

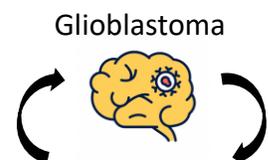
Epigenética computacional: simulación de mecanismos de adquisición de resistencia a fármacos en cultivos celulares

Marina Pérez-Aliacar¹, Jacobo Ayensa-Jiménez¹, Mohamed H. Doweidar², Manuel Doblaré¹

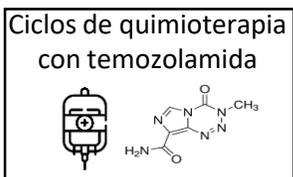
¹Tissue Microenvironment Lab (TMElab), I3A, Universidad de Zaragoza

²Applied Mechanics and Bioengineering (AMB), I3A, Universidad de Zaragoza

Introducción



Tumor cerebral más común y letal
 Tiempo de supervivencia mediano: 14 meses



Éxito: muerte del tumor
 Resistencia: Más del 50% de pacientes

Epigenética

Cambios heredables en la expresión génica que no derivan de una modificación en el ADN

Objetivo: modelar cambios epigenéticos

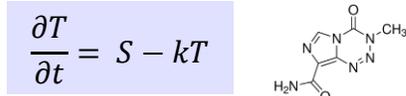
Modelo matemático

Células

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = \underbrace{\frac{1}{\tau_{gr}^0} \Psi_{gr}(R) F_{gr}(C_n, C_d) C_n}_{\text{Crecimiento}} - \underbrace{\frac{1}{\tau_{ap}^0} \Psi_{ap}(R) \Pi_{ap}(T) C_n}_{\text{Muerte}} \quad \text{Normóxicas}$$

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = \frac{1}{\tau_{ap}^0} \Psi_{ap}(R) \Pi_{ap}(T) C_n \quad \text{Necróticas}$$

Especie química – Temozolamida (TMZ)



Variable Interna – Resistencia

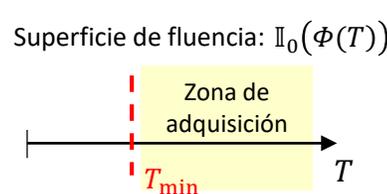
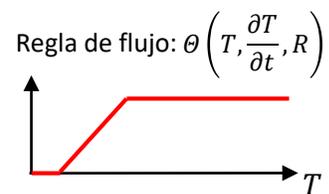
$$\frac{\partial R}{\partial t} = \underbrace{\mathbb{I}_{\{R \leq 1\}} \left(\theta \cdot \mathbb{I}_0(\Phi) \mathbb{I}_{\mathbb{R}^+} + \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \right)}_{\text{Adquisición de resistencia}} + \underbrace{\beta \frac{1}{\tau_{gr}^0} \Psi_{gr}(R) F_{gr}(C_n, C_d) R}_{\text{Herencia}}$$



Plasticidad

Regla de flujo: $\theta \left(T, \frac{\partial T}{\partial t}, R \right)$

Superficie de fluencia: $\mathbb{I}_0(\Phi(T))$



Resultados

Simulación esferoide

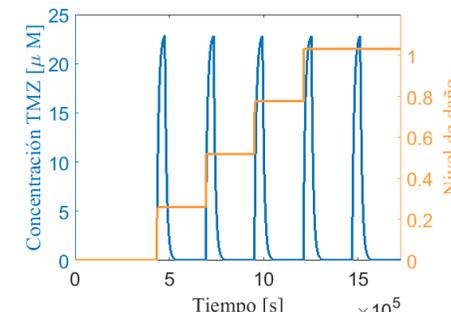
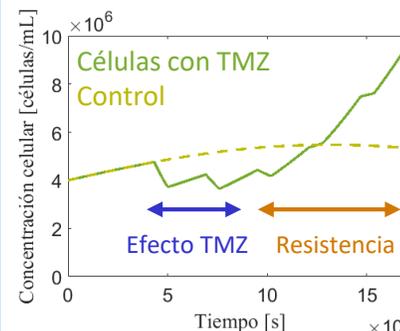
20 días

4 · 10⁶ células

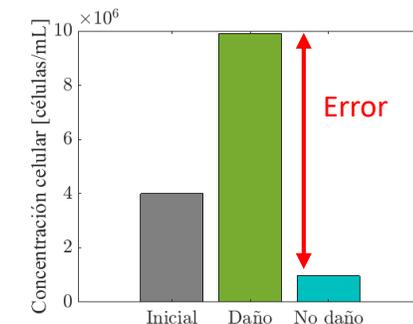
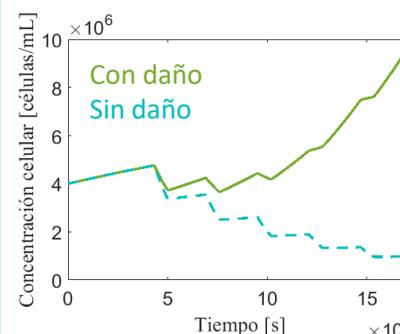


Hipótesis

- TMZ incrementa muerte celular
- Las células resistentes mueren menos y proliferan más



¿Y si **no** se tiene en cuenta la resistencia?



Conclusiones

- Modelo inspirado en la **mecánica de medios continuos** para modelar **cambios epigenéticos**
- Reproducción *in silico* de fenómenos de adaptación celular, como la **adquisición de resistencia a fármacos**

Un buen modelo es crucial para obtener resultados que reproduzcan la realidad