Un modelo matemático de competición entre cáncer y sistema inmune

JOANNA M. CHROBAK, HENAR HERRERO

Dpto. de Matemticas, Univ. de Castilla-La Mancha

Joanna.Chrobak@uclm.es, Henar.Herrero@uclm.es

Resumen

Presentamos un modelo matemático de un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs), que describen la competición entre cáncer y sistema inmune. Las soluciones son positivas y acotadas. El análisis de la estabilidad lineal de los puntos fijos del modelo lleva a tres grupos de soluciones. El primer grupo corresponde al caso en que el sistema inmune gana a la enfermedad y el cáncer desaparece (eliminación). En el segundo caso las células inmunes y tumorales coexisten en un estado del equilibrio (cáncer oculto). En el tercer caso el tumor sigue creciendo y el sistema inmune no es capaz de pararlo (escapada). Estos resultados están de acuerdo con la realidad biológica y son congruentes con los datos experimentales que demuestran que la inmunidad adaptativa mantenga un cáncer oculto en un estado de equilibrio.

1 Introducción

El cáncer es un reto grave para el sistema inmune porque los células tumorales no son ajenas al organismo. La mayor dificultad viene de cómo se inicia la respuesta inmune. Su carácter y propiedades no son todavía bien comprendidos, pero se supone que se parece a la respuesta a cualquiera inflamación. Primero las células inmunes tienen que reconocer el problema y emitir unas señales bioquímicas a las otras células para que acudan al sitio donde el tumor está localizado. Éstas segregan unas sustancias tóxicas dentro de las células tumorales para eliminarlas [1, 2]. Algunas células inmunes mueren en este proceso.

La respuesta inmune tiene también un efecto negativo. Las células inmunes segregan, no sólo las sustancias tóxicas, sino otras sustancias bioquímicas que ayudan al cáncer en la creación de los nuevos vasos sanguíneos [3]. Por ello, cuando se intenta estimular el sistema inmune con frequencia obtenemos el crecimiento rápido del cáncer y además se alienta su fragmentación y metástasis. La inmunidad adaptativa permite que un cáncer pueda mantener una morfologia estable bajo unas condiciones microambientales particulares. Este fenómeno ha sido observado en algunos experimentos [4]. Se pueden encontrar modelos matemáticos que dan resultados similares, por ejemplo, Kuznetsov y Taylor [5], Waniewski y Zhivkov [6] o Galach [2]. En todos estos modelos la respuesta inmune está escrita en forma de una función fraccional. Nosotros intentamos reproducir los resultados experimentales con el modelo polinomial de la competición entre el cáncer y el sistema inmune.

2 Modelo

Hemos construido un modelo en forma del sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias, cuya formulación general es la siguiente:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = ax + xy(x-b) - cx^2, \\ \\ \dfrac{dy}{dt} = 0.5x^2y - dxy + y^2(c - 0.5y). \end{cases} \tag{1}$$

donde $x(t)$ son las células tumorales, $y(t)$ son las células inmunes y a, b, c y d son coeficientes positivos, en particular, $a = 4\sqrt{3}\gamma^2,\ b = 4\gamma, c = \sqrt{3}\gamma,\ d = 2\gamma$, donde $\gamma > 0$.

Suponemos que las células tumorales y las células inmunes coexisten en el mismo ambiente como dos especies que compiten entre ellas. No consideramos limitaciones espaciales. La variable x representa las células tumorales y es proporcional al volumen ocupado por el cáncer. La variable y representa la respuesta inmune y es proporcional a la densidad de las células inmunes por unidad del volumen del cuerpo. La parte ax es la tasa del crecimiento del tumor. $xy(x-b)$ describe la interacción entre el cáncer y el sistema inmune. Si $x < b$, el tumor es más pequeño que un nivel constante b, la respuesta inmune puede vencerlo o entrar en equilibrio con él. Si $x > b$, el cáncer sigue creciendo y el sistema inmune no puede destruirlo, incluso le ayuda [3]. La parte $-cx^2$ es la creación del núcleo de las células muertas en el centro del tumor. Esto es uno de los pasos en la evolución de esta enfermedad: al principio las células malignas crean un pequeño esferoide que crece hasta que el nivel de los nutrientes cae tanto que las células en el centro no pueden sobrevivir y mueren. La parte $0.5x^2y$ es la estimulación del sistema inmune por el tumor: sus células producen antígeno, que es la sustancia que sirve para reconocer el problema. $-dxy$ describe estas células inmunes que mueren en la lucha con el cáncer. La parte $y^2(c - 0.5y)$ es la descripción de la respuesta inmune. Cuando $y < 2c$ la concentración de las células inmunes sigue creciendo, cuando $y > 2c$ dicha concentración empieza a decrecer, después de alcanzar el nivel de saturación $2c$.

