

# UN MODELO LOGÍSTICO PARA CRECIMIENTO TUMORAL EN PRESENCIA DE CELULAS ASESINAS

ORTEGA, H.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Física, Universidad Experimental Antonio José de Sucre. Núcleo Luis Caballero Mejía, La Yaguara, Km 1, Caracas.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, A.P. 47636, Los Chaguaramos, Caracas 1041-A.

## RESUMEN:

Se estudia la estabilidad de un modelo modificado de Hiernaux-Lefever (1987) en el cual se incluye una población variable de células asesinas. Se obtiene un sistema de dos ecuaciones diferenciales acopladas con un conjunto mínimo de tres parámetros y varios puntos de equilibrio. La progresión y regresión tumoral dependen de valores particulares de esos parámetros y se encuentra explicación a situaciones paradójicas generadas por el modelo corriente de Hiernaux y Lefever en base de regiones de estabilidad variable en un espacio de parámetros extendido. La estructura de esas regiones provee una elegante descripción de la respuesta tumoral a cierto tipo de tratamientos.

## PALABRAS CLAVE:

Población tumoral, Población de equilibrio, Células citotóxicas, Sistema estable, Progresión, Regresión

## ABSTRACT:

We study a modified Hiernaux-Lefever tumor model (1987) in order to include a variable killer cells population. We obtain a coupled two differential equations system with three independent parameters and several equilibria points. Tumor progression and regression depend on particular values of these parameters. We get an explanation to paradoxical situations generated by common Hiernaux-Lefever model by using variable stability regions on an extended parameters space. The structure of these regions provides an elegant description of the tumor response to a given treatment.

## KEYWORDS:

Tumor population, Equilibrium population, Cytotoxic cells, Stable system, Progression, Regression.

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune constituye la defensa del organismo contra el ataque de sustancias reconocidas como extrañas, que se denominan antígenos. Los tumores cancerosos son capaces de generar una respuesta inmune mediada por células efectoras de diverso tipo [1,2]. Esta respuesta envuelve una competición entre la habilidad del sistema inmune en destruir las células tumorales y la del tumor en anular la acción de los efectores o simplemente matar el organismo. El comportamiento dinámico de organismos vivos bajo la acción de fuentes antigénicas presenta características no monótonas como: (a) Oscilaciones durante las cuales fases de crecimiento tumoral [3] y/o de las concentraciones de las células inmunes son seguidas por fases de regresión [4,5,6], (b) Existencia de estados de reposo durante los cuales el número de células cancerosas permanece bajo y casi constante [7,8], (c) Establecimiento de etapas de regresión o progresión del tumor que pueden envolver fenó-

menos de umbral [9,10,11,12]. Se acepta que el anterior comportamiento de tumores es debido a su interacción con el sistema inmune y en lo que sigue se intenta explicar (a), (b) y (c) introduciendo un modelo que incluye una población tumoral  $\rho$  en ausencia de otras interacciones controlada por una ley logística, y la respuesta del sistema inmune a la enfermedad, representada por una población genérica  $E$ , que designa indistintamente a células asesinas, linfocitos T citotóxicos y macrófagos asociados a tumores. Se modifica el modelo introducido por Hiernaux y Lefever [6] eliminando algunos términos de su ecuación para la población tumoral e introduciendo una ecuación adicional para las células asesinas. El equilibrio y estabilidad del sistema se estudia mediante los procedimientos usuales de linealización y posteriormente se efectúan algunas simulaciones numéricas que permiten caracterizar completamente al sistema.

Al proponer un modelo que intente explicar los comportamientos paradójicos antes descritos se ha tenido presente la observación de Nowak y Bangham [13]: "Se debería comenzar con el menor número de suposiciones posible y sus implicaciones surgirían de conclusiones rigurosamente lógicas. Un modelo ele-

Recepción del artículo en su primera versión: febrero /99

Aprobación del artículo en su versión final: octubre /99

Responsable:

Horacio Ortega  
Facultad de Medicina,  
Universidad Central de Venezuela, A.P. 47636,  
Los Chaguaramos, Caracas 1041-A.

gante puede tener frecuentemente mayor valor intrínseco que uno exacto recargado de detalles".

