

## ANÁLISIS DE LA DINÁMICA POBLACIONAL DE CÉLULAS CANCEROSAS, MEDIANTE UN MODELO DE RADIOPROVISIBILIDAD

## ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF CANCEROUS CELL POPULATIONS USING A RADIOPROVISIBILITY MODEL

WINDER A. CANEZO-GÓMEZ<sup>1</sup>, GLORIA RODRIGO<sup>2</sup>, & GONZALO MARCELO RAMÍREZ-ÁVILA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Carrera de Biología, Universidad Mayor de San Andrés.

<sup>2</sup>Instituto de Biología Molecular y Biotecnología, Universidad Mayor de San Andrés. &

<sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Físicas, Universidad Mayor de San Andrés.

Campus Universitario, c. 27 Cota-Cota. La Paz - Bolivia

(Recibido 5 de septiembre de 2019; aceptado 27 de noviembre de 2019)

### RESUMEN

Este trabajo describe la dinámica poblacional de células cancerosas en interacción con células normales, así como con células efectoras que están relacionadas con la respuesta inmunológica. El modelo se basa en ecuaciones logísticas que describen el crecimiento de las poblaciones de células cancerosas y normales, en las ecuaciones de Lotka Volterra para especies en competencia, incluyendo los efectos de la radiación en ambos tipos de células; finalmente, se utiliza la ecuación de Michaelis-Menten que da cuenta de la interacción entre células cancerosas y efectoras. Los parámetros del modelo están en relación con las interacciones entre los diferentes tipos de células y en particular, sobre los efectos de inactivación de células cancerosas debido a la acción de las normales, además de la transformación de células normales causada por la presencia de las tumorales. En el presente trabajo también consideramos la radiosensibilidad de cada tipo de células. Realizamos un análisis de estabilidad lineal del modelo, determinando proyecciones en tres dimensiones de hiper volúmenes de estabilidad en el espacio de parámetros. El modelo exhibe una gran riqueza dinámica que va desde puntos fijos a comportamientos caóticos. Consideramos varias regiones del espacio de parámetros buscando situaciones que conduzcan a la eliminación de células tumorales por efecto de la radiación, sin modificar o disminuyendo ligeramente la población de células normales. Esta última situación podría constituir una aplicación importante del trabajo, relacionado con un tratamiento eficaz de la radioterapia en pacientes con cáncer.

Código(s) PACS: 87.19.xj – 87.55.Qr – 05.45.Ac

*Descriptores:* Cáncer – radioterapia – caos de pocas dimensiones.

### ABSTRACT

This work describes the population dynamics of cancerous cells when they interact with healthy cells, as well as, effector cells that defend the body in an immune response. The model is based on logistic equations that describe the growth cancerous and healthy cell population. The Lotka-Volterra equation for competitive species includes the radiation effects on both cells and the Michaelis-Menten equation considers the interaction between cancerous and effector cells. The parameters of the model are related to the interactions between the different types of cells. It is crucial to take into account the inactivation of the cancerous cells produced by the action of the other types of cells. On the other hand, it is also essential to consider the transformation of the healthy cells caused by the presence of tumor cells. We also discuss the radiosensitivity of each type of cell. We performed the linear stability analysis of our model, determining stability volumes in several projections of the hypervolume of the parameter space. The model exhibits a great dynamical richness going from fixed points to chaotic behaviors. We took into consideration several regions of the parameter space looking for parameter values leading to the situation in which the radiation tends to eliminate the tumor cells with no or slight modifications on the healthy cells populations. The latter could constitute an essential application for effective radiotherapy treatment.

*Subject headings:* Cancer – radiotherapy — low-dimensional chaos.

<sup>1</sup>wcanezo@fiumsa.edu.bo

<sup>2</sup>gloriarodrigo@gmail.com

<sup>3</sup><http://www.fiumsa.edu.bo/docentes/mramirez/>

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer refleja alteraciones genéticas de una célula, cuyo crecimiento es diferente a las células vecinas, donde las células cancerosas se multiplican de manera descontrolada como lo señala Menchón (2007), entre otros. El sistema inmunológico, al detectar la proliferación descontrolada de las células cancerosas, segregá sustancias tóxicas para eliminarlas; sin embargo, algunas células del sistema inmunológico mueren en este proceso tal como lo apunta Galach (2003). Así, estas células son reemplazadas por otro lote de células efectoras, que repiten el proceso de manera cíclica como lo mencionan Valle *et al.* (2014). Por otro lado, las células normales interactúan con las células cancerosas y su presencia permite que se inhiban mutuamente, aspecto indicado por de Pillis & Radunskaya (2003) y Kuznetsov *et al.* (1994).

En este caso, es más probable que las células normales imiten la capacidad de multiplicación de las células cancerosas por lo que las células normales vecinas se transforman en cancerosas, como lo establece Menchón (2007). Román (2007) afirma que los diferentes tipos de cáncer, en general son atacados por una combinación de tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia. Según Rizo-Potau (2016), la radioterapia afecta el sistema de replicación de las células malignas y según Pinar-Sedeño *et al.* (2004) es utilizada para combatir linfomas y cánceres sólidos, mientras que la quimioterapia utiliza fármacos para eliminar las células cancerosas como lo mencionan Menchón (2007), enfocándose al tratamiento de leucemias y mielomas, según afirman Gómez-Almaguer *et al.* (2010). Por otro lado, según Román (2007), los procedimientos quirúrgicos tienen por objeto extraer las células tumorales.

La radiación actúa de modo que, a mayor dosis, una cantidad más elevada de células cancerosas es atacada. Este tratamiento puede generar complicaciones cuando se irradia una proporción significativa de células sanas como lo indican Calvo & Escude (1985) y Belostotski & Freedman (2005), quienes concluyen que se debe hacer un análisis costo-beneficio en estos casos.

Liu & Yang (2014) presentan un modelo matemático concerniente al tratamiento del cáncer con radioterapia, en el que se analiza la coexistencia de células sanas y cancerosas. Por otra parte, Isea & Lonngren (2015), también estudian un modelo competitivo en el cual se considera la acción de la radiación en el sistema. Asimismo, Itik & Banks (2010) utilizan un modelo dinámico de expansión del cáncer, que incluyen a células de tejido sano, canceroso y células del sistema inmunitario, que conlleva a un comportamiento estrictamente caótico. Por otro lado, Gallas *et al.* (2014) estudian el modelo de crecimiento de cáncer planteado por de Pillis & Radunskaya (2003), clasificando los estados oscilatorios que presenta fases de regularidad y caos.

Por último, se puede mencionar a Ghaffari *et al.*

(2016), que utilizan un sistema de ecuaciones diferenciales para describir la acción de la radioterapia y quimioterapia, examinando la interacción entre células del sistema inmunológico, cancerosas y el agente quimioterapéutico que juega el rol de depredador, sus resultados proponen que el tratamiento debería cambiar la dinámica del cáncer y no solo reducir la población de células cancerosas optimizando el tratamiento tradicional. Existen otros tratamientos como la la inmunoterapia y las combinaciones de los diversos tratamientos como lo especifican Castorina *et al.* (2007). Por ejemplo, si la cirugía extirpa el cúmulo de células cancerosas, puede optimizarse sus resultados eliminando su propagación a células sanas utilizando la radioterapia para controlar el crecimiento de las células cancerosas que quedaron en el sistema del individuo, aspectos estos mencionados por Castorina *et al.* (2007).

