

INFLUENCIA DEL RETARDO EN UN TUMOR SOMETIDO A UN TRATAMIENTO PERIÓDICO

Ramón Espinosa Riquelme¹, Daniel Rodríguez Pérez¹, Oscar Sotolongo-Costa^{2*},
J. Antonio Santos Miranda³ y José Carlos Antoranz^{1,2}

¹Departamento de Física Matemática y Fluidos, UNED, Madrid, España

²Cátedra "Henri Poincaré" de Sistemas Complejos, Universidad de La Habana, Cuba

³Servicio de Oncología, Radioterapia. H.G.U. "Gregorio Marañón", Madrid, España

RESUMEN

Se presenta un modelo de interacción entre el sistema inmunitario y una población de células tumorales. Se estudia la estabilidad del sistema cuando se añade un tratamiento periódico con citoquinas. En dicho modelo se ha tenido en cuenta el efecto producido por el tiempo transcurrido desde que el sistema inmune advierte la presencia del tumor, hasta que actúa contra él (retardo). Se comparan los resultados obtenidos con y sin retardo. En general, el retardo introduce inestabilidades en algunas soluciones del sistema respecto de las correspondientes al sistema de respuesta instantánea.

ABSTRACT

We model the interaction between the immune system and tumor cells under a periodic therapy, when there is a delay between the triggering of the immune system and the detection of the tumor cells. The results are compared with those of a previous paper, concluding that the delay introduces instabilities in some solutions of the system relative to those of the undelayed system.

1. INTRODUCCIÓN

La lucha contra los tumores malignos es, en el momento actual, una de las tareas más importantes de la ciencia, dada su alta mortalidad y su cada vez mayor incidencia en la población, en lo que incide el alargamiento de la esperanza de vida y factores de riesgo como el consumo creciente de diversas drogas y factores medioambientales, genéticos y otros. Esta tarea es una de las que más preocupa a la sociedad actual y a los profesionales de la salud debido a que el surgimiento de tumores tiene un carácter en muchos casos impredecible y también a que su tratamiento resulta muy complicado, al trabajar sobre células que han escapado de la vigilancia del sistema inmunitario del individuo.

La inmunoterapia es una de las vías que se ha escogido para el tratamiento de los tumores malignos, y se define como la utilización del sistema inmunitario y de sus productos para controlar o destruir las células tumorales. La inmunoterapia actúa estimulando a las células inmunitarias que deben encargarse de eliminar o, al menos, mantener bajo control al tumor. Los llamados linfocitos-T son los encargados de efectuar el trabajo, pero para ello otras células, en general conocidas como células presentadoras de antígenos, deben activarlos; su proliferación requiere a menudo una coestimulación mediada por unas hormonas llamadas citoquinas [1, 2].

Es obvio que en este proceso debemos considerar, como un parámetro fundamental, el tiempo transcurrido desde que el sistema inmune se percata de que hay células extrañas hasta que los linfocitos-T actúan sobre ellas. Consideramos este retardo como el parámetro de control en el sistema a estudiar [3, 4]. En [5] se presentó un modelo de interacción entre el tumor y el sistema inmune que incluía conjuntamente la acción depresora del tumor sobre el sistema inmunológico y la acción de una terapia periódica externa con citoquinas. Dicho modelo arrojó como resultado diferentes comportamientos dinámicos que concuerdan cualitativamente con observaciones clínicas.

En nuestra opinión, el tiempo que media entre la presencia del antígeno y la reacción defensiva del organismo no ha sido considerado suficientemente en la literatura, a pesar de haber resultados de mucho interés [6, 7] donde al modelo propuesto en [8] se le incluye dicho efecto y se demuestra su importancia en la modelación del sistema inmune. Así, el presente trabajo está basado en el modelo inicial, ya publicado en [5], al cual se le ha añadido una interacción con memoria al término que determina la actuación del sistema inmune contra el tumor. Como veremos posteriormente, este estudio se realiza en el sistema sin forzar (sin tratamiento) y en el sistema forzado (con tratamiento periódico). Por último, se han estimado los rangos de variación de los parámetros biológicos que determinan las constantes del sistema

y se realizaron simulaciones numéricas sólo dentro de dicho rango. Sin duda, la variedad de soluciones del sistema es más rica de lo que se muestra en este trabajo pero no corresponderían a soluciones biológicas para este modelo.