#### ANTECEDENTES

Existen muchos modelos que describen sistemas formados por componentes coexistentes que interactúan entre sí, uno de los más conocidos es el llamado de Lotka-Volterra o predador-presa. Entre sus factores resaltantes destaca la existencia de un punto de equilibrio alrededor del cual las poblaciones que interactúan oscilan. La estabilidad de este punto de equilibrio (que puede transformarse en ciclo límite bajo ciertas condiciones) depende de la forma explícita de las ecuaciones diferenciales que constituyen el modelo, y de los valores numéricos de sus coeficientes [14,15]. Hiernaux y Lefever [6] descomponen la interacción entre el tumor y el sistema inmune en etapas, en primer lugar un enlace entre las células tumorales y las efectoras y a continuación la formación de un complejo efectoras-células tumorales, después de lo cual ocurre lisis de estas últimas. La similitud de este proceso con las reacciones enzimáticas del tipo Michaelis-Menten es aprovechada para introducir una única ecuación que contiene además de términos logísticos, otros que toman en cuenta las propiedades de estado estacionario de las reacciones efector-célula blanco. La concentración de células citolíticas se considera un parámetro más de su ecuación. Esto parece constituir una seria limitación de su trabajo, además de que la ecuación resultante para las concentraciones de equilibrio es de tercer grado y requiere el uso de álgebra engorrosa y tratamientos casi exclusivamente numéricos. Otro de sus modelos [12] introduce etapas adicionales de la interacción células efectoras-tumor. Los autores afirman que no existen razones teóricas bien fundadas para incluir términos Michaelianos en sus ecuaciones, y que mediciones efectuadas en ciertas cepas de *mastocytoma* muestran que el proceso tumorigénico es francamente no Michaeliano (sin embargo conservan los términos mencionados). Sus resultados muestran la existencia de un parámetro de activación que gobierna la evolución progresión↔regresión del tumor. La razón (número de efectoras)/(número de blancos) es importante debido a que al desviarse de cierto valor óptimo la respuesta inmune tiende a estabilizar el estado tumoral. Kuznetsov *et al* [16] introducen varios tipos de células efectoras, tumorales, y complejos formados por estas. A continuación los autores utilizan datos experimentales para estimar los valores de los parámetros y variables definidos por ellos, y posteriormente efectúan algunas simplificaciones al sistema de ecuaciones diferenciales propuesto. Su modelo es rico en estados dinámicos y de equilibrio, y el tratamiento matemático efectuado en este trabajo es claro, profundo y detallado, y puede tomarse como paradigmático. Además hay buena concordancia entre la conducta predicha por el modelo y la dinámica corrientemente aceptada para el comportamiento del tumor. También se ha usado para modelación la ecuación de Gom-

perz, aunque en términos de cinética del crecimiento esta ecuación diferencial es inaceptable [17]. Existe una vieja controversia curvas de Gompertz vs. curvas logísticas, y los defensores de cada una de ellas suelen alegar diversas razones para usarlas [17,18]. Las curvas de crecimiento de Gompertz pueden ser tanto simétricas como asimétricas mientras que las curvas logísticas describen solo crecimientos simétricos. Contra la ecuación de Gompertz es frecuente mencionar que exige valores muy grandes de sus variables (del orden de  $10^{10}$ ), y que sus puntos críticos no son físicamente realizables (esto puede comprobarse mediante simulaciones utilizando *Mathematica*, o cualquier otra rutina). Revisiones detalladas de esta polémica se encuentran en las referencias. Owen y Sherrat [19] han desarrollado un modelo que toma en cuenta la distribución espacial del tumor. Estos investigadores consideran la existencia de macrófagos, células normales, células mutantes (tumor), un complejo mutante-macrófago, y un regulador químico para modelar las diversas interacciones de su sistema, y consideran términos de difusión para cada una de sus variables. Sus resultados muestran la existencia de una solución en onda viajera que conecta los estados tumorales y los normales, que la interacción entre macrófagos y células tumorales es un mecanismo potencial para generar heterogeneidad espacial, y que aunque la actividad lítica de los macrófagos es insuficiente para eliminar tumores, puede tener sin embargo importantes implicaciones sobre su estructura. Wheldon *et al* [20] modelan mediante ecuaciones diferenciales procesos mutacionales de tumores, y su incidencia en el desarrollo de ciertas leucemias. Sus modelos pueden ser pavorosamente completos [21]. Chaplain y asociados presentan modelos que toman en cuenta la difusión de factores angiogénicos producidos por el tumor, así como la migración y difusión de células epiteliales. Sus trabajos predicen la formación de redes de capilares a través de los cuales el tumor obtiene nutrientes, la formación de anastomosis, etc. y parecen estar en buen acuerdo con observaciones realizadas *in vivo* [22,23]. Este modelo posee una solución en onda viajera, que describe el éxito o fracaso del tumor en conseguir neovascularización [24]. Interesantemente, la existencia de soluciones en onda viajera como las descritas en [19] y [24] parece constituir una característica común de los modelos difusivos predador-presa. Un estudio puramente matemático de estos modelos fue hecho por Dunbar [25]. Se apunta finalmente que Kuznetsov *et al* [16] han centrado su trabajo en consideraciones dinámicas, mientras que Owen *et al* [19], y Chaplain *et al* [22,23,24] hacen énfasis en las características espaciales y espacio-temporales del tumor. Estos trabajos presentan como característica común la presencia de ecuaciones con términos Michaelianos. Una tarea que queda planteada a los investigadores es construir un modelo definitivo de la evolución tumoral, basado en primeros principios, que globalice los enfoques parciales efectuados hasta ahora.

