

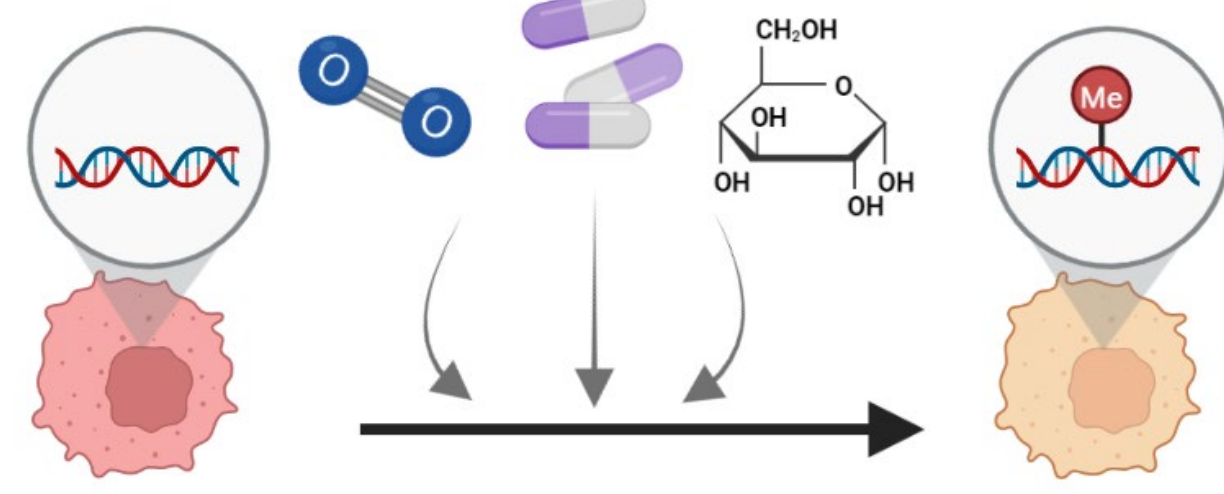
Plasticidad fenotípica *in silico*: adaptación celular del glioblastoma a la hipoxia utilizando modelos matemáticos

Marina Pérez Aliacar¹, Jacobo Ayensa-Jiménez¹ y Manuel Doblaré¹

¹Tissue Microenvironment Lab (TME Lab), Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza

Introducción

Las células se adaptan a su entorno, cambiando su fenotipo a través de **cambios epigenéticos**