2. EL MODELO

2.1 Construcción del modelo

El modelo propuesto inicialmente en [5] está basado en un modelo de competición de dos especies, de Lotka-Volterra, al que se le añaden algunos términos adicionales:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= aX - bXY \\ \frac{dY}{dt} &= dXY - fY - kX + u + F \cos^2 wt \end{aligned} \quad (1)$$

donde $X(t)$, y $Y(t)$ son las poblaciones de células tumorales y linfocitos-T, respectivamente. La tasa de crecimiento de las células tumorales es proporcional a X y la tasa de mortalidad es proporcional a la frecuencia de interacción con los linfocitos. La tasa de crecimiento de los linfocitos es proporcional a la interacción con las células tumorales y al flujo por unidad de tiempo de linfocitos a la zona de localización del tumor (u). Su tasa de mortalidad está dada por dos términos: muerte natural de linfocitos ($-fY$) y aumento de la masa tumoral ($-kX$). Una característica de este sistema es que la inmunodepresión, expresada a través de este término, se ha tomado en cuenta en igual forma que en [5], es decir, de la forma más sencilla (y probablemente muy cruda). La inmunodepresión puede llevar a consecuencias fatales ya que puede aniquilar la totalidad del sistema inmune, lo que se expresa como $Y(t) = 0$. En este modelo la población de linfocitos puede llegar a tomar valores negativos una vez anulada, de modo que en este caso no tiene sentido continuar la integración.

Para la introducción de los efectos producidos por el tratamiento periódico con citoquinas, elegimos la función $F \cos^2 wt$, como primer modelo de función periódica positiva, donde w es la frecuencia de aplicación del tratamiento y F el valor neto de la dosis.

El término dXY es especialmente importante para este estudio. Describe la interacción entre las dos poblaciones, X y Y , y d es la frecuencia con que son reconocidas las células malignas por el sistema inmunológico. Incluiremos el efecto del retardo al igual que en [6], que es la generalmente aceptada en la literatura. En [6] puede hallarse referencias a otros trabajos. De acuerdo con lo dicho en la sección anterior, introducimos el tiempo de retardo en el argumento de las funciones X y Y de este término quedando el nuevo sistema:

$$\frac{dX}{dt} = ax - bXY \quad (2)$$

$$\frac{dY}{dt} = dX(t-T)Y(t-T) - fY - kX + u + G(t)$$

donde $G(t) = F \cos^2 wt$, y T es el tiempo que tarda el sistema inmunológico en actuar sobre las células tumorales una vez reconocidas. El tiempo de retardo no aparece en el otro término de interacción, bXY , ya que este término representa la acción directa de los linfocitos-T, ya formados, contra el tumor y, por tanto, se produce en tiempo t .

Si $F = k = u = 0$, recuperamos el modelo clásico de Lotka-Volterra, cuyo tiempo característico es $t_c = 1/\sqrt{af}$, el cual utilizamos para adimensionalizar el sistema (2), en la forma:

$$\frac{dx}{d\tilde{t}} = \alpha x - xy \quad (3)$$

$$\frac{dy}{d\tilde{t}} = x(\tilde{t} - \tau)y(\tilde{t} - \tau) - \frac{1}{\alpha}y - \kappa x + \sigma + H(\tilde{t})$$

donde

$$\tilde{t} = t \cdot t_c \quad x = \frac{Xd}{\sqrt{af}} \quad y = \frac{Yb}{\sqrt{af}}$$

y

$$\kappa = \frac{kb}{d\sqrt{af}} \quad \alpha = \sqrt{\frac{a}{f}} \quad \sigma = \frac{ub}{af} \quad V = \frac{Fb}{af} \quad \beta = \frac{w}{\sqrt{af}}$$

con $H(\tilde{t}) = V \cos^2 \beta \tilde{t}$. A partir de ahora $\tilde{t} = t$.