METODOLOGÍA

En lo que sigue se propone la existencia de poblaciones tumoral y de células inmunes espacialmente homogéneas, y que los procesos de interacción entre las células inmunes y las tumorales ocurren mucho más rápidamente que el tiempo de evolución tumoral. Esto equivale a efectuar una promediación tanto espacial como temporal sobre las regiones donde está radicado el tumor, y por lo tanto los mecanismos detallados de cómo se unen los efectores al tumor, en presencia de cuales mediadores, cuantos efectores pueden interactuar con una célula tumoral y viceversa no aparecen reflejados explícitamente en nuestras ecuaciones. La herramienta apropiada para consideraciones de tal tipo parece ser los automates celulares. Se define densidad tumoral,  $\rho$ , al cociente (número de células tumorales)/(número de células disponibles), similarmente la densidad de células inmunes,  $E$ , se define mediante (número de células inmunes)/(número de células disponibles), por lo tanto  $\rho + E \leq 1$ , y  $\rho = 1$  se interpreta como la completa saturación de la cavidad o tejido que contiene al tumor. Se postula que las células tumorales en ausencia de otras interacciones evolucionan de acuerdo a una ley logística (para tomar en cuenta la saturación de cualquier volumen disponible debido a proliferación del tumor) y son destruidas por el ataque de las células efectoras, representadas por  $E$ , en una interacción de contacto aniquilatoria. Las células efectoras (así se llama indistintamente a las células asesinas [1], linfocitos T citotóxicos [26] y macrófagos asociados a tumores [19]) son creadas en los órganos hematopoyéticos a velocidad constante. Las células inmunes tienen un tiempo de vida media característico, pero además son removidas del sistema después de interactuar con el tumor, bien al perder su acción efectora, o al ser destruidas por este. Las ecuaciones que definen nuestro sistema son, por lo tanto:

$$\frac{d\rho}{dt} = a_1\rho(1-\rho) - a_2\rho E, \tag{1}$$

para las células tumorales,  $a_1$  es el coeficiente de crecimiento cinético del tumor y  $a_2$  la rata de destrucción del tumor por las células citolíticas. La población de células asesinas se describe mediante:

$$\frac{dE}{dt} = b_1 - b_2E - b_3\rho E, \tag{2}$$

$b_1$  es la velocidad de creación de las células citolíticas por el sistema inmune,  $(b_2)^{-1}$  su tiempo de vida media y  $b_3$  es el coeficiente dinámico que gobierna la acción del tumor sobre las células inmunes. Vale la pena destacar que en el presente trabajo no se hacen consideraciones sobre la estructura del tumor, ni tampoco sobre su posible migración a través de tejidos y por lo tanto no se incluyen términos que contengan dependencia espacial. A favor del modelo puede mencionarse entre otras cosas su sencillez, pues explica fenomenología reportada en la literatura con muy poco esfuerzo.

El sistema de ecuaciones (1) y (2) puede escribirse en forma adimensional mediante la introducción de las nuevas variables:

$$\tau = a_1 t, \quad \varepsilon = \frac{a_2}{b_3} E, \tag{3-a}$$

$$\zeta_1 = \frac{b_2}{a_1}, \quad \zeta_2 = \frac{b_1}{a_1}, \quad \beta = \frac{a_2 b_1}{b_3 a_1}, \tag{3-b}$$

Se obtiene como sistema fundamental a:

$$\frac{d\rho}{d\tau} = \rho(1-\rho) - \zeta_2\rho\varepsilon, \tag{4}$$

$$\frac{d\varepsilon}{d\tau} = \beta - \zeta_1\varepsilon - \zeta_2\rho\varepsilon, \tag{5}$$

$\beta$  es proporcional al producto (destrucción tumoral / crecimiento tumoral) x (crecimiento células inmunes / destrucción células inmunes), y lo denominaremos en lo sucesivo "respuesta inmune";  $\varepsilon$  será llamado "células efectoras". Adicionalmente se definirá la cantidad  $\xi = \zeta_1 / \zeta_2 = b_2 / b_3$ ; ( $\xi^{-1}$ ) es la probabilidad que tiene un efector de ser destruido durante su vida media por una célula tumoral. Es de esperar que  $\xi \rightarrow 0$  implique tiempos de decaimiento largos para las células inmunes y buen control del tumor, que  $\xi \rightarrow \infty$  implique decaimiento rápido de las células inmunes y persistencia tumoral. Sin embargo se mostrará que la razón  $\beta/\xi$  es más importante que los valores aislados de  $\beta$  ó  $\xi$ .

Los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones anterior se llamarán, punto de equilibrio nulo, dado por:

$$\rho_0 = 0; \varepsilon_0 = \frac{\beta}{\zeta_1}, \tag{6}$$

y punto de equilibrio general, aquel en el cual las poblaciones tumoral y de células asesinas son ambas distintas de cero:

$$\rho_1 = \frac{1}{2} \left[ (1-\xi) \pm \sqrt{(1-\xi)^2 - 4\beta} \right], \quad \varepsilon_1 = \frac{(1-\rho_1)}{\zeta_2} \tag{7}$$

Las ecuaciones (6) y (7) imponen que los parámetros  $\zeta_1$  y  $\zeta_2$  deben cumplir con:

$$\zeta_1 > 1 \quad \text{y} \quad \zeta_2 > 1, \tag{8}$$

solo tienen interés biológico los puntos de equilibrio positivos (primer cuadrante del diagrama de fases); esto está garantizado para el presente sistema debido a que en las rectas frontera,  $\rho=0, \varepsilon=0$ , se cumple que  $d\rho/d\varepsilon \geq 0$ . A continuación se particulariza nuestro sistema de ecuaciones con el fin de hacer más patente su comportamiento:

- a)  $\rho=0$ , ausencia de tumor. Entonces las células efectoras evolucionan hacia su población de equilibrio estable,  $\varepsilon_0 = \beta/\zeta_1$ . Esta situación puede ser estable o inestable, ver resultados, más adelante.
- b)  $\varepsilon=0$ , ausencia de efectores. Ahora la población tumoral persiste y satura finalmente al sistema,  $\rho \rightarrow 1$ .

