)$$

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DEL ANÁLISIS NO LINEAL PARA EL MODELO SIN RADIACIÓN

Punto fijo	Autovalores	Estabilidad
$\underline{X}_r^{(1)} = (0, 0, 0)$	$\{1, \nu, -d_E\}$	inestable
$\underline{X}_r^{(2)} = (0, 1, 0)$	$\{-\nu, -d_E, 1 - \sigma_{MN}\}$	Ver Fig. 1(a)
$\underline{X}_r^{(3)} = (1, 0, 0)$	$\{-1, \frac{\alpha}{\beta}, \nu - \sigma_{NM}\}$	Ver Fig. 1(b)

Derivando con respecto del tiempo la Ec. (12), teniendo en cuenta la Ec. (11) y haciendo un desarrollo en serie de Taylor de \underline{F} alrededor de \underline{X}_r , se encuentra una forma homogénea para la evolución del vector de perturbación dada por:

$$\frac{d\underline{x}}{dt} = \underline{\mathcal{L}}(\lambda) \cdot \underline{x} + \underline{h}(\underline{x}, \lambda), \quad (13)$$

siendo \mathcal{L} la parte lineal o matriz jacobiana de \underline{F} evaluada en \underline{X}_r , en tanto que $\underline{h}(\underline{x}, \lambda)$ es el vector que incluye a las contribuciones no lineales, tales como al diádico $\underline{x}\underline{x}$. La nulidad de la Ec. (11) permite hallar los puntos fijos o singulares que en los casos de las diferentes variantes del modelo son 6, de los cuales los más sencillos se muestran en las Tablas 1 (modelo sin radiación), 2 (radiación actuando solo sobre las células cancerosas) y 3 (cuando la radiación actúa sobre ambos tipos de células: cancerosa y normales) junto a los valores propios de la correspondiente ecuación característica de la matriz linealizada y a la caracterización de la estabilidad del sistema considerando que los parámetros varían en el intervalo $[0, 5]$. Para simplificar la notación de las expresiones, se han definido: $\alpha = \varepsilon - \beta(\sigma_{EM} + d_E)$, $\beta = k_E + 1$ y $\gamma = \frac{pr - \nu}{\nu}$. Con base en las ecuaciones características y sus correspondientes puntos fijos, se determinan las regiones de estabilidad utilizando el método de Routh-Hurwitz, correspondientes a las regiones coloreadas en las Figs. 1, 2 y 3.

La información obtenida del análisis de estabilidad lineal permite saber qué valores de los parámetros son permitidos y adecuados para realizar los experimentos numéricos que permitan obtener las evoluciones de las poblaciones de cada tipo de células. Como se puede notar, las figuras obtenidas en esta sección no representan todas las posibilidades para el estudio completo del sistema. Como se señaló, solamente se consideraron los tres primeros puntos fijos (los más sencillos en cuanto a las expresiones de los mismos así como de los autovalores y ecuaciones características). Los comentarios de cada una de las figuras se dejan para la siguiente sección, donde se utilizarán las mismas para la selección de valores de parámetros a ser utilizados en la integración numérica de los sistemas de ecuaciones diferenciales correspondientes a cada caso: (i) sin acción de la radiación; radiación actuando sobre las células (ii) solamente cancerosas, y (iii) cancerosas y normales.

4. RESULTADOS

Con base en las figuras halladas en la Sec. 3, se escogen valores de los parámetros que garanticen re-

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS DEL ANÁLISIS NO LINEAL PARA EL MODELO CON RADIACIÓN SÓLO PARA LAS CÉLULAS CANCEROSAS.

Punto fijo	Autovalores	Estabilidad
$\underline{X}_r^{(1)} = (0, 0, 0)$	$\{1 - r, \nu, -d_E\}$	inestable
$\underline{X}_r^{(2)} = (0, 1, 0)$	$\{-\nu, -d_E, 1 - r - \sigma_{MN}\}$	Ver Figs. 2(a)–(c)
$\underline{X}_r^{(3)} = (1 - r, 0, 0)$	$\{-(1 - r), \frac{\alpha(1-r)-r[d_E(\beta-r)-\sigma_{EM}(1-r)]}{\beta-r}, \nu - \sigma_{NM}(1 - r)\}$	Ver Figs. 2(d)–(f)

TABLA 3

CARACTERÍSTICAS DEL ANÁLISIS NO LINEAL PARA EL MODELO CON RADIACIÓN TANTO PARA LAS CÉLULAS CANCEROSAS COMO NORMALES.

