

¿Qué desencadena la invasión de tumores cerebrales?

Mario Castro^{1*}, Carmen Molina-París², y Thomas S. Deisboeck³

¹ Grupo Interdisciplinar de Sistemas Complejos (GISC) and Grupo de Dinámica No Lineal (DNL),
Escuela Técnica Superior de Ingeniería (ICAI), Universidad Pontificia Comillas, E-28015 Madrid, Spain

² Department of Applied Mathematics, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, United Kingdom and Departamento de Matemáticas, Física Aplicada y Físico-química, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo CEU, E-28660 Madrid, Spain

³ Complex Biosystems Modeling Laboratory, Harvard-MIT (HST) Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts 02129, USA

El crecimiento de agregados celulares, y en particular de tumores, despierta un gran interés, tanto desde el punto de vista teórico (Biofísica) como aplicado (terapia contra el cáncer). Dependiendo del tipo de cáncer, la invasión tumoral emerge de una combinación de un rápido crecimiento volumétrico (debido a alteraciones genéticas de los genes reguladores) y factores amplificadores externos (siendo la quimiotaxis el factor más aceptado como candidato). Estos mecanismos se combinan dando lugar a un escenario de realimentación que produce el crecimiento explosivo del tumor¹. No obstante, este escenario de auto-realimentación e interacción con factores externos es descrito por la comunidad médica de forma cualitativa, y un estudio cuantitativo que lo corrobore está lejos de ser aceptado².

En este trabajo, estamos especialmente interesados en la forma en que adhesión al substrato, quimiotaxis, proliferación, mecanismos reparadores y factores cancerígenos dan lugar a la formación de tumores en forma de estructuras ramificadas. Para ello, se presenta un modelo físico-matemático que incluye estos mecanismos de la manera más general para preservar la universalidad del fenómeno. Asimismo, se compara con experimentos de crecimiento *in-vitro* de tumores cerebrales. Se obtiene un excelente acuerdo, tanto cualitativo como cuantitativo, y se muestra la validez de la imagen comúnmente aceptada por la comunidad médica sobre el papel de la interacción quimiotaxis-proliferación.

El modelo describe la evolución e interacción de magnitudes macroscópicas (densidades) tratando el sistema desde la hipótesis del continuo. Para ello, se definen

- M como la concentración de nutrientes
- U como la densidad de células cancerosas
- Q como la concentración de hetero-quimiotáctico
- C como la concentración de homo-quimiotáctico

que obedecen el siguiente sistema de ecuaciones

$$\partial_t M = \mu_M \nabla^2 M - \lambda_M R_M(M, U), \quad (1)$$

$$\partial_t Q = \nabla(\mu_Q(M) \nabla Q) - a_Q R_Q, \quad (2)$$

$$\partial_t C = \nabla(\mu_C(M) \nabla C) + \alpha_C R_C^{(p)} - a_C R_C^{(d)}, \quad (3)$$

$$\partial_t U = \nabla(\mu_U(M, U) \nabla U) + \lambda_U R_M(M, U). \quad (4)$$

A pesar de la alta dimensionalidad (paramétrica) del sistema se pueden obtener interesantes resultados, tanto analíticos como numéricos³:

- La presencia del tumor en un entorno nutriente es el desencadenante de la proliferación y limita la movilidad de las células cancerígenas en zonas de alta concentración de nutrientes.
- El hetero-quimiotáctico es el causante de una inestabilidad morfológica que inicia el crecimiento ramificado (invasivo) del tumor.
- El homo-quimiotáctico no es capaz en si mismo de iniciar la invasión, aunque una vez iniciada contribuye al crecimiento de las ramas.
- Numéricamente se prueba que las hipótesis y aproximaciones utilizadas son consistentes y que se pueden obtener morfologías semejantes a las experimentales, como se muestra en la Figura 1 (un tumor compacto y homogéneo del que nacen ramas que se dirigen a la fuente hetero-quimiotáctica).

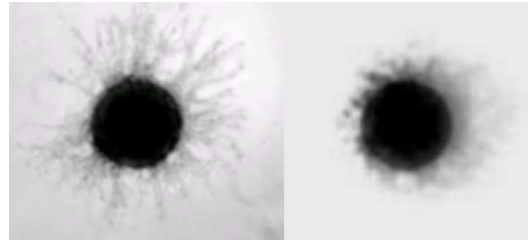


Figura 1. Comparativa entre la morfología experimental y de simulación de las ecuaciones (1)-(4).

Finalmente, se discuten las implicaciones biomédicas y la formulación de un modelo celular equivalente (como en la Ref. 4) a escala celular que permita obtener una mejor caracterización morfológica.

* marioc@upcomillas.es

¹ S. Habib, C. Molina-París, y T. S. Deisboeck, *Physica A* **327**, 501 (2003).

² T.S. Deisboeck, M.E. Berens, A.R. Kansal, S. Torquato, A.O. Stemmer-Rachamimov, y E.A. Chiocca, *Cell Prolif* **34**, 115 (2001).

³ M. Castro, C. Molina-Parí, y T.S. Deisboeck, *Phys. Rev. E* **72**, 041907 (2005)-

⁴ M. J. Plank y B. D. Sleeman, *Bull. Math. Biol.* **66**, 1785-1819 (2004).