- c)  $\zeta_2 \rightarrow 0$ , no existe ataque inmune a las células tumorales. Entonces las ecuaciones (6) y (7) se desacoplan una de otra y cada población evoluciona separadamente hacia su valor estable de equilibrio,  $\rho=1$ , y  $\varepsilon=\beta/\zeta_2$ .
- d)  $\beta \rightarrow 0$ , no hay creación de células efectoras. La población de células efectoras tiende trivialmente a cero y el tumor satura por completo el sistema.
- e)  $\zeta_1 \rightarrow 0$ , las células efectoras son inmortales y saturan el sistema. La población tumoral se anula.

#### RESULTADOS

Puesto que en los puntos de equilibrio no nulos se tiene que:

$$\rho^2 + \rho(\xi - 1) + \beta - \xi = 0, \quad (9)$$

se puede utilizar (8) y (9) para trazar toda una serie de curvas o superficies que ilustren la dependencia de la población tumoral (o de células citotóxicas) de los parámetros inmunes. En la figura 1 se muestra a  $\rho = \rho(\beta)$  para el valor particular  $\xi = 0.25$ . Esta figura muestra una región ( $0 < \beta < \xi$ ), donde existen dos poblaciones de equilibrio para  $\rho$ , la población nula, que se mostrará que es inestable, y otra distinta de cero, estable. En esta región la población migra de su valor inestable hacia el estable. Posteriormente existe una región paradójica ( $\xi < \beta < \beta_1$ ), en la cual existen tres valores de equilibrio para  $\rho$ , y puede haber progresión o regresión del tumor. Para concluir existe una tercera región definida por  $\beta > \beta_1$ , en la cual solo está presente la población tumoral nula. Nótese que  $\beta_1 = ((\xi + 1)/2)^2$  funciona como un umbral para la respuesta inmune, y por encima de este valor el tumor recede. Lo anterior puede expresarse en forma matemática diciendo que existen bifurcaciones en el valor  $\beta = \xi$ , donde aparece una variedad inestable para el tumor, mientras que la población nula se convierte en estable, y en  $\beta = ((\xi + 1)/2)^2$  donde desaparecen las poblaciones tumorales no nulas. Al efectuar un análisis de la ecuación (9) se encuentra tres regiones  $R_I$ ,  $R_{II}$ ,  $R_{III}$  y  $R_{IV}$ , clasificadas de acuerdo a la existencia de los valores posibles  $\rho$ .

En  $R_I$ ,  $\beta > ((\xi + 1)/2)^2$ , o  $\xi > 1$ ,  $\beta > \xi$ , solo existe  $\rho_0$ ,

en  $R_{II}$ ,  $\xi < \beta < ((\xi + 1)/2)^2$ , existen  $\rho_0$  y  $\rho_+$ ,

en  $R_{III}$ ,  $\xi < \beta < ((\xi + 1)/2)^2$ ,  $\xi < 1$ , existen  $\rho_0$ ,  $\rho_+$  y  $\rho_-$ .

Estas consideraciones están resumidas en la figura 2. Es claro que en la figura 1 se muestra la evolución de  $\rho$  cuando  $\beta$  hace el recorrido  $R_I \rightarrow R_{II} \rightarrow R_{III}$ .

La matriz de linealización o matriz de Jordan asociada al sistema (4) y (5) es

$$\begin{bmatrix} 1 - 2\rho - \zeta_2 \varepsilon & -\zeta_2 \rho \\ -\zeta_2 \rho & -\zeta_1 - \zeta_2 \rho \end{bmatrix}, \quad (10)$$

y sus autovalores tienen siempre parte real distinta de cero. Al usar el criterio de estabilidad lineal [27],