Punto fijo	Autovalores	Estabilidad
$\underline{X}_r^{(1)} = (0, 0, 0)$	$\{1 - r, -d_E, -\gamma\}$	Ver Figs. 3(a)–(c)
$\underline{X}_r^{(2)} = (0, -\gamma, 0)$	$\{1 - r + \sigma_{MN}\gamma, -d_E, \nu\gamma\}$	Ver Figs. 3(d)–(f)
$\underline{X}_r^{(3)} = (1 - r, 0, 0)$	$\{-(1 - r), \frac{(1-r)[\varepsilon - \sigma_{EM}(\beta-r) + \sigma_{EM}]}{\beta-r} - \sigma_{EM} - d_E, -\nu\gamma - \sigma_{NM}(1 - r)\}$	Ver Figs. 3(g)–(i)

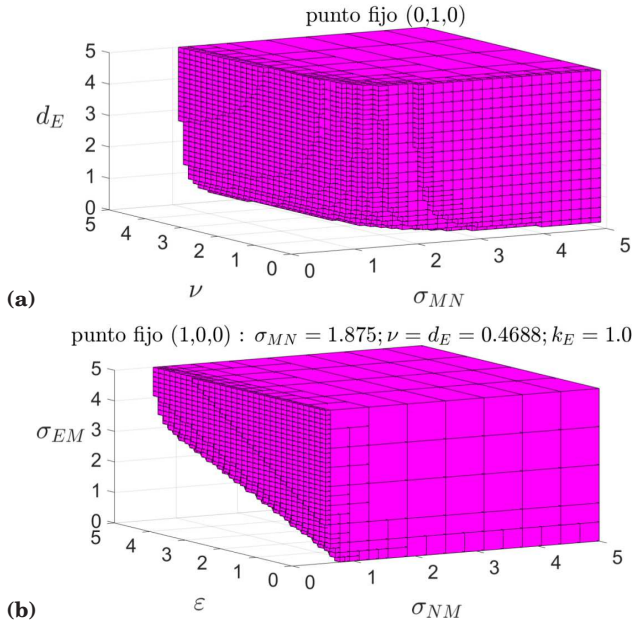


FIG. 1.— Regiones de estabilidad para el modelo sin radiación cuando los puntos fijos **(a)** $\underline{X}_r^{(2)} = (0, 1, 0)$ y **(b)** $\underline{X}_r^{(3)} = (1, 0, 0)$, considerándose fijos los parámetros σ_{MN} , ν , d_E y k_E que toman valores correspondientes a situaciones de estabilidad.

giones de estabilidad y con los mismos se obtiene la evolución de las poblaciones de cada tipo de células.

4.1. Modelo sin radiación

Para el caso del modelo donde no actúa la radiación se tiene de la Tabla 1 que el primer punto fijo: $\underline{X}_r^{(1)} = (0, 0, 0)$ es inestable puesto que se tienen siempre dos autovalores positivos; en tanto que para el segundo punto fijo: $\underline{X}_r^{(2)} = (0, 1, 0)$ se tiene una región de estabilidad que se muestra en la Fig. 1(a). Como ejemplo de los comportamientos que pueden tenerse en las regiones de estabilidad, se muestran las series temporales para dos condiciones iniciales diferentes, una en la cual, la fracción de células cancerosas es más importante que la de las normales (Fig. 4(a)) y la situación opuesta (Fig. 4(b)). Variando el parámetro σ_{MN} se observa que a medida que este

umenta, existe una tendencia a la sobrevivencia de las células normales en detrimento de las cancerosas.

Cuando se considera el punto fijo $\underline{X}_r^{(3)} = (1, 0, 0)$, se pueden encontrar comportamientos oscilatorios regulares (Fig. 5(a)) o caóticos (Fig. 5(b)).

4.2. Modelo con radiación actuando solo sobre células cancerosas

Como se puede ver de la Fig. 2, se tienen múltiples regiones de estabilidad y podrían analizarse cada una de ellas. Sin embargo, aquí se limita el estudio a los efectos del parámetro r en los casos observados en la Fig. 5. Así, el comportamiento periódico reportado en la Fig. 5(a), se transforma a uno caótico (Fig. 6(a)) y a uno estacionario (Fig. 6(b)) donde la población de células normales se impone por efecto de la acción de la radiación a través del parámetro r . La determinación de si se trata de un comportamiento caótico o no, se la hace a través del cálculo del máximo exponente de Lyapunov (λ_{\max}) del sistema con base en el algoritmo desarrollado por Benettin et al. (1976). Los valores de λ_{\max} en función de r se muestran en la Fig. 6(c), donde se verifica el carácter caótico ($\lambda_{\max} > 0$) y estacionario ($\lambda_{\max} < 0$) de las situaciones mostradas en la Fig. 6(a)-(b).