Luego, para el análisis de este artículo se pretende, describir el comportamiento poblacional de células cancerosas irradiadas, mediante una simulación computacional, de acuerdo a las radiosensibilidades de los órganos afectados. En ese sentido, el trabajo se estructura de la siguiente manera: en la Sec. 2, se explica el estado del arte del problema y los modelos a ser utilizados para el análisis. Las cuencas de atracción obtenidas utilizando el modelo más general se muestran en la Sec. 3, donde también se ilustran series temporales correspondientes a situaciones interesantes provenientes de la inspección de las diferentes cuencas de atracción. Finalmente, en la Sec. 4 se resaltan los resultados más importantes del trabajo y sus implicaciones, así como las perspectivas que se traducirán en la continuación de la investigación teniendo como meta el acercarnos a situaciones más realistas que conduzcan a mejoras en los tratamientos de radioterapia.

## 2. MÉTODOS

Los modelos que involucran la acción de la radiación sobre conjuntos de células cancerosas y normales deben considerar que el parámetro relacionado con la radiación esté íntimamente ligado con la dosis absorbida y/o con la equivalente, Las ideas iniciales del presente trabajo surgen de los resultados obtenidos por Ramírez-Ávila (2017) donde se plantea el modelo poblacional de células cancerosas, normales y efectoras con base en ideas típicas utilizadas en este tipo de modelos, tales como las ecuaciones logística, de Lotka-Volterra y de Michaelis-Menten, además de introducir un parámetro relacionado con la radiación que afecta, en su forma general, tanto a las células cancerosas como a las vecinas normales. Para poner en contexto el significado de las ecuaciones y los parámetros presentes en las mismas, se describen a continuación los modelos sin y con el término correspondiente a la radiación.

### 2.1. *Modelo sin radiación*

Se plantea un modelo de competición de Lotka-Volterra, que permite encontrar un mecanismo de in-

teracción entre dos especies diferentes; en este caso, se tendrá las células malignas o cancerosas  $M(t)$ , las células sanas o normales  $N(t)$  y las células efectoras o pertenecientes al sistema inmunológico  $E(t)$ . Inicialmente se utilizará el modelo normalizado de Itik & Banks (2010), que presenta la siguiente estructura:

$$\frac{dM}{dt} = c_1 M \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - a_{12} MN - a_{13} ME \quad (1)$$

$$\frac{dN}{dt} = c_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2}\right) - a_{21} MN \quad (2)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{c_3 ME}{M + k_3} - a_{31} ME - d_E E . \quad (3)$$

El primer término de la Ec. (1) está relacionado con el crecimiento logístico de las células cancerosas en ausencia de otras poblaciones celulares. En este caso, la capacidad de carga es  $k_1$  y la tasa de crecimiento es  $c_1$ . La competición entre las células sanas  $N(t)$  y las cancerosas  $M(t)$ , disminuye la tasa de crecimiento de estas últimas. Finalmente, la eliminación de células cancerosas, debida a la acción de las células del sistema inmunológico  $E(t)$  es descrita por el término caracterizado por  $a_{13}$ .

La Ec. (2) describe la tasa de crecimiento de población de células sanas o normales, donde el primer término está relacionado con el crecimiento logístico, con una capacidad de carga  $k_2$  y tasa de crecimiento  $c_2$ . Se asume que la proliferación de células cancerosas es más rápida que la correspondiente a las células sanas, de modo que  $c_1 > c_2$ . Además, las células cancerosas inactivan a las células sanas a una tasa  $a_{21}$ .

La Ec. (3) da cuenta de la tasa de variación de las células del sistema inmunológico o células efectoras. El primer término describe la estimulación de las células cancerosas sobre el sistema inmunológico, en tanto que el segundo está relacionado con la inactivación de las células del sistema inmunológico por acción de las células cancerosas a una tasa  $a_{31}$ . Por último, las células del sistema inmunológico pueden desaparecer de manera natural a una tasa  $d_E$ .

Desde el punto de vista biológico existe una variedad de células del sistema inmunológico que se activan ante la presencia de diversos agentes que pretenden afectar a un organismo, si bien su presencia y actividad biológica son diferentes, acá se considera como si fuesen de un solo tipo, cuya acción es únicamente inactivar las células cancerosas y evitar su proliferación. Por otro lado, se espera que en una situación hipotética en la que las células cancerosas hubiesen sido eliminadas, las células del sistema inmunológico dejarían de actuar en el organismo.

El modelo propuesto considera a las células del sistema inmunológico como linfocitos T citotóxicos (CTL), las Natural Killer NK y se producen como células vírgenes que no muestran respuesta alguna a las células cancerosas; a menos que, se activen por las células portadoras de antígenos (APC) a través de proteínas especializadas llamadas moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en

presencia de antígenos específicos de tumor, como lo mencionan Abbas *et al.* (2015).

Por simplicidad consideraremos el modelo original obtenido por de Pillis & Radunskaya (2003) que implica un reajuste y adimensionalización del sistema de ecuaciones:

$$\frac{dM}{dt} = M (1 - M) - \sigma_{MN} MN - \sigma_{ME} ME \quad (4)$$

$$\frac{dN}{dt} = \nu N (1 - N) - \sigma_{NM} MN \quad (5)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\varepsilon ME}{M + k_E} - \sigma_{EM} ME - d_E E . \quad (6)$$

Es importante hacer notar que los factores  $\sigma$ , responden a la siguiente interpretación:  $\sigma_{xy}$  = tasa de inactivación de las células  $x$ , debidas a las células  $y$ . En nuestro caso,  $\sigma_{MN}$  está en relación a la inactivación de las células cancerosas debido a la presencia de las normales; mientras que  $\sigma_{NM}$  está relacionada a la transformación de las células normales en malignas.

## 2.2. Modelo con radiación

La radioterapia tiene su origen en el concepto de que las células tumorales son más sensibles a la radiación que las normales Bergonié & Tribondeau (1906) y complementada con otras investigaciones como las de Wintz (1938). Así, cuando se quiere emplear un modelo que sea útil en radioterapia, se debe considerar la aplicación de cierta dosis de radiación sobre el sistema, por lo que toma la forma:

$$\frac{dM}{dt} = M (1 - M) - \sigma_{MN} MN - \sigma_{ME} ME - r M \quad (7)$$

$$\frac{dN}{dt} = \nu N (1 - N) - \sigma_{NM} MN - rpN \quad (8)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\varepsilon ME}{M + k_E} - \sigma_{EM} ME - d_E E , \quad (9)$$

donde el factor  $p$ , está en relación con la radiosensibilidad normalizada de las células sanas comparada a aquella de las cancerosas  $0 < p \leq 1$ ; en tanto que el coeficiente  $r$ , está ligado con la intensidad de radiación recibida por el sistema y por ende con la dosis. Es importante señalar que los parámetros  $r$  y  $p$  son experimentalmente estimables mediante la determinación de la dosis equivalente ( $H$ ). Como ya se mencionó anteriormente, las características dinámicas de las células del sistema inmunológico juegan un papel importante para la lucha contra los agentes externos que pudiesen afectar a las células normales, tal como lo señalan de Pillis & Radunskaya (2003).

