



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUTACIÓN



¿Pueden las Matemáticas ayudar en la cura del Cáncer?

Presenta:

Dr. Juan Carlos Chimal Eguía

www.lsm.cic.ipn.mx

jchimale@ipn.mx

16 de noviembre de 2012



Contenido

1. Presentación General de Laboratorio de Simulación y Modelado
2. ¿Qué es el Cáncer?
3. Ejemplos breves de modelación matemática
4. Análisis de las redes vasculares producidas por el proceso de angiogénesis
5. Análisis de estabilidad
6. Análisis del movimiento de células mesenchymales
7. Modelo de Inmunoterapia
8. Conclusiones generales

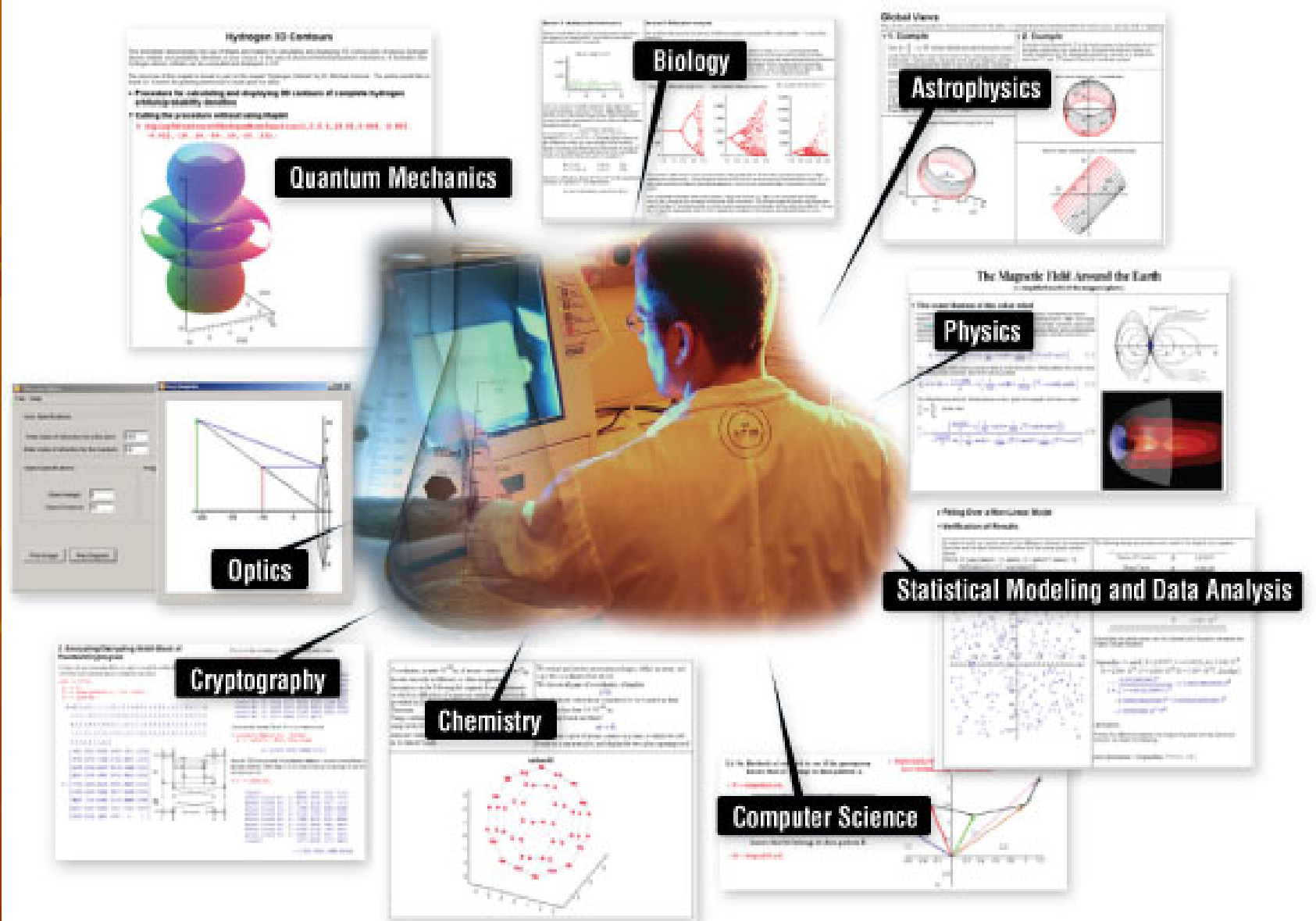
Modelación matemática

- La modelación es la habilidad para crear una representación explícita del entendimiento que una persona tiene de una situación, o simplemente de las ideas que se tiene acerca de una situación.
- Puede expresarse a través de matemáticas, símbolos o palabras, pero es esencialmente una descripción de entidades y las relaciones entre ellas.

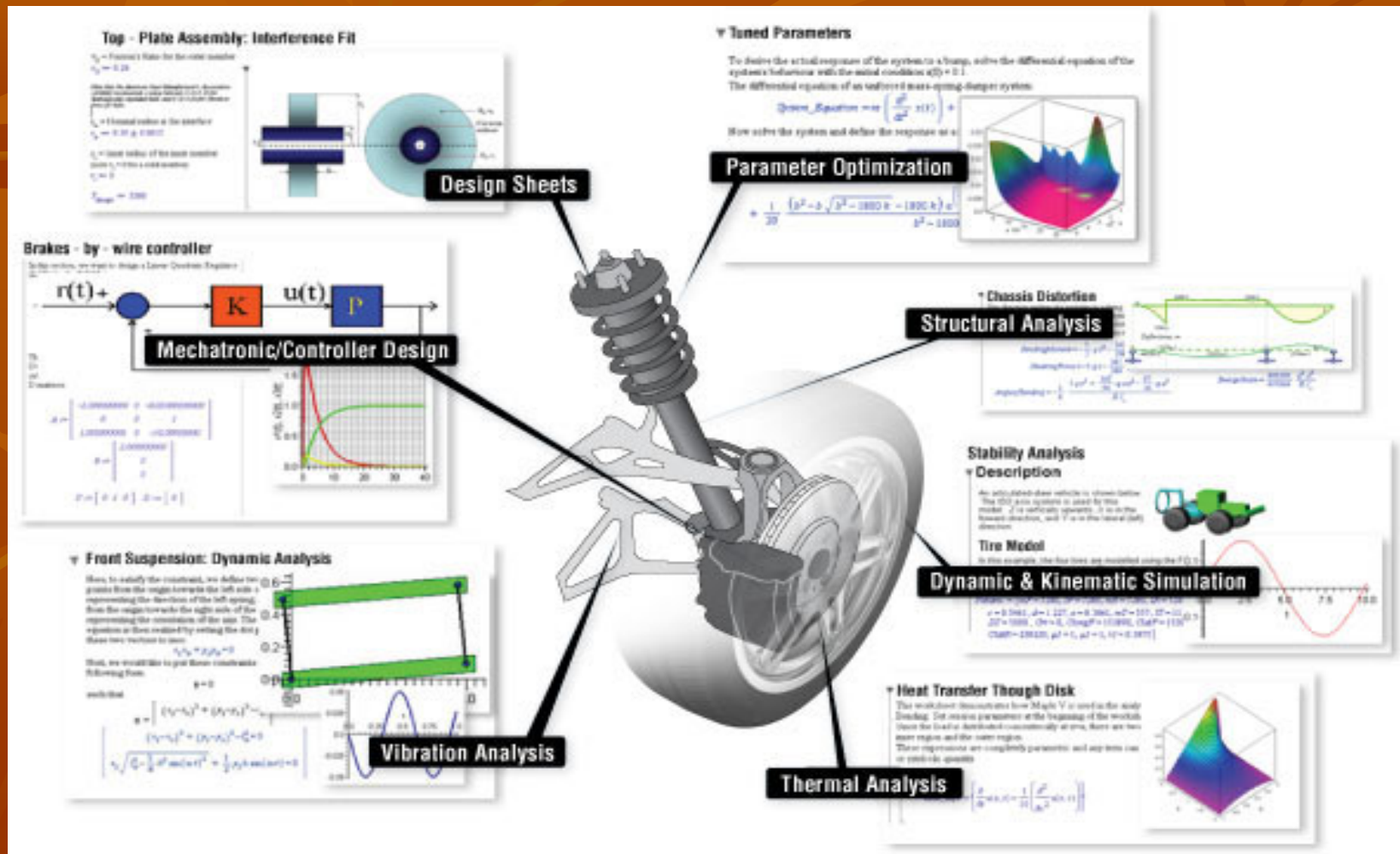
Simulación

- La simulación es una técnica numérica para conducir experimentos en una computadora digital. Estos experimentos comprenden ciertos tipos de relaciones matemáticas y lógicas, las cuales son necesarias para describir el comportamiento y la estructura de sistemas complejos del mundo real a través de largos periodos de tiempo.

Simulación



Simulación



Simulación

Monte Carlo Simulation

Data Regressions

Quantitative Pricing and Hedging Model Development

Probabilistic Modeling and Analysis

Calibration Tool Development

Economic Research and Modeling

Optimization

Stochastic Modeling

Áreas de Interés

- ONCOLOGIA
MATEMATICA
- Sistemas Complejos
- Dinámica No lineal y Fractales
- Autómatas Celulares
- Cómputo de Alto rendimiento
y paralelo

Cancer

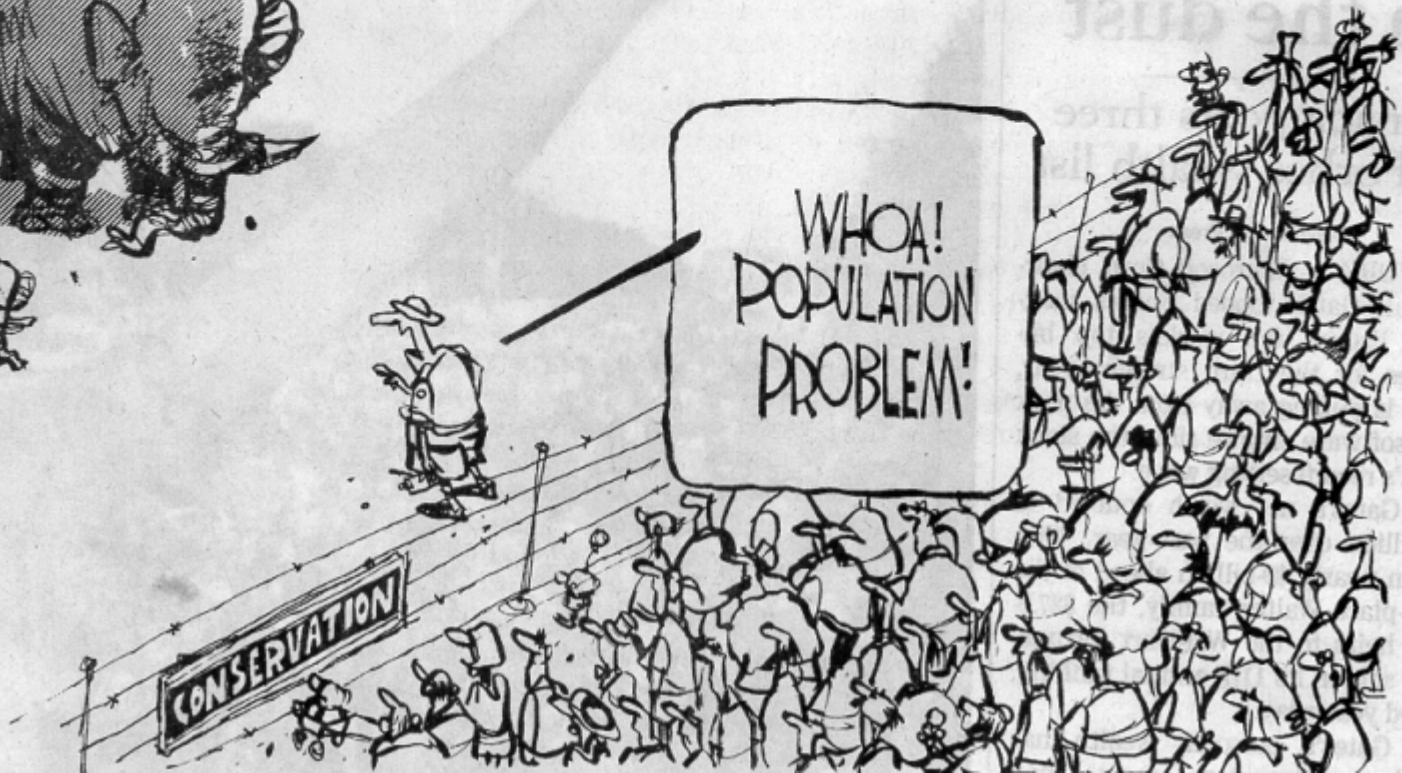
Cancer Is an umbrella term covering a range of conditions characterized by unscheduled and uncontrolled cellular proliferation.

GLOBE & MAIL
ART BY GATES

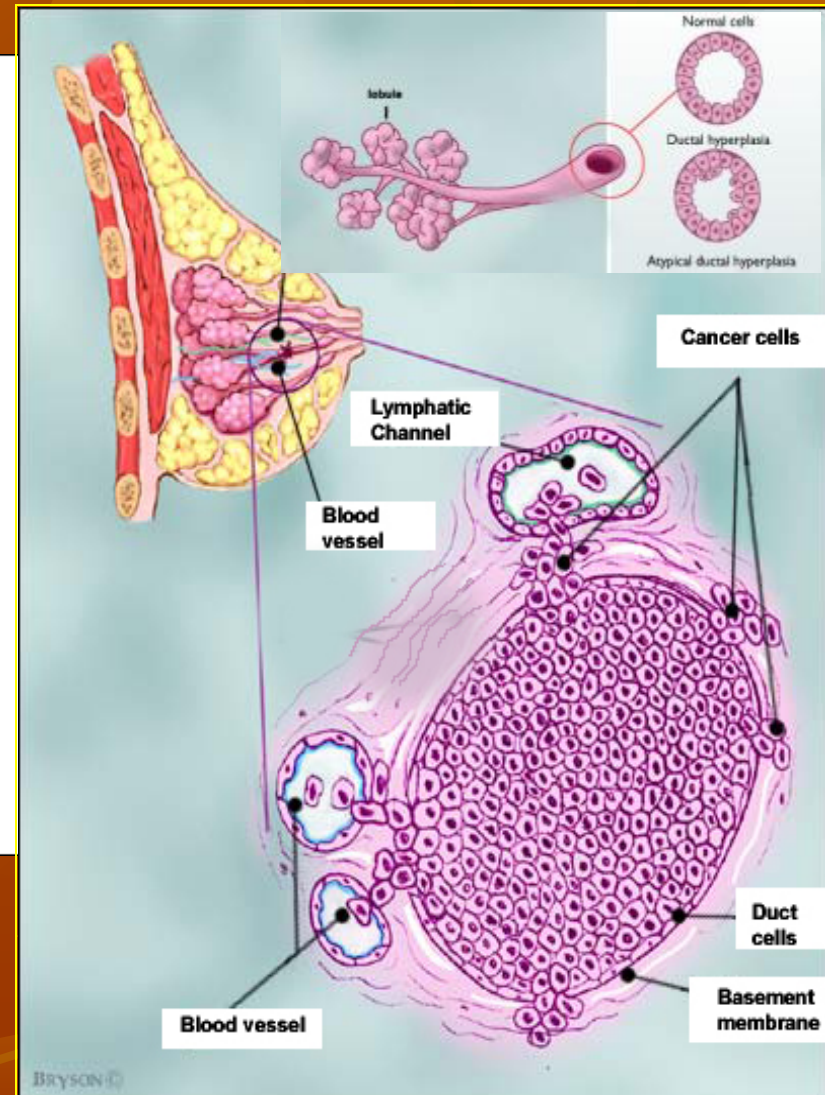
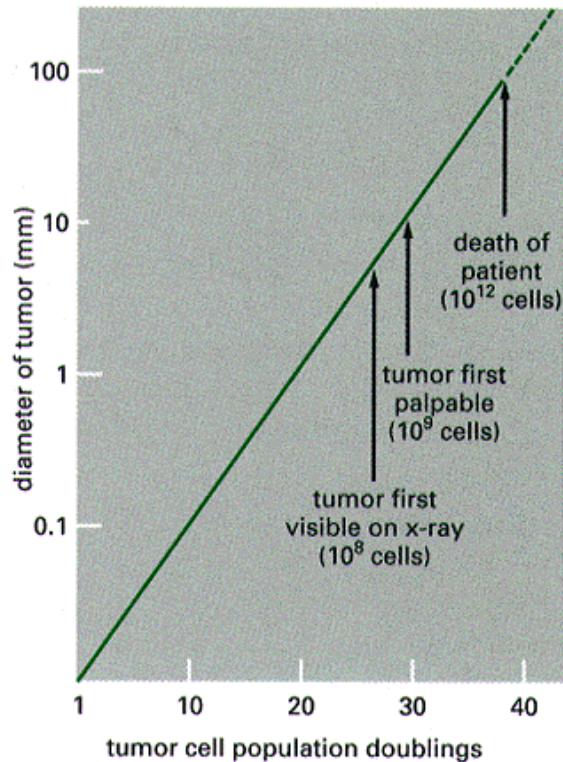


WHOA!
POPULATION
PROBLEM!