La parte derecha del sistema de ecuaciones es un polinomio, entonces para cualquiera condición inicial existe una solución única del sistema. Se demuestra fácilmente que para cualquiera condición inicial no negativa la solución también es no negativa, entonces el sistema es positivamente invariante.

Teorema I. Todas las soluciones $(x(t), y(t))$ del sistema, para cualquiera condición inicial $(x_0(t_0), y_0(t_0))$ tal que $0 \leqslant x_0(t_0) \leqslant 4\lambda$, están acotadas.
Demostración. La recta $x = 4\lambda$ es una variedad invariante, entonces $(4\lambda, y(t))$ es una solución del sistema cuando $y(t)$ es una solución de la siguiente ecuación:

$$\frac{dy}{dt} = y^2(\sqrt{3}\lambda - 0.5y). \tag{2}$$

La parte derecha de la ecuación (2) es un polinomio, entonces para cualquiera condición inicial existe una solución única de esta ecuación, entonces $(4\lambda, y(t))$ es la solución del sistema (1).
Las rectas $x = 0$ y $x = 4\lambda$ son variedades invariantes, entonces el flujo no puede cruzarlas, por lo tanto para cualquiera condición inicial $(x_0(t_0), y_0(t_0))$ tal que $0 \leqslant x_0(t_0) \leqslant 4\lambda$ las soluciones del sistema (1) están acotadas por 4λ.

3 Análisis de la estabilidad lineal

Para calcular los puntos fijos del sistema hemos resuelto el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} 4\sqrt{3}\lambda^2 x + xy(x - 4\lambda) - \sqrt{3}\lambda x^2 = 0, \\ \\ 0.5x^2 y - 2\lambda xy + y^2(\sqrt{3}\lambda - 0.5y) = 0. \end{cases}$$

Hemos encontrado 6 puntos fijos:

$$P_1 = (0; 0),\ P_2 = (0; 2\sqrt{3}\lambda),\ P_3 = (4\lambda; 0),$$
$$P_4 = (4\lambda; 2\sqrt{3}\lambda),\ P_5 = (\lambda; \sqrt{3}\lambda),\ P_6 = (3\lambda; \sqrt{3}\lambda).$$

Para analizar la estabilidad lineal de los puntos fijos hemos encontrado la matriz jacobiana del sistema:

$$D\overrightarrow{F}(\overrightarrow{x}) = \begin{pmatrix} 4\sqrt{3}\lambda^2 - 4\lambda y + 2xy - 2\sqrt{3}\lambda x & -4\lambda x + x^2 \\ xy - 2\lambda y & 0.5x^2 - 2\lambda x + 2\sqrt{3}\lambda y - 1.5y^2 \end{pmatrix}$$

Hemos comprobado que P_1 es un punto inestable, P_2 y P_3 son estables, P_4 y P_5 son puntos de silla y P_6 es un ciclo. El diagrama de fase para el modelo está presentado en la figura 1. Las curvas gordas separan tres cuencas de atracción que se puede localizar en el diagrama.

4 Interpretación de los resultados

Hemos obtenido tres grupos de soluciones. El primer grupo son los casos para las cuales se observa eliminación, el sistema inmune destruye el cáncer (ver la figura 2). Las condiciones iniciales para estas soluciones están situadas por encima de la curva marcada A en la figura 1.