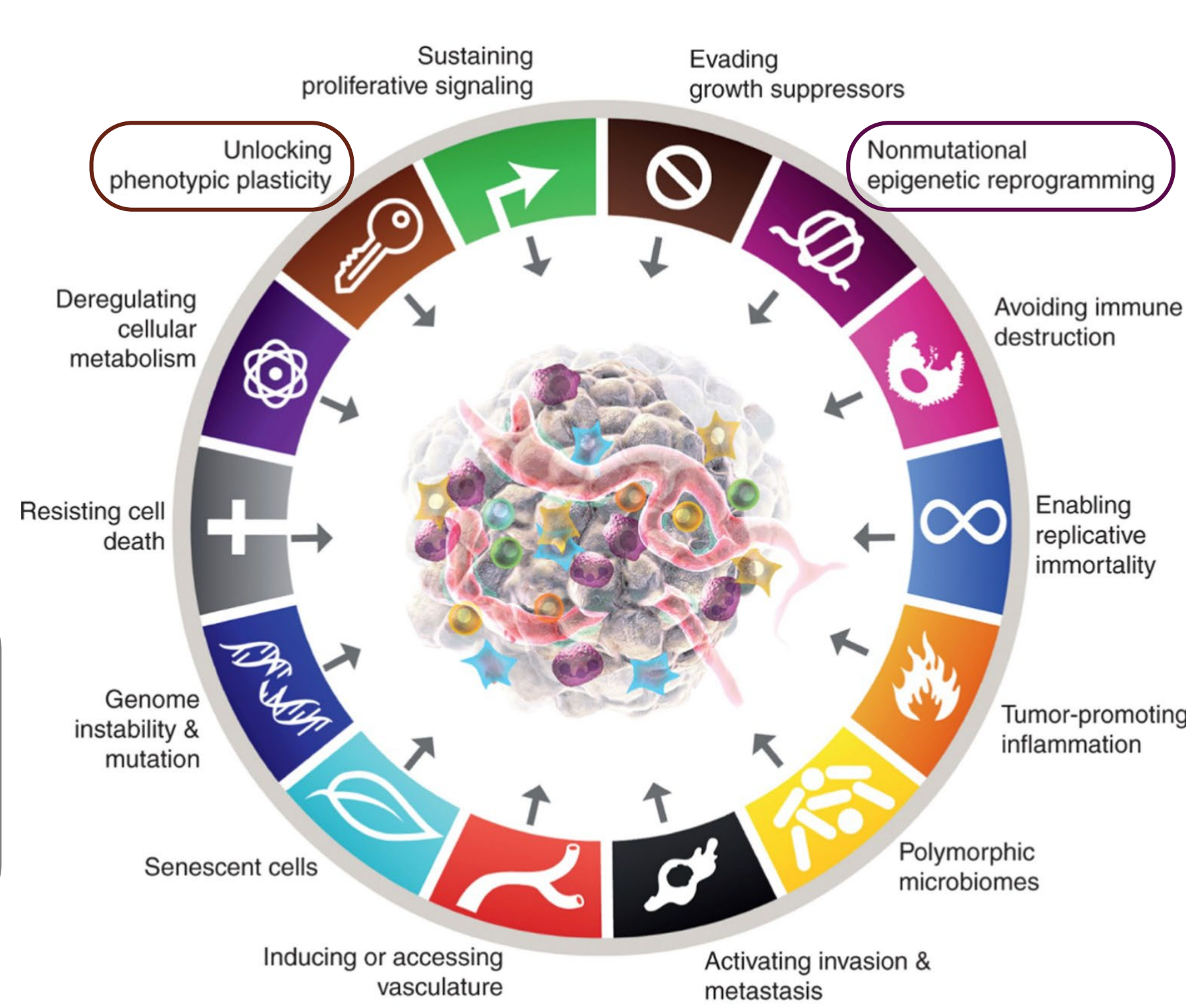


Cambio epigenético

- Mismo ADN (**genotipo**)
- Distinta expresión génica (**fenotipo**)