CONSERVATION



Growth of a typical tumor: Breast



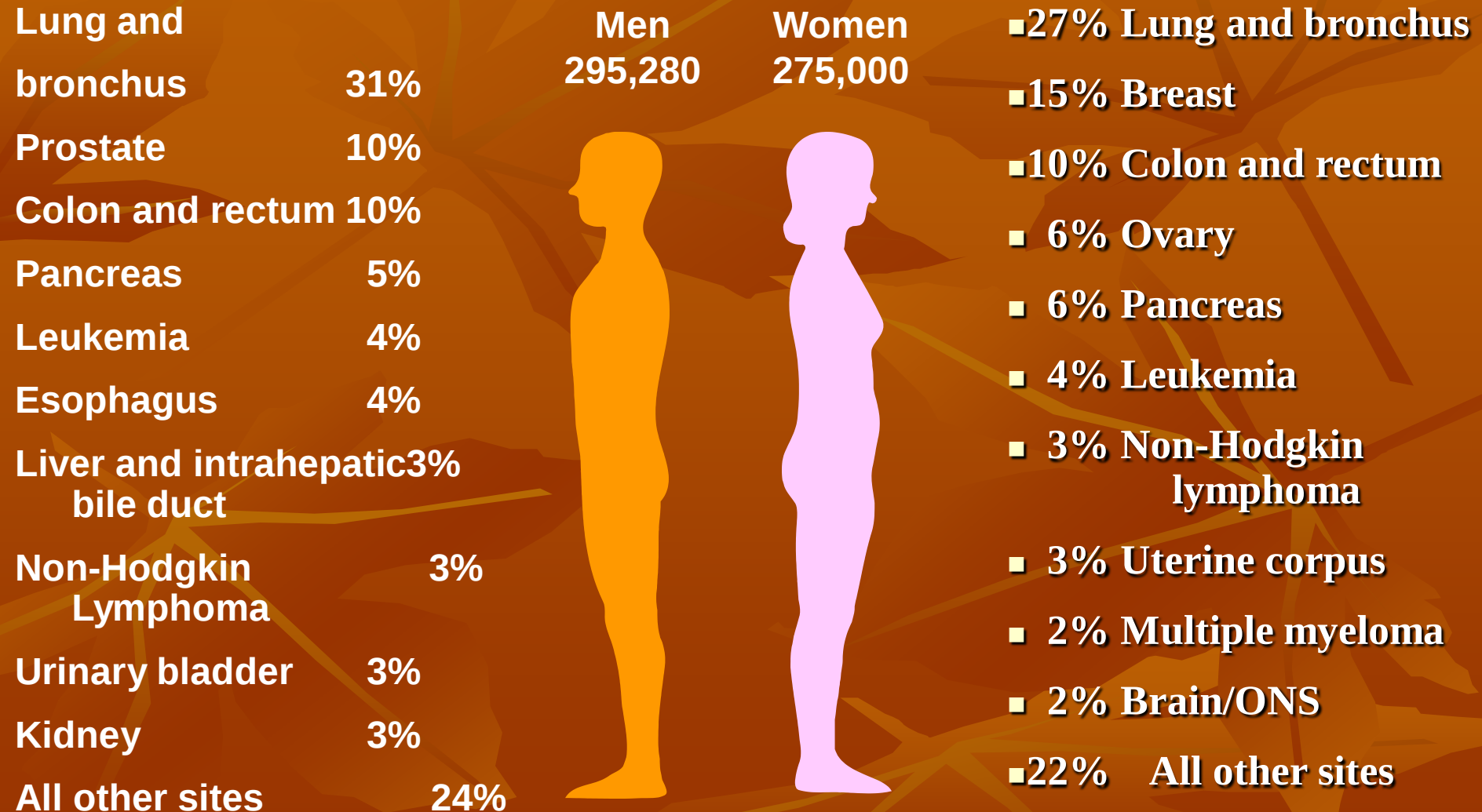
http://www.breastcancer.org/type_breast_cancer_picture.html

US Mortality, 2002

Rank	Cause of Death	No. of deaths	% of all deaths
1.	Heart Diseases	696,947	28.5
2.	Cancer	557,271	22.8
3.	Cerebrovascular diseases	162,672	6.7
4.	Chronic lower respiratory diseases	124,816	5.1
5.	Accidents (Unintentional injuries)	106,742	4.4

Source: US Mortality Public Use Data Tape 2002, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2004.

2005 Estimated US Cancer Deaths*



ONS=Other nervous system.

Source: American Cancer Society, 2005.

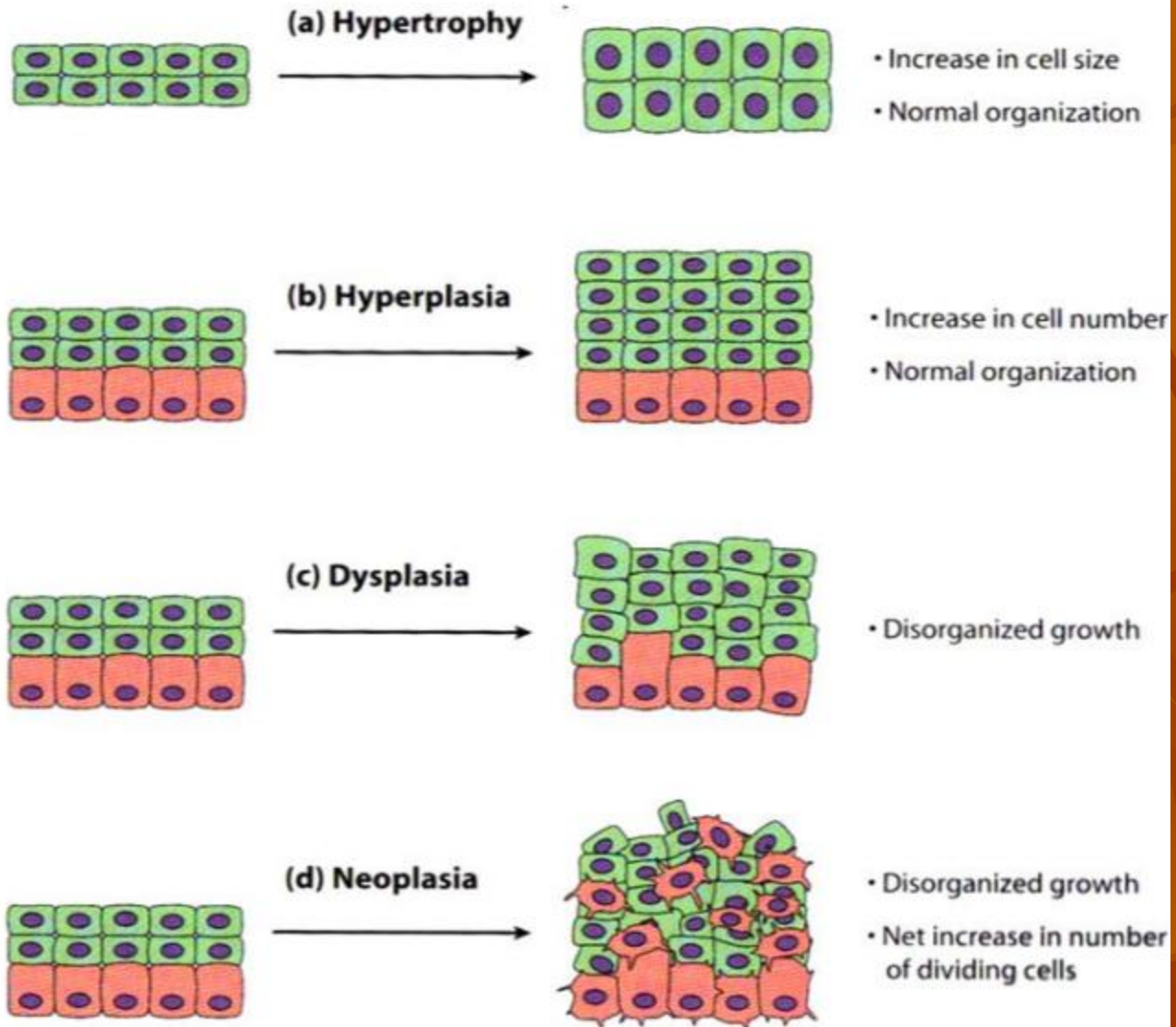
Population-Based Studies

Regions of Highest Incidence



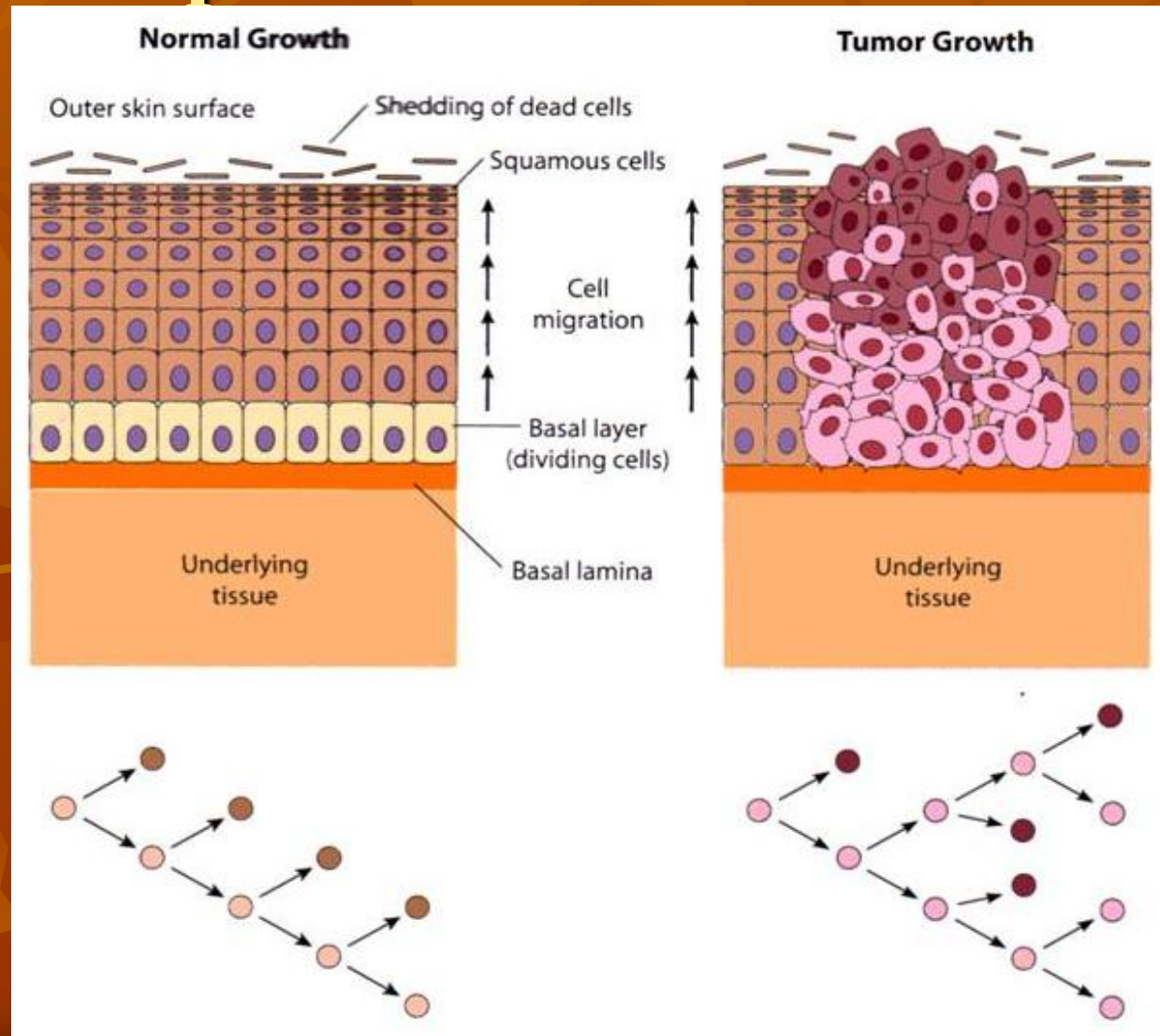
Artwork by Joanna Kelly © 2004

Four major types of new tissue growth



Comparison of normal and neoplastic growth in the epithelium of the skin

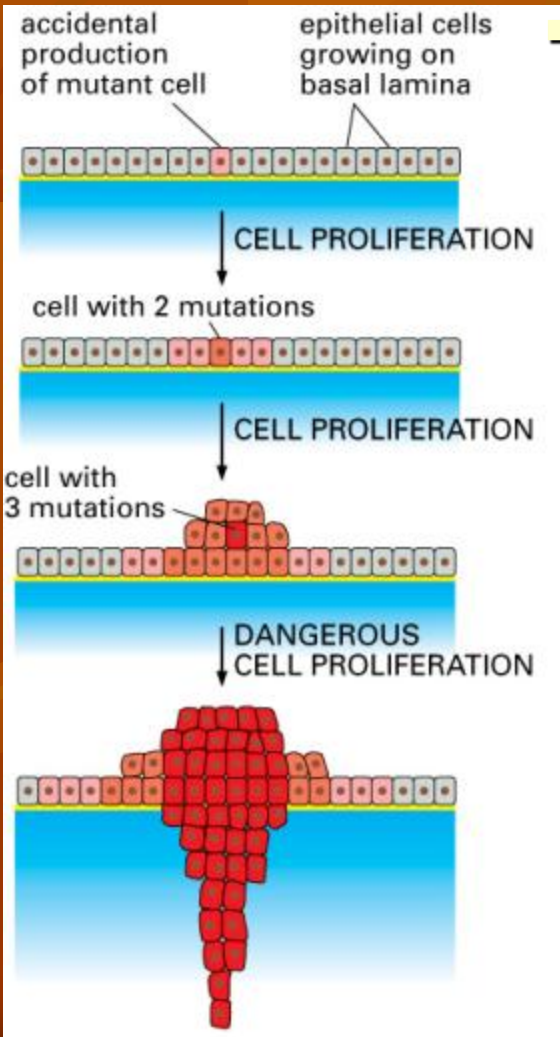
In normal skin, each cell division gives rise to one cell that retains the capacity to divide and one that differentiates.



