

Plasticidad fenotípica *in silico*: adaptación celular del glioblastoma a la hipoxia utilizando modelos matemáticos.

Marina Pérez-Aliacar¹, Jacobo Ayensa-Jiménez¹, Manuel Doblaré¹

¹ Tissue Microenvironment Lab (TME Lab)
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.
Tel. +34-976762707, e-mail: marina.perez@unizar.es

Resumen

La plasticidad fenotípica fue incluida en 2022 entre los *Hallmarks* del Cáncer. En particular, es crucial en la adaptación del glioblastoma a la hipoxia, principal causante de su agresividad. Desarrollamos un modelo matemático basado en variables internas que permite reproducir cualitativamente las tendencias observadas en la evolución de este tumor.

Introducción

Las células están en constante interacción con su entorno y adaptan su comportamiento en respuesta a distintos estímulos y condiciones ambientales. Esta adaptación tiene lugar a través de cambios epigenéticos, dando lugar a plasticidad fenotípica. La plasticidad fenotípica desempeña un papel fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer, hasta el punto de que en 2022 fue incluida entre los *Hallmarks* del Cáncer [1].

En este trabajo nos centramos en el caso del glioblastoma (GBM), el tumor cerebral primario más común y letal, con una ratio de supervivencia a los 5 años de tan solo el 6.8% [2]. Este mal pronóstico se debe a la agresividad del GBM y a su resistencia intrínseca al tratamiento. Ambos problemas se ven afectados por la adaptación del GBM a la hipoxia. Por tanto, es importante entender como la hipoxia desencadena la adaptación celular y que cambios experimentan las células.

En este sentido, los modelos matemáticos son herramientas muy útiles para profundizar en problemas complejos como la adaptación celular, permitiendo aislar fenómenos y contrastar hipótesis. El objetivo de este trabajo es definir un modelo matemático que permita simular la adaptación del glioblastoma a la hipoxia.

Modelo matemático

El punto de partida del modelo propuesto es un modelo previamente publicado sobre la evolución del

GBM en distintas condiciones de oxigenación en dispositivos microfluídicos [3]. Se trata de un modelo continuo basado en Ecuaciones en Derivadas Parciales (EDPs) para modelar la evolución espacio-temporal de, en general, la concentración de m poblaciones celulares C_m y n especies químicas S_n :

$$\frac{\partial U_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{q}_i + f_i U_i - d_i U_i,$$

con $\mathbf{U} = [C_1, \dots, C_m, S_1, \dots, S_n]$ y \mathbf{q}_i, f_i, d_i los términos flujo, proliferación (o producción) y muerte (o consumo) respectivamente, que pueden depender de otras poblaciones y/o especies y sus derivadas.

Este modelo se extiende para incorporar la adaptación celular, considerando el fenotipo celular como k variables internas continuas para la i -ésima población celular V_{ik} que definen poblacionalmente el estado celular y los cambios epigenéticos que tengan lugar a nivel molecular. Así, se derivan EDPs, análogas a las definidas para células y especies químicas, para definir la evolución temporal de estas variables internas [4]:

$$\frac{\partial V_{ik}}{\partial t} = \Omega_{ik} - \Lambda_{ik} V_{ik} - h_{ik} f_i V_{ik} - \frac{1}{U_i} \mathbf{q}_i \cdot \nabla V_{ik}$$

En esta ecuación, el primer término del miembro derecho representa la adquisición de cambios, que dependerá del entorno (en este caso, de la concentración de oxígeno); el segundo describe el decaimiento o reparación natural de estos cambios; el tercero contempla la posibilidad de que sean heredables; y por último el cuarto término adapta la ecuación a nuestro marco euleriano incluyendo la convección del estado con el movimiento celular.

Igualmente, las funciones que regulan el comportamiento celular dependerán ahora también de la variable interna. De esta forma, se consigue un acoplamiento entre el entorno y la evolución del estado celular, que a su vez determina como se comportarán las células en relación a dicho entorno.