4.3. Modelo con radiación actuando sobre células cancerosas y normales

Para el modelo en el que la radiación actúa tanto sobre células cancerosas como normales, se tienen aún mas regiones de estabilidad como se muestra en la Fig. 3. Solo se analizarán los comportamientos oscilatorios obtenidos en las Figs. 5 y 6 para ver las principales características de la acción del parámetro p que se añade al parámetro de radiación r en la acción sobre las células normales. En la Fig. 7 se ve justamente cómo se modifica la evolución de las poblaciones celulares a medida que se cambia p . En la Fig. 7(a) se calcula λ_{\max} en función de p , notándose que existen intervalos con $\lambda_{\max} > 0$ (comportamiento caótico, mostrado en la Fig. 7(b)); con $\lambda_{\max} \approx 0$ (comportamiento con tendencia a ser periódico, mostrado

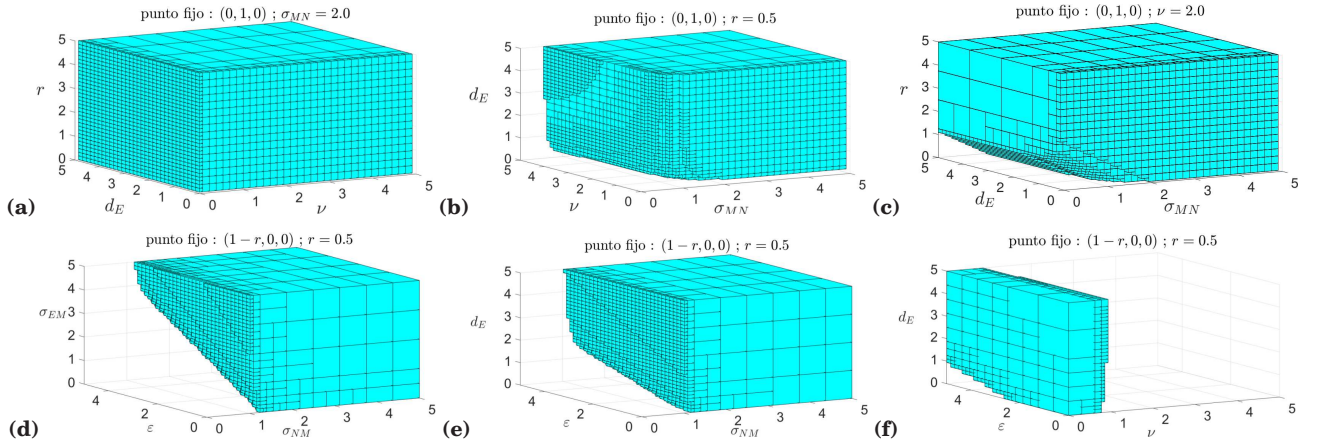


FIG. 2.— Regiones de estabilidad para el modelo con radiación actuando solamente sobre las células cancerosas, para los puntos fijos $\underline{X}_r^{(2)} = (0, 1, 0)$ (fila superior) y $\underline{X}_r^{(3)} = (1 - r, 0, 0)$ (fila inferior); considerándose fijos los parámetros (a) $\sigma_{MN} = 2.0$, (b) $r = 0.5$, (c) $\nu = 2.0$. Para $r = 0.5$ y $k_E = 1.0$: (d) $\nu = 2.0$ y $d_E = 0.4688$, (e) $\nu = 2.0$ y $\sigma_{EM} = 2.0$, y (f) $\sigma_{NM} = 2.0$ y $\sigma_{EM} = 2.0$. Los valores anteriores corresponden a situaciones de estabilidad.