El segundo grupo son las soluciones en cuales el cáncer y el sistema inmune coexisten en el estado de equilibrio (ver la figura 3). Desde el punto de vista biológico esto significa que el sistema inmune controla el crecimiento del tumor, pero no es capaz erradicarlo. Las condiciones iniciales para este grupo están situadas entre las curvas marcadas A y B en la figura 1.

El tercer grupo son las soluciones en las cuales el cáncer crece hasta un nivel máximo (ver la figura 4). Consideramos que este nivel es mortal para el paciente. Este es el caso de la escapada y ocurre cuando las células tumorales evaden las

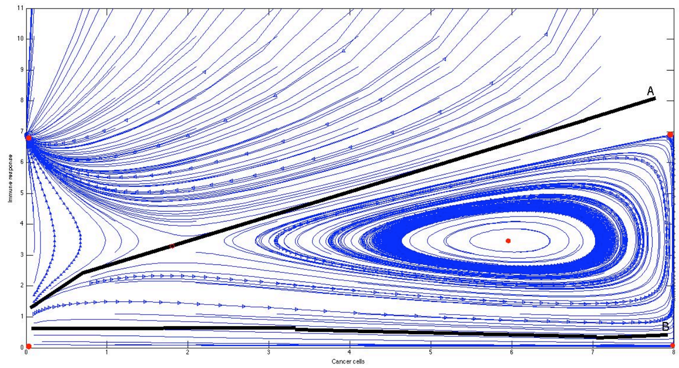

Figure 1: Diagrama de fase para el modelo de la competición entre el cáncer y el sistema inmune.

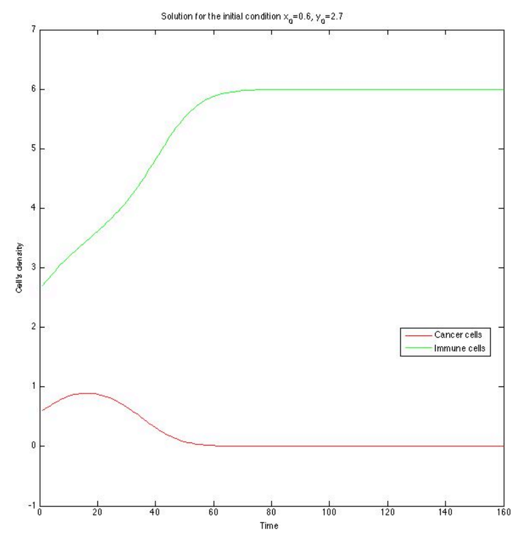

Figure 2: Eliminación. La solución para la condición inicial $x_0 = 0.6, y_0 = 2.7$.

defensas inmunes y, con frequencia, se vuelven más malignas. Este caso se puede relacionar con la influencia negativa del sistema inmune. Las condiciones iniciales para estas soluciones están situadas debajo de la curva marcada B en la figura 1.

Los resultados obtenidos con el modelo están de acuerdo con los datos experimentales de la referencia [4]. Observamos que el destino del cáncer depende del nivel de la respuesta inmune: si la respuesta es suficientemente grande es

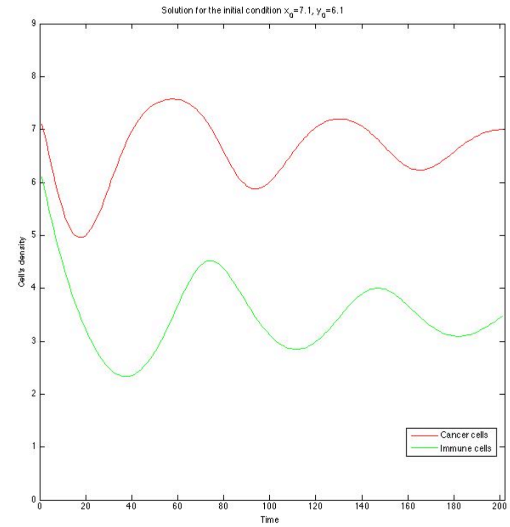

Figure 3: Equilibrio. La solución para la condición inicial $x_0 = 7.1, y_0 = 6.1$.

