

Desarrollo de un modelo unidimensional para simulación de respuesta a DOX de esferoides de cáncer de mama triple negativo

Felipe Betrán-Royo¹, Vira Sharko^{1,2}, Manuel Doblaré^{1,2,3}, Jacobo Ayensa-Jiménez¹

¹ Tissue Microenvironment Lab (TME Lab), Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A) Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain. e-mail: jacoboaj@unizar.es

² Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IISA), Zaragoza, España.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza.

Resumen

A partir de datos experimentales de microscopía de fluorescencia de una serie de esferoides de tumores de mama, cultivados *in vitro*, tratados con Doxorubicina (DOX) y sin tratar, se realiza el ajuste paramétrico de un modelo matemático de invasión. Se comprueba la validez del modelo, comprobando que los parámetros obtenidos entre los grupos de réplicas analizados no presentan diferencias significativas. De esta manera, el modelo se considera robusto y puede usarse para realizar simulaciones *in silico* que sirvan en contextos terapéuticos

Introducción

La Sociedad Española de Oncología Médica estima que en el año 2026 se diagnosticarán más de 300.000 nuevos casos de cáncer en nuestro país, de los cuales unos 38.000 serán cáncer de mama, convirtiéndolo en el cáncer más común en mujeres, lejos del de colon que se sitúa en segundo lugar con una estimación de 12.000 nuevos casos [1].

El estado actual de la investigación puede resumirse en tres grandes vías, los experimentos *in vivo* (por ejemplo, en ratones), *in vitro* (ambientes controlados fuera del organismo, como placas de cultivo) y *in silico* (simulaciones por ordenador).

Dentro de las distintas técnicas *in vitro*, los esferoides tumorales multicelulares (MCTS, por sus siglas en inglés, *MultiCellular Tumor Spheroids*) constituyen una de las más extendidas para todos los tipos de cáncer, incluido el de mama [2]. Se forman a partir de células tumorales o combinación de estas con otros tipos de células, y en función de ello adoptan una u otra morfología. Son capaces de reproducir las dinámicas de crecimiento, heterogeneidad celular y los gradientes de nutrientes característicos de un

tumor *in vivo*, siempre y cuando su diámetro sea adecuado (mayor de 500 micras) [3].

El objetivo del trabajo es, a partir de datos de experimentos *in vitro*, desarrollar y ajustar un modelo matemático, que permita posteriormente realizar experimentos *in silico* de forma independiente.

Procedimiento experimental

Las células utilizadas para formar los esferoides del experimento son de la línea comercial MDA-MB-231, derivada de un adenocarcinoma de mama triple negativo humano, y modificadas de manera que expresan de forma estable la proteína verde fluorescente (GFP).

Se realizaron dos esquemas experimentales, correspondientes a dos momentos de inicio del tratamiento. El esquema *Early* tiene un tratamiento temprano, durante las primeras 24 horas, mientras que en el *Late* se introduce un retraso de 96 horas al inicio del tratamiento. Ambos esquemas cuentan con tres réplicas biológicas tratadas y tres réplicas de control. La dosis de DOX fue de 700 ng/mL, basada en concentraciones plasmáticas observadas en pacientes sometidos a un régimen de dosificación clínica estándar [4].

Datos experimentales

Las imágenes obtenidas por microscopía GFP fueron tratadas con *Fiji*, obteniendo perfiles radiales de concentración, asumiendo simetría radial (polar). Con las tres réplicas técnicas de cada réplica biológica se obtiene un perfil con media e incertidumbre en cada punto para cada réplica biológica.

Como las imágenes fueron obtenidas por microscopía óptica, lo que se observa es la proyección sobre el plano focal del microscopio (ver

Fig. 1). Para relacionar las proyecciones sobre el plano ecuatorial con las distribuciones reales tridimensionales de los esferoides, se utiliza la transformada de Abel [5].