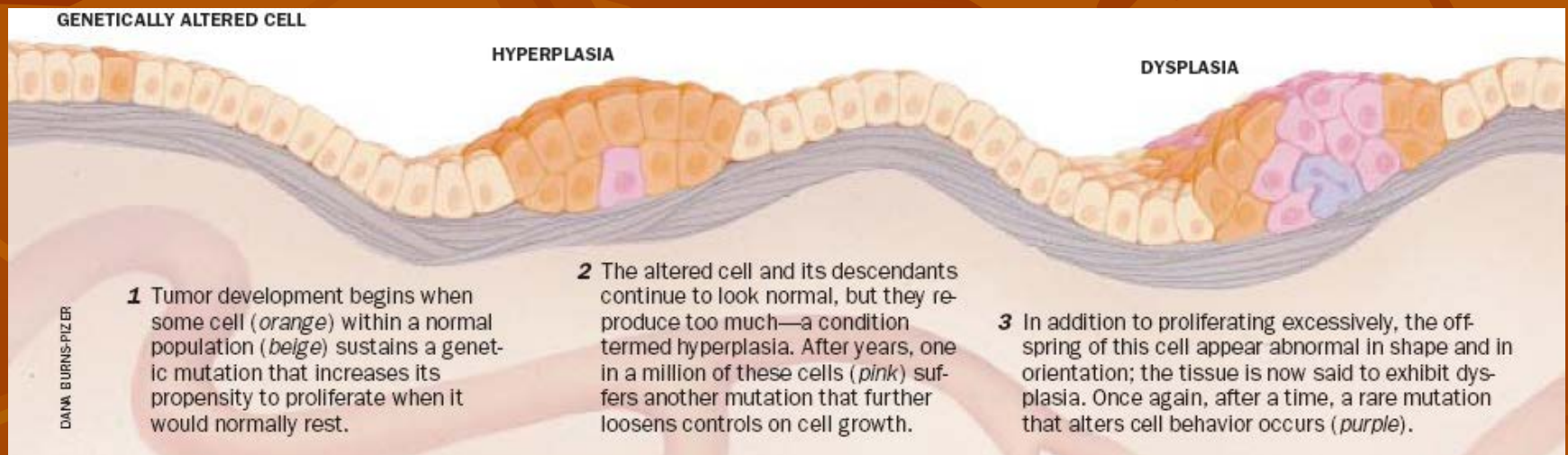
Cancer evolves through continual genetic evolution of mutant cells by a process of natural selection.

In cancers in which preneoplastic lesions can be identified, the preneoplastic cells are likely to be genetically distinct from the overtly neoplastic cells.

- Genetically abnormal cells are generated as a result of environmental insult or normal errors in replication.
- Some small fraction of these cells escapes normal controls on cell proliferation and increases their number.
- As this pool of mutant cells proliferates, additional mutant variants are continuously generated. If the result of these additional mutations provides a selective growth advantage, then the mutant variant will increase its relative number.
- Through multiple rounds of proliferation, mutation, and selection a neoplastic variant evolves to cause cancer.



Tumor Development Occurs in Stages



Tumor Development Occurs in Stages, cont.

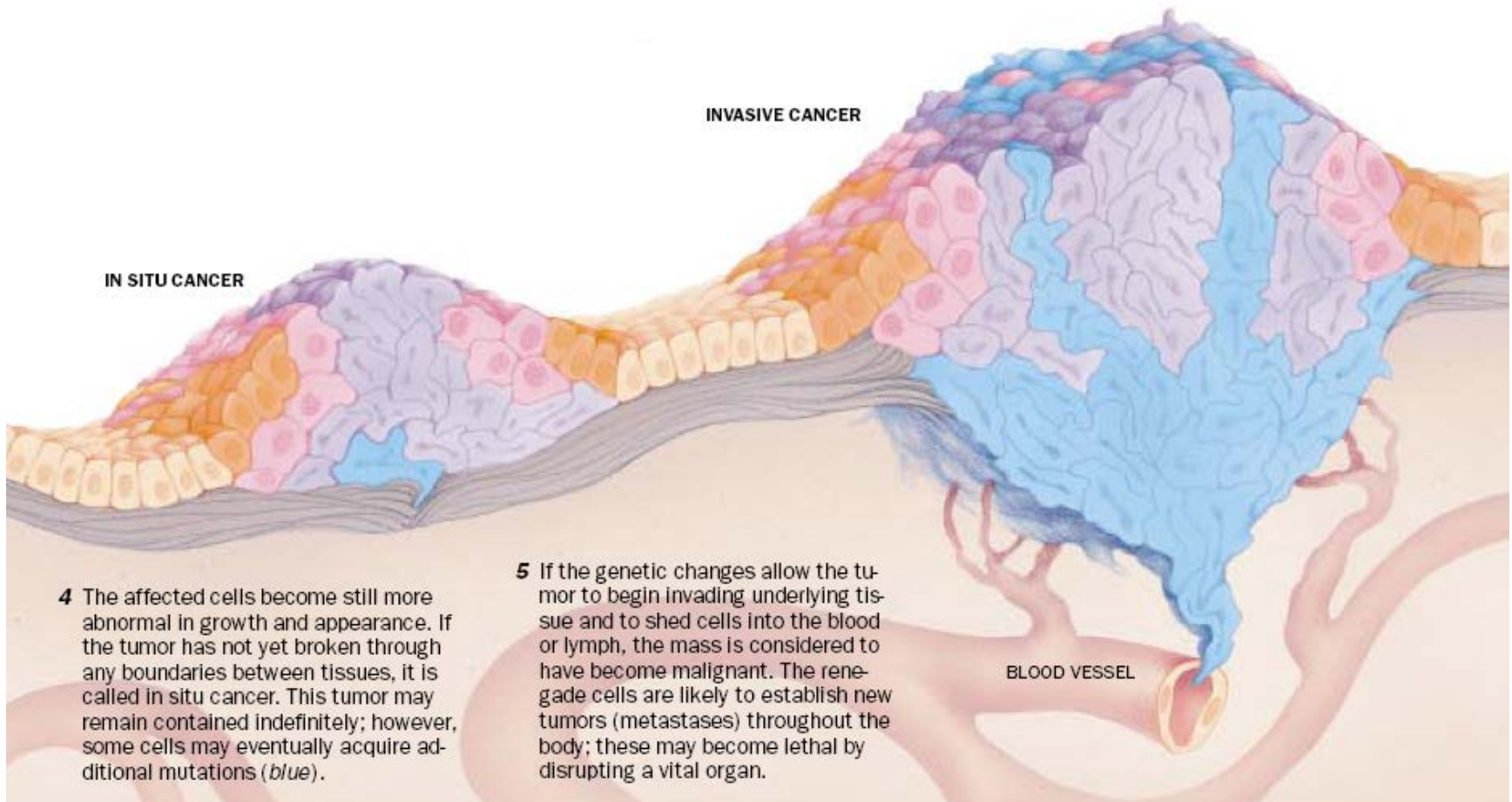
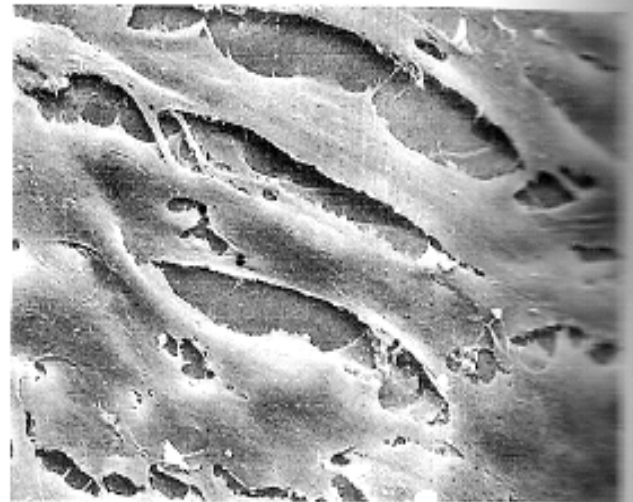
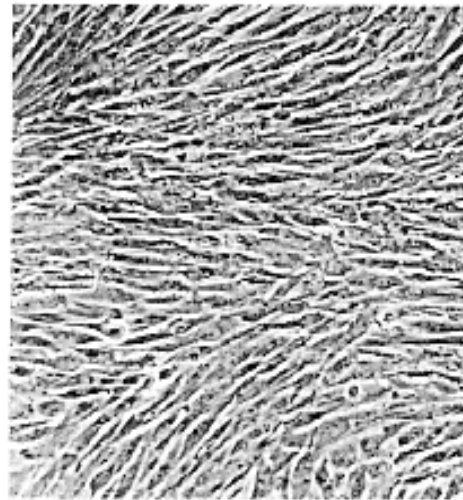


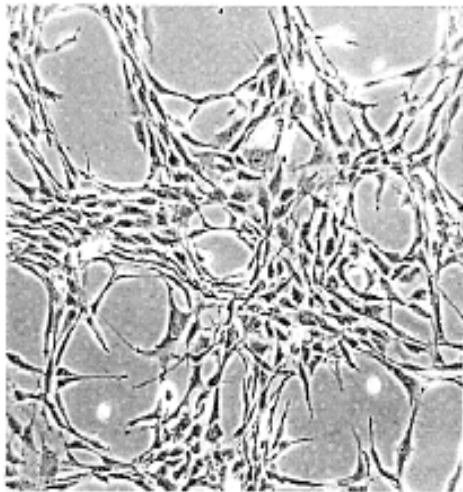
Figure 15.10 Contact inhibition

Light micrographs (left) and scanning electron micrographs (right) of normal fibroblasts and tumor cells. The migration of normal fibroblasts is inhibited by cell contact, so they form an orderly side-by-side array on the surface of a culture dish. Tumor cells, however, are not inhibited by cell contact, so they migrate over one another and grow in a disordered, multilayered pattern. (Courtesy of Lan Bo Chen, Dana-Farber Cancer Institute.)