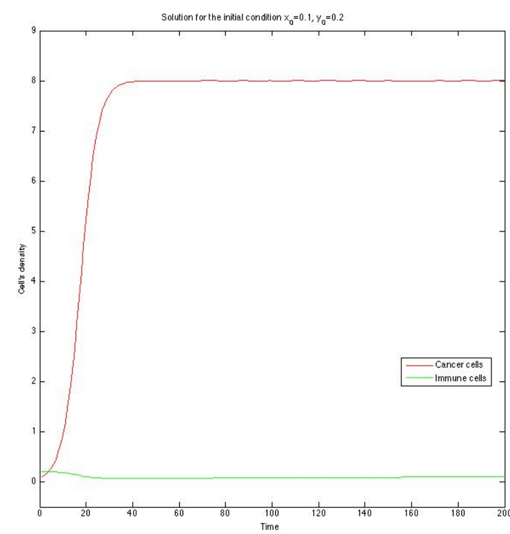

Figure 4: Escapada. La solución para la condición inicial $x_0 = 0.1, y_0 = 0.2$.

posible eliminar la enfermedad o entrar en el estado de equilibrio. En el caso contrario el cáncer sigue creciendo hasta el nivel máximo y el sistema inmune no es capaz de pararlo. Este resultado es un ejemplo teórico que confirma el hecho de que la inmunidad puede influir el desarollo del cáncer cuantitativamente y cualitativamente.

5 Conclusiones

El modelo de la competición entre cáncer y sistema inmune que hemos encontrado tiene unas propiedades importantes desde el punto de vista matemático. Sus soluciones son positivas y acotadas, por lo tanto la respuesta inmune y el crecimiento del tumor están limitados. El análisis de la estabilidad lineal de los puntos fijos del modelo lleva a tres grupos de soluciones: eliminación, equilibrio y escapada. En la diagrama de fase se pueden observar tres cuencas de atracción. Hemos encontrado que la evolución del cáncer depende del tamaño de la respuesta inmune y este resultado está de acuerdo con los datos que aparecen en la Ref.[4]. Además las soluciones coinciden con algunas fenómenos observados en la realidad, por ejemplo, estimulación del crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos por el sistema inmune [7]. Hemos encontrado que la respuesta inmune suficientemente grande puede eliminar el cáncer, que está de acuerdo con el modelo de A. Brú [8, 9]. Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Kuznetsov y Taylor [5], Waniewski y Zhivkov [6] o Galach [2], pero nuestro modelo es más sencillo y por lo tanto más facil de analizar y modificar. La realidad subyacente es más compleja, pero este modelo permite ajustar parámetros para describir y modelizar la realidad observada.

Seccion en el CEDYA 2009: EDO

Referencias

[1] J. Golab, M. Jakóbisiak, W. Lasek and T. Stoklosa, *Immunologia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007.

[2] M. Galach *Dynamics of the tumor-immune system competition - the effect of time delay* Int. J. Appl. Math. Comput. Sci., 13 (2003), 395-406.

[3] J. I. Díaz and J. I. Tello *On the mathematical controllability in a simple growth tumors model by the internal localized action of inhibitors* Nonlinear Analysis: Real World Applications, 4 (2003), 109-125.

[4] C.M. Koebel, W. Vermi, J.B. Swann, N. Zerafa, S.J. Rodig, L.J. Old, M.J. Smyth, R.D. Schreiber *Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state* Nature, 450 (2007), 903-908.

[5] V. A. Kuznetsov and M. A. Taylor *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis* Bull. Math. Biol., 56 (1994), 295-321.

[6] J. Waniewski and P. Zhivkov *A simple mathematical model for tumour-immune system interactions* Proc. 8-th Nat. Conf. Applications of Mathematics in Biology and Medicine, LAjs (2002), 149-154.

[7] J. D. Nagy *Competition and natural selection in a mathematical model of cancer* Bull. Math. Biol., 66 (2004), 663-687.

[8] A. Brú and M. A. Herrero *From the physical laws of tumor growth to modelling cancer processes* Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 16 (2006), 1199-1218.

[9] A. Brú, S. Albertos, J. L. Subiza, J. López García-Asenjo and I. Brú *The universal dynamics of tumor growth* Biophysical Journal, 85 (2003), 2948-2961.