Modelo matemático y ajuste

El modelo utilizado se basa en ecuaciones de tipo Fisher-KPP, modelando dos poblaciones celulares (proliferativas e invasivas) y la concentración de oxígeno como único nutriente.

Se asume simetría esférica, de forma que las ecuaciones del modelo que se obtienen tienen carácter unidimensional en la coordenada radial. Además, se asume una relación explícita entre la señal fluorescente y la concentración celular.

Una vez establecido el modelo, se realizó un ajuste por mínimos cuadrados no lineales, variando los parámetros relacionados con el crecimiento y migración de ambas poblaciones, así como el que relaciona concentración e intensidad de señal, que resultan en 6 parámetros libres en total (ver Fig. 2).

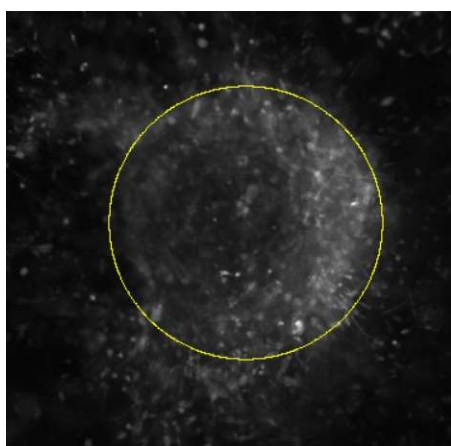


Figura 2 - Toma de microscopio correspondiente al ajuste mostrado

Una vez obtenidos los parámetros ajustados, se comparan los distintos grupos experimentales, evaluando si son estadísticamente idénticos entre todos los grupos, lo que indicaría que el modelo podría ser capaz de reproducir fielmente la evolución del esferoide independientemente de las condiciones del experimento.

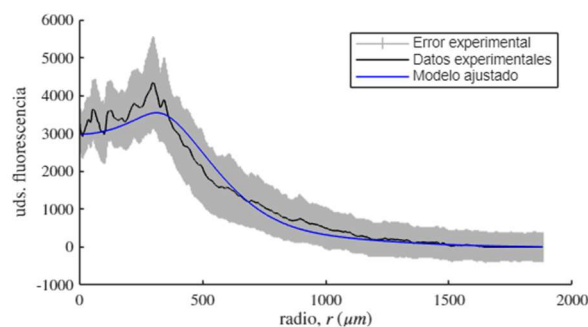


Figura 1 - Perfil de datos experimentales y error asociado (gris) y solución ajustada (negro)

Conclusiones

El análisis estadístico de los parámetros obtenidos revela algunas diferencias significativas, pero es necesario tener en cuenta la baja potencia que tienen los tests utilizados para muestras tan pequeñas. En cualquier caso, es necesario obtener más datos experimentales para seguir contrastando el modelo.

En el futuro, este modelo podría ser utilizado para realizar nuevos experimentos *in silico*, para diseñar pautas de tratamiento o como base para nuevos diseños experimentales *in vitro*.

REFERENCIAS

- [1]. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA. *Las cifras del cancer en España 2026*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica, octubre 2024. Informe Técnico.
- [2]. SHARKO, V., OCHOA, I. y SOLANAS, E. Microphysiological systems for metastasis research: a stepwise approach. *Cellular Oncology*. 2025.
- [3]. NATH, Sritama y DEVI, Gayathri R. Three-dimensional culture systems in cancer research: Focus on tumor spheroid model. *Pharmacology & therapeutics*. 2016, vol. 163, pp. 94-108.
- [4]. BARPE, Deise Raquel, ROSA, Daniela Dornelles y FROEHLICH, Pedro Eduardo. Pharmacokinetic evaluation of doxorubicin plasma levels in normal and overweight patients with breast cancer and simulation of dose adjustment by different indexes of body mass. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, vol. 41, no. 3-4, pp. 458-463.
- [5]. BRACEWELL, Ronald N. *The Fourier Transform and Its Applications*. 3a ed. Boston: McGraw-Hill, 2000. ISBN 0-07303-938-1.