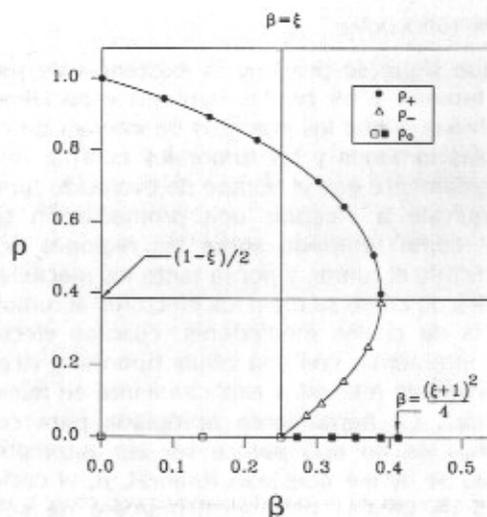


Figura 1.- La concentración tumoral de equilibrio como función de  $\beta$  tomando  $\xi=0.25$  fijo. Para  $0 \leq \beta \leq \xi$  existen dos poblaciones de equilibrio,  $\rho=0$  y  $\rho_+$ . En  $\xi \leq \beta \leq ((\xi+1)/2)^2 = \beta_1$ , existen tres poblaciones de equilibrio,  $\rho=0$ ,  $\rho_+$  y  $\rho_-$ . Si  $\beta > ((\xi+1)/2)^2$  solo existe la población de equilibrio nula. Nótese que si  $0 \leq \beta \leq \xi$  la población tumoral crece hasta alcanzar su valor estable de equilibrio; en  $\xi \leq \beta \leq ((\xi+1)/2)^2 = \beta_1$ , además de la población inestable ( $\rho_-$ ) existen dos puntos estables ( $\rho_0$  y  $\rho_+$ ) y para establecer hacia cual de ellos evoluciona el sistema es necesario dibujar el diagrama de fases (ver la figura 3, más adelante). En  $\beta = \beta_1$ , el único valor posible para el tumor es  $\rho = (1-\xi)/2$  cuyo valor puede ser arbitrariamente pequeño si  $\xi \approx 1$  (ver el comportamiento de la curva 4-c, más adelante). En todas las figuras de este trabajo las poblaciones inestables se representan con símbolos huecos, mientras que los estables con símbolos llenos.

se obtiene que el comportamiento del sistema coincide con el de su aproximación lineal en la vecindad de sus puntos de equilibrio. Similarmente el criterio negativo de Bendixon [28] aplicado al sistema garantiza que este carece de anomalías topológicas en la región de interés biológico. En cualquier caso el sistema evolucionará de sus puntos de equilibrio inestables hacia los estables. Si se evalúa el signo de los autovalores de (9) por medio del criterio de Routh-Hurwitz se obtiene que:

La población nula es estable si  $\beta > \xi$ , e inestable en el caso opuesto. Para la población general de equilibrio la estabilidad está acoplada a los valores de  $\rho$ . Resulta ser que  $\rho_+$  es siempre estable, mientras que  $\rho_-$  es siempre inestable. Vemos entonces que en la región  $R_I$  (respuesta inmune fuerte) hay control inmune sobre la enfermedad y el tumor desaparece siempre, en  $R_{II}$  la respuesta inmune es débil y el tumor persiste. El estudio de la región  $R_{III}$  amerita un poco más de cuidado. Al calcular explícitamente los autovalores  $\mu$  de (9) se obtiene:

$$\mu = -\frac{\zeta_1 + (1 + \zeta_2)}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{[\zeta_1 + (1 + \zeta_2)\rho]^2 + 4\zeta_1\rho(1 - \rho)}, \quad (11)$$

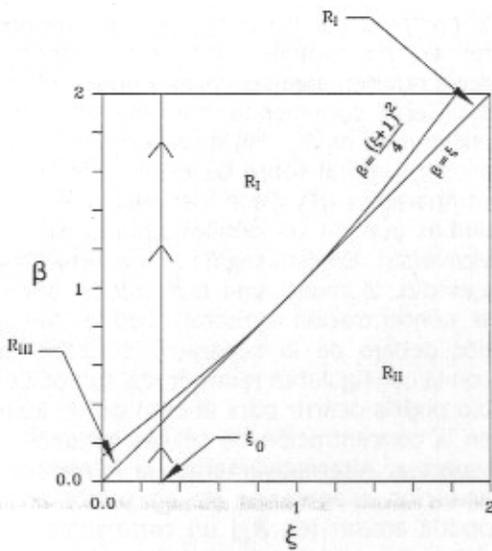


Figura 2.- Existencia y estabilidad de los valores de equilibrio de la densidad tumoral en el espacio de parámetros  $\beta$ ,  $\xi$ . En  $R_I$  solo existe la población nula, y por lo tanto hay remisión del tumor en esta región. En  $R_{II}$  existe la población nula, además de  $\rho$ . Puesto que la población  $\rho$  es estable, cualquier tumor existente en  $R_{II}$  evoluciona fatalmente hacia la saturación. En  $R_{III}$  existen tres poblaciones de equilibrio, la población nula,  $\rho$ , y  $\rho_*$ . En esta región existe la posibilidad de que el tumor progrese o receda, dependiendo no solo de los valores de los parámetros inmunes, sino también de los valores instantáneos de  $\rho(t)$  y  $\epsilon(t)$ . La línea punteada vertical que se ha agregado en  $\xi = \xi_0$  corresponde a un gráfico  $\rho = \rho(\beta)$  como el que se muestra en la figura 1. Obsérvese en dicha figura que el sistema evoluciona a través de las regiones  $R_{II} \rightarrow R_{III} \rightarrow R_I$ .

