

Modelado híbrido del entorno tumoral del glioblastoma en condiciones hipóxicas

Lucía Palos-Luzón¹, Marina Pérez-Aliacar¹, Manuel Doblaré Castellano¹

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: 774982@unizar.es

Resumen

Los modelos matemáticos o *in silico* han demostrado ser de gran utilidad en la investigación del cáncer. En este trabajo, se presenta un modelo híbrido para la simulación del entorno del glioblastoma. El objetivo es señalar las ventajas que ofrecen estos modelos para abordar este problema con respecto a los modelos continuos y discretos.

Introducción

Cáncer y glioblastoma

La incidencia del cáncer está aumentando a nivel mundial [1]. Esto, considerando su alta mortalidad, su baja tasa de supervivencia y el deterioro de calidad de vida de los pacientes, convierte el cáncer en un asunto de gran importancia de salud pública.

Este trabajo en concreto se centra en el glioblastoma (GBM), el tumor cerebral más maligno [2]. La media de supervivencia de pacientes con esta enfermedad es de 1,25 años. Sus rasgos más distintivos son su plasticidad fenotípica y su comportamiento invasivo, lo que lleva a una amplia infiltración del tumor. Esto hace que disminuya la efectividad de los tratamientos oncológicos. Asimismo, la hipoxia (oxigenación baja del tejido) es de gran relevancia en este tumor ya que favorece su capacidad invasiva [3]. Por todo ello, es de suma importancia la investigación del GBM.

Existen diferentes herramientas para llevar a cabo dicha investigación: modelos *in vivo*, *in vitro* e *in silico*. Este trabajo se centra en estos últimos, que a su vez pueden ser de diferentes tipos.

Modelos matemáticos

Los modelos *in silico* o modelos matemáticos pueden ser continuos, discretos o híbridos. Los primeros suelen resultar en múltiples ecuaciones diferenciales de transporte. Presentan la ventaja de que pueden

simular un gran volumen 3D, ya que se consideran las variables a nivel macroscópico.

Por el contrario, los modelos discretos o de agentes consideran un dominio de simulación menor para evitar un coste computacional muy elevado. La ventaja de estos modelos es que, al representar las células como individuos, pueden simular interacciones entre ellas y con el entorno tumoral.

Es decir, ambos enfoques presentan ventajas e inconvenientes. Los modelos híbridos surgen para tratar de combinar los beneficios de los modelos continuos y discretos [4]. Aunque existen diferentes tipos, la idea común es simular ciertas variables (como el oxígeno y los parámetros mecánicos como las tensiones o deformaciones) de forma continua y considerar las células como agentes para poder tener en cuenta sus interacciones. La diferencia entre los distintos modelos radica en la forma en la que acoplan la parte continua y discreta.

En este trabajo se presenta un modelo híbrido de GBM en el que se simula el oxígeno como un campo continuo y las células como agentes. El acoplamiento se realiza promediando la cantidad de células en un volumen para obtener la concentración nodal que afecta al consumo de oxígeno. Asimismo, la concentración de oxígeno afecta al comportamiento de las células y se obtiene para la posición de cada célula a partir de los valores en los nodos más cercanos.

Metodología

El modelo híbrido desarrollado se ha implementado con Python y la librería FEniCS [5], que se emplea para resolver ecuaciones diferenciales parciales con el método de elementos finitos.

La parte continua del problema (el oxígeno) se resuelve con FEniCS mientras que el código en agentes está enteramente en Python. Se consideran

dos escalas temporales: el oxígeno se resuelve con un paso de tiempo menor que las células. Para modelar la evolución de las células se consideran los procesos de proliferación y de muerte como procesos probabilísticos. También se tiene en cuenta la migración, tanto aleatoria como dirigida.

La verificación del código desarrollado se ha llevado a cabo comparando los resultados con los de PhysiCell [6], un software comercial que permite realizar simulaciones 3D. Se han realizado las mismas simulaciones tanto en el modelo híbrido como en PhysiCell y se han comparado los resultados mediante métodos estadísticos: la prueba χ^2 y la prueba *t de student*.