El análisis del modelo con radiación está sujeto a los coeficientes de las ecuaciones diferenciales que permiten la construcción del espacio de parámetros y sus correspondientes proyecciones que permiten establecer la dinámica del sistema. Los valores apropiados a ser utilizados como valores de los parámetros fueron obtenidos a través de un análisis de estabilidad del modelo, mismo que fue obtenido

por Ramírez-Ávila (2017), donde además se muestran las diferencias entre los modelos con y sin radiación.

Otra forma de estudiar sistemas dinámicos es a través de las denominadas cuencas de atracción que se las define como conjuntos de condiciones iniciales que conducen a un determinado atractor como lo señala Ott (1993) o en situaciones a multiestabilidad, situación referida por Pisarchik & Feudel (2014); es decir, a posibles estados finales diferentes que dependen de las condiciones iniciales. Nos valdremos de esta técnica para explorar condiciones iniciales que conduzcan a situaciones en las que la aplicación de la radiación tenga como resultado la eliminación de las células cancerosas (ver Sec. 3.1). Es así que a partir de las cuencas de atracción obtenidas, se hace un análisis del comportamiento de las poblaciones celulares, variando los parámetros, dentro de las regiones de estabilidad, que permitirá hacer algunas interpretaciones biológicas, referentes al comportamiento de las células cancerosas y las células normales. Por consiguiente, se describirá el comportamiento poblacional de células cancerosas irradiadas, así como los efectos que pueden darse en células vecinas normales, para encontrar la solución óptima, que maximice el efecto nocivo de la radiación sobre las células cancerosas, y minimice su efecto sobre las células normales.

### 3. RESULTADOS

El análisis de estabilidad realizado por Ramírez-Ávila (2017), permitió determinar las regiones de estabilidad para situaciones en las que se tiene radiación actuando sobre células cancerosas y normales, considerando además que cada uno de estos tipos de células tienen radiosensibilidades diferentes. En este caso, cuando la radiación actúa sobre el sistema (células cancerosas y normales), se obtuvieron cuencas de atracción bajo diferentes criterios: poblaciones finales de células después de un tiempo  $t$  (a) cancerosas  $M$ , (b) normales  $N$ , (c) efectoras  $E$  y (d) razón de células cancerosas a normales  $M/N$ , como las que se muestran en la Fig. 1.

Obsérvese que la distribución de valores iniciales para las células cancerosas y normales van de cero a uno, mientras que la población inicial correspondiente a las células del sistema inmunológico es de 0.01 y se activa con la presencia de las células cancerosas en el organismo.

Según las gráficas mostradas, los estados finales encontrados en todos los tipos de células están representados por un color determinado de una barra de colores con la escala correspondiente. En el caso particular de la Fig. 1 donde la desaparición de algún tipo de célula es reflejada con el color extremo de valor inferior en la barra de colores (Figs. 1(a), (c) y (d)). El hecho anterior se refleja también por la escala de valores extremadamente pequeña que muestran para estos casos las barras de colores. En otros términos, sin importar las poblaciones iniciales de células normales y cancerosas, se llega al mismo comportamiento poblacional final. Se hace

notar que la resolución de todas las cuencas de atracción mostradas en este trabajo es de  $100 \times 100$  píxeles.

En los gráficos posteriores solamente se mostrarán las cuencas de atracción correspondientes a una de las poblaciones celulares o en su defecto, a la razón de las poblaciones de células cancerosas y normales. En todos los casos, se considerará un tiempo de 1000 unidades arbitrarias (u.a.) con un paso máximo de  $10^{-3}$  utilizando por simplicidad como método de integración el de Runge-Kutta (4,5) al ser una librería de Octave. El tiempo de integración está en relación con el tiempo de radiación, el cual a su vez estará en función de la dosis planificada, la cual, dependerá del equipo con el que se esté trabajando. En otras palabras, se llegará a la dosis en el tiempo que dure la sesión de radioterapia. Así por ejemplo, si la sesión dura cinco minutos, este tiempo corresponde a las 1000 u.a. mencionadas anteriormente. Los resultados obtenidos analizando las regiones de estabilidad se describen a continuación.

#### 3.1. Eliminación de células cancerosas

En el entendido que el modelo está pensado en que puede ser generalizado para su uso en situaciones que impliquen irradiar células cancerosas y normales, como ocurre cuando se realiza un tratamiento de radioterapia; el análisis de las cuencas de atracción estará orientado bajo ese enfoque. Así, se puede observar situaciones en las que es conveniente aplicar radioterapia. Los parámetros establecidos dentro de las regiones de estabilidad que conducen a la eliminación de las células cancerosas y que son considerados fijos para obtener las cuencas de atracción son:  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$ ; en tanto los que pueden variar son:  $\sigma_{MN}$ ,  $\sigma_{NM}$ ,  $r$  y  $p$ .

De donde la cuenca obtenida está representada en la Fig. 2; en la cual, se puede ver que no importa la población inicial de las células cancerosas, el paciente puede encontrarse en un estado inicial de cáncer o en una fase final, luego del tratamiento, la población final de las células cancerosas es cercana a cero. Sin embargo, la población de células normales sobrevive. Además se observa que la población de células efectoras al final del proceso también se reduce hasta eliminarse, pues su presencia ya no es necesaria al haber desaparecido las células cancerosas. Asimismo, se nota la presencia de puntos de distinto color al azul; esto se debe a que las cuencas de atracción fueron obtenidas integrando hasta 1000 u.a. de tiempo, siendo que los píxeles representando colores diferentes al azul dan cuenta de condiciones iniciales que conducen a la casi eliminación de las células cancerosas para tiempos mayores a 1000 u.a. Así por ejemplo, para la condición inicial  $(M_0, N_0) = (0.16, 0.42)$ , la casi eliminación de las células cancerosas ocurre luego de 1154 u.a. de tiempo. Para los otros píxeles de colores, se verifica que las condiciones iniciales asociadas a los mismos, también conducen a la casi eliminación de las células cancerosas sin afectar a las células normales.

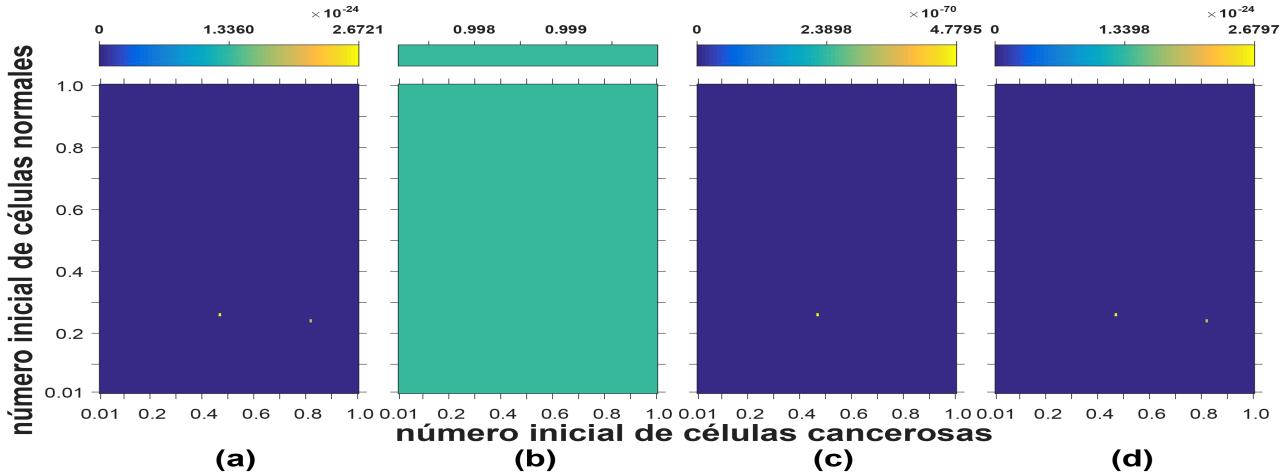


FIG. 1.— (Color online) Cuencas de atracción donde los ejes de abscisas y ordenadas corresponden a las poblaciones iniciales de células cancerosas y normales respectivamente. Las imágenes corresponden a los estados poblacionales finales, después de un tiempo en unidades arbitrarias (u.a.)  $t = 1000$  u.a. para las células (a) cancerosas  $M$ , (b) normales  $N$ , (c) del sistema inmunológico  $E$  y (d) del cociente de los estados finales entre la cantidad de células cancerosas sobre las normales  $M/N$ . Con valores de los parámetros:  $\sigma_{MN} = 1$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.50$ ,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$ .