Resultados

El modelo se ha implementado utilizando Matlab y se ha realizado un análisis paramétrico de los parámetros que regulan la evolución de la variable interna en condiciones de hipoxia cíclica, así como de los parámetros que regulan las condiciones de oxigenación. El modelo es capaz de reproducir la variabilidad de respuestas observadas en la evolución del GBM sujeto a 4 ciclos de hipoxia cíclica (Figuras 1 y 2).

En particular, se muestra que los tumores cuyo fenotipo es más sensible a la hipoxia, es decir, aquellos que sufren cambios epigenéticos en respuesta a hipoxia, tienen más probabilidad de sobrevivir en condiciones de hipoxia cíclica que aquellos cuyo fenotipo es insensible a estos cambios, como se muestra en la Tabla 1, que recoge los resultados de distintas simulaciones variando las condiciones de oxigenación de los tumores.

Tabla 1. Resumen de la evolución de tumores sensibles e insensibles a la hipoxia en términos de remisión del tumor, disminución o aumento de tamaño del mismo.

Tumores	Remisión	Disminución	Aumento
Sensible	9%	12%	79%
Insensible	14%	7%	79%

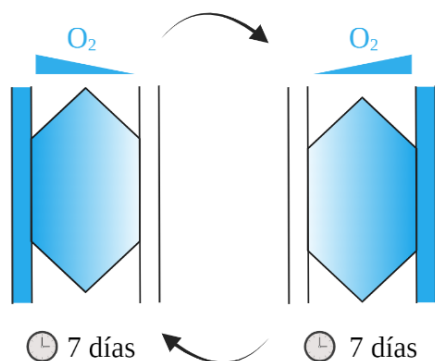


Figura 1: Esquema del experimento *in silico* de hipoxia cíclica en un dispositivo microfluídico. Se representan dos ciclos de hipoxia cíclica de los 4 que se realizan

Conclusiones

En este trabajo se ha presentado un enfoque novedoso para modelar la adaptación celular, sin necesidad de recurrir a fenotipos discretos. La formulación es general y flexible pudiéndose adaptar a otros tumores. Se ha estudiado el caso de la adaptación del GBM a la hipoxia, demostrando que el modelo es capaz de reproducir las tendencias observadas experimentalmente. Con la validación necesaria, podría utilizarse como herramienta predictiva para distintos tratamientos o condiciones.

REFERENCIAS

- [1]. HANAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*. 2022, 12(1), 31-46.
- [2]. STANKOVIĆ, T. et al. In vitro biomimetic models for glioblastoma-a promising tool for drug response studies. *Drug Resistance Updates*. 2021, 55, 100753.
- [3]. AYENSA-JIMÉNEZ, J. et al. Mathematical formulation and parametric analysis of in vitro cell models in microfluidic devices: application to different stages of glioblastoma evolution. *Scientific Reports*. 2020, 10(1), 21193.
- [4]. PÉREZ-ALIACAR, M. et al. Modelling cell adaptation using internal variables accounting for cell plasticity in continuum mathematical biology. *bioRxiv*. 2023, 2023.05.08.539423.

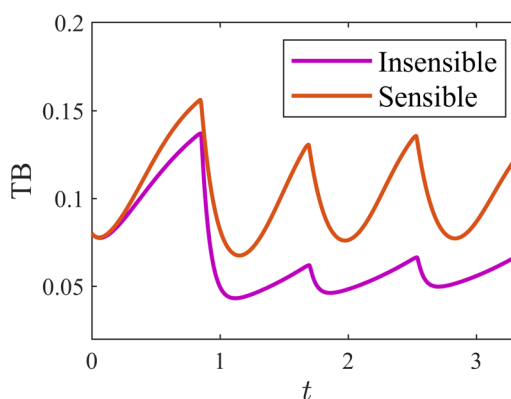


Figura 2: Evolución del número de células vivas (TB, del inglés *Tumour Burden*) en un tumor sensible a la adaptación (en naranja) y en otro insensible (en rosa) sometidos a 4 ciclos de hipoxia.