2.2. Estimación de algunos parámetros

Para saber qué rangos emplear en las simulaciones numéricas, es de gran utilidad estimar o al menos conjeturar los órdenes de magnitud de los parámetros que hay en el sistema. Tomamos como unidad: células, para X y Y , y días para t . Se sabe que el tiempo medio de duplicación de un tumor sólido está en torno a los 70 días en media [9]. Obviamente esta media no es muy significativa. Podemos encontrar tumores con un tiempo de doblaje de 20 días y otros de 100 días y aún mucho mayores., por lo que este valor será útil sólo para tener una idea de los órdenes de magnitud e intentar trabajar numéricamente con valores que no estén muy alejados de la realidad.

Como en ausencia de linfocitos hemos supuesto un crecimiento exponencial, tenemos que el parámetro $a = \text{Ln}2/T_{\text{doblaje}}$ estará medido en días⁻¹. De modo que a queda acotado en el intervalo conservador $a \in [10^{-4}, 10^{-3}]$ días⁻¹. Experimentalmente, pueden

encontrarse valores para el tiempo de vida de los linfocitos, siendo éste de unos 30 días [8]; por lo tanto podemos suponer $f \in [10^{-2}, 10^{-1}]$ días⁻¹. El tiempo que los linfocitos toman para proliferar es entre 2 y 12 días. [7]. Podemos tomar este tiempo como el retardo del sistema inmune

Suponiendo que hay un estado estacionario establecido, en ausencia de tumor, la segunda ecuación del modelo muestra en el estado inicial: $u - fY = 0$. Se sabe que en el bazo de un animal de laboratorio hay aproximadamente 10^8 linfocitos, pero sólo una parte de ellos estarán en condiciones de ser linfocitos-T citotóxicos. Asumimos que este porcentaje es un 3% [3, 6, 10], quedando $Y_0 \approx 3 \cdot 10^5$ células.

Con estos datos, estimamos que $u \approx 1.2 \cdot 10^4$ células-día⁻¹. Otros parámetros del sistema se estimarán como en [8, 10], de forma que $b \in [10^{-9}, 10^{-7}]$ (células.día)⁻¹, y d , del mismo orden que b y medido en las mismas unidades. Por último, en el sistema (2) podemos suponer que hay un estado estacionario establecido en ausencia de células del sistema inmunitario, y por tanto $k \approx 1.2 \cdot 10^{-3}$ días⁻¹.

Todos estos estimados concuerdan con valores particulares reportados en la literatura ([11] y referencias contenidas).

Esto lleva a los siguientes rangos de valores para los parámetros del sistema (3):

$$\alpha \in [10^{-2}, 1], k \in [10^{-2}, 10], \sigma \in [10^{-2}, 10^3], \tau \in [10^{-3}, [10^2], x_0 \in [10^{-3}, 10^2].$$

y en los cálculos tomaremos para estos parámetros valores típicos que se enmarquen en estos rangos.

3. RESULTADOS

3.1. Resultados conocidos para el sistema sin retardo y sin tratamiento ($G(t) = 0$)

Resumimos ahora los resultados conocidos para el sistema (1), que en forma adimensional y con $G(t) = 0$ se escribe:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - xy \tag{4}$$

$$\frac{dy}{dt} = xy - \frac{1}{\alpha} y - \kappa x + \sigma$$

(para detalles, véase [5]). La estabilidad de los estados estacionarios de este sistema puede resumirse así:

- Para el estado $L_0 = (0, \alpha\sigma)$

Si $\sigma > 1 \Rightarrow$ Nodo ESTABLE

Si $\sigma < 1 \Rightarrow$ Punto silla INESTABLE (E1)

- Para el estado $L_1 = \left(\frac{1-\sigma}{\alpha-\kappa}, \alpha\right)$

INESTABLE (SILLA) para $\frac{\kappa}{\alpha} > \sigma > 1 \quad \sigma > \frac{\kappa}{\alpha} > 1$ (E2)

ESTABLE (NODO o FOCO) para $\frac{\kappa}{\alpha} < \sigma < 1$ (E3)

INESTABLE (NODO o FOCO) para $\sigma < \frac{\kappa}{\alpha} < 1$ (E4)

3.2. Estabilidad del sistema con retardo y sin tratamiento ($G(t) = 0$)

El sistema (2), en ausencia de tratamiento y adimensionalizado toma la forma:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - xy \tag{5}$$

$$\frac{dy}{dt} = x(t-\tau)y(t-\tau) - \frac{1}{\alpha} y - \kappa x + \sigma$$

Los siguientes resultados de tipo analítico sobre la estabilidad de los estados estacionarios, han sido probados mediante las técnicas habituales utilizadas en sistemas de ecuaciones diferenciales con retardo [12-14].