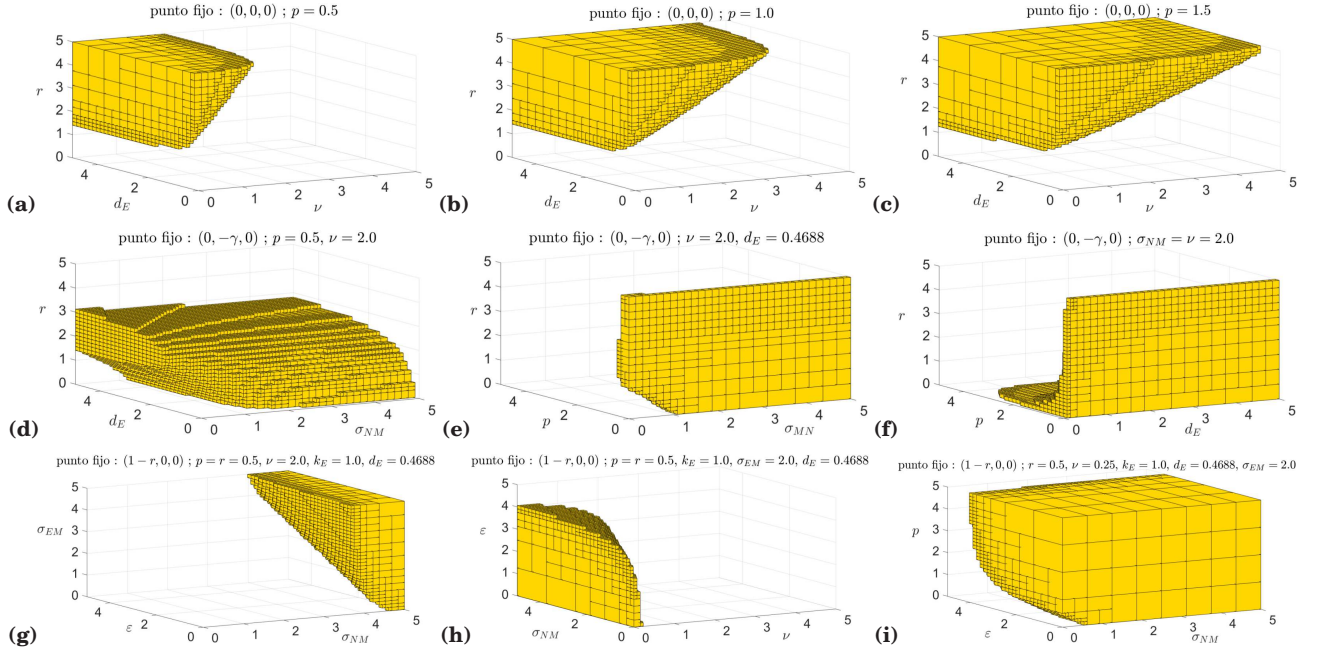


FIG. 3.— Regiones de estabilidad para el modelo con radiación actuando sobre ambos tipos de células (cancerosas y normales), para los puntos fijos $\underline{X}_r^{(1)} = (0, 0, 0)$ (fila superior), $\underline{X}_r^{(2)} = (0, -\gamma, 0)$ (fila central) y $\underline{X}_r^{(3)} = (1 - r, 0, 0)$ (fila inferior); considerándose fijos los parámetros (a) $p = 0.5$, (b) $p = 1.0$, (c) $p = 1.5$. Para $\nu = 2.0$: (d) $p = 0.5$, (e) $d_E = 0.4688$, y (f) $\sigma_{NM} = 2.0$. Finalmente, para $r = 0.5$, $d_E = 0.4688$ y $k_E = 1.0$: (g) $p = 0.5$ y $\nu = 2.0$, (h) $p = 0.5$ y $\sigma_{EM} = 2.0$, e (i) $\sigma_{EM} = 2.0$ y $\nu = 0.25$. Los valores anteriores corresponden a situaciones de estabilidad.

en la Fig. 7(c)); y con $\lambda_{\max} < 0$ (comportamiento estacionario mostrado en la Fig. 7(d)–(f)). En la última de las situaciones, se ve que a medida que aumenta p , la población de células normales disminuye. Así, en la Fig. 7(d) para un valor de $p < 1$, se tiene predominancia de células normales sobre las cancerosas y efectoras; en tanto que para $p = 1.300$ (Fig. 7(e)), la prevalencia de las células normales disminuye y su fracción es ligeramente superior a la de las cancerosas y efectoras que presentan valores similares; mientras que para $p = 1.900$ (Fig. 7(f)), las células cancerosas y efectoras se tornan más importantes que las normales.