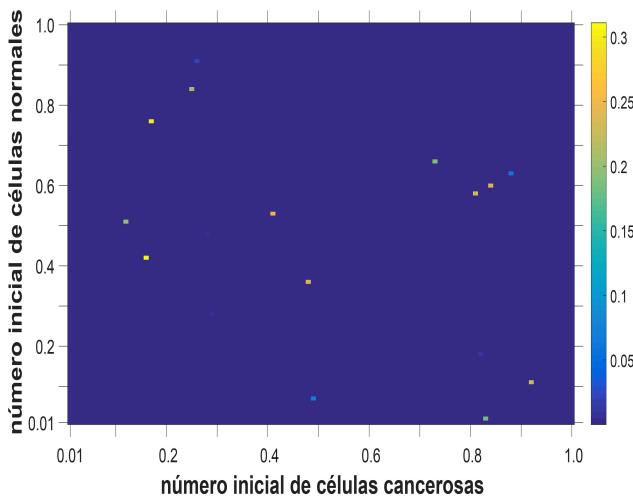


FIG. 2.— (Color online) Situación final (finalizada la irradiación) de la población de células cancerosas; nótese que, al ser la gráfica casi completamente azul, puede afirmarse que la población final de células cancerosas tiende a cero con el tiempo, pero la población de células normales no desaparece. Los valores utilizados para los parámetros:  $\sigma_{MN} = 0.96$ ,  $\sigma_{NM} = 1.50$ ,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ .

En la Fig. 3 se muestra la gráfica correspondiente a las series temporales de los tres tipos de células con diferentes poblaciones iniciales. En las mencionadas series de tiempo, se verifica que al margen de las condiciones iniciales de las poblaciones celulares, el tratamiento logra reducir la población de las células cancerosas, tiendiendo su valor a cero. Lo mismo ocurre con las células del sistema inmunológico que se inactivan al eliminarse las células malignas, acompañando el comportamiento de estas; es decir, si las células tumorales se eliminan, también lo harán las efectoras. Por otro lado, la cantidad de células normales tiende a ser predominante, no viéndose afectada por la acción de la radiación. En estas series de tiempo, hay una clara tendencia hacia

un punto fijo (constancia de las poblaciones), donde los transitorios pueden jugar un rol importante en el sentido de que permitirán la planificación de la irradiación, de manera tal que se garantice el objetivo de la eliminación de células cancerosas. Como se mencionó anteriormente, existen varias regiones con diversos parámetros en las que el comportamiento poblacional de las células cancerosas disminuye por efectos de la radiación, sin afectar a la población de células normales, estos pueden resumirse en la Tabla 1. Los valores de los parámetros fueron elegidos barriendo toda la gama de valores dentro de las regiones de estabilidad y escogiendo aquellos que conducen a tener como resultado la eliminación de las células cancerosas. Si bien es cierto que los valores de  $p$  son esencialmente pequeños; esto está en relación con el hecho de que en tratamientos de radioterapia se utilizan blindajes para proteger las zonas adyacentes a las tumorales que reciben la radiación.

### 3.2. *Regiones donde el tratamiento no es efectivo*

Estas regiones se obtuvieron con algunos parámetros donde los resultados son aquellos que describen un comportamiento en el que la población de células cancerosas se impone sobre las células normales.

Con los siguientes parámetros:  $\sigma_{MN} = 1.00$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.50$ ,  $r = 2.50$ ,  $p = 0.644$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$ , se puede ver en la Fig. 4, la cuenca de atracción que indica cómo la aplicación de la radiación elimina casi por completo la población de células cancerosas sin importar las condiciones iniciales en lo que respecta a las poblaciones de células normales y cancerosas ( $M_0, N_0$ ). Una situación similar (que no se muestra) se presenta para la población de células normales que también tiende a ser eliminada.

En la Fig. 5, se tienen las gráficas correspondientes a las series temporales que describen el com-

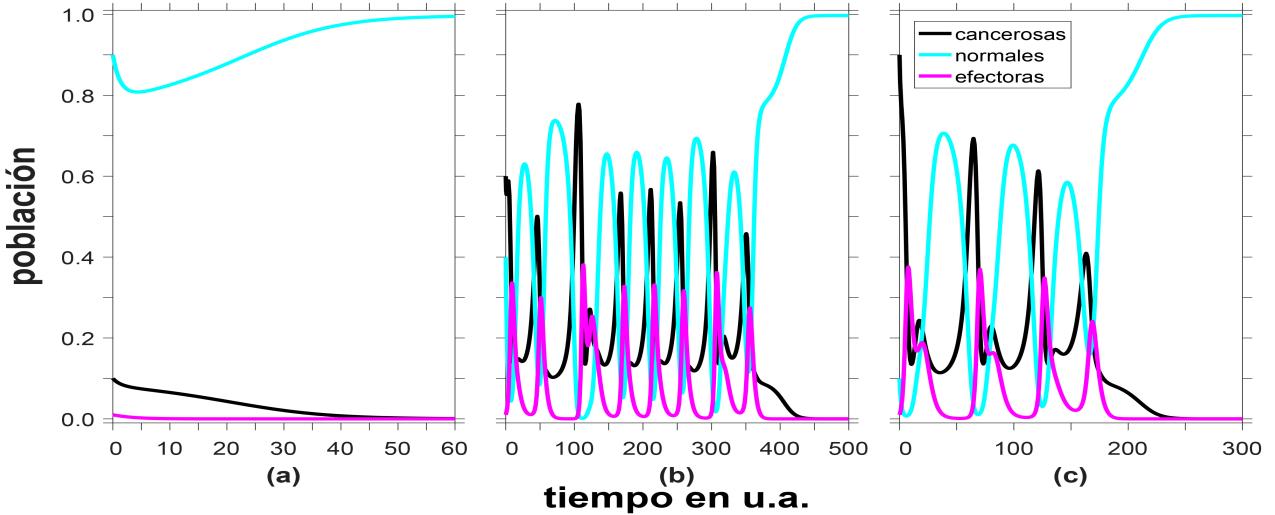


FIG. 3.— (Color online) Comportamiento poblacional de las células cancerosas, normales y efectoras, considerando los parámetros  $\sigma_{MN} = 0.96$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.50$ ,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$  (a) La gráfica corresponde a una población inicial de 0.1 de células cancerosas y 0.9 de células normales. (b) Se describe el comportamiento poblacional con 0.6 de células cancerosas y 0.4 de células normales. (c) La gráfica corresponde a una población inicial de 0.9 de células cancerosas y 0.1 de células normales.