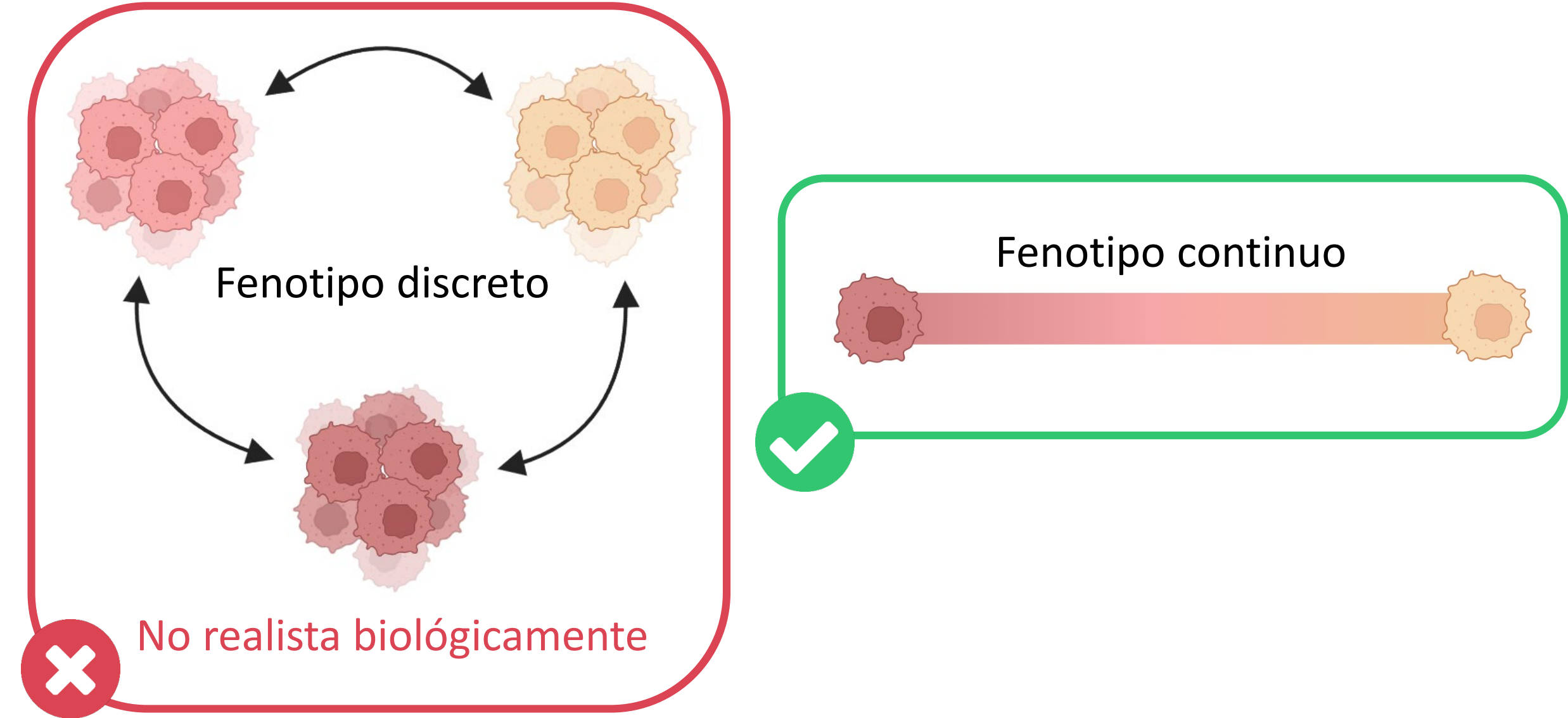
Plasticidad fenotípica

Cancer Hallmarks (2022)

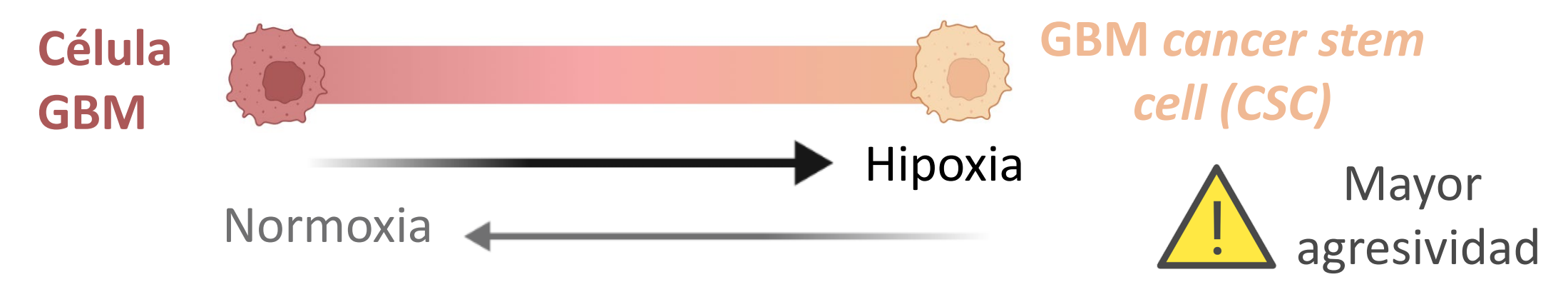


Objetivo

Definir un **modelo matemático** de evolución tumoral que incorpore la plasticidad fenotípica



Aplicación: hipoxia en glioblastoma



El modelo

Variables internas que definen el estado fenotípico de las células

Marco general

Poblaciones celulares C_i ($i = 1, \dots, m$)

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{q}_i(\mathbf{C}, \mathbf{S}, \nabla \mathbf{C}, \nabla \mathbf{S}, \mathbf{V}_i) + f_i(\mathbf{C}, \mathbf{S}, \nabla \mathbf{C}, \nabla \mathbf{S}, \mathbf{V}_i)C_i - d_i(\mathbf{C}, \mathbf{S}, \nabla \mathbf{C}, \nabla \mathbf{S}, \mathbf{V}_i)C_i$$

Especies químicas S_i ($i = 1, \dots, n$)

$$\frac{\partial S_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{q}'_i + F'_i(\mathbf{C}, \mathbf{S}, \nabla \mathbf{C}, \nabla \mathbf{S}, \mathbf{V})$$

Variables internas V_{ik} ($i = 1, \dots, m; k = 1, \dots, r_i$)