5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se utilizó un modelo para la descripción de la dinámica poblacional de células cancerosas, normales y efectoras cuya base radica en considerar crecimientos de tipo logístico para las cancerosas y normales, acompañados de competiciones de tipo Lotka-Volterra; en tanto que para las efectoras se tiene una competición de tipo inhibitoria con las células malignas. Se varió el modelo para incluir el efecto de radiaciones ionizantes sobre las poblaciones celulares, primero considerando que la radiación actúa solamente sobre las células malignas y posteriormente bajo la hipótesis de que la radiación

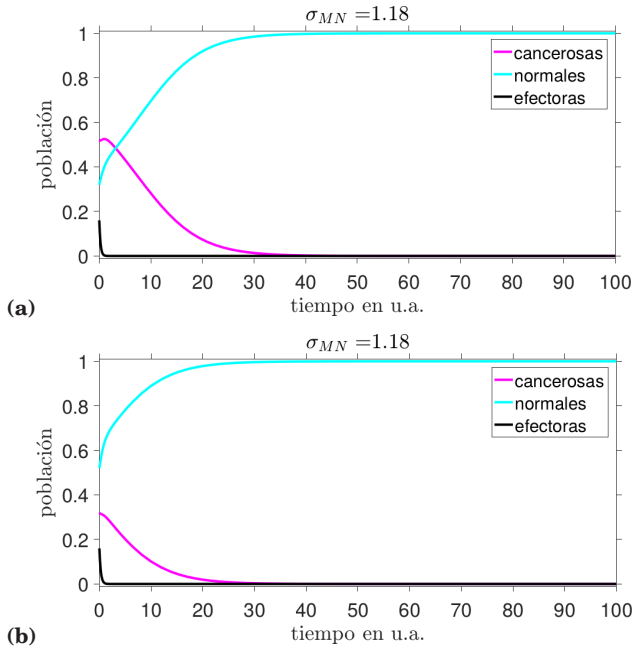


FIG. 4.— Evolución temporal de las poblaciones de los tres tipos de células para el modelo en el cual no se considera la acción de la radiación, se tiene el punto fijo $X_r^{(2)} = (0, 1, 0)$ y cuando los valores de los parámetros son: $\sigma_{MN} = 1.18$, $\sigma_{ME} = 1.0$, $\nu = 2.0$, $\sigma_{NM} = 2.0$, $\varepsilon = 1.0$, $k_E = 1.0$, $\sigma_{EM} = 3.0$ y $d_E = 3.0$, cuando las condiciones iniciales son: (a) $X_0 = (0.52, 0.32, 0.16)$ y (b) $X_0 = (0.32, 0.52, 0.16)$.

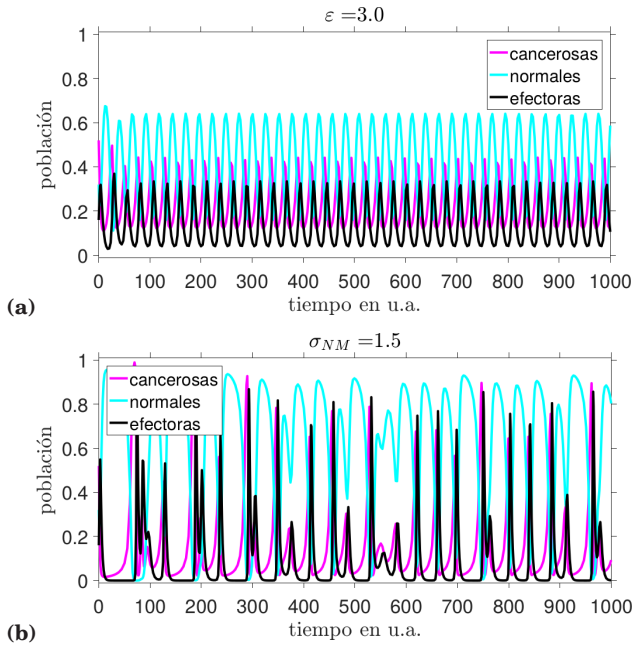


FIG. 5.— Comportamiento dinámico de las poblaciones de los tres tipos de células para el modelo en el cual no se considera la acción de la radiación, cuando se tiene el punto fijo $X_r^{(3)} = (1, 0, 0)$, con condiciones iniciales $X_0 = (0.52, 0.32, 0.16)$ y teniendo valores para los parámetros: $\sigma_{MN} = 1.0$, $\sigma_{ME} = 2.5$, $\nu = 0.6$, $\sigma_{NM} = 1.5$, $k_E = 1.0$, $\sigma_{EM} = 0.2$ y $d_E = 0.5$, teniéndose comportamientos: (a) regular con $\varepsilon = 3.0$ y (b) caótico con $\varepsilon = 4.5$.

