

# Epigenética computacional: simulación de mecanismos de adquisición de resistencia a fármacos en cultivos celulares.

Marina Pérez-Aliacar\*<sup>1</sup>, Jacobo Ayensa-Jiménez<sup>1</sup>, Mohamed H. Doweidar<sup>2</sup>, Manuel Doblaré<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tissue Microenvironment Lab (TMELab)

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)

Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.

<sup>2</sup> Applied Mechanics and Bioengineering (AMB)

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)

Universidad de Zaragoza, María de Luna s/n, Edificio Betancourt, 50018, Zaragoza, Spain

Tel. +34-976762707, \*e-mail: [722195@unizar.es](mailto:722195@unizar.es)

## Resumen

La epigenética juega un papel crucial en el desarrollo tumoral, en particular en la adquisición de resistencia. Se presenta un enfoque novedoso en la comunidad científica, utilizando un modelo matemático con variables internas, inspirado en la teoría de la plasticidad para describir este fenómeno.

## Introducción

La epigenética es el estudio de los cambios heredables en la expresión génica de las células que no derivan de una modificación en el ADN. Los cambios epigenéticos, producidos por cambios en el entorno de las células, tienen un papel importante en todas las etapas de la evolución del cáncer [1]. En particular, las modificaciones epigenéticas en los tumores pueden alterar la expresión de ciertos genes resultando en la aparición de resistencia adquirida a la quimioterapia, empeorando así las posibilidades de supervivencia de los pacientes [2]. En consecuencia, la epigenética presenta importantes implicaciones clínicas en el diseño de fármacos capaces de revertir la resistencia adquirida. Por ello es vital conocer y comprender los cambios epigenéticos, así como los estímulos y cambios en el medio que los producen.

En este aspecto, los modelos matemáticos y las técnicas de simulación computacional son una herramienta de gran valor para el estudio de procesos biológicos complejos como el que nos ocupa, ya que permiten, de forma económica, rápida y rigurosa, separar efectos, planear campañas experimentales y explorar nuevas hipótesis o estrategias terapéuticas. Hasta la fecha, la epigenética no se ha incluido en modelos continuos de evolución celular.

Este trabajo se centra en el modelado matemático de la resistencia adquirida de tumores, que se ilustra con el estudio de la resistencia a la temozolamida (TMZ), fármaco que se utiliza como terapia del glioblastoma

(GBM), el cáncer más común y a la vez el más letal de los que afectan al sistema nervioso central, con una tasa de supervivencia mediana de 14 meses tras el diagnóstico [3]. El tratamiento del GBM incluye cirugía y radioterapia con quimioterapia (TMZ) adyuvante. Hasta un 50% de los pacientes desarrolla resistencia y no responde al tratamiento con TMZ [4].

## Materiales y métodos

Se presenta un modelo matemático de crecimiento de esferoides, basado en las ecuaciones del continuo y en las hipótesis de la teoría de la plasticidad, incorporando variables internas. Se consideran dos fenotipos celulares  $C_n, C_d$  (normóxico y necrótico), una especie química  $T$  (TMZ) y una variable interna  $R$  (resistencia adquirida de las células a la TMZ), siendo el modelo fácilmente generalizable a mayor número de variables.

Las ecuaciones que modelan los fenotipos celulares son:

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = \frac{1}{\tau_{gr}^0} \Psi_{gr} F_{gr} C_n - \frac{1}{\tau_{ap}^0} \Psi_{ap} \Pi_{ap} C_n$$

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = \frac{1}{\tau_{ap}^0} \Psi_{ap} \Pi_{ap} C_n$$

donde  $F_{gr} = F_{gr}(C_n, C_d)$ ,  $\Pi_{ap} = \Pi_{ap}(T)$  son correcciones no lineales a los fenómenos de crecimiento y muerte no debidas a la resistencia y  $\Psi_{gr} = \Psi_{gr}(R)$ ,  $\Psi_{ap} = \Psi_{ap}(R)$  son funciones de corrección que tienen en cuenta el efecto de la resistencia en el crecimiento y muerte celular respectivamente.

