

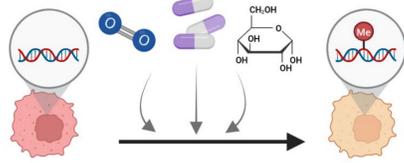
# Plasticidad fenotípica *in silico*: adaptación celular del glioblastoma a la hipoxia utilizando modelos matemáticos

Marina Pérez Aliacar<sup>1</sup>, Jacobo Ayensa-Jiménez<sup>1</sup> y Manuel Doblaré<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tissue 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**

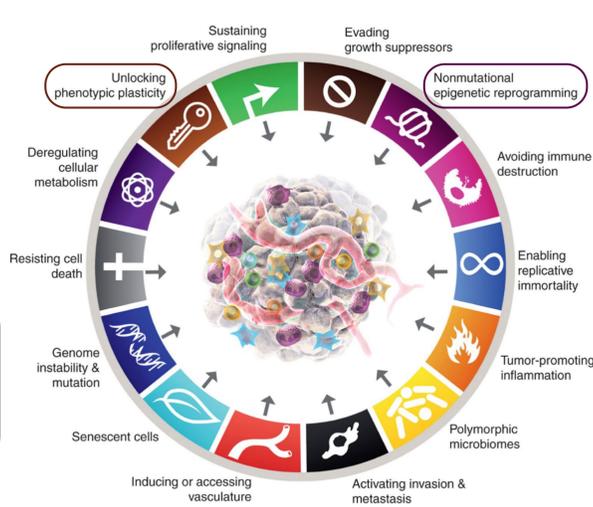


### Cambio epigenético

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

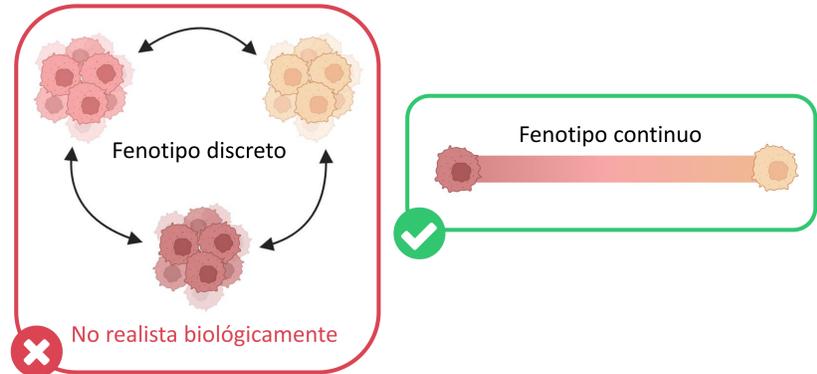
Plasticidad fenotípica

### Cancer Hallmarks (2022)

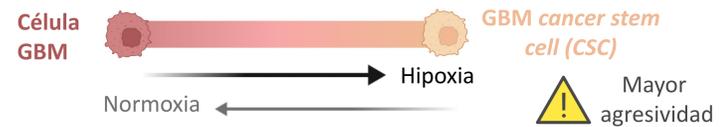


## Objetivo

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.

$$\mathbf{q} = \kappa_p \psi_{\text{mot}}(v) \nabla c_a - \kappa_{\text{ch}} \pi_{\text{ch}}(s) f_{\text{sat}}(c_a) \psi_{\text{mot}}(v) c_a \nabla v$$

Proliferan si hay espacio y oxígeno suficientes, y mueren por falta de oxígeno.

$$f = \pi_{\text{gr}}(s) f_{\text{sat}}(c_a) \psi_{\text{gr}}(v) \quad d = \kappa_d \pi_d(s) \psi_d(v)$$



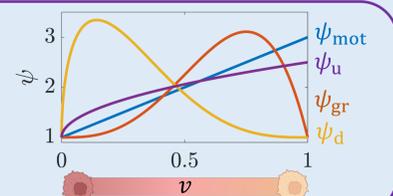
Difunde y es consumido por las células.

$$\mathbf{q}' = \kappa_f \nabla s \quad F' = -\kappa_u \pi_u(s) \psi_u(v)$$

### Estado fenotípico

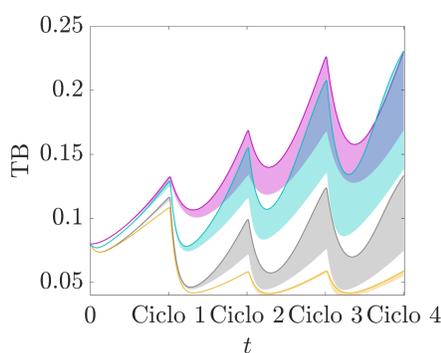
El fenotipo CSC implica:

- Aumento en el crecimiento
- Mayor consumo de oxígeno
- Mayor motilidad
- Menor tasa de muerte



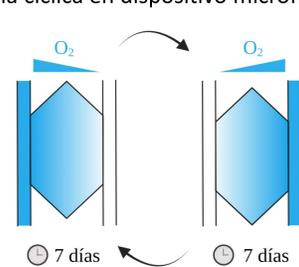
## Resultados

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

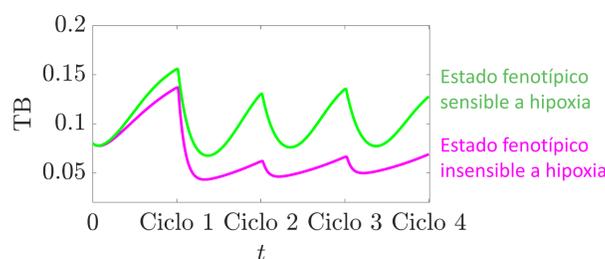


Caso	$\psi_{\text{mot}}$	$\psi_{\text{gr}}$	$\psi_d$	$\psi_u$
1				
2		✗		
3	✗		✗	✗
4				✗

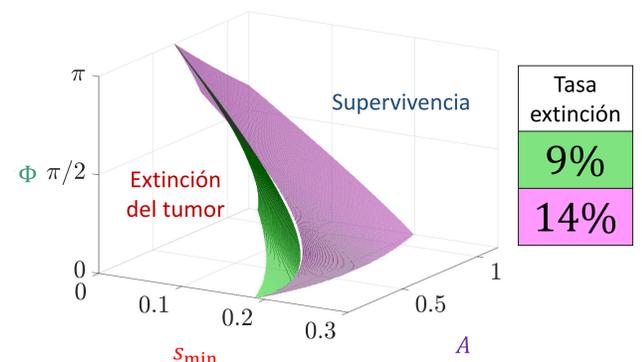
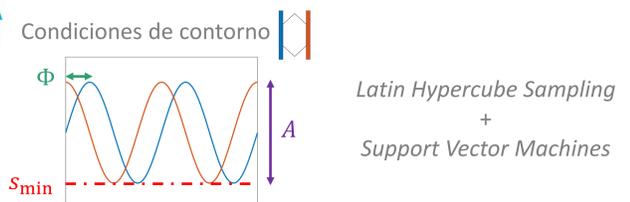
### Experimento *in silico*: hipoxia cíclica en dispositivo microfluídico



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!