también actúa sobre las células normales. Se realizó el análisis de estabilidad lineal para las tres varian-

tes del modelo, encontrándose los puntos fijos, las ecuaciones características y los autovalores, información con la cual se determinaron las diferentes regiones de estabilidad de acuerdo con los valores de los parámetros. Debido a la gran diversidad de estas regiones, se trabajó con las situaciones más sencillas, teniendo como premisa el enfocarse en los efectos de la radiación en las diferentes poblaciones celulares, a través de los parámetros ligados a la radiación.

El análisis anterior nos indica que la radiación a través de los parámetros r y p juega un rol importante en la dinámica poblacional de los tres tipos de células y que un estudio detallado del espacio de parámetros mediante, por ejemplo, exponentes de Lyapunov, podría dar indicaciones importantes acerca de qué valores deberían considerarse para lograr la disminución de las células cancerosas sin detrimento de las normales cuando la radiación actúa sobre las mismas. La conexión del modelo, en el cual la acción de la radiación es tanto sobre las células cancerosas como las normales, con los aspectos ligados a los tratamientos de radioterapia se puede efectuar mediante el conocimiento de las radiosensibilidades de los diferentes órganos, y a los denominados factores de calidad del tipo de radiación sobre estos órganos; información que es accesible. Las radiosensibilidades y factores de calidad tienen una relación estrecha con el parámetro p , en tanto que el parámetro r está más bien ligado con la dosis de radiación empleada.

Si bien los modelos juegan un rol muy importante en lo que a mejoramiento de tratamientos radioterapéuticos se refiere, se deben también incorporar en los mismos, situaciones fácticas tales como la necesidad del fraccionamiento de las dosis debidas a las denominadas 4 Rs propuestas por Withers (1975): *Reparación* del daño subletal en células normales y neoplásicas, *Reoxigenación* del tumor, *Redistribución* a través del ciclo de división, y *Regeneración* de las células normales y malignas que sobrevivieron entre las dosis fraccionadas que se suministraron. Una quinta R es mencionada por Bentzen (2010), la *Radiosensibilidad* que es un factor importante en los resultados de la radioterapia pero que no juega ningún rol en el intervalo de interfaccionamiento de dosis, por lo que tiene un carácter diferente de las otras R. También se puede considerar el denominado efecto espectador inducido por la radiación (RIBE, por su sigla en inglés) que básicamente consiste, como lo señala Baskar et al. (2014), en el daño de órganos distantes a los blancos de radioterapia y no sólo a células adyacentes como se creía. Todos estos aspectos podrían ser considerados en ulteriores usos del modelo propuesto y así tener como perspectiva, la obtención de resultados más reales que coadyuvan en un mejor y eficaz tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Instituto de Investigaciones Físicas y a la Carrera de Física de la Universidad Mayor de San Andrés por facilitar la realización de este trabajo. También a la agencia de cooperación alemana

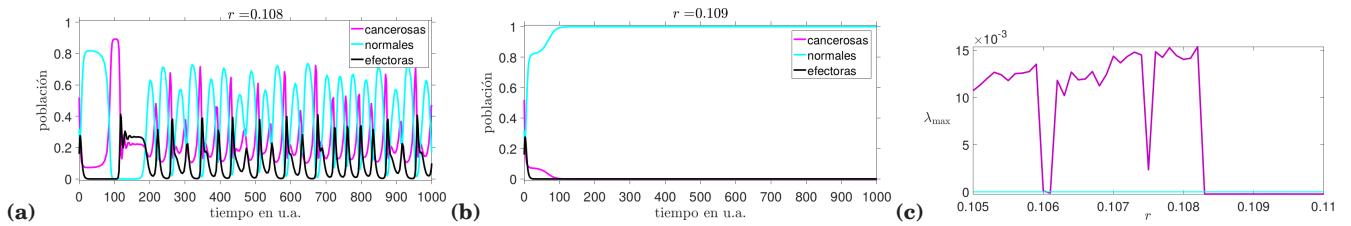


FIG. 6.— Evolución de las poblaciones de los tres tipos de células para el modelo en el cual se considera la acción de la radiación sobre las células cancerosas solamente; tomando los mismos valores de parámetros y condiciones iniciales que en la Fig. 5(a) y valores del parámetro ligado a la radiación: (a) $r = 0.108$ (caótico) y (b) $r = 0.109$ (estacionario con únicamente presencia de células normales). (c) Máximo exponente de Lyapunov en función del parámetro r . Se hace notar que el cálculo de λ_{\max} se hicieron sobre un tido 15000 y transitorio de 10000, usando para la integración numérica de las ODEs se realizó con el método de Runge-Kutta 5/6 con paso adaptativo e interpolación de sexto orden. La línea que pasa por $\lambda_{\max} = 0$ sirve de indicación para determinar el valor positivo o negativo de λ_{\max} .