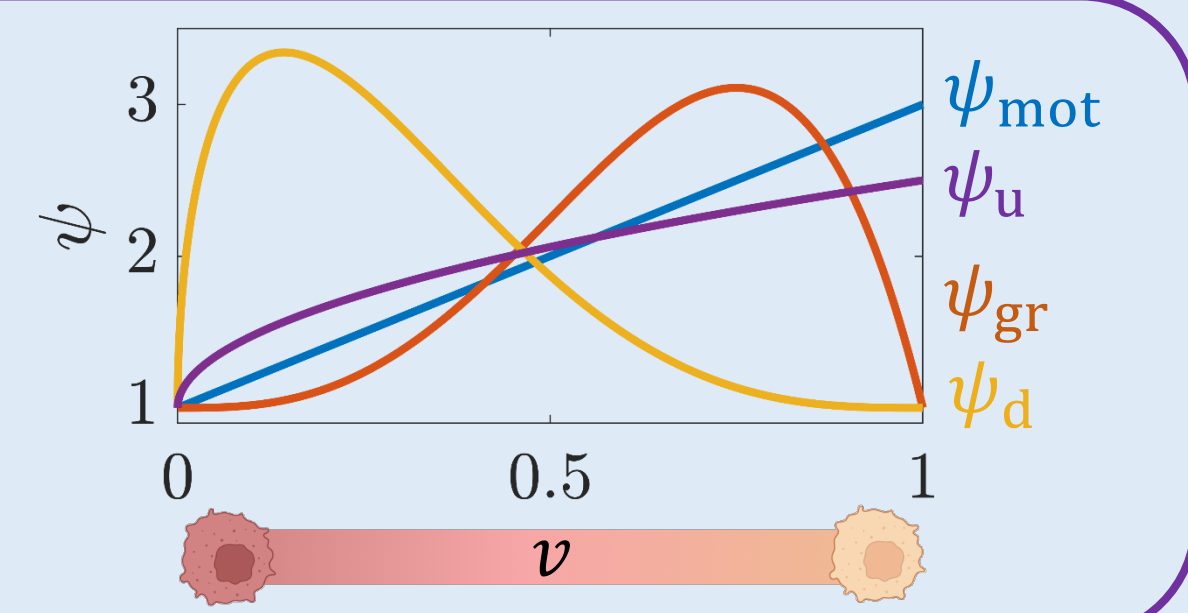
$$\frac{\partial V_{ik}}{\partial t} = F_{ik} - \lambda_{ik}V_{ik} + \underbrace{(\beta_{ik} + 1)f_i}_{\text{Herencia}}V_{ik} - \underbrace{\frac{1}{C_i} \mathbf{q}_i \cdot \nabla V_{ik}}_{\text{Convección}}$$

Modelo de glioblastoma

Migran por difusión y quimiotaxis inducida por el oxígeno.
 $q = \kappa_p \psi_{\text{mot}}(v) \nabla c_a - \kappa_{\text{ch}} \pi_{\text{ch}}(s) f_{\text{sat}}(c_a) \psi_{\text{mot}}(v) c_a \nabla v$
 Proliferan si hay espacio y oxígeno suficientes, y mueren por falta de oxígeno.
 $f = \pi_{\text{gr}}(s) f_{\text{sat}}(c_a) \psi_{\text{gr}}(v) \quad d = \kappa_d \pi_d(s) \psi_d(v)$