- El estado estacionario L_0 no cambia su estabilidad debido al retardo. Es decir, se cumple (E1) $\forall \tau \geq 0$.
- El estado estacionario L_1 se mantiene inestable para todo $\tau \geq 0$, en los casos dados por (E2).
- Para el rango de estabilidad dado por (E3), existe un valor de τ (designémoslo por τ_c), tal que el estado estacionario L_1 se vuelve inestable. Para el rango de valores de los parámetros dado por (E4), el estado estacionario L_1 mantiene su inestabilidad.

Además, podemos calcular el valor concreto del retardo para el cual encontramos el cambio de estabilidad. Usando las expresiones expuestas en [12], se puede hallar τ_c en función, por ejemplo, del parámetro de crecimiento del tumor. Igual puede hacerse para los otros parámetros k y σ . Un análisis más detallado de esto y la dinámica del sistema será publicado posteriormente.

3.3. Resultados para el sistema con retardo, cuando se añade el tratamiento

Integrando numéricamente el sistema (3), se obtuvieron los valores de la frecuencia y la amplitud, para los cuales el sistema es inestable, y por tanto el tumor crece de forma incontrolada, y también los valores de dichos parámetros para los cuales el sistema evoluciona favorablemente, es decir, el estado estacionario L_1 es estable, y la población de células tumorales está controlada.

Mediante la integración numérica del sistema con retardo (3), se obtienen los valores de la frecuencia del tratamiento y del retardo para los que se obtiene un sistema estable, o inestable, fijando la amplitud del tratamiento en $V = 0.5$. La inestabilidad del sistema se corresponde con un crecimiento de la masa tumoral incontrolable, perdiéndose el equilibrio entre ambas poblaciones. La estabilidad del sistema corresponde a una masa tumoral controlada por el tratamiento periódico con citoquinas (véase Figura 1).

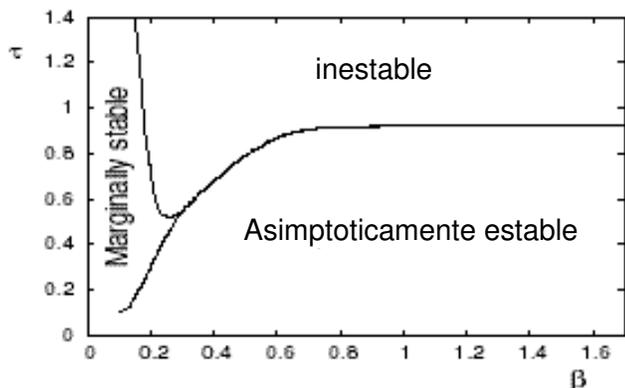


Figura 1. Representación en el espacio de parámetros β , τ , de los puntos de inestabilidad, y estabilidad. Los valores de los otros parámetros son: $\kappa = 0.95$, $\sigma = 0.5$, $\alpha = 1.5$, $V = 0.5$, todos dentro del rango fisiológico estimado. Las condiciones iniciales fueron $x_0 = 0.1$, $y_0 = 0.75$. Las líneas delimitan las regiones de estabilidad asintótica donde el tamaño del tumor permanece controlado después de $t = 100$. Observar la región "marginamente estable" donde el crecimiento del tumor ocurre después de un $t_{max} = 10$.

Las curvas de la Figura 1 dividen al plano (β, τ) en tres regiones. Por debajo de una de las curvas obtenemos la región donde el sistema permanece estable en un tiempo finito y es biológicamente aceptable. Por encima de la otra curva el sistema es inestable en tiempo finito (menor que un t_{max} escogido), lo que significa la anulación total del sistema inmunológico y el crecimiento incontrolable del tumor. Existe una curiosa zona intermedia, que llamaremos de "estabilidad marginal", entre ambas curvas que correspondería a puntos de inestabilidad, pero estas inestabilidades se dan en tiempos muy largos que biológicamente carecen de significado. Ésta es una región difícilmente clasificable, aunque pudiese ser considerada como región de estabilidad ya que el tiempo para el que se desestabiliza la solución es del orden de las decenas de años,

lo que no tiene valor práctico a los efectos clínicos. El límite entre la región marginalmente estable e inestable depende fuertemente de las condiciones iniciales y de V .

4. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en la sección anterior, podemos concluir que la introducción de un término de retardo, enriquece la dinámica del sistema. Debido a la introducción de este parámetro, el sistema puede volverse inestable. Fijando el retardo que induce a dicha inestabilidad, y variando la amplitud y la frecuencia del tratamiento, obtenemos un sistema estable, es decir, un control absoluto del tratamiento sobre el crecimiento del tumor. Así, el conocimiento de los tiempos de retardo y los parámetros del sistema permite incrementar la efectividad de los tratamientos con citoquinas.

La eficacia del tratamiento no lleva a una anulación completa de la masa tumoral, sino que mantiene un estado controlado del tumor, permitiendo la introducción de otros métodos (cirugía, radiación, etc).

Las simulaciones numéricas realizadas para el sistema con tratamiento y con retardo, muestran en el plano (β, τ) una curva que separa la zona de inestabilidad de la zona de estabilidad. Aunque, para valores bajos del retardo, también hay una zona inestable que será menor cuanto mayor sea V .

Es muy importante notar que para algunos valores de la frecuencia de aplicación de las citoquinas hay valores del retardo que hacen inútil el empleo de este tipo de inmunoterapia. Este modelo indica, como ya se ha visto, que la aplicación de la terapia con citoquinas requiere una valoración de los tiempos de retardo en el sistema inmune del organismo en su comparación con los tiempos característicos del sistema, que en última instancia vienen aquí expresados en unidades del tiempo del sistema Lotka-Volterra.

La dinámica del sistema en el caso de la presencia del retardo es muy variada, y abre un gran campo de trabajo, en este ya dilatado dominio de la dinámica de poblaciones. Puede además escogerse unidades diferentes para adimensionalizar el sistema o considerar el retardo como perturbación, lo que simplifica algunos análisis, o permite elaborar símiles mecánicos como daremos a conocer en trabajos posteriores.

REFERENCIAS

[1] TORTORA, G.J. and S. R. GRABOWSKI (1999): Principles of Anatomy and Physiology, Tenth Edition, Oxford.

[2] FLAVIO SALAZAR, O. (2000): "El sistema inmune, herramienta estratégica en la batalla contra el cáncer", **Revista Chilena de Pediatría** 71.

- [3] FORYS, U. (2002): "Marczhuck's model of immune system dynamics with application to tumor growth", **Journal of Theoretical Medicine** 4, 85.
- [4] BODNAR, M. and U. FORYS (2003): "Time delays in proliferation process for solid avascular tumor", **Mathematical And Computation Modelling** 37, 1201.
- [5] SOTOLONGO-COSTA, O. et al. (2003): "Behavior of tumors under nonstationary therapy", **Physica D** 178, 242.
- [6] GALACH, M. (2003): "Dynamics of the tumor -immune system competition- the effect of time delay", **Int. J. Appl. Math. Comp. Sci.** 13, 395.
- [7] BYRNE, H.M. (1997): "The effect of time delays on the dynamics of avascular tumor growth", **Math. Bios.** 144, 83.
- [8] KUZNETSOV, V.A.; I. MAKALKIN; M.A. TAYLOR and A.S. PERELSON (1994): "Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis", **Bulletin of Mathematical Biology** 56, 295.
- [9] BEGG, A. and G.G. STEEL (1977): "Cell proliferation and growth rate ", Oxford.
- [10] KIRSCHNER, D. and J.C. PANETTA (1998): "Modelling immunotherapy of the tumor - immune system interaction", **Journal of Mathematical Biology** 38, 235.
- [11] PILLIS, L.G. de; A.E. RADUNSKAYA and C. L. WISEMAN (2005): "Validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth", **Cancer Research** 65, 7950.
- [12] BERETTA, E. and Y. KUANG (2002): "Geometric stability switch criteria in delay differential systems with delay dependent parameters", **SIAM Journal on Mathematical Analysis** 33, 1144.
- [13] HALE, J. (1977): **Introduction to functional differential equations**, vol. 99 of Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, Incorporated.
- [14] GOPALSAMY, K. (1992): **Stability and oscillations in delay differential equations of populations dynamics**, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.