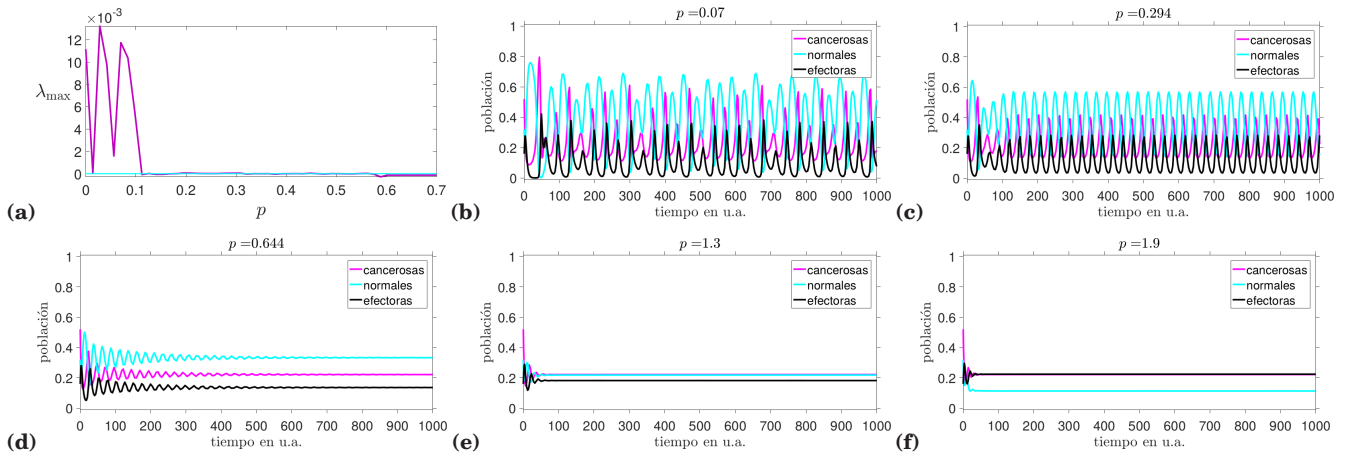


FIG. 7.— (a) Máximo exponente de Lyapunov en función del parámetro p para los mismos valores de parámetros considerados y condiciones iniciales que en la Fig. 5(a) y un valor para el parámetro de radiación $r = 0.105$. Evolución de las poblaciones de los tres tipos de células para el modelo en el cual se considera la acción de la radiación tanto sobre las células cancerosas, como las normales; (b) $p = 0.070$ (comportamiento oscilatorio caótico para las tres poblaciones $\lambda_{\max} = 1.12 \times 10^{-2}$). (c) $p = 0.294$ (comportamiento ligeramente caótico con una tendencia a ser periódico, $\lambda_{\max} = 4.09 \times 10^{-5}$). (d) $p = 0.644$ (comportamiento estacionario con predominancia de células normales, $\lambda_{\max} = -1.30 \times 10^{-5}$). (e) $p = 1.300$ (comportamiento estacionario con ligera predominancia de células normales y poblaciones similares de células cancerosas y efectoras, $\lambda_{\max} = -9.43 \times 10^{-5}$). (f) $p = 1.900$ (comportamiento estacionario con predominancia de células cancerosas y efectoras sobre las normales, $\lambda_{\max} = -9.19 \times 10^{-5}$).

DAAD por permitir mi estancia en el Instituto de Impacto Climático de Potsdam (PIK-Potsdam), donde parte de este trabajo fue realizado. Finalmente, al Dr. Paul Schulz por las interesantes discusiones so-

bre el tema.

Conflicto de intereses

El autor declara que no hay conflicto de intereses con respecto a la publicación de éste documento.