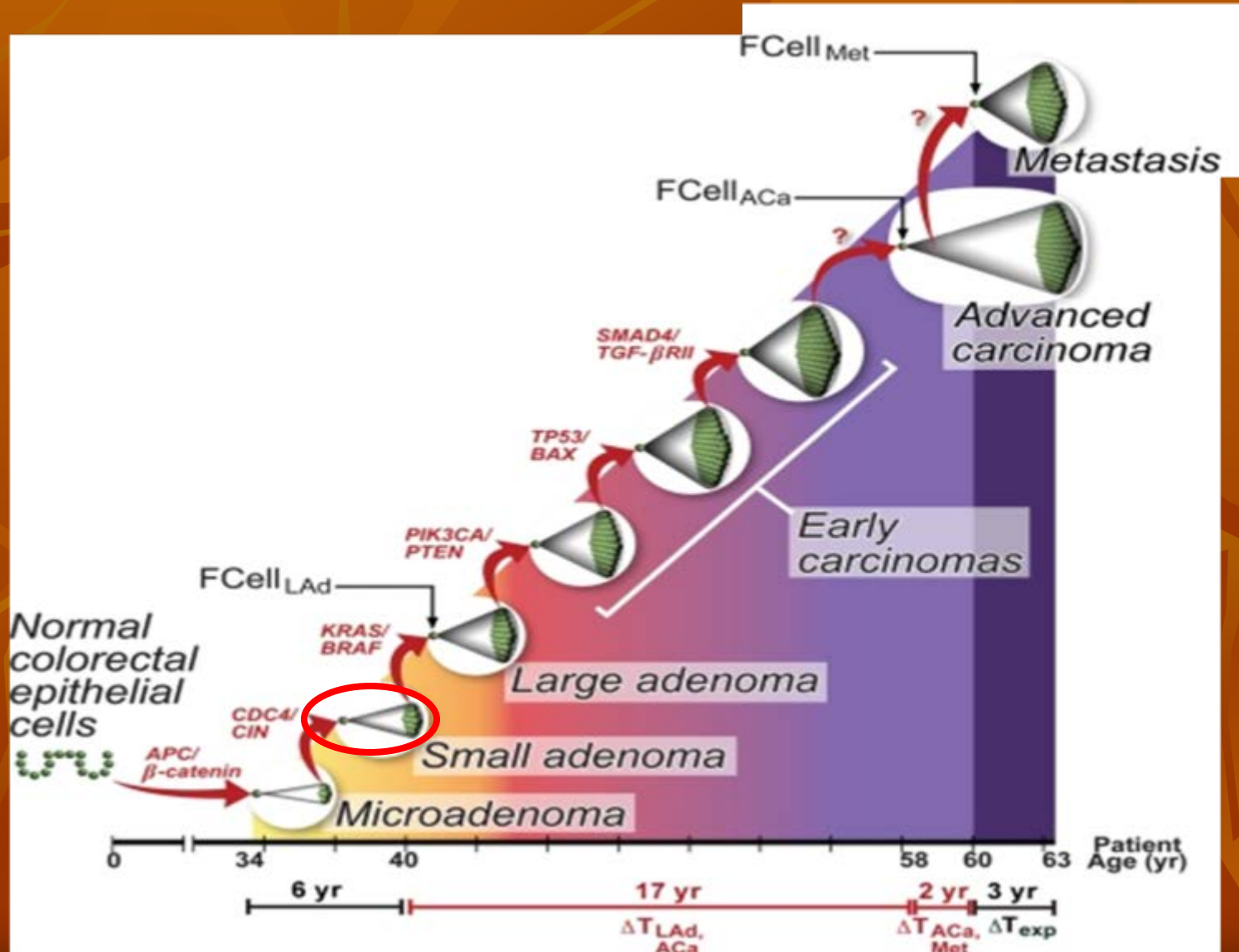
Normal cells



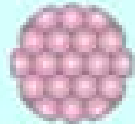
Tumor cells



Evolution of the tumor



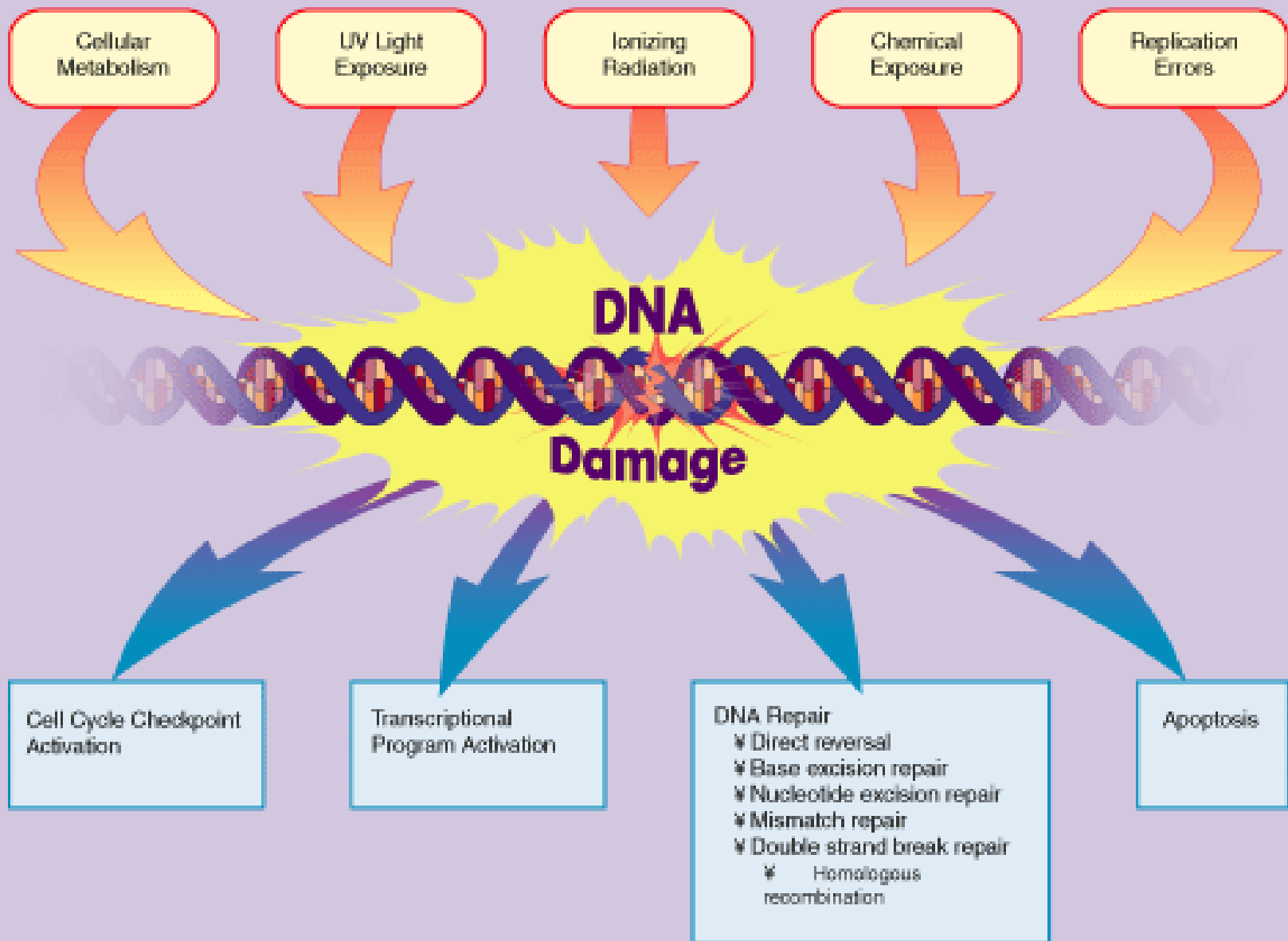
Microscopic Appearance of Cancer Cells

Normal	Cancer	
		Large number of irregularly shaped dividing cells
		Large, variably shaped nuclei
		Small cytoplasmic volume relative to nuclei
		Variation in cell size and shape
		Loss of normal specialized cell features
		Disorganized arrangement of cells
		Poorly defined tumor boundary

Adapted by Andrew Bailey © 2003

DNA DAMAGE RESPONSE

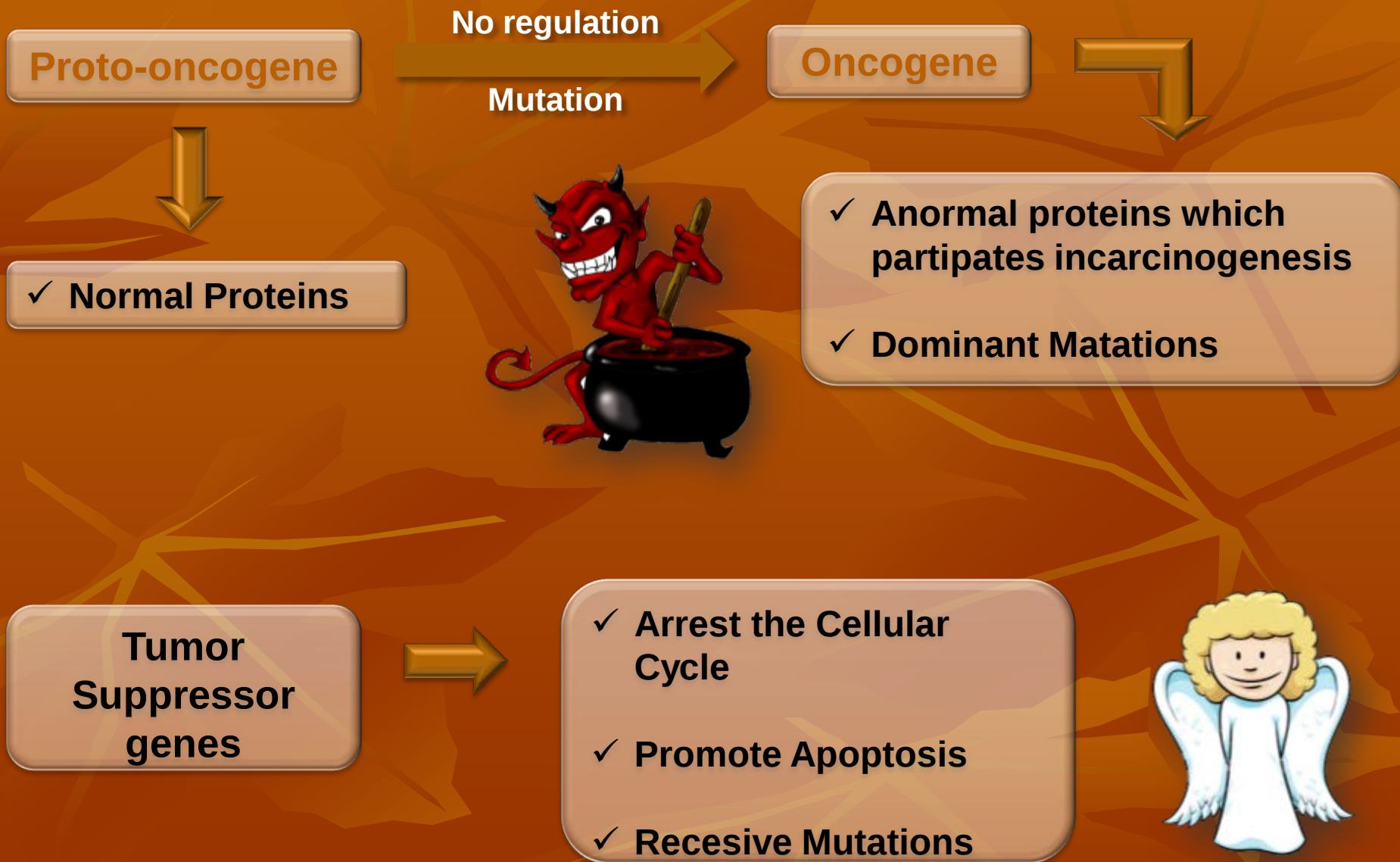
First Printed in R&D Systems 2003 Catalog



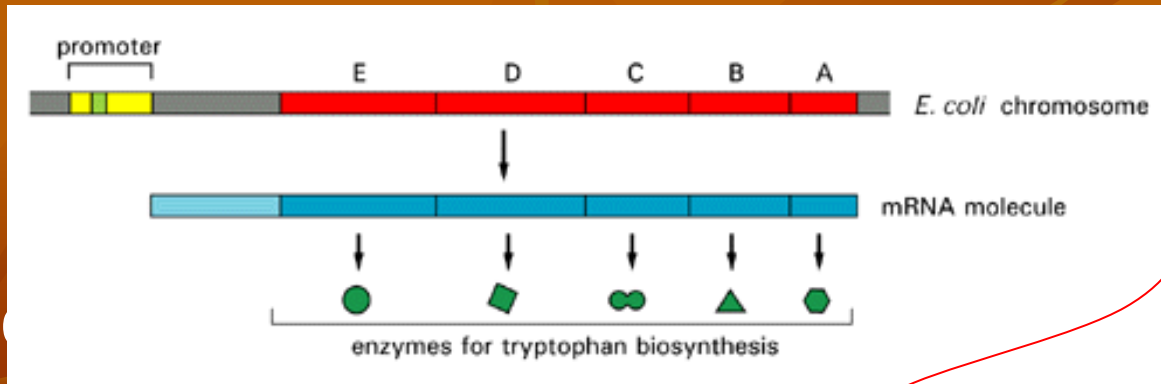
Cancer results from anomalies in genes regulating cell growth: **mutations, translocations**

- Two classes of genes are involved:
- 1) **Oncogenes** - positive regulators promote cancer by hyperactivity (one allele is enough)
- 2) **Tumor Suppressor genes** - negative regulators, promote cancer by loss of activity (both alleles must be mutated)

Oncogenes and Tumor suppressor genes



TRYPTOPHAN REPRESSOR-SWITCH

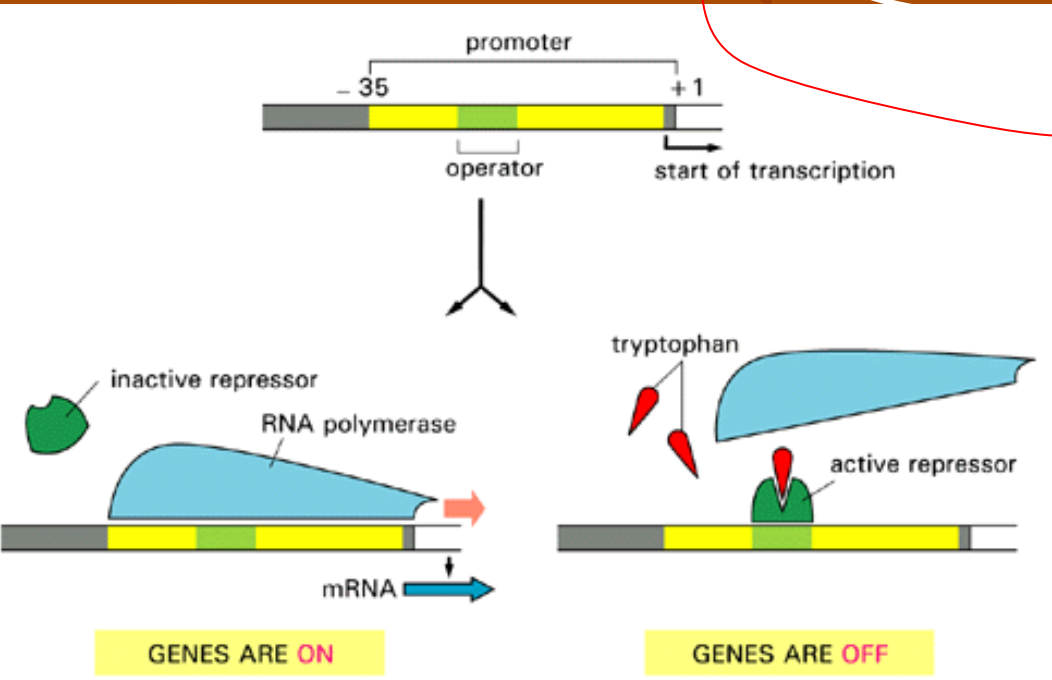


REGULATORY
“NETWORK”

Trp(P)

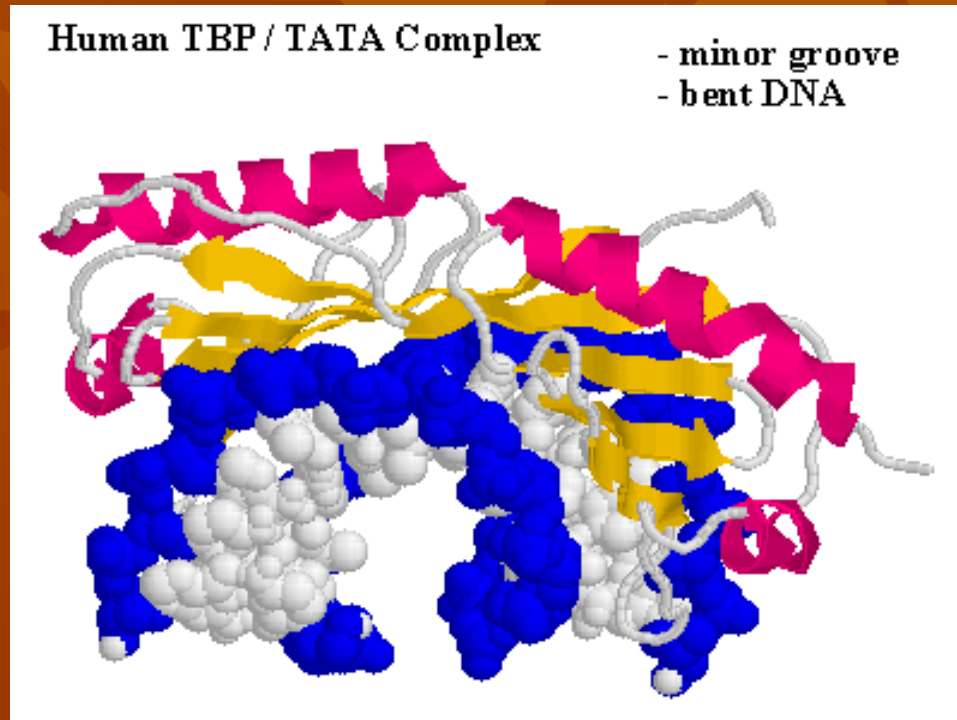
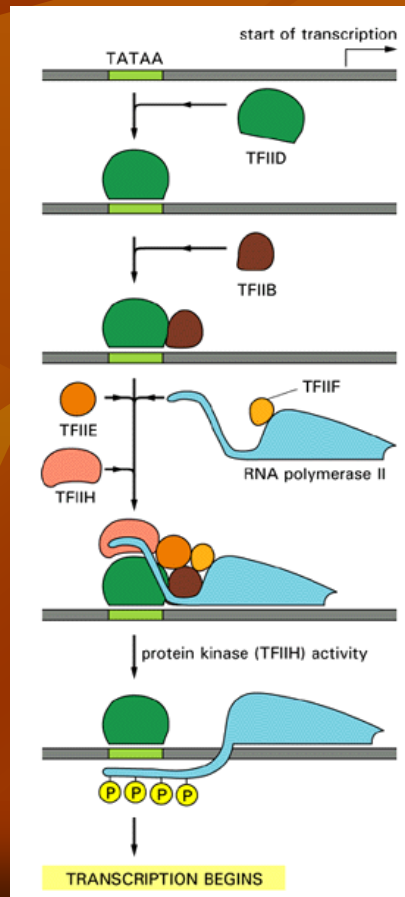
Enzymes(G)

repressor(P)



EUCARYOTIC – MUCH MORE COMPLEX

- RNA POLYMERASE CANNOT INITIATE TRANSCRIPTION
GENERAL TRANSCRIPTION FACTORS ASSEMBLE, FORM
COMPLEX ON OPERATOR **NEAR PROMOTER** - **ABUNDANT**