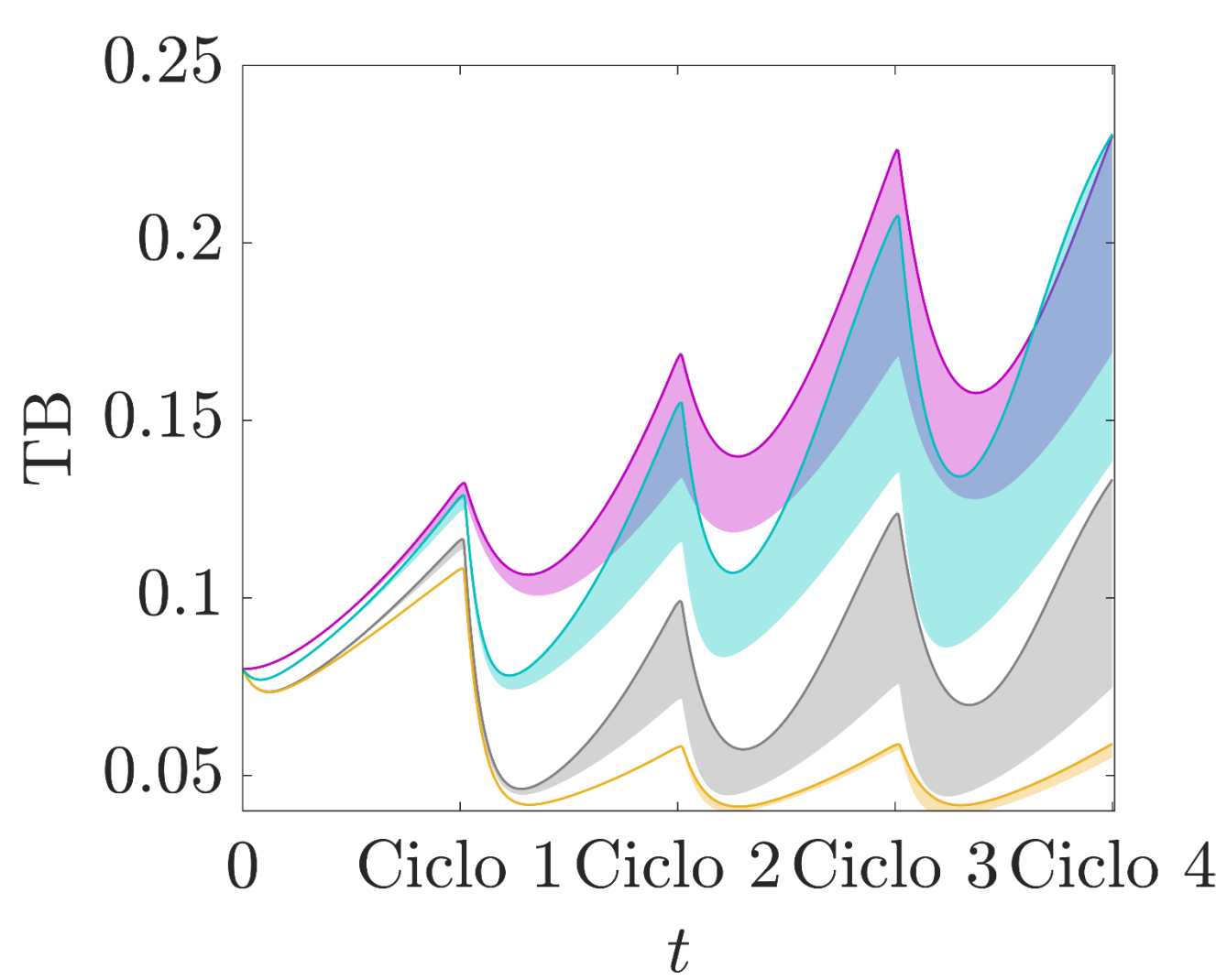
Difunde y es consumido por las células.
 $q' = \kappa_f \nabla s \quad F' = -\kappa_u \pi_u(s) \psi_u(v)$

Estado fenotípico
 El fenotipo CSC implica:
 - Aumento en el crecimiento
 - Mayor consumo de oxígeno
 - Mayor motilidad
 - Menor tasa de muerte