Resultados

Para la verificación se simula una pseudoempalizada (ola migratoria de células), en la que se somete a las células tumorales a un gradiente de oxígeno. Las células, inicialmente situadas en la zona izquierda del dominio, migran hacia la zona más oxigenada, donde habrá también más proliferación (Ver Figura 1).

Tras realizar 30 réplicas, no se han obtenido diferencias significativas entre el número de células totales y las células muertas (Ver Figura 2) obtenidas con los dos códigos. Igualmente, la distribución espacial de las células no presenta diferencias significativas según la prueba χ^2 .

Conclusiones

Los modelos híbridos combinan ventajas de los modelos continuos y discretos, puesto que se puede simular la evolución de variables macroscópicas y a su vez se pueden considerar las células a nivel

individuo. En este trabajo se ha desarrollado y verificado un modelo híbrido para la evolución del GBM y su microentorno.

Para explotar al máximo estos modelos y reducir su coste computacional, lo idóneo es incorporar el modelado multiescala, tanto a nivel temporal (puesto que las células y el oxígeno no tienen los mismos tiempos característicos) como espacial (ya que las variables macroscópicas y las células tampoco comparten longitudes características). Esta es la línea futura que ha de seguirse.

REFERENCIAS

- [1]. ILIC, Irena; ILIC, Milena. International patterns and trends in the brain cancer incidence and mortality: An observational study based on the global burden of disease. *Heliyon*, 2023, vol. 9, no 7.
- [2]. MESFIN, Fassil B.; AL-DHAHIR, Mohammed A. Gliomas. 2023 May 20. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28722904.
- [3]. MONTEIRO, A. R., et al. 2017. The Role of Hypoxia in Glioblastoma Invasion. *Cells*. 6(4),.
- [4]. GONÇALVES, I. G. and J. M. GARCÍA-AZNAR. ISSN 2001-0370. 2023. Hybrid Computational Models of Multicellular Tumour Growth Considering Glucose Metabolism. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 21 pp 1262.
- [5]. FEniCS Project. [en línea]. [consulta: 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://fenicsproject.org/>.
- [6]. PhysiCell: Physics-Based Multicellular Simulations for Biology and Medicine [en línea]. [S. l.]: Physicell, [consultado el 31 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://physicell.org/>.

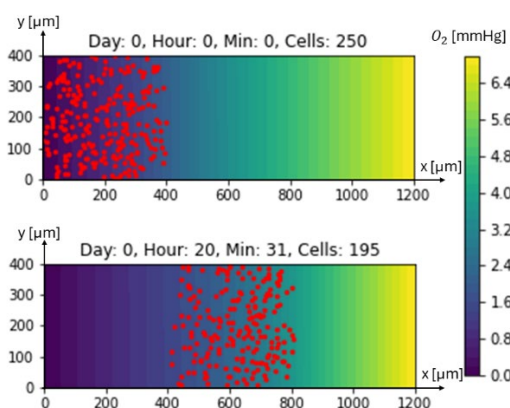


Figura 1: Ejemplo de simulación en el modelo híbrido.

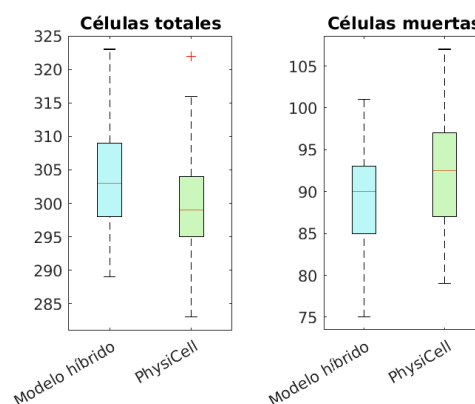


Figura 2: Comparación de células totales y células muertas.