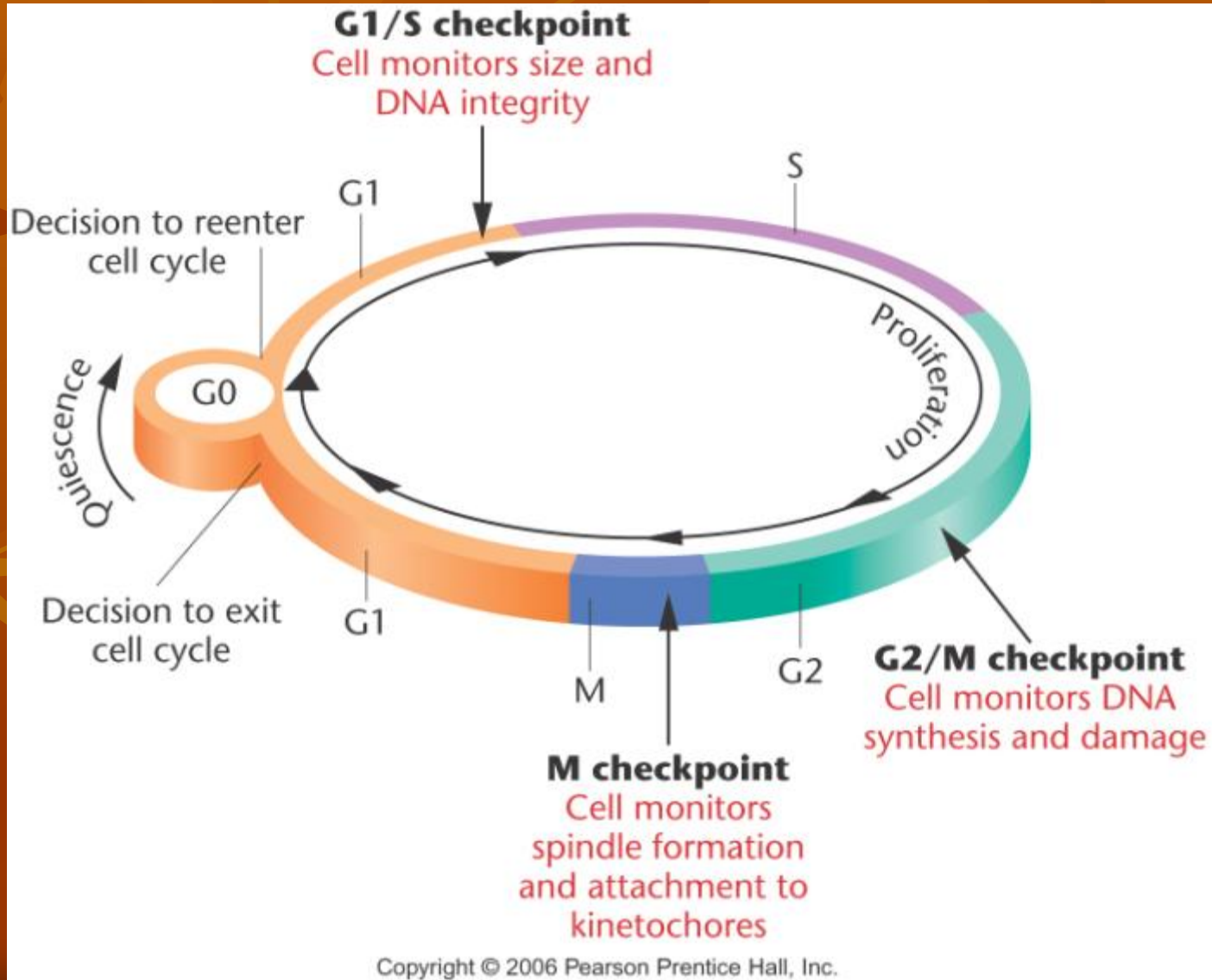


TBP – SUBUNIT OF TFIID

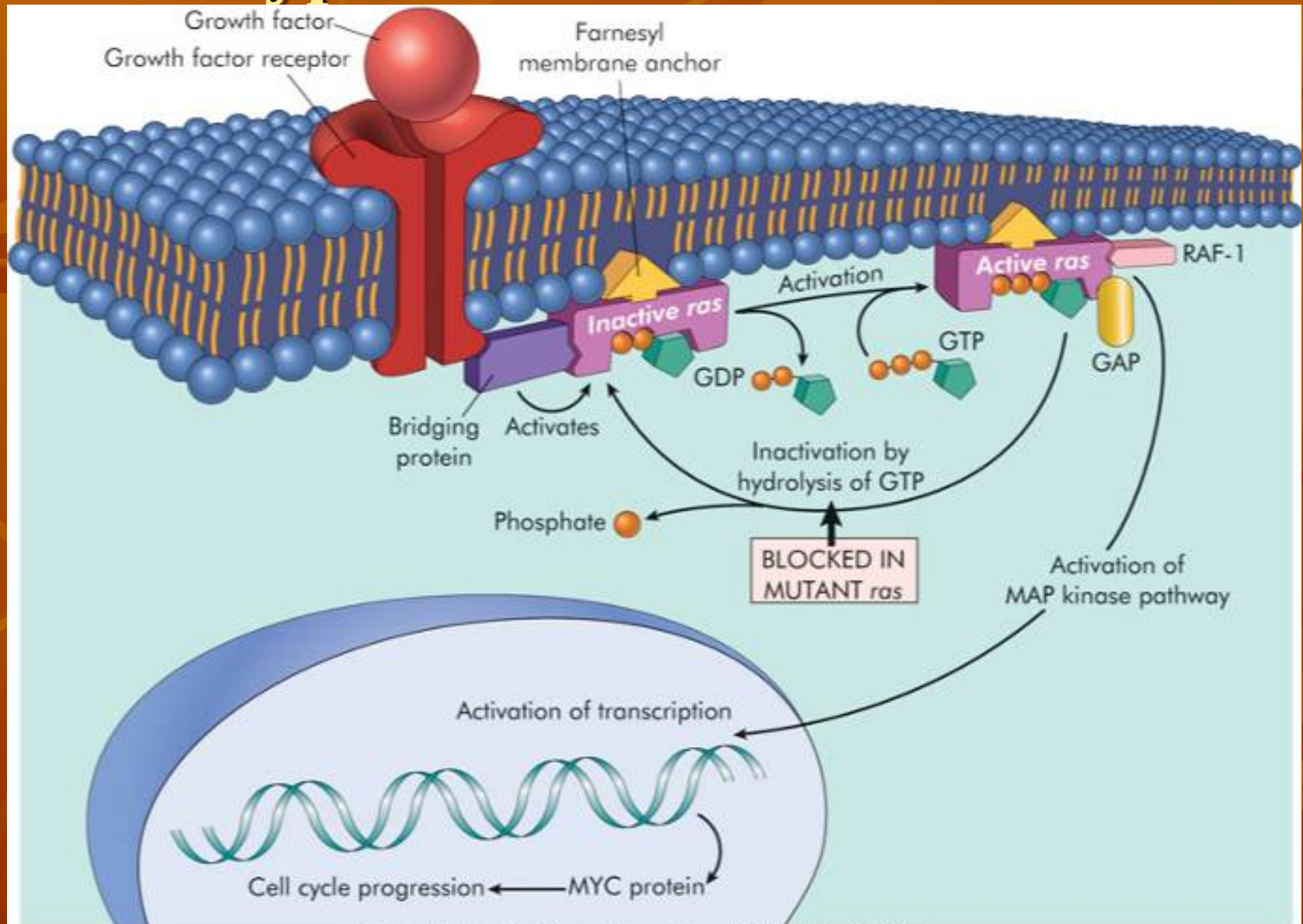
Defects in Cell Cycle Regulation

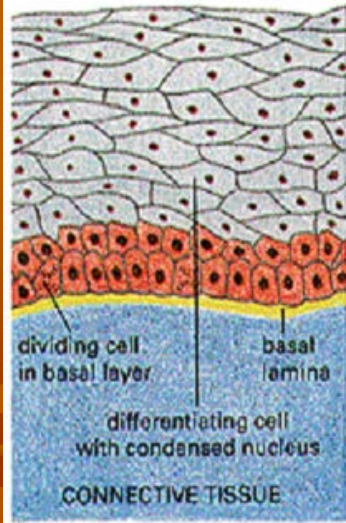
- Cell cycle - G1, S, G2, M phases
- Progression through cycle is regulated and specific blocks or checkpoints exist
- Nondividing cell (quiescent) is in an extended G1 phase called G0
 - Cancer cells never enter G0

Cell Cycle



Types of Mutated Genes





(A) normal

NORMAL ENTRY TO/EXIT FROM CELL CYCLE

Programmed
Cell Death
(Apoptosis)

Limited replication,
senescence, crisis

Induced Apoptosis

Growth Signals

too many divisions

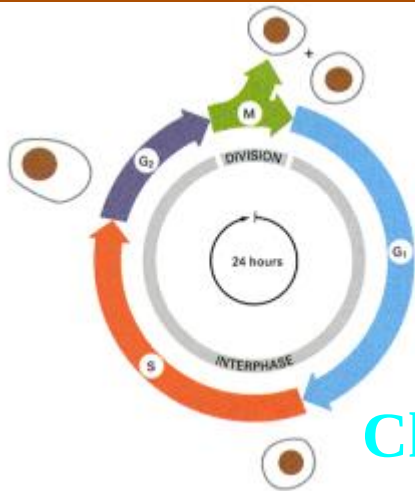
Cell Division
Proliferation

Cell cycle arrest (G0) or

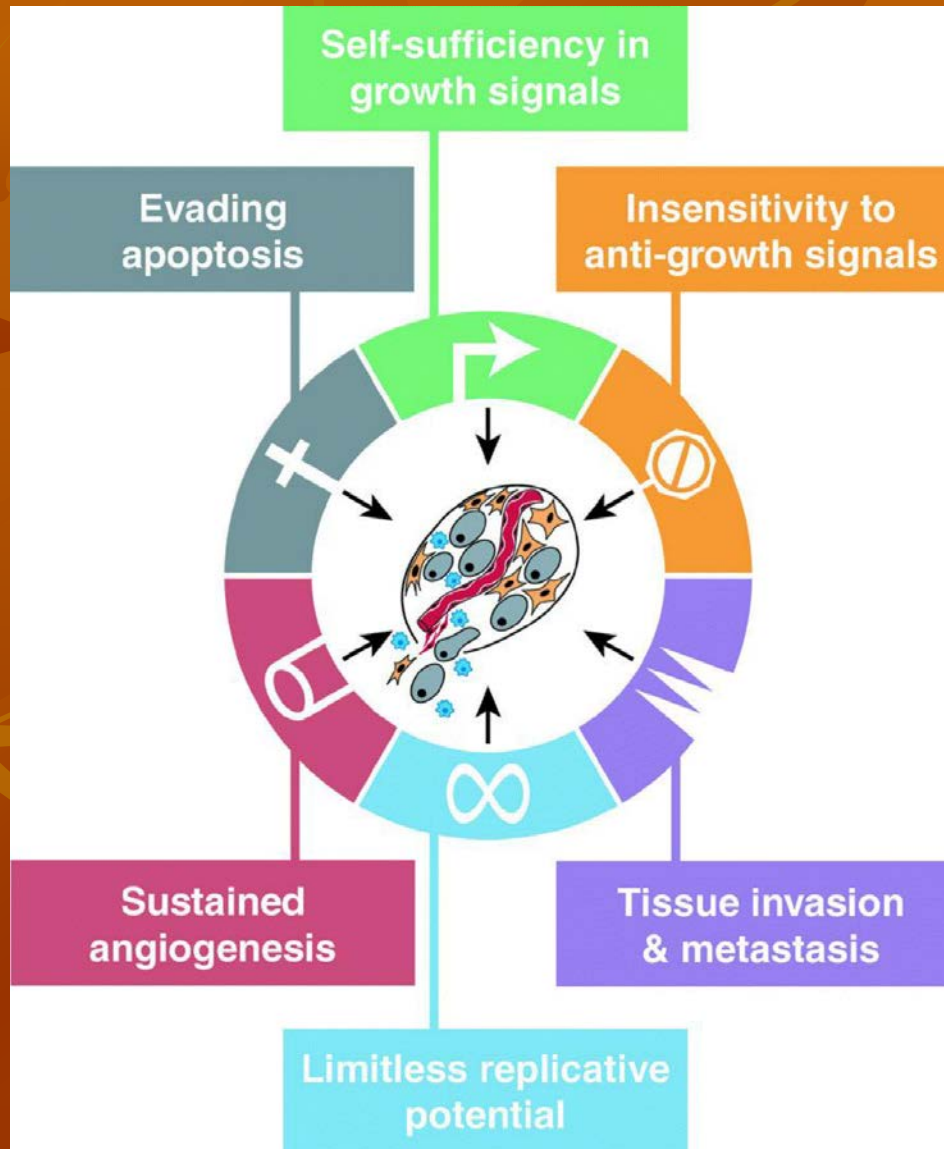
Terminal differentiation

Anti Growth Signals

Check Point (Internal and External signals)

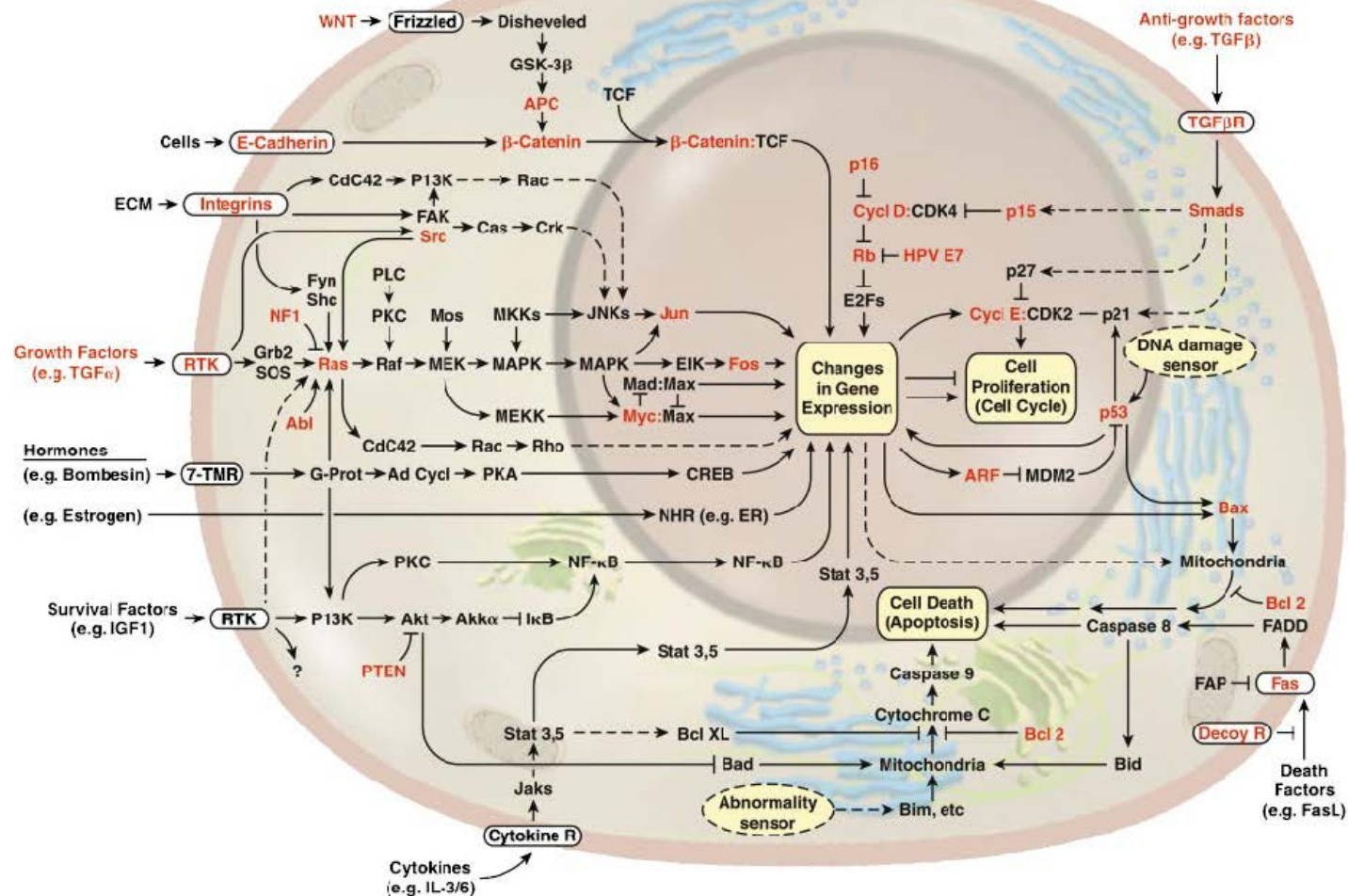


Hallmarks Of Cancer



Six general routes that cancer cells use to escape internal and external death stimuli