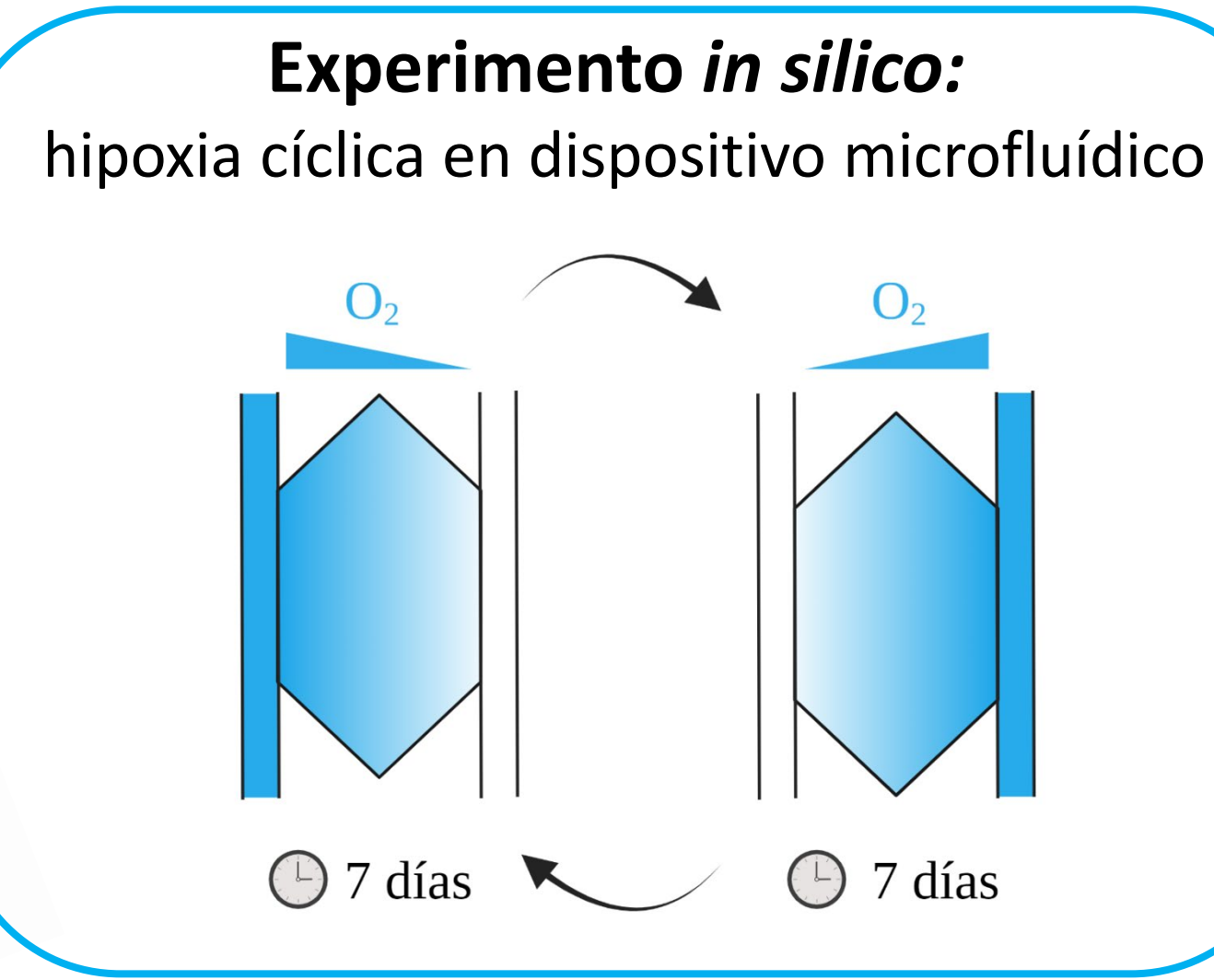


Resultados

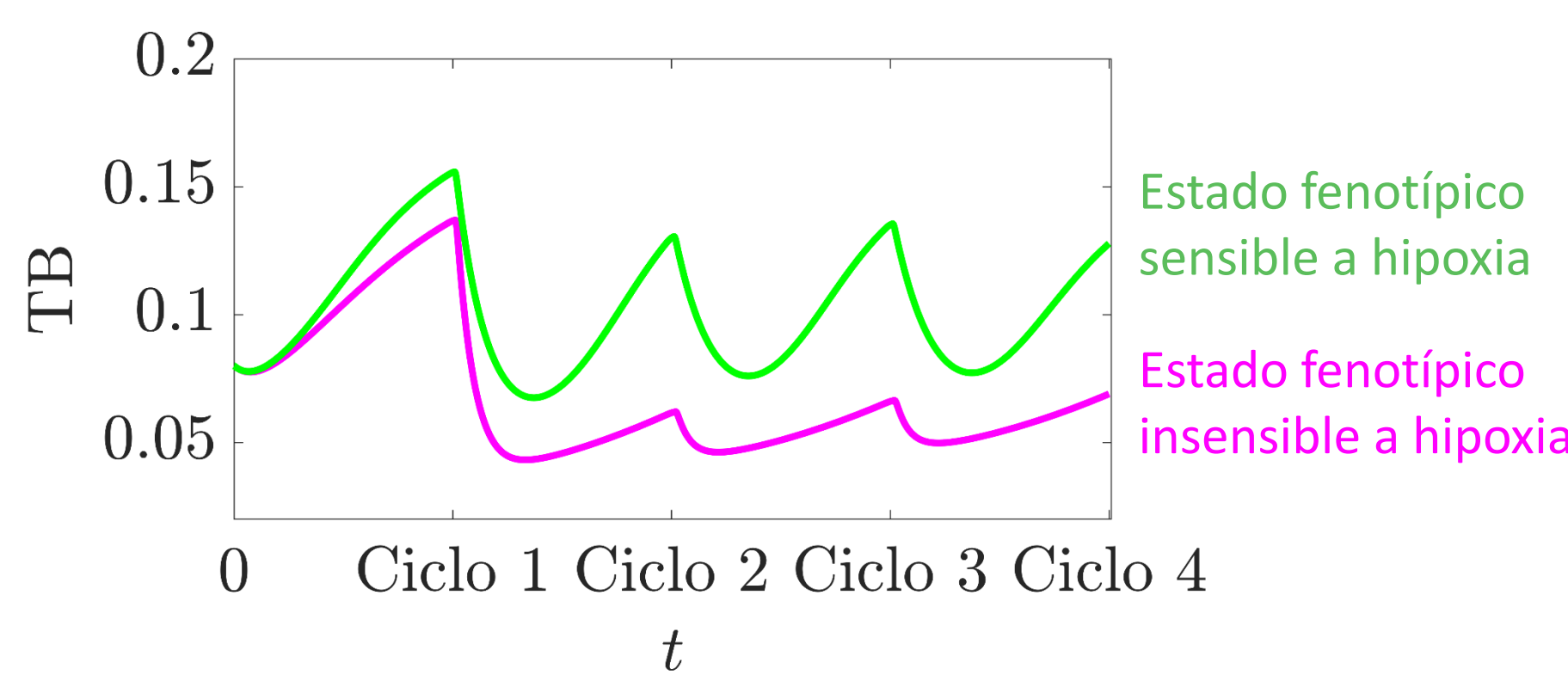
1. Considerar el **efecto del fenotipo** solo en algunos fenómenos resulta en un crecimiento desmesurado o en situaciones no realistas.