de donde deducimos que  $\rho_*$  es un punto de ensilladura (punto inestable con un autovalor negativo), cuyas separatrices vienen dadas en la vecindad de  $\rho_*$  por:

$$\rho_* = m_1 \epsilon + n, \tag{12}$$

con

$$m_{\pm} = \frac{A}{2B} \left[ 1 \pm \sqrt{1 - 4\zeta_2 \frac{B}{A^2} \rho_*} \right], \tag{13}$$

$$n_{\pm} = \rho_* \left( 1 + \frac{m_{\pm}}{\zeta_1} \right) - \frac{m_{\pm}}{\zeta_2}, \tag{14}$$

$$A = \zeta_1 - \zeta_2(1 - \rho_*), \quad B = -1 + \rho_*. \tag{15}$$

La figura 3 muestra el diagrama de fases asociado al sistema en la región  $R_{III}$ . Nótese la presencia de separatrices en el punto de equilibrio inestable. Se ha introducido cuatro regiones designadas por  $S_I$ ,  $S_{II}$ ,  $S_{III}$  y  $S_{IV}$ , en el sentido de las agujas del reloj, limitadas cada una de ellas por las separatrices y los ejes de coordenadas. En las regiones  $S_I$  y  $S_{III}$  el comportamiento del tumor es inequívoco: crece francamente en  $S_I$ , y decrece en  $S_{III}$ . En cambio  $S_{II}$  y  $S_{IV}$  describen

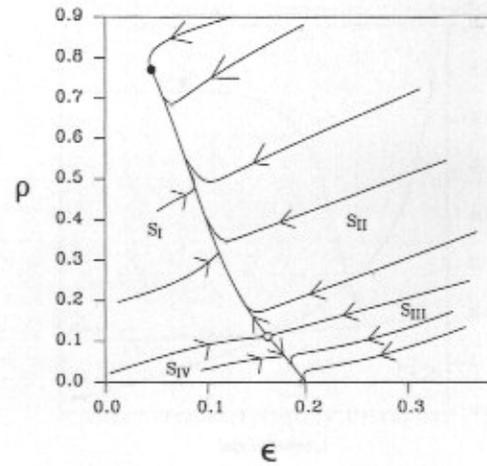


Figura 3.- Diagrama de fases que muestra las separatrices y algunas curvas  $\rho$  vs.  $\epsilon$ , con  $\zeta_1 = 0.09$ ,  $\zeta_2 = 0.07$  y  $\beta = 0.02$  ( $R_{III}$ ). Las flechas indican el sentido del movimiento de las trayectorias de fase. El punto estable (círculo lleno), y el punto de ensilladura inestable (círculo vacío) son fácilmente identificables. El diagrama de fases se ha dividido en cuatro regiones, dos de ellas  $S_I$  y  $S_{III}$  con evolución favorable del tumor, y dos de ellas,  $S_{II}$  y  $S_{IV}$  en las que ocurre persistencia y saturación de este. Nótese que:

- Una disminución arbitraria de  $\rho(t)$  la densidad tumoral, no conduce necesariamente a remisión de la enfermedad, puesto que para que el tumor desaparezca es preciso que  $\rho(t)$  cruce la separatriz entrante en  $\rho_*$  (de  $S_{II}$  a  $S_{III}$  por ejemplo).
- En esta región (y solo en esta) para determinar la evolución del tumor es necesario además de la razón  $\beta/\xi$ , los valores  $\epsilon(t_0)$ ,  $\rho(t_0)$  en un instante particular  $t_0$ , para determinar la posición del tumor en el diagrama de fases.
- Una terapia que haga disminuir  $\rho$  y  $\epsilon$  simultáneamente, esto es, que ataque el tumor, pero que como efecto colateral cause un debilitamiento del sistema inmune constituye un riesgo poco deseable, pues podría conducir al sistema hacia el punto de equilibrio estable diferente de cero y por lo tanto a persistencia del tumor.

comportamiento "paradójico" del tumor, en  $S_{II}$  aparente remisión antes de su implantación definitiva, mientras que en  $S_{IV}$  hay crecimiento transitorio antes de la remisión del tumor. Es claro que en  $R_{III}$  la evolución del tumor no viene determinado solo por el cociente  $\beta/\xi$ , sino además por los valores instantáneos de  $\rho$  y  $\epsilon$ , que determinan la posición de su punto representativo en el diagrama de fases. Como nuestro sistema de ecuaciones es autónomo, las propiedades de su flujo asociado son las mismas cualquiera que sea el instante inicial considerado. Fijar condiciones iniciales (ablación del tumor, por ejemplo) determina el comportamiento del tumor en adelante ( $R_{III}$ ). Los resultados de varias integraciones numéricas se muestran en la figura 4. Allí además del comportamiento regular del sistema (rechazo para la curva 4-a, y persistencia para la curva 4-b), también se muestra un estado de latencia (persistencia