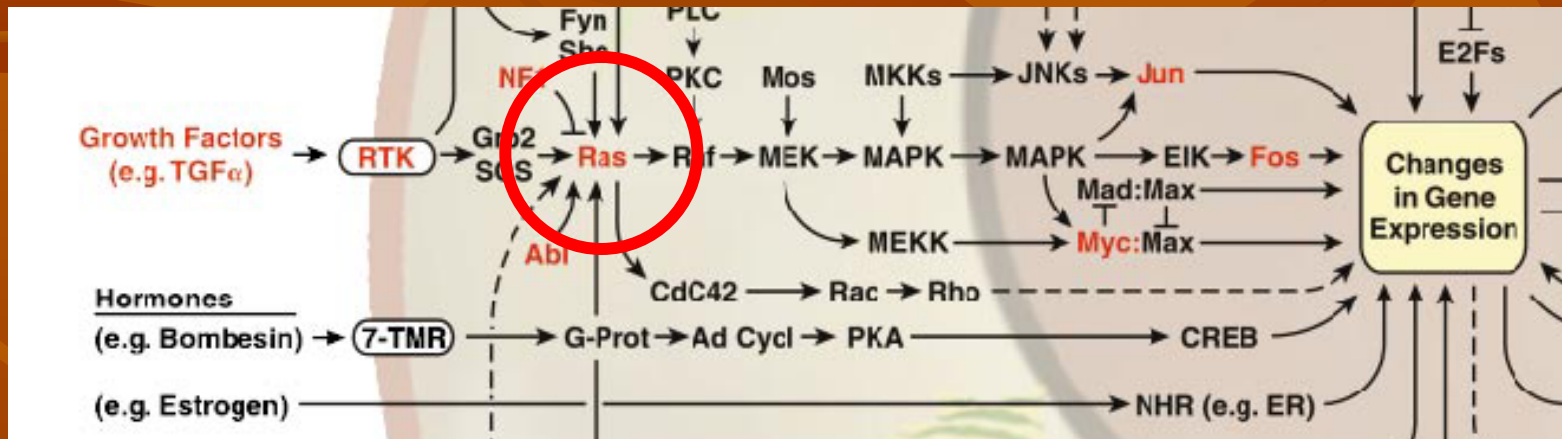
Adapted from "The Hallmarks of Cancer", Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. *Cell*, 2000 100:57-70.



**CANCER IS CAUSED BY THE BREAKDOWN OF SEVERAL
IMPORTANT NETWORKS, THAT GUARD AGAINST
UNCONTROLLED PROLIFERATION**

1. SELF SUFFICIENCY IN GROWTH SIGNALS

IN NORMAL CELLS, GROWTH FACTORS ARE RELEASED BY NEIGHBOR CELLS, BOUND BY GF RECEPTORS (USUALLY IN CELL MEMBRANE), WHICH GET MODIFIED AND INITIATE A CASCADE OF SIGNALING EVENTS .



What can go wrong?

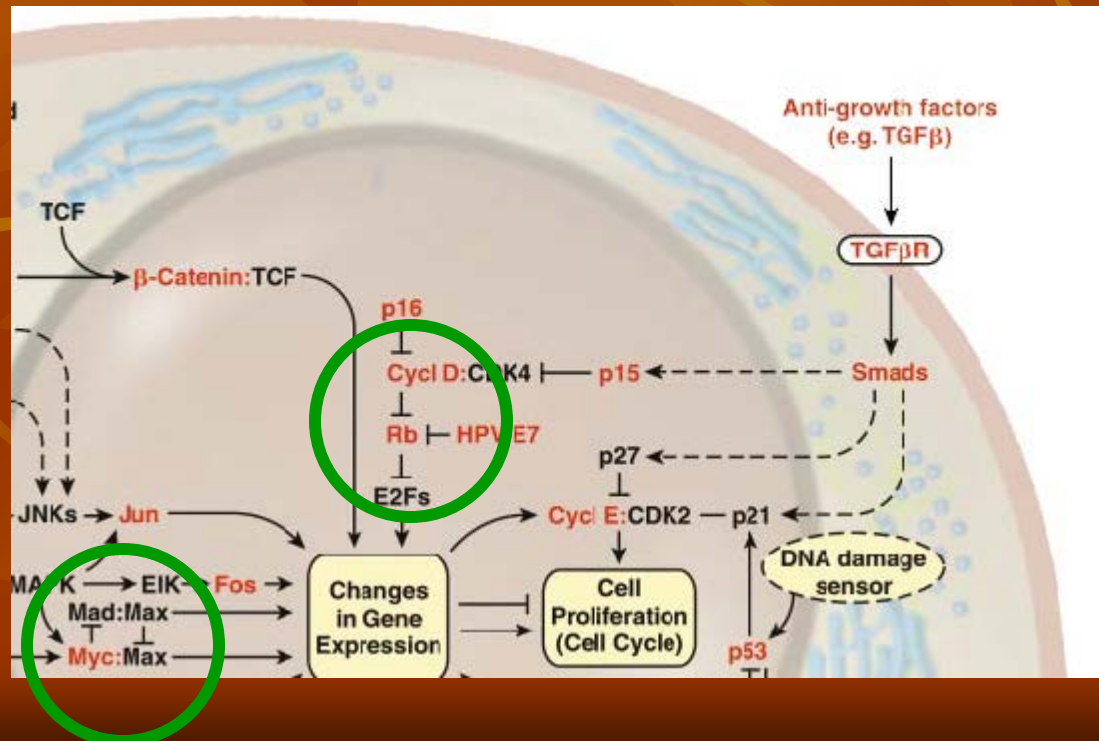
1. Autonomous generation of growth factors
2. Receptor overexpression or alteration
3. Defective downstream processing

MUTANT Ras SEND DOWNSTREAM GROWTH SIGNALS WITH NO STIMULUS FROM UPSTREAM

2. IGNORING ANTI-GROWTH SIGNALS

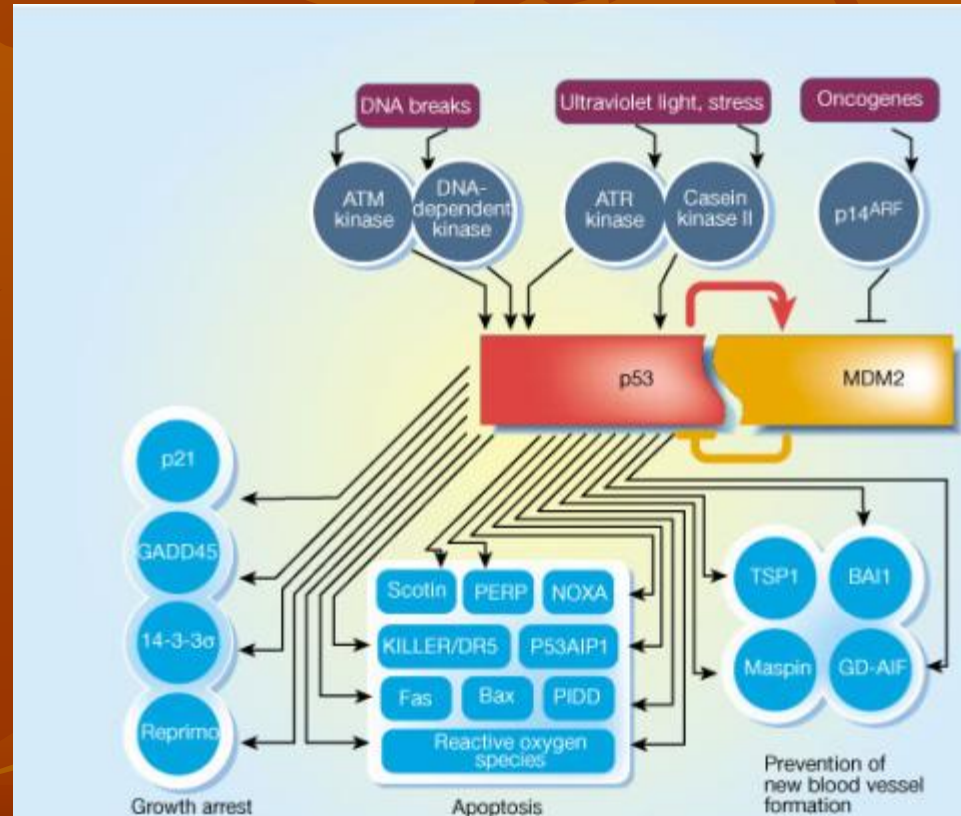
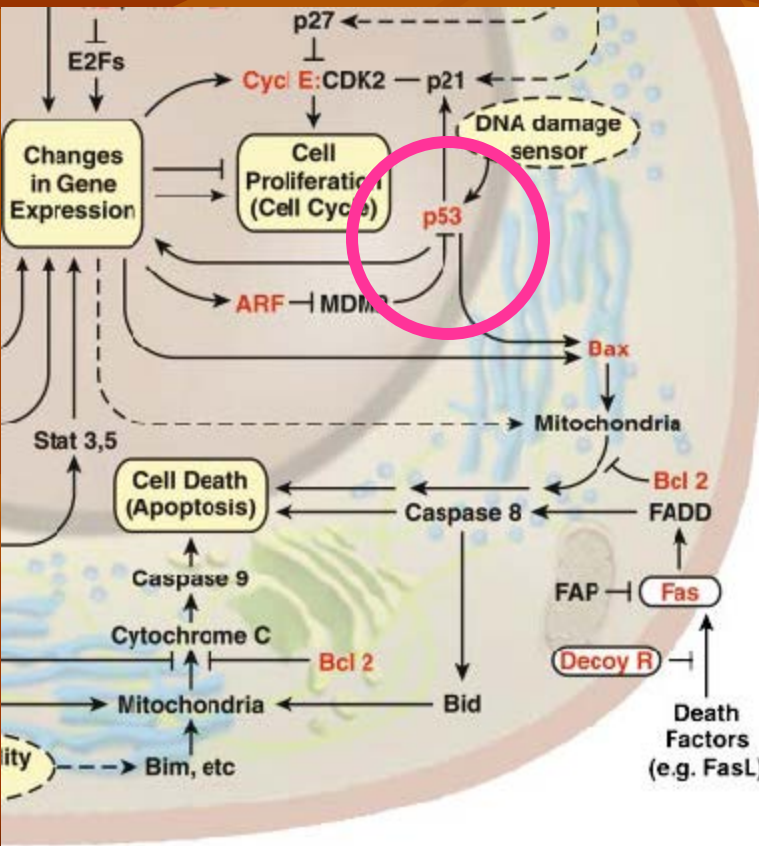
IN NORMAL CELLS, MOST ANTIGROWTH SIGNALS DIRECTING THE CELL TO **G0** ARE CHanneled THROUGH THE **Rb** (RETINOBLASTOMA) PROTEIN.

TERMINAL DIFFERENTIATION IS INDUCED BY FORMATION OF **Myc-Max** COMPLEX.



3. EVADING APOPTOSIS

THE APOPTOTIC MACHINERY RELIES ON SENSORS (THAT DETECT INTERNAL AND EXTERNAL SIGNALS) AND EFFECTORS, THAT INDUCE AND CARRY OUT THE DEATH SENTENCE. **p53** IS A CENTRAL PLAYER IN APOPTOSIS.



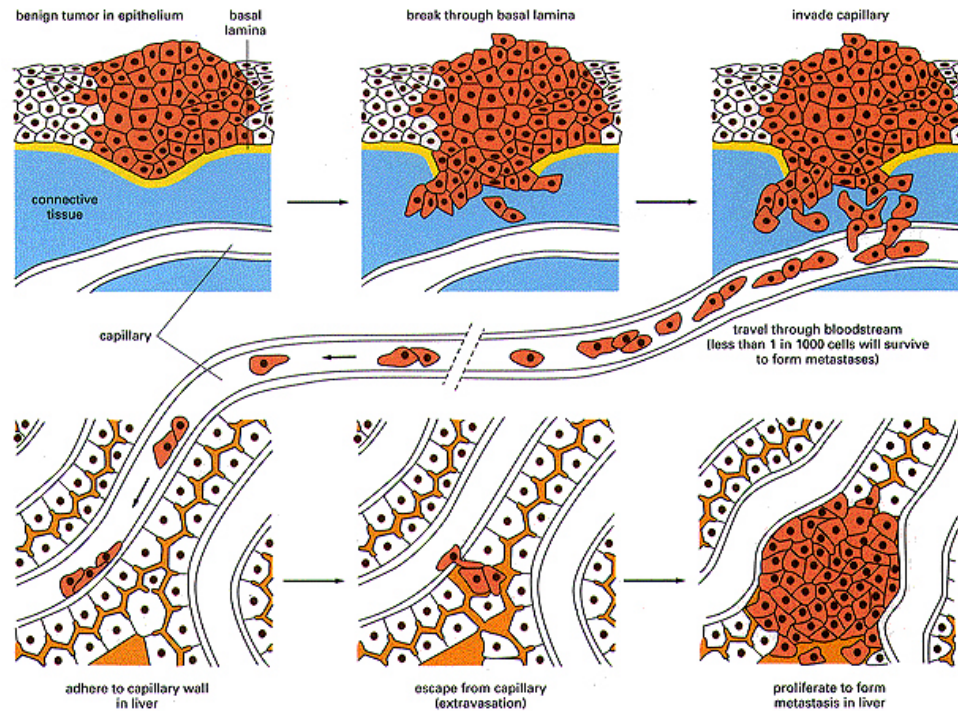
4. IMMORTALIZATION

A CELL CAN UNDERGO A LIMITED NUMBER OF DIVISIONS. THE “**COUNTING DEVICE**” IS A STRING OF SEVERAL 1000 REPEATS OF A 6-BP SEQUENCE ELEMENT AT THE END OF THE CHROMOSOMES (**TELOMERS**). IN EACH DIVISION 50 – 100 TELOMERIC BP ARE LOST. WHEN THEY RUN OUT, THE CHROMOSOME ENDS ARE UNPROTECTED AND FUSE, LEADING TO **CRISIS AND DEATH OF THE CELL**.