TABLA 1

EJEMPLO DE VALORES DE PARÁMETROS CONDUCENTES AL EFECTO DE LA RADIACIÓN EN EL QUE SE ELIMINAN LAS CÉLULAS CANCEROSAS SIN AFECTAR A LAS CÉLULAS NORMALES.

$\sigma_{MN}$	$\sigma_{NM}$	$r$	$p$
1.00	1.50	0.17	0.08
0.96	1.50	0.17	0.01
1.00	1.50	0.17	0.01
1.04	1.50	0.17	0.01
1.08	1.50	0.17	0.01
1.12	1.50	0.17	0.01
1.16	1.50	0.17	0.01
1.20	1.50	0.17	0.01
1.24	1.50	0.17	0.01
1.28	1.50	0.17	0.01
1.32	1.50	0.17	0.01
1.36	1.50	0.17	0.01
1.40	1.50	0.17	0.01
1.44	1.50	0.17	0.01
1.48	1.50	0.17	0.01
1.52	1.50	0.17	0.01
1.56	1.50	0.17	0.01
1.60	1.50	0.17	0.01
1.64	1.50	0.17	0.01
1.68	1.50	0.17	0.01
1.00	1.50	0.33	0.01
1.00	1.50	0.33	0.08
1.00	1.50	0.33	0.16
1.00	1.50	0.41	0.01
1.00	1.50	0.41	0.16
1.00	1.50	0.25	0.01
1.00	1.80	0.25	0.01
1.00	1.50	0.25	0.08
1.00	1.50	0.25	0.16

portamiento poblacional mencionado anteriormente (eliminación de todas las poblaciones celulares), estas gráficas fueron generadas para diferentes condi-

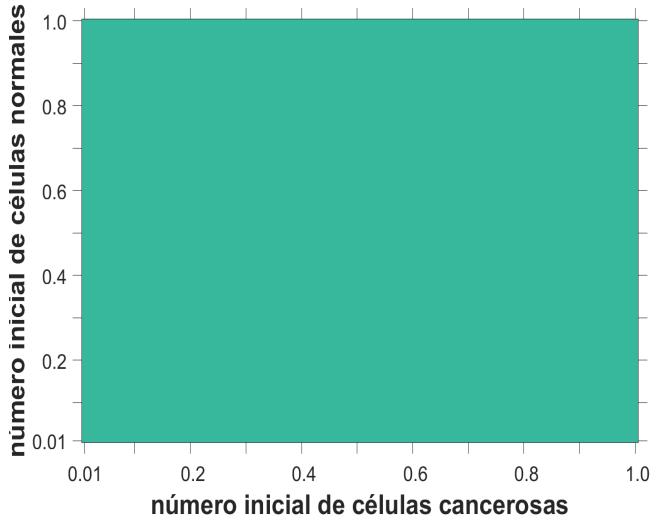


FIG. 4.— (Color online) Situación final a nivel poblacional de las células normales. Obsérvese que el color es prácticamente uniforme y muy próximo a cero, por lo que puede afirmarse que la población final de células normales tiende a desaparecer y lo propio ocurre con las cancerosas.

ciones iniciales en las poblaciones de células. Esta situación si bien es interesante desde el punto de vista de comportamiento dinámico del sistema, debe evitarse en un tratamiento de radioterapia.

Muchas regiones con un comportamiento similar pueden ser encontradas realizando variaciones en sus condiciones, obsérvese la Tabla 2.

En la Tabla 2 se tiene un conjunto de valores de parámetros para los cuales se observa un efecto adverso en las células normales que son eliminadas junto con las cancerosas, en contraposición al objetivo de optimizar un tratamiento por radioterapia, que elimine las células cancerosas y causando efectos mínimos en la población de células normales. Sin embargo, la información obtenida puede utilizarse para

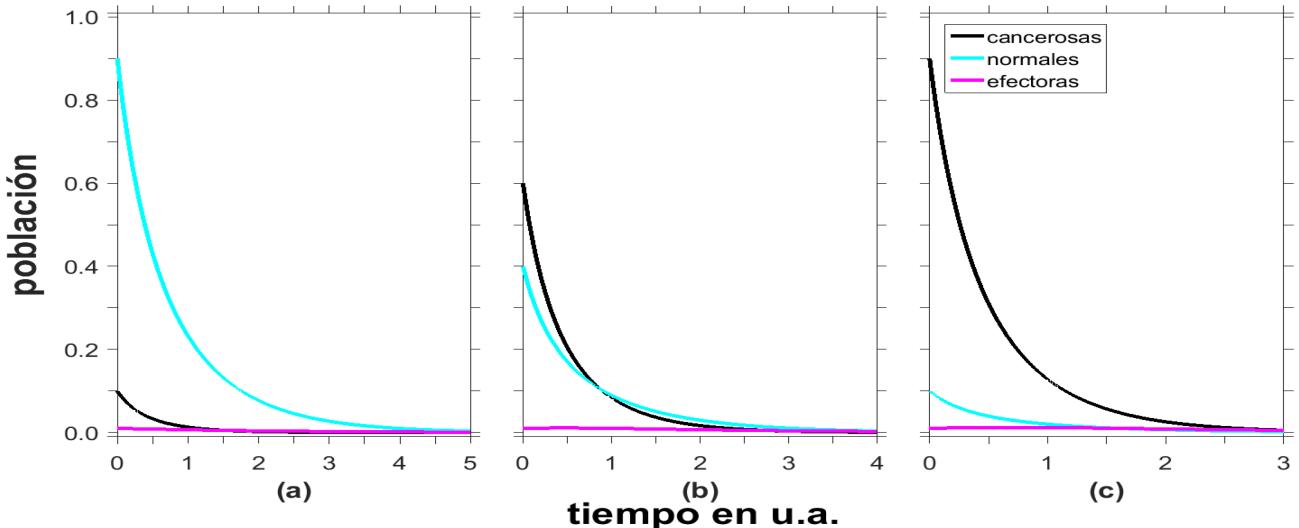


FIG. 5.— (Color online) Comportamiento poblacional de las células cancerosas, normales y efectoras, considerándose los siguientes valores de parámetros  $\sigma_{MN} = 1.00$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.50$ ,  $r = 2.50$ ,  $p = 0.644$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$ . Considerándose las condiciones iniciales para células cancerosas y normales ( $M_0, N_0$ ): (a) (0.1, 0.9), (b) (0.6, 0.4) y (c) (0.9, 0.1). Nótese que en todos los casos, las poblaciones celulares tienden a desaparecer.

TABLA 2

EJEMPLOS DE VALORES DE PARÁMETROS QUE CONDUCEN A QUE LAS CÉLULAS CANCEROSAS Y NORMALES TIENDAN A DESAPARECER POR EFECTO DE LA ACCIÓN DE LA RADIAZIÓN.

$\sigma_{MN}$	$\sigma_{NM}$	$r$	$p$
1.00	1.50	2.50	0.644
1.00	1.50	4.00	0.644
1.00	1.50	0.09	0.880
1.00	1.50	0.09	0.960
1.00	1.50	0.17	0.640

buscar nuevas alternativas para el paciente ya sea modificando los valores de parámetros o los de las condiciones iniciales.