REFERENCIAS

- Araujo R. & McElwain D. (2004), *Bulletin of Mathematical Biology* **66**, 1039.
- Baskar R., Dai J., Wenlong N., Yeo R. & Yeoh K.-W. (2014), *Frontiers in Molecular Biosciences* **1**, 24.
- Bellomo N., Li N. & Maini P. (2008), *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* **18**, 593.
- Belostotski G. & Freedman H. (2005), *International Journal of Pure and Applied Mathematics* **25**, 447.
- Benettin G., Galgani L. & Strelcyn J.-M., *Physical Review A* **14**(6), 2338.
- Bentzen S. (2010), *Fractionation effects in clinical practice, en Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*, Ed. R. Hoppe, T. Phillips & M. Roach (Philadelphia: Elsevier), 40–54.
- Bergonié J. & Tribondeau L. (1906), *Comptes-Rendus de Séances de l'Académie des Sciences* **143**, 983.
- Castorina P., Deisboeck T., Gabriele P. & Guiot C. (2007), *Radiation Research* **168**, 349.
- de Pillis L., Gu W. & Radunskaya A. (2006), *Journal Of Theoretical Biology* **238**, 841.
- de Pillis L. & Radunskaya A. (2003), *Mathematical and Computer Modelling* **37**, 1221.
- Delitala M., Lorenzi T. & Melensi M. (2015), *ITM Web of Conferences* **5**, 00005.
- Eftimie R., Macnamara C., Dushoff J., Bramson J. & Earn D. (2016), *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* **11**, 65.
- Ershov Y. & Kotin V. (2005), *Mathematical models of tumor processes and strategies of chemotherapy* Vol. 1 (Boca Raton: CRC Press), 302–321.
- Frascoli F., Kim P., Hughes B. & Landman K. (2014), *Mathematical Biosciences* **253**, 50.
- Freedman H. & Belostotski G. (2009), *Differential Equations and Dynamical Systems* **17**, 115.
- Galach M. (2003), *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science* **13**, 395.
- Galindo M., Nespoli C. & Messias M. (2015), *Abstract and Applied Analysis* **2015**, 11.
- Gallas M., Gallas M. & Gallas J. (2014), *The European Physical Journal Special Topics* **223**, 2131.
- Ghaffari A., Bahmaie B. & Nazari M. (2016), *Mathematical Methods in the Applied Sciences* **39**, 4603.

- Isea R. & Lonngren K. (2015), *International Journal of Public Health Research* **3**, 340.
- Itik M. & Banks S. (2010), *International Journal of Bifurcation and Chaos* **20**, 71.
- Jiménez R. & Hernandez E. (2011), *Chaos, Solitons & Fractals* **44**, 685.
- Kirschner D. & Panetta J. (1998), *Journal of Mathematical Biology* **37**, 235.
- Kuznetsov V., Makalkin I., Taylor M. & Perelson A. (1994), *Bulletin of Mathematical Biology* **56**, 295.
- Letellier C., Denis F. & Aguirre L. (2013), *Journal Of Theoretical Biology* **322**, 7.
- Liu Z. & Yang C. (2014), *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 172923.
- Liu Z., Zhong S., Yin C. & Chen W. (2011), *Applied Mathematics Letters* **24**, 1745.
- López A., Seoane J. & Sanjuán M. (2014), *Bulletin of Mathematical Biology* **76**, 2884.
- Nani F. & Freedman H. (2000), *Mathematical Biosciences* **163**, 159.
- Nicolis G. (1995), *Introduction to Nonlinear Science* (Cambridge: Cambridge University Press).
- Norton L. (1988), *Cancer Research* **48**, 7067.
- Organización Mundial de la Salud (2017), Cáncer, disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- Pinho S., Freedman H. & Nani F. (2002), *Mathematical and Computer Modelling* **36**, 773.
- Preziosi L. (2003), *Cancer modelling and simulation* (Boca Raton: CRC Press).
- Ramírez-Ávila G. M. & Cabrera Lafuente R. (2001), *Revista Boliviana de Física* **7**, 115.
- Ribba B., Colin T. & Schnell S. (2006), *Theoretical Biology and Medical Modelling* **3**, 7.
- Tan W.-Y. & Hanin L. (2008), *Handbook of cancer models with applications* Vol. 9 (Singapore: World Scientific).
- Wintz H. (1938), *Radiology* **30**, 35.
- Withers H. (1975), *Advances in Radiation Biology* **5**, 241.
- Zhong W.-R., Shao Y.-Z. & He Z.-H. (2006), *Physical Review E* **73**, 060902.