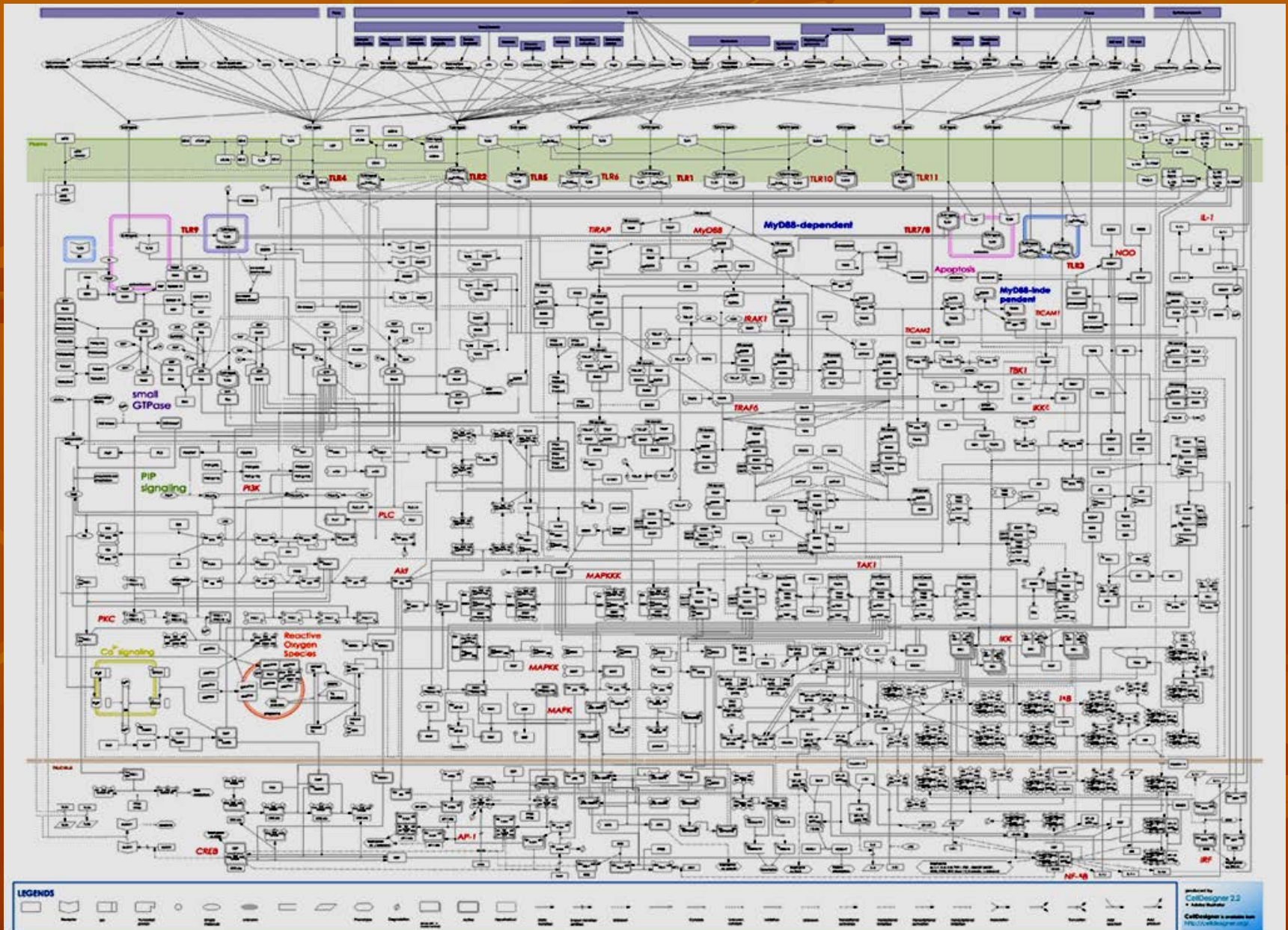
CANCER CELLS ACQUIRE TELOMERE MAINTENANCE

TWO MORE:

5. Formation of new blood vessels in the tumor (Sustained Angiogenesis)
(NEEDED TO ACHIEVE LARGE SIZE)
6. Acquisition of metastatic behavior (cancer cells spread to vital organs)
(CAUSE OF 90% OF CANCER RELATED DEATHS)

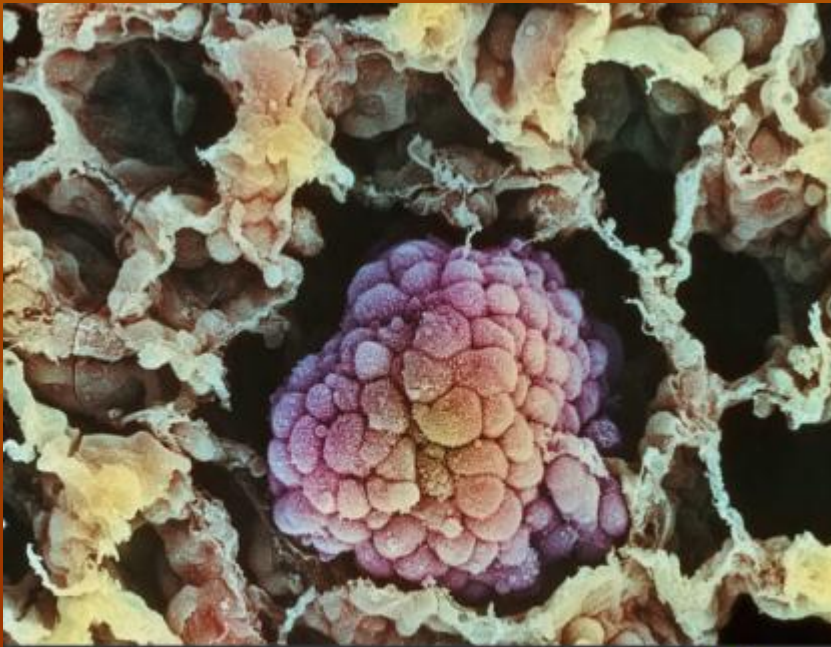


Signaling pathways are linked into Networks!



- ¿Qué es el Cáncer? El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizado por un crecimiento de células no controlado (o no regulado), la invasión, y esparcimiento de éstas células a

o.



Cancerous lung tumor
Photograph by Hareidue Animal Health Ltd/Science Photo Library

NATIONAL
GEOGRAPHIC

© 2007 National Geographic Society. All rights reserved.



© Reuters

- La prueba más común para cáncer de próstata (conocida como PSA screening) falla fuertemente cuando se trata de tumores de próstata que están creciendo, visto típicamente en pacientes jóvenes. Hecho aceptado por la comunidad médica después de un estudio de 9000 pacientes en 2004.
- Sin embargo, Kristin Swanson predijo que la prueba era inadecuada en 2001, usando una sola ecuación diferencial, que cualquier estudiante de ingeniería pudiera haber resuelto.

K. R. Swanson, J. D. Murray, D. Lin, L. True, K. Buhler, R. Vessella: A Mathematical Model for the Dynamics of Prostate Specific Antigen as a Marker for Cancerous Growth: An Explanation for a Medical Anomaly, *American Journal of Pathology*, 158(6):2195-2199, 2001

- El modelo de K. Swanson era muy simple:

Tasa de cambio de PSA=

Fuente de PSA de células benignas +

Fuente de PSA de células cancerosas –

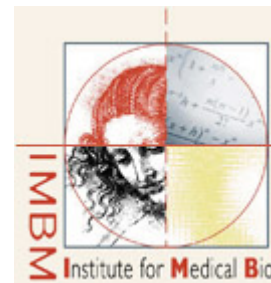
Perdida de PSA en la sangre

$$\frac{dp}{dt} = \beta_H V_H + \beta_C V_C - \gamma P$$

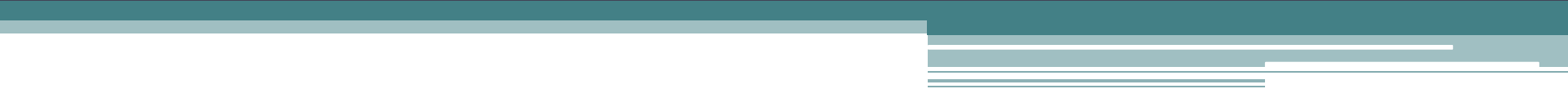
Este es el tipo de poderoso enfoque que las matemáticas pueden ofrecer en la biología del cáncer. Sin embargo, las matemáticas han permanecido mucho tiempo ocultas y despreciadas por los biólogos quienes son escépticos:

Como el Cáncer, el cual es muy complejo e impredecible, puede ser reducido a un conjunto de ecuaciones?

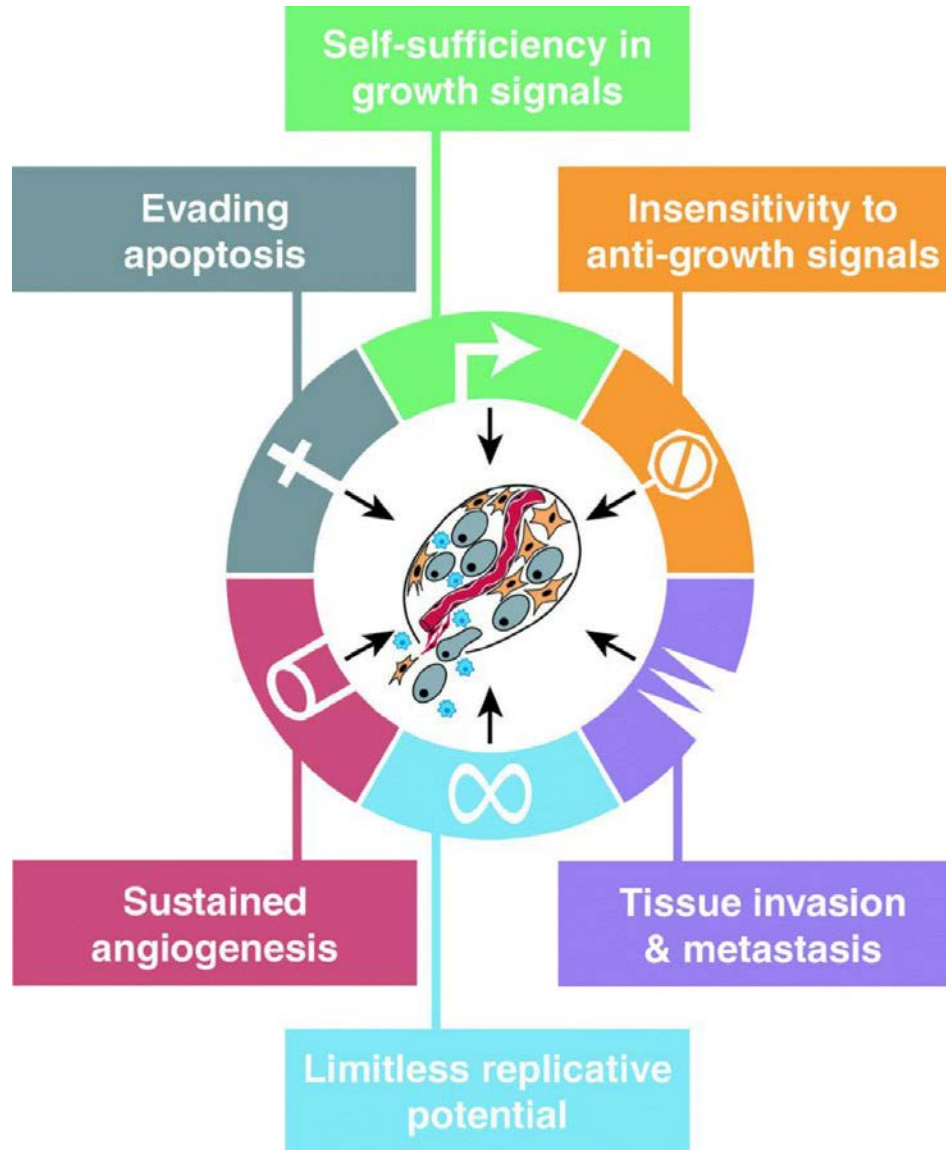
- Nunca como ahora ha surgido una gran necesidad para el campo de la biología de cáncer de incorporar las matemáticas y la computación.
- Muchas revistas especializadas en biología como Cell and Cancer Research ahora contienen secciones teóricas
- En 2003, la NIH estableció el programa integral de Biología del Cáncer que financia a 9 centros interdisciplinarios que aplican el enfoque de modelado teóricos y biología de sistemas al cáncer
- La modelación matemática promete mucho. El modelado y la posterior simulación permiten experimentos en laboratorios virtuales que dan mucha información en como los tumores se desarrollan, crecen y se diseminan incluso se han producido óptimos regimenes de tratamiento



3. Análisis de las redes vasculares producidas por el proceso de angiogénesis

A series of horizontal lines in teal and light blue colors, with varying lengths and thicknesses, extending from the left edge of the slide towards the right, positioned below the section header.

Hallmarks Of Cancer



Six general routes that cancer cells use to escape internal and external death stimuli

Adapted from "The Hallmarks of Cancer", Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. *Cell*, 2000 100:57-70.

Objetivos específicos

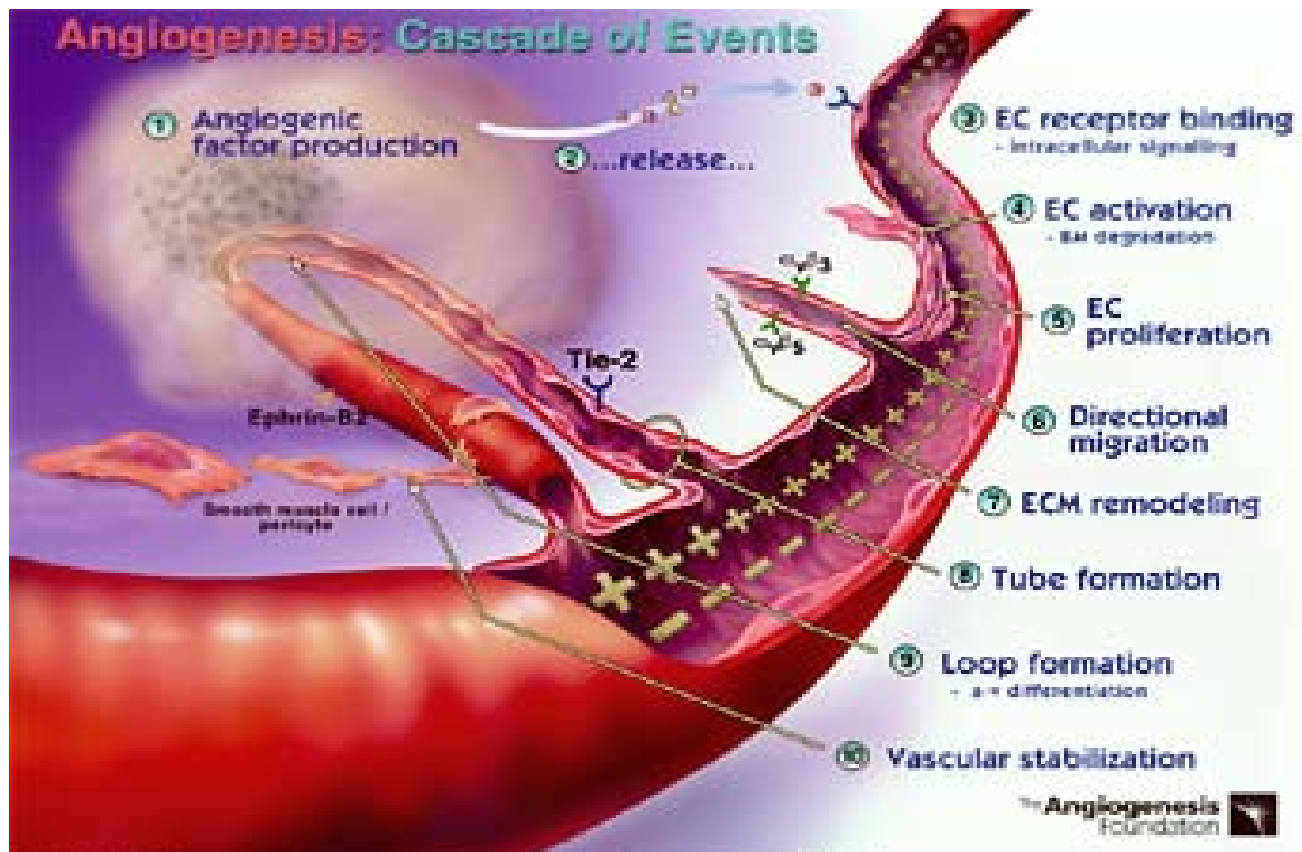
Para estudiar la red vascular producida por el proceso de angiogénesis en pacientes con cáncer se propone:

- Realizar una modelación a partir de imágenes de tomografía (obtenidas de pacientes que presentan cáncer) a una red de nodos y aristas. Una vez obtenida la modelación de la red se analizará su estructura y geometría
- Verificar la robustez de la red modelada realizando un estudio de vulnerabilidad
- Realizar una aproximación a las características obtenidas de las redes modeladas a través de un algoritmo propuesto
- Realizar una comparación de las redes reales contra las redes generadas por el algoritmo propuesto y las redes generadas por el algoritmo de Invasión-percolación

Proceso de angiogénesis

El proceso de angiogénesis conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre-existente

Esta nueva vasculatura permite a las células tumorales esparcirse a través del cuerpo.