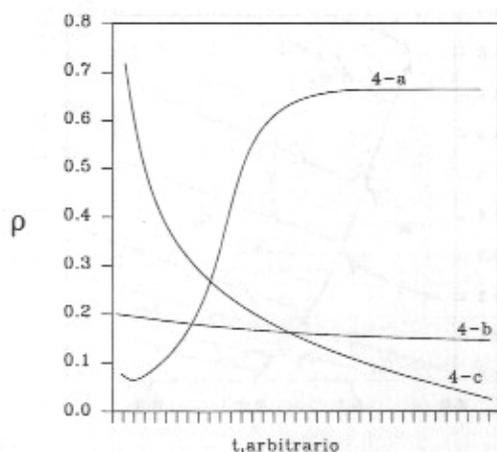


Figura 4.- Resultado de algunas simulaciones numéricas de nuestro modelo. Para la curva 4-a se tomó  $\zeta_1=5$ ,  $\zeta_2=6(\xi=0.83)$  y  $\beta=0.9$ , esto es,  $\beta > ((\zeta+1)/2)^2$ . Esta situación corresponde a una respuesta inmune fuerte y el tumor es rechazado. Para la curva 4-b se tomó  $\zeta_1=4$ ,  $\zeta_2=5(\xi=0.80)$  y  $\beta=0.5$ , esto es,  $\beta < \xi$ . El tumor persiste puesto que ahora la respuesta inmune es débil. Para la curva 4-c se tomó  $\zeta_1=3$ ,  $\zeta_2=4(\xi=0.75)$  y  $\beta=\beta_r \cong 0.7656$ . Nótese que el tumor tiende asintóticamente hacia el valor  $\rho=(1-\xi)/2$ , esto es, hay persistencia de un valor moderado de la densidad tumoral.

indefinida de un valor moderado de la densidad tumoral, curva 4-c).

#### DISCUSIÓN

La existencia de las zonas  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  aquí descritas podría explicar el comportamiento del tumor en situaciones reales:

- 1) En  $R_1$  el tumor no persiste, ya sea debido a la ausencia absoluta de células tumorales o a la destrucción de estas por el sistema inmune. Esta situación describe a un individuo saludable. Nótese que en  $R_1$  la respuesta inmune es fuerte debido a que la rata de producción de células inmunes es mayor que la rata de destrucción de estas por el tumor ( $\beta > \xi > 1$ ), o porque la concentración de células inmunes es tal que el tumor no es viable ( $\beta > ((\zeta+1)/2)^2$ ), este último valor podría constituir un umbral absoluto para la respuesta inmune
- 2) En  $R_2$  el tumor persiste en todas las circunstancias. Como consecuencia cualquier proceso que conduzca a disminución parcial del tumor (una extirpación parcial, por ejemplo) no produce su remisión definitiva, pues el sistema evoluciona a continuación hacia el reinicio de la enfermedad (recordar que la población de equilibrio es estable en esta región). Se insiste, ningún tratamiento que ocurra en esta zona conduce a remisión de la enfermedad. Esto es debido a que en  $R_2$  la respuesta inmune es débil,  $\beta < \xi$ .

- 3) El comportamiento contradictorio que presentan algunos tumores (que frente a idéntica terapia remiten algunas veces y otras no), puede explicarse suponiendo que estos tumores se encuentran en  $R_3$ . Allí la respuesta inmune y la acción tumoral sobre las células efectoras son comparables ( $\beta$  y  $\xi$  son menores que uno, pero ambas pueden ser débiles simultáneamente o viceversa). En esta región una extirpación, por ejemplo, al causar una disminución brusca de la concentración tumoral, podría conducirla por debajo de la separatriz correspondiente con la consiguiente remisión del tumor. Lo propio podría ocurrir para el caso de un aumento en la concentración de células inmunocompetentes  $\epsilon$ . Alternativamente, la implantación o aparición espontánea de un tumor adicional podría causar (en  $R_3$ ) un corrimiento vertical del punto que representa al tumor en el diagrama de fases con su consiguiente escape del control ejercido por el sistema inmune. Sin embargo un cambio en  $\rho$  (ó en  $\epsilon$ ) que no produzca una migración a través de la separatriz no cambia la evolución definitiva de la enfermedad. Hay que notar entonces que cualquier fenómeno de umbral debe analizarse usando las consideraciones hechas juntamente en los apartados 1), 2) y 3) precedentes.

- 4) La observación de la curva 4-c (ver figura 4) permite verificar que en  $R_3$  pueden existir poblaciones tumorales  $\rho_1$  estables aunque pequeños, en acuerdo con la etapa de latencia mencionada en [7,8].
- 5) Ya se ha mencionado antes y el diagrama de fases así permite verificarlo, (o algunas simulaciones numéricas, en cuya base fue construido el mencionado diagrama) que el tumor puede experimentar evolución no monótona en el tiempo (ver figura 3), esto es regresión aparente antes de la saturación o crecimiento transitorio antes de remitir, como se menciona en [4,5,6].
- 6) Finalmente oscilaciones persistentes pueden deberse a variaciones en los valores de  $\beta$  ó  $\xi$  que hacen que el sistema fluctúe de  $R_1$  a  $R_2$  ó  $R_3$  y viceversa, con el consiguiente cambio transitorio de estabilidad, y en la dirección del flujo del tumor en el diagrama de fases, ver referencia [3].