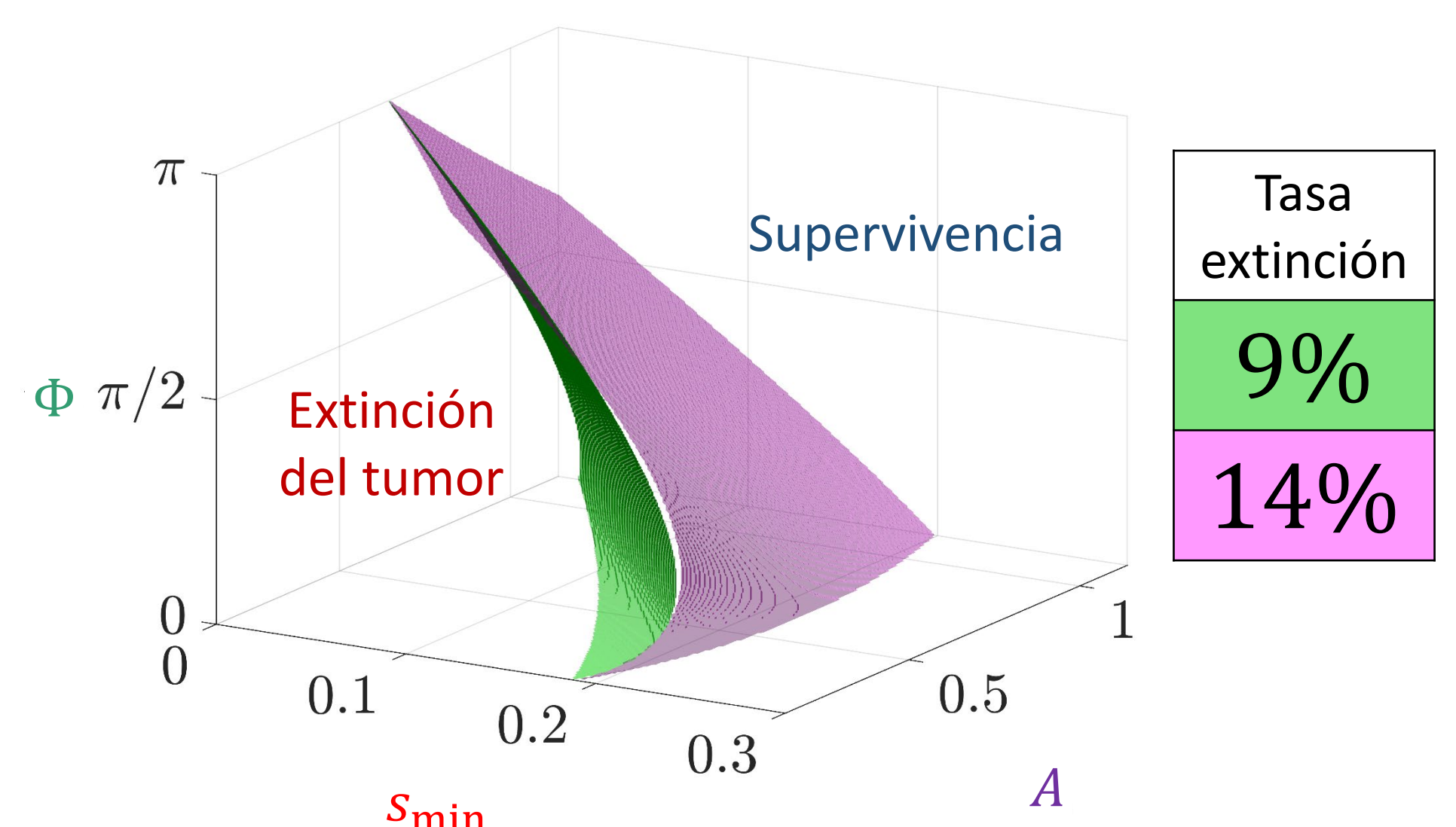
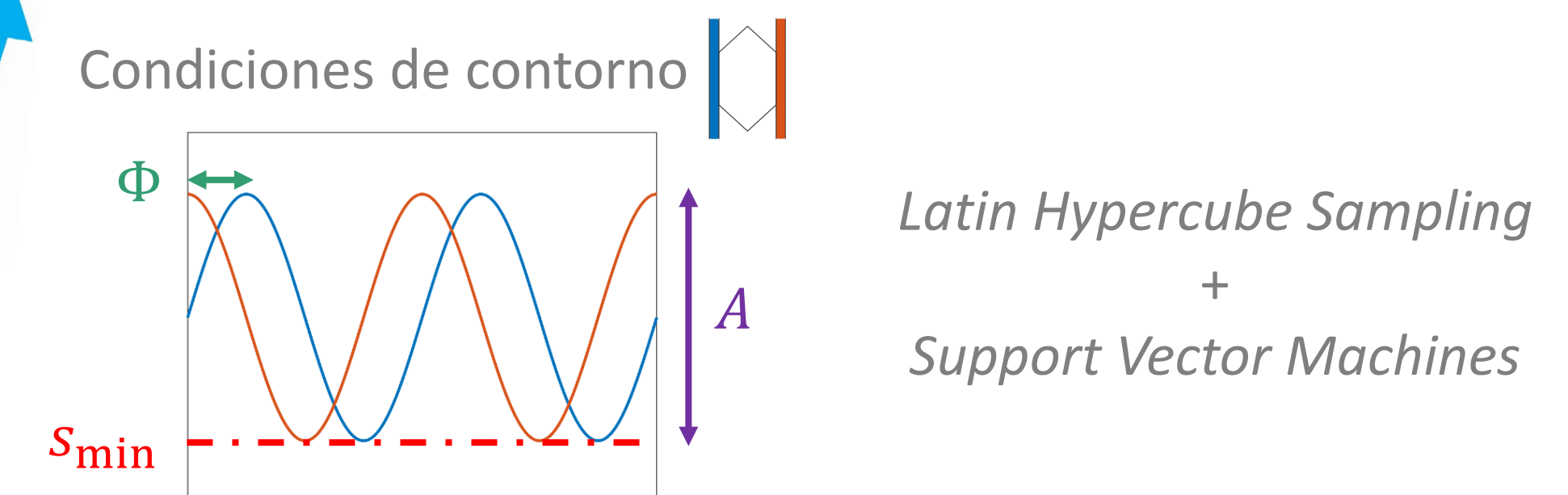
Caso	ψ_{mot}	ψ_{gr}	ψ_d	ψ_u
1				
2		X		
3	X		X	X
4				X



2. El modelo es capaz de capturar **diferentes tendencias** en función de la **sensibilidad** del tumor a la hipoxia.



3. Los **tumores sensibles** a los cambios epigenéticos por hipoxia sobreviven en un **espectro mas amplio de condiciones**



Tasa extinción	9%
	14%

Conclusiones

- Se presenta un nuevo marco para modelar la adaptación celular utilizando variables internas, con interpretación sencilla y aplicable a diferentes problemas.
- El modelo es capaz de reproducir cualitativamente la adaptación del glioblastoma a la hipoxia, mostrando que dicha adaptación otorga una ventaja en la supervivencia de los tumores.
- Para obtener resultados cuantitativos se requiere de validación experimental.

¡Consulta aquí el artículo completo para saber más!