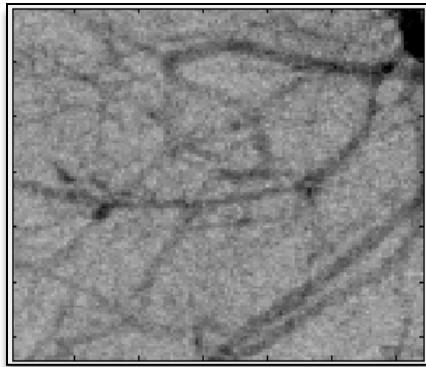
Conjunto experimental

Se analizaron 4 imágenes de tomografía proporcionadas por el INNSZ*.

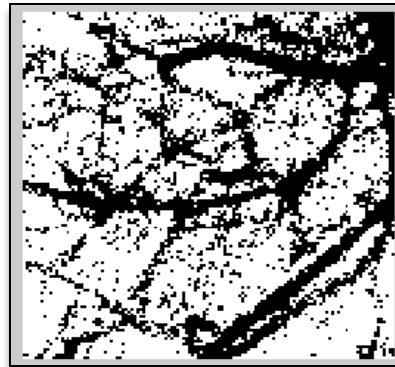
Por cada imagen de tomografía, se hicieron cuatro recortes obteniéndose en total 16 sub-imágenes con el fin de obtener propiedades auto-similitud y escalamiento de las redes modeladas. Los tamaños de las imágenes recortadas fueron: 32*32, 64*64, 128*128 y 256*256 píxeles

Paciente	Sexo	Edad	Localización de la neoplasia maligna	Fecha del estudio
A	Femenino	44	Hígado	23/11/2007
B	Masculino	57	Hígado	05/02/2008
C	Masculino	63	Brazo	30/10/2007
D	Femenino	55	Hígado	08/03/2007

Procesamiento digital de las imágenes de tomografía



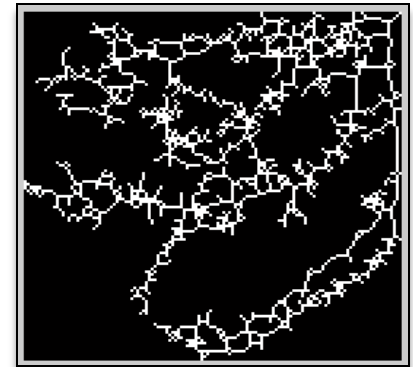
Pre-procesamiento



Umbralado



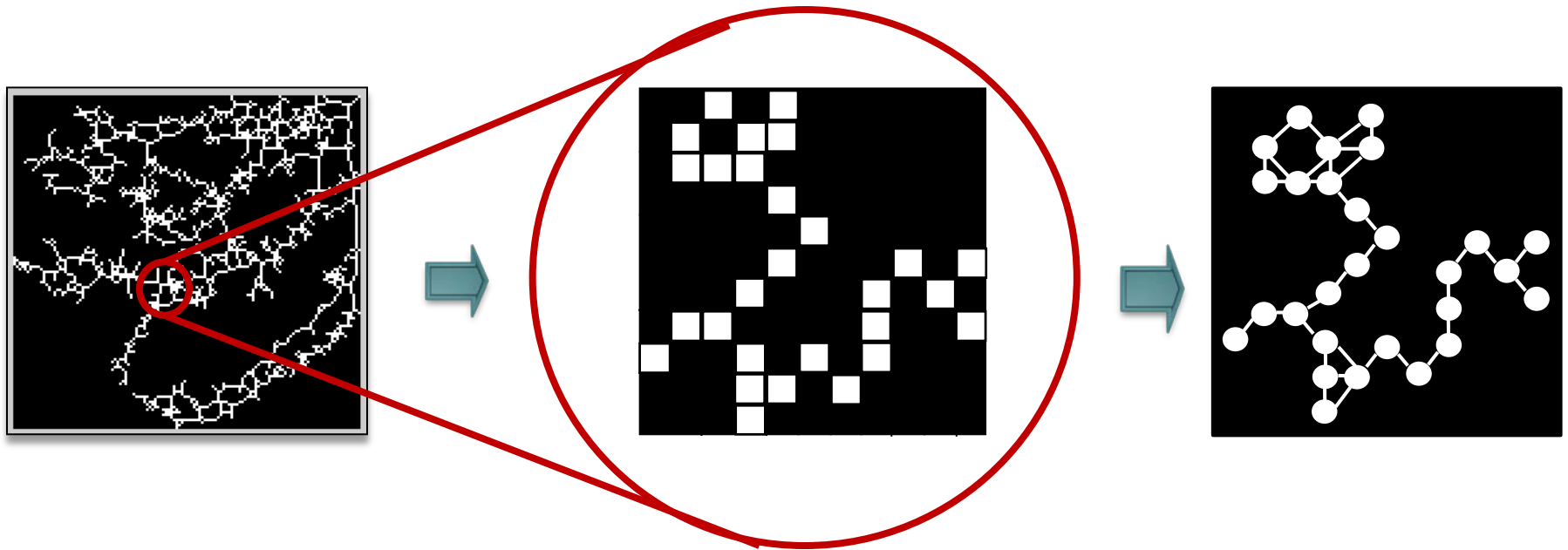
Etiquetado



Esqueleto de la imagen

Modelación de las redes vasculares

Se analizó el esqueleto de la red vascular como una matriz, por cada celda que se encuentra ocupada (valor igual a 1) se modeló como un nodo dentro de la red



Análisis de la estructura y geometría de las redes vasculares modeladas

Las 16 redes obtenidas de las imágenes de tomografía fueron analizadas de la siguiente manera:

Estructura. Determina las propiedades topológicas de las redes es decir, describe como se encuentran conectados los nodos de las redes

- Promedio de la longitud del camino más corto
- Coeficiente de agrupamiento
- Distribución de grados

Geometría. Estudia el espacio en el que se encuentran las redes

- Dimensión fractal

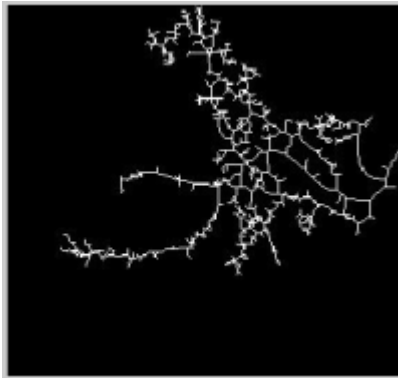
Análisis para una de las redes obtenidas a partir de la tomografía del paciente A, de tamaño $256*256$ pixeles

Estructura

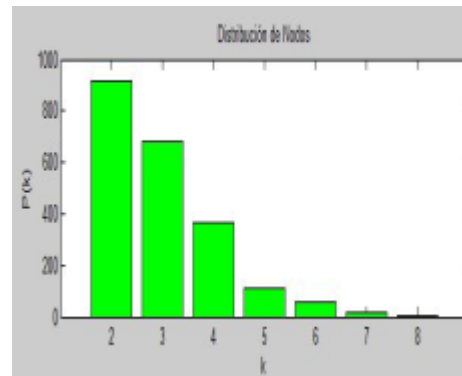
- El promedio de la longitud del camino más corto (ℓ) fue de 0.010
- Coeficiente de agrupamiento (C) fue de 0.226 y su promedio de grado (Z) de 2
- En tanto que la distribución de los nodos en la red es encuentra sesgada hacia la derecha y se ajusto una distribución exponencial

Geometría

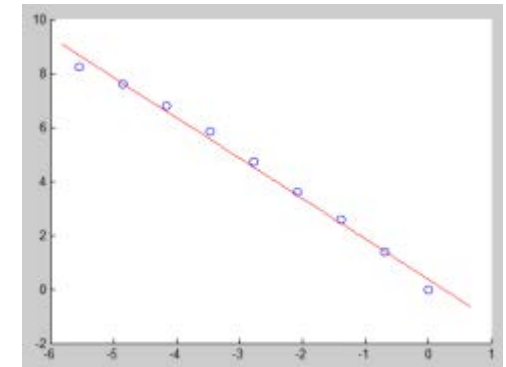
- La dimensión fractal (d) fue de 1.409, caracterizando así el espacio en el que se encuentra la red e indicándonos que existe relaciones de escala



256*256 pixeles



Distribución de las conexiones en la red



Ajuste de la recta de la dimensión fractal

Análisis de las redes obtenidas a partir de la tomografía de los pacientes A, B, C y D

Estructura

- Se obtuvo promedios de la longitud del camino más corto (ℓ) entre 0.009 y 0.071 para las 16 redes
- Coeficientes de agrupamiento (C) entre 0.15 y 0.25 y promedios de grado (Z) entre 2 y 3
- 14 de las 16 redes se ajustan distribución tipo exponencial

Geometría

- La dimensión fractal (d) que se encontró está entre 1.3 y 1.49, caracterizando así el espacio en el que se encuentra

Estudio de la vulnerabilidad de la red

Determinó cuando se colapsa la red (pierde sus características estadísticas) después eliminar nodos de la red

Se utilizaron las tomografías de los pacientes A y B, con los recortes anteriores de tamaño 32×32 , 64×64 y 128×128 píxeles

Ataque aleatorio hecho a las redes modeladas a partir de las tomografías A y B

Estructura

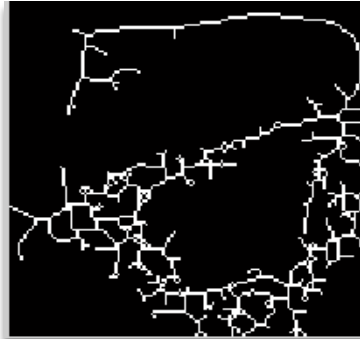
- Los promedios de la longitud del camino más corto van disminuyendo mientras el porcentaje de eliminación aleatoria aumenta
- El promedio de grado se mantiene y el coeficiente de agrupamiento disminuye pero no de forma consecutiva
- Conservan el sesgo hacia la derecha y se siguen ajustando mejor a una distribución exponencial

Geometría

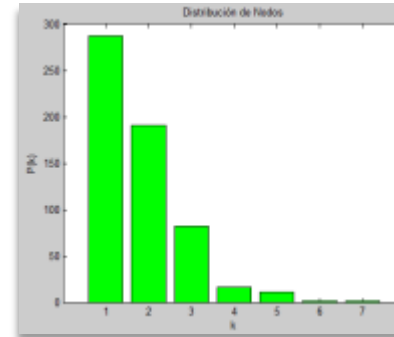
- La dimensión fractal muestra resultados incorrectos, después de que fue eliminado de forma aleatoria el 10% del total de nodos

	B	N	Número de nodos eliminados	Z	C	ℓ	β	d
Matriz	32*32	79		2	0.122	0.066	1.187	1.278
Porcentaje	1%	39	2	2	0.068	0.102	1.629	1.038
	5%	50	5	2	0.106	0.100	1.319	1.121
	10%	23	9	2	0.144	0.185	1.242	0.909
	15%	26	13	2	0.128	0.150	1.354	0.962

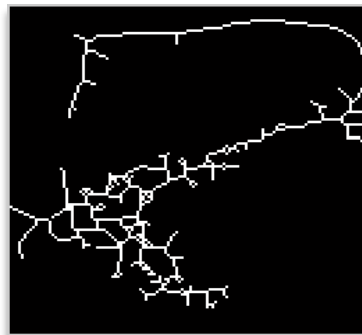
Eliminación aleatoria



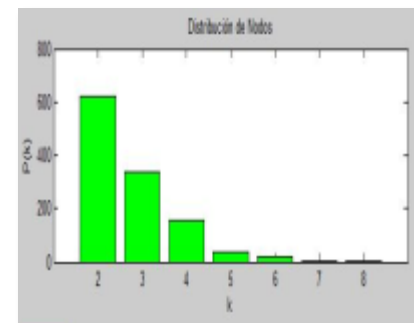
Recorte 128*128
píxeles, paciente B



Distribución de
las conexiones
en la red



Eliminación 1% del
total de nodos



Distribución de las
conexiones en la red
después de la eliminación

Invasión-Percolación

En el año 2000 Rakesh Jain[2] et. al., proponen experimentos con ratones donde utiliza el algoritmo de percolación para simular las redes vasculares obtenidas de los ratones

Se basa en el comportamiento de un líquido al atravesar un medio poroso y su objetivo es encontrar un camino que atraviese este medio

0.1	0.7	0.6	0.7	0.3
0.2	0.1	0.4	0.5	0.1
0.6	0.8	0.1	0.7	0.6
0.3	0.3	0.2	0.3	0.3
0.7	0.5	0.9	0.5	0.9



0.1	0.7	0.6	0.7	0.3
0.2	0.1	0.4	0.5	0.1
0.6	0.8	0.1	0.7	0.6
0.3	0.3	0.2	0.3	0.3
0.7	0.5	0.9	0.5	0.9



0.1	0.7	0.6	0.7	0.3
0.2	0.1	0.4	0.5	0.1
0.6	0.8	0.1	0.7	0.6
0.3	0.3	0.2	0.3	0.3
0.7	0.5	0.9	0.5	0.9



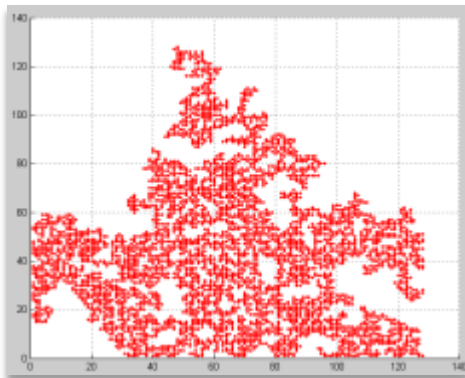
Se generaron 10 redes en matrices de tamaño $32*32$ celdas

Estructura

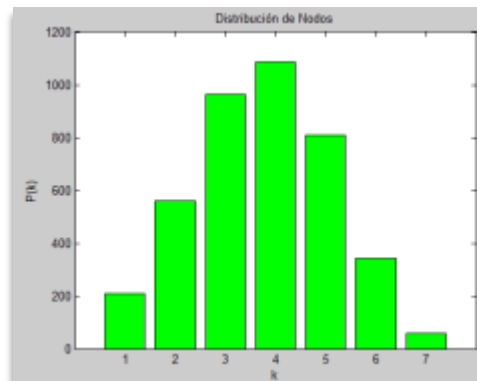
- Los promedios de la longitud del camino más corto entre 0.070 y 0.082
- El promedio de grado es de 4 con un promedio del coeficiente de agrupamiento entre 0.47 y 0.54
- Distribución tipo Poisson

Geometría

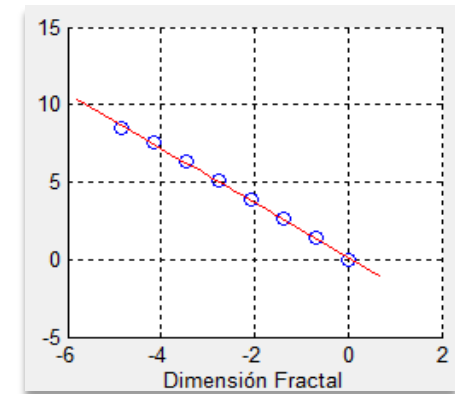
- Poseen relaciones de escala y su dimensión fractal se encuentra entre 1.36 y 1.66



Matriz $128*128$ celdas



Distribución de las conexiones en la red



Ajuste de la recta de la dimensión fractal

Algoritmo propuesto para la generación de redes vasculares