#### CONCLUSIONES

El objetivo de este trabajo fue sugerir explicaciones para el comportamiento tumoral señalado en los apartados (a), (b) y (c) de la introducción, y en la sección anterior discutimos nuestra proposición. Adicionalmente se ha encontrado que la población nula de células tumorales puede ser estable o inestable, pero que si existe una población distinta de cero, esta es siempre estable (recordar que  $\rho_1$  siempre está acompañada por  $\rho_2$ ). Este hecho

plantea una amenaza seria: el tumor, una vez establecido, persiste. Es importante en terapia, por lo tanto, fortalecer el sistema inmune. Cualquier procedimiento que olvide esta precaución conduce a una postergación, pero no a una solución del problema de las enfermedades tumorales.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue implementado en el Laboratorio de Física Molecular de la Universidad Central de Venezuela, gracias a una iniciativa de su director, el Dr. Miguel Martín Landrove. El Núcleo Luis Caballero Mejía de la UNEXPO Antonio José de Sucre proporcionó la ayuda financiera correspondiente.

REFERENCIAS

- 1.- Abbas A, Lichtman A, Pober J. Cellular and molecular immunology. Saunders (Philadelphia), 1997.
- 2.- Kuby J. Immunology. Freeman (New York), 1997.
- 3.- Britton S and Moller G. "Regulation of antibody synthesis against Escherichia coli endotoxin". Journal of Immunology 1968; 100: 1326-1334.
- 4.- Lawrence W. "Cyclization of T-Helper activity". Cellular Immunology 1980; 49:81-89.
- 5.- Hiernaux J, Baker P, Delisi C and Rudbach J. "Modulation of the immune response to lipopolysaccharide". Journal of Immunology; 1982; 128: 1054-1058.
- 6.- Hiernaux J and Lefever R. "Population dynamics of tumors attacked by immunocompetent cells": The proceedings of the Theoretical Immunology Workshop held in June 1987, Santa Fe, New Mexico; 1987; 3: 19-36.
- 7.- Wheelock E. "The tumor dormant state"; Advances in Cancer Research; 1982; 34:107-140.
- 8.- Hiernaux J, Lefever R, Uyttenhove C and Boon T. En Hoffmann, G, Levy J and Nepom G, editors. Paradoxes in Immunology. CRC Press (Boca Ratón) 1986: 95-106.
- 9.- Old L, Boyse E, Clarke E and Carnwell F. "Antigenic properties of chemically induced tumors". Annals of N.Y. Academy of Science; 1962; 101: 80-106.
- 10.- Klein E. "Tumor immunology : escape mechanisms" ; 1972; 113: 593-602.
- 11.- Bonmassar E, Menconi E, Goldin A, Cudkowicz C. "Escape of small numbers of allogeneic lymphoma cells from immune surveillance". Journal of National Cancer Institute, USA; 1974; 53: 475-479.
- 12.- Lefever R , Hiernaux J, Urbain J and Meyers P. "On the kinetics and optimal specificity of cytotoxic reactions mediated by T-lymphocyte clones". Bulletin of Mathematical Biology, 1992; 54: 839-873.

- 13.- Nowak M, Bangham M. "Population dynamics of immune responses to persistent viruses". Science; 1996; 272: 74-79.
- 14.- Whittaker R. Communities and ecosystems. Macmillan (New York), 1970: 22-37.
- 15.- Hutchinson E. An introduction to population ecology. Yale University Press (New Haven and London), 1978.
- 16.- Kuznetsov V, Makalkin I, Taylor M, Perelson A: "Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation values". Bulletin of Mathematical Biology". 1994; 56: 295-321.
- 17.- Kingsland S. Modeling Nature. The University of Chicago Press (Chicago), 1973.
- 18.- Peleg M. "Modeling microbial populations with the original and modified versions of the continuous and discrete logistic equations". Critical Review in Food Science and Nutrition; 1997; 37: 471-490.
- 19.- Owen M, Sherrat J. "Pattern formation and spatiotemporal irregularity in a model for macrophage-tumour interactions". Journal of Theoretical Biology; 1997; 189: 63-80.
- 20.- Wheldon T, Mairs R, Barret E, Wheldon E, Gibson E. "Alternative models for the onset of childhood leukemia". British Journal of Cancer, 1992, 66 (suppl. 18): 13-19.
- 21.- Wheldon E, Lindsay K, Wheldon K, Mao J. "A two stage model for childhood acute lymphoblastic leukemia: application to hereditary and nonhereditary leukogenesis". Mathematical Biosciences, 139: 1-24.
- 22.- Chaplain M. " The mathematical modelling of tumour angiogenesis and invasion". Acta Biotheoretica, 1995,43: 387-402.
- 23.- Anderson A, Chaplain M. "Continuous and discrete mathematical models of tumor induced angiogenesis". Society for Mathematical Biology, 1998: 857-899.
- 24.- Byrne H, Chaplain M. "Mathematical models for tumour angiogenesis: numerical simulations and nonlinear wave solutions". Bulletin of Mathematical Biology; 1995; 57: 461-486.
- 25.- Dumber S. "Traveling waves in diffusive predator-prey equations: periodic orbits and point to periodic heteroclinic orbits". SIAM Journal of Applied Mathematics; 1986; 46: 1057-1078.
- 26.- Young L, Liu C. "Multiple mechanisms of lymphocyte-mediated killing". Immunology today, 1988; 9:140-144.
- 27.- Britton N. Reaction-Diffusion equations and their applications to biology. Academic Press (London), 1986.
- 28.- Jordan D, Smith P. Non linear ordinary differential equations. Oxford University Press (Oxford), 1976.