### 3.3. *Regiones con un comportamiento oscilatorio*

Este tipo de regiones muestra un comportamiento con diferentes valores de los promedios de la razón entre la población de células cancerosas a la de normales; en otras palabras, existen oscilaciones de estas poblaciones que se reflejan en una distribución de valores que forman una suerte de patrón en la cuenca de atracción como se ve en la Fig. 6. La mencionada cuenca fue obtenida considerando los valores de parámetros:  $\sigma_{MN} = 0.84$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.50$ ,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ ,  $\varepsilon = 3$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$  y  $d_E = 0.50$ .

La barra de colores en la Fig. 6 muestra las tendencias para las cuales se tiene ligera preponderancia de células normales y casi eliminación de células cancerosas (región azul); en contraposición, ocurre una predominancia de las células cancerosas sobre las normales en la región amarilla.

Para las condiciones mencionadas, las series temporales se muestran en la Fig. 7, donde se observa que para los ejemplos elegidos, las poblaciones celulares oscilan periódicamente y con valores mayores para las poblaciones de células normales. Este com-

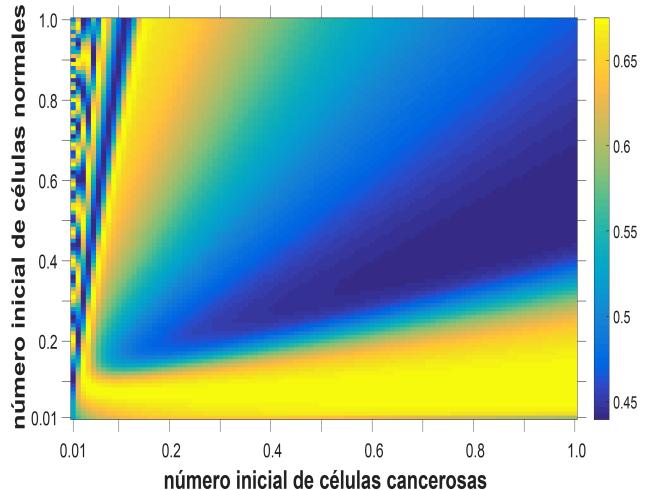


FIG. 6.— (Color online) Cuenca de atracción considerando la razón de las poblaciones de células cancerosas a normales ( $M/N$ ), correspondiente a los parámetros mencionados en la Sec. 3.3. Esta imagen muestra regiones en las cuales la población de células cancerosas, en promedio es predominante o minoritaria de acuerdo con las condiciones iniciales de las poblaciones celulares malignas y normales. La distribución de colores nos da la pauta de que las poblaciones celulares están oscilando periódicamente.

portamiento puede deberse a que los valores de  $r$  son pequeños como para producir la eliminación total de las células. Si bien este comportamiento no cumple el requisito de nuestro objetivo (eliminación de las células cancerosas sin afectar a las sanas); sin embargo, el conocimiento de estos comportamientos periódicos puede ser de utilidad al encarar un tratamiento con radiación. Por ejemplo, si se conoce las características de estas oscilaciones, para una irradación posterior, podría escogerse el inicio de la misma cuando el número de células cancerosas esté en un mínimo; así, se podría evitar que vuelva a crecer esta población, con el consecuente aumento de la

TABLA 3

EJEMPLOS DE VALORES DE PARÁMETROS CORRESPONDIENTES A UNA SITUACIÓN DE IRRADIACIÓN EN LA QUE FINAL DE LA MISMA, LAS POBLACIONES CELULARES PRESENTAN UN COMPORTAMIENTO DE OSCILACIÓN PERIÓDICA.

$\sigma_{MN}$	$\sigma_{NM}$	$r$	$p$
1.00	1.50	0.01	0.644
1.00	1.50	0.01	0.08
1.00	1.50	0.01	0.32
1.00	1.50	0.01	0.64
1.00	1.50	0.09	0.64
0.80	1.50	0.17	0.01
0.84	1.50	0.17	0.01

probabilidad de eliminarla.

La Tabla 3, muestra algunos ejemplos de valores de parámetros que permiten obtener comportamientos similares; es decir, oscilaciones periódicas de las poblaciones celulares.

#### 3.4. *Regiones con un comportamiento caótico*

Estas son regiones cuyos resultados no están claramente delimitados, las cuencas de atracción presentan saltos aparentemente discretos en los resultados finales, una de las cuencas con estas características fue obtenida con las siguientes condiciones:  $\sigma_{MN} = 1.00$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.70$ ,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$ .

La cuenca de atracción que representa los valores del promedio de la razón  $M/N$  según las condiciones iniciales elegidas se muestra en la Fig. 8. En ella puede apreciarse que el cociente de la población final de células cancerosas sobre las células normales toma valores que no generan una gráfica uniforme, observándose regiones granuladas; es decir, se tiene en casi toda la cuenca, píxeles de diferentes colores que parece representar la rúbrica del comportamiento caótico de las variaciones experimentadas por las poblaciones celulares.

Como puede verse en la Fig. 8, el resultado final para una población alta de células cancerosas, no se muestra una regularidad aceptable, es decir para cada punto de la distribución, los resultados finales presentan saltos discretos. Sin embargo, también se puede mencionar que para bajas cantidades de población inicial de células normales la población de células cancerosas se elimina y la población de células normales sobrevive.

Las series temporales correspondientes a las condiciones mencionadas, pueden observarse en la Fig. 9, en ellas se verifica que no existe regularidad en los resultados finales luego del tratamiento. Por consiguiente, desde un punto de vista clínico, esta situación de comportamiento caótico de las poblaciones debería evitarse. Una forma es aumentando la dosis, pero teniendo la precaución de que esto no ocasione daños en las células normales.

La Tabla 4 muestra algunos valores de parámetros para los cuales se tienen comportamientos conducentes a variaciones caóticas, en promedio, de las

TABLA 4

EJEMPLOS DE VALORES DE PARÁMETROS CORRESPONDIENTES A UNA SITUACIÓN DE IRRADIACIÓN DURANTE 1000 U.A. DONDE AL FINAL DE LA MISMA, SE TIENE UN COMPORTAMIENTO DE VARIACIÓN CAÓTICA DE LAS POBLACIONES CELULARES.

$\sigma_{MN}$	$\sigma_{NM}$	$r$	$p$
1.00	1.50	0.17	0.16
1.00	1.70	0.17	0.01
1.00	3.90	0.17	0.01
0.92	0.50	0.17	0.01

poblaciones celulares.

#### 4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Considerando los resultados del presente estudio, se pudo ver la evolución del comportamiento poblacional de los tres tipos de células bajo ciertas condiciones, sobre todo dándole importancia predominante a los aspectos relativos a la irradiación. Se comenzó tomando como punto de partida los resultados del análisis de estabilidad obtenidos por Ramírez-Ávila (2017). Es decir, se tomaron valores de los parámetros de las regiones de estabilidad que permitieron obtener la eliminación de las células cancerosas afectando mínimamente a las células normales. Además, en varias de las situaciones analizadas también se observaron comportamientos periódicos y caóticos de las poblaciones celulares como en los trabajos de Galindo *et al.* (2015) y Gallas *et al.* (2014). Este aspecto se debe a que el comportamiento poblacional depende de las condiciones iniciales en concordancia con el análisis de Branco (2014). Consecuentemente, se puede inferir que si un paciente comienza con un tratamiento de radioterapia, cuando el cáncer es detectado en un estadio temprano, los efectos de la radiación sumados al efecto del sistema inmunológico, serán diferentes a otro paciente cuya detección de la patología se realizó, por ejemplo, en un cáncer terminal.