Por otro lado, la concentración de TMZ se modela como:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = S - kT$$

con  $S = S(t)$  la incorporación del fármaco al medio.

Por último, se modela la variable interna de resistencia.

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \mathbb{I}_{\{D_n \leq 1\}} \left( \theta \cdot \mathbb{I}_0(\Phi) \mathbb{I}_{\mathbb{R}^+} \left( \frac{\partial T}{\partial t} \right) + \beta \frac{1}{\tau_{gr}} \Psi_{gr} F_{gr} R \right)$$

Donde  $\theta = \theta \left( T, \frac{\partial T}{\partial t}, R \right)$  es el equivalente a la regla de flujo y  $\mathbb{I}_0(\Phi) = \mathbb{I}_0(\Phi(T))$  es el equivalente a la superficie de fluencia, a partir de la cual se modifica el valor de la variable interna en función del estímulo.

## Resultados

En la Figura 1 se muestran los resultados obtenidos simulando con el modelo anterior un tratamiento con dosis periódicas y constantes de TMZ, comparando los resultados obtenidos tanto teniendo en cuenta el efecto de la resistencia como sin considerarla. Se puede observar como las células no resistentes mueren a lo largo de toda la simulación por efecto del fármaco mientras que las células resistentes comienzan muriendo, pero pronto desarrollan resistencia, disminuyendo su ratio de muerte hasta que comienzan a proliferar de nuevo.

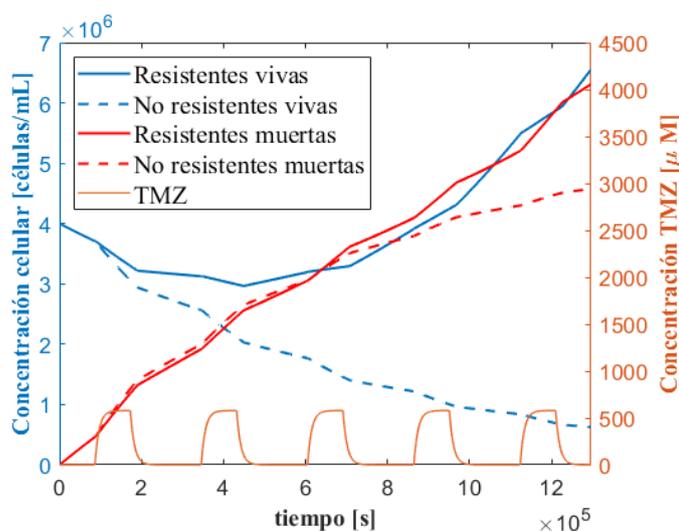


Figura 1. Evolución de la concentración de células en respuesta a tratamiento con TMZ para un modelo sin desarrollo de resistencia y otro con desarrollo de resistencia.

## Conclusiones

Los modelos computacionales son una herramienta de gran valor, permitiendo plantear nuevos modelos que describan los fenómenos observados en la evolución tumoral, como es la adquisición de resistencia a fármacos.

En este trabajo se ha formulado un enfoque novedoso para modelar dicha resistencia, aplicando las ideas de la teoría de la plasticidad a la biología. Los resultados muestran que se consigue reproducir la adquisición de resistencia y tienen potencial para, junto con resultados experimentales, evaluar el efecto de distintas terapias y diseñar estrategias de tratamiento.

## REFERENCIAS

- [1]. JONES, Peter A.; BAYLIN, Stephen B. The fundamental role of epigenetics in cancer. *Nature reviews genetics*, 2002, vol. 3, no. 6, p. 415-428.
- [2]. SUN, Xiaoqiang; HU, Bin. Mathematical modeling and computational prediction of cancer drug resistance. *Briefings in bioinformatics*, 2018, vol. 19, no. 6, p. 1382-1399.
- [3]. OIKE, Takahiro et al. Radiotherapy plus Concomitant Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma: Japanese Mono-Institutional Results. *PloS One*, 2013, vol. 8, no. 11, p. e78943.
- [4]. LEE, Sang Y. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes & diseases*, 2016, vol. 3, no 3, p. 198-210.