Si la radiación solamente actúa en las células cancerosas y no así en las normales y considerando una población inicial de células cancerosas alta (0.7), con un factor ligado a la radiación de 0.12, aún se inducen comportamientos caóticos. Pero si la radiación se va incrementando, el sistema se estabiliza y la población de células cancerosas se ve afectada por el efecto de la radiación, haciendo que dicha población tienda a desaparecer. Este resultado implica que, a mayor radiación, el sistema llega a una situación más estable en menos tiempo.

Una de las situaciones analizadas considera el hecho de que, si la población de células cancerosas es alta al inicio del tratamiento, el efecto de la radiación toma mayor tiempo en manifestarse. Una situación similar fue encontrada por Valle (2016), donde se consideró la quimioterapia en lugar de la radiación y pudo evidenciar que las poblaciones grandes de células cancerosas requieren mayor cantidad de dosis suministrada. Sin embargo, la dosis utilizada también tiene un efecto sobre las células

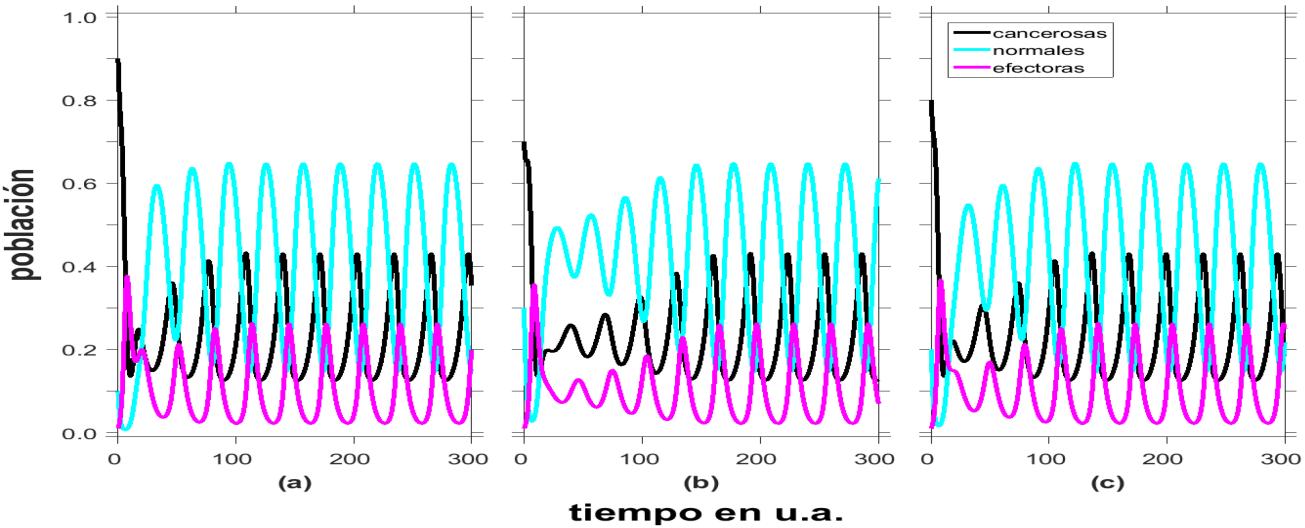


FIG. 7.— (Color online) Comportamiento poblacional de las células cancerosas, normales y efectoras, considerando los siguientes parámetros  $\sigma_{MN} = 0.84$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.50$ ,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$ . Estando dadas las condiciones iniciales de células cancerosas y normales ( $M_0, N_0$ ) como: (a) (0.1, 0.9), (b) (0.7, 0.3) y (c) (0.8, 0.2).

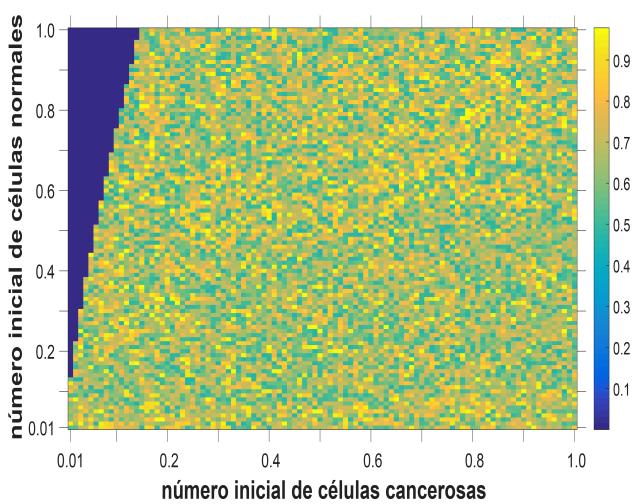


FIG. 8.— (Color online) Cuenca de atracción correspondiente a los parámetros mencionados en esta sección. Esta imagen muestra las regiones en las cuales el cociente de la población de células cancerosas sobre las normales al final de la irradiación (después de 1000 u.a.) tiene un comportamiento de oscilaciones caóticas que se refleja en el aspecto granulado de la cuenca de atracción.

normales. En ese sentido, es importante considerar la aplicación de dosis más bajas, pero aplicadas durante una mayor cantidad de tiempo, este tipo de tratamiento tendría un menor efecto sobre las células del sistema inmunológico situación afirmada por de Pillis *et al.* (2006). El resultado más relevante obtenido es haber determinado los valores de parámetros de control (mostrados en la Tabla 1) que conducen a la eliminación de las células cancerosas sin afectar mayormente a las normales. Lo anterior puede ser un aspecto importante para la planificación de los tratamientos por radioterapia, para que los mismos sean efectivos al margen de las condiciones iniciales en las poblaciones celulares. Este resultado permite vislumbrar un panorama alejador del uso del modelo.

La información analizada en el párrafo anterior, fue corroborada con las gráficas de las series temporales elegidas (ver Fig. 3), donde pudo verificarse que, en cada situación es posible eliminar las células cancerosas sin alterar o hacerlo mínimamente en la población de células normales. Es importante mencionar que la población de células del sistema inmunológico desaparece al final del tratamiento, cuando la población de células tumorales es muy pequeña, lo que se traduce en una inactivación de las células efectoras.

Dentro de los numerosos resultados que se obtuvieron, se pudo identificar condiciones en las que las células cancerosas se imponen sobre las células normales, bajo ciertos valores de parámetros, las poblaciones iniciales de las células normales y cancerosas, no juegan ningún papel importante. En este punto aparentemente los resultados no son relevantes para el objetivo del trabajo de investigación, pero en la práctica pueden ser utilizados para desechar un tratamiento por radioterapia y utilizar otro que pueda ser más efectivo para el paciente. Por otro lado, los resultados obtenidos mostrando comportamientos periódico y caótico, indican que la aplicación de la radiación no permite que las poblaciones celulares logren una estabilización, esto nos hace pensar que fraccionar la dosis de radiación y aplicarla en situaciones en las que la población de células cancerosas alcance un mínimo relativo o cuando la población de células del sistema inmunológico se halle en un máximo relativo, pueden mejorar también el tratamiento tendiente a hacer desaparecer las células cancerosas.

Finalmente, es conveniente mencionar que como proyección se pretende analizar este sistema dinámico bajo la acción de otro tipo de tratamientos como la inmunoterapia. Aspectos relacionados con cronobiología pueden resultar interesantes dada la dependencia que se tiene con las condiciones iniciales. Considerar en el trabajo la posibilidad de hal-

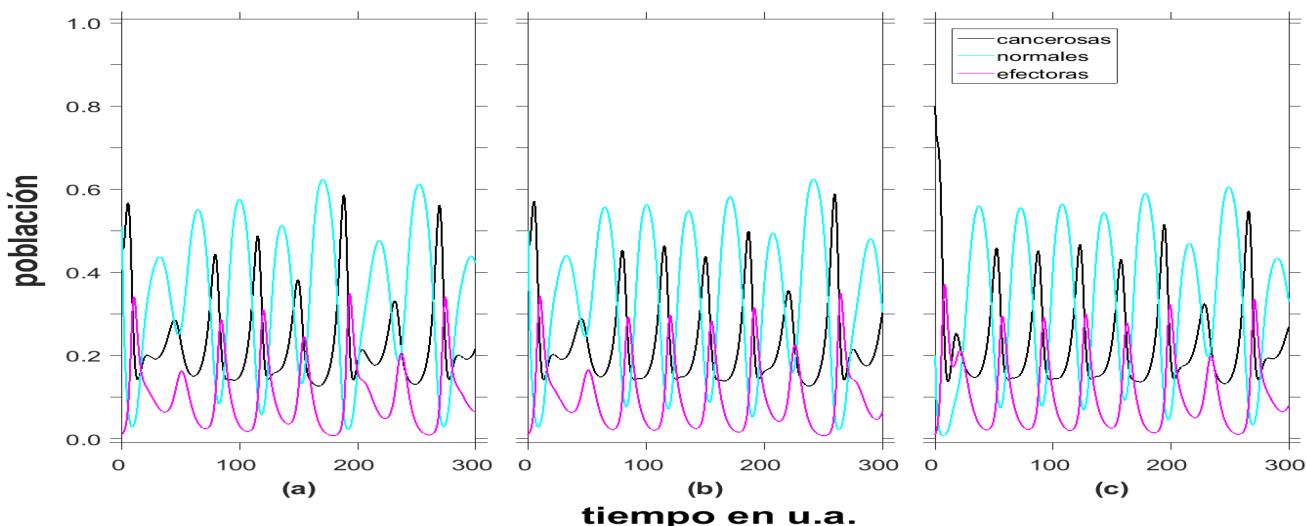


FIG. 9.— Comportamiento poblacional de las células cancerosas, normales y efectoras, considerándose los siguientes parámetros  $\sigma_{MN} = 1.00$ ,  $\sigma_{ME} = 2.50$ ,  $\nu = 0.60$ ,  $\sigma_{NM} = 1.70$ ,  $r = 0.17$ ,  $p = 0.01$ ,  $\varepsilon = 3.00$ ,  $k_E = 1.00$ ,  $\sigma_{EM} = 0.20$ ,  $d_E = 0.50$ . Los valores de las condiciones iniciales ( $M_0, N_0$ ) con las que se trabajó para las células cancerosas y normales, respectivamente fueron (a) (0.49, 0.51), (b) (0.50, 0.50) y (c) (0.80, 0.20).

lar las condiciones en las que la radiación actúe en las células cancerosas y estas se eliminan en el menor tiempo posible, es otra de las perspectivas que pueden ser explotadas como continuación de este trabajo de investigación.

#### AGRADECIMIENTOS

Es importante el reconocimiento al Instituto de Investigaciones Físicas de la UMSA por haber facilitado el desarrollo de este proyecto. También agradecemos a Paul Schultz del PIK-Potsdam por sus consejos y colaboración en algunos de los aspectos computacionales del trabajo.

También agradecemos a Paul Schultz del PIK-Potsdam por sus consejos y colaboración en algunos de los aspectos computacionales del trabajo.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses con respecto a la publicación de éste documento.

#### REFERENCIAS

- Abbas, A., Lichtman, A.H. & Pillai, S. 2015, *Cellular and molecular immunology* (Philadelphia: Saunders).
- Belostotski, G. & Freedman, H. 2005, *The European Physical Journal B* **25**, 447.
- Bergonié, J. & Tribondeau, L. 1906, *Comptes-Rendus de Séances de l'Académie des Sciences*, **143**, 983
- Branco, P. 2014, *Comportamento Caótico em Modelos Matemáticos de Cáncer*. Tesis de Maestría en Matemática Aplicada y Computacional, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, Brasil. 78p.
- Calvo, F. & Escude L. 1985, *Revista Médica Universitaria Navarra* **29**, 110.
- Castorina, P., Deisboeck, T., Gabriele, P. & Guiot, C. 2007, *Radiation Research* **168**, 349.
- de Pillis, L. & Radunskaya, A. 2003, *Mathematical and Computer Modelling* **(37)**, 1221.
- de Pillis, L., Gu, W. & Radunskaya, A. 2006, *Journal of Theoretical Biology* **238**, 841.
- Galindo, M. C., Nespoli, C. & Messias, M. 2015, *Abstract and Applied Analysis* Article ID 354918.
- Galach, M. 2003, *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science* **13(3)**: 395-406.
- Gallas, M., Gallas, M. & Gallas, J. 2014, *The European Physical Journal: Special Topics* **(223)**: 2131-2144.
- Ghaffari, A., Bahmaie, B. & Nazari, M. 2016, *Mathematical Methods in the Applied Sciences* **39**, 4603.
- Gómez-Almaguer, D., et al. 2010, *Revista de Hematología* **11(1)**: 40-62.
- Isea, R. & K. Lonngren. 2015, *International Journal of Public Health Research* **3(6)**: 340-344.
- Itik, M. & Banks, S. 2010, *International Journal of Bifurcation and Chaos* **20(1)**: 71-79.
- Kuznetsov, V., Makalkin, I., Taylor, M. & Perelson, A. 1994, *Bulletin of Mathematical Biology* **56(2)**: 295-321.
- Liu, Z. & Yang, C., 2014, *Computational and Mathematical Methods in Medicine* **12**: 1-12.
- Menchón, S. 2007, *Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cáncer y de algunas terapias antitumorales*. Tesis doctoral en Física, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba. 114 p.
- Ott, E. 1993, *Chaos in dynamical systems* (Cambridge: Cambridge University Press)
- Pisarchik, A.N. & Feudel, U. 2014, *Physics Reports* **540**: 167.
- Ramírez-ávila, G.M. 2017, *Revista Boliviana de Física* **31**, 25.
- Rizo-Potau, D., Nájera-López, A. & Arenas-Prat M. 2016, *Conocimientos básicos de oncología radioterapica para la enseñanza Pre-grado* (Cuenca: Ediciones de la Universidad de Castilla La Mancha) (9).
- Román, J. M. 2007, *Psicooncología* **4(2)**, 301-310.
- Pinar-Sedeño, B., Aguiar-Bujanda, D., Saez-Bravo, M. L., Ruiz-Alonso, A., & Lara-Jiménez, P. C. 2004, *Biocáncer* **(1)**.
- Valle, P. 2016, *Estudio de la dinámica global de modelos matemáticos que describan la evolución de un modelo cancerígeno y sus mecanismos de evasión del sistema inmunológico*. Tesis Doctoral en Ciencias, Instituto Politécnico Nacional, Tijuana. 118 p.
- Valle, P., Coria, L. & Starkov, K. 2014, *Computación y Sistemas* **18(4)**: 773.
- Wintz, H. 1938, *Radiology*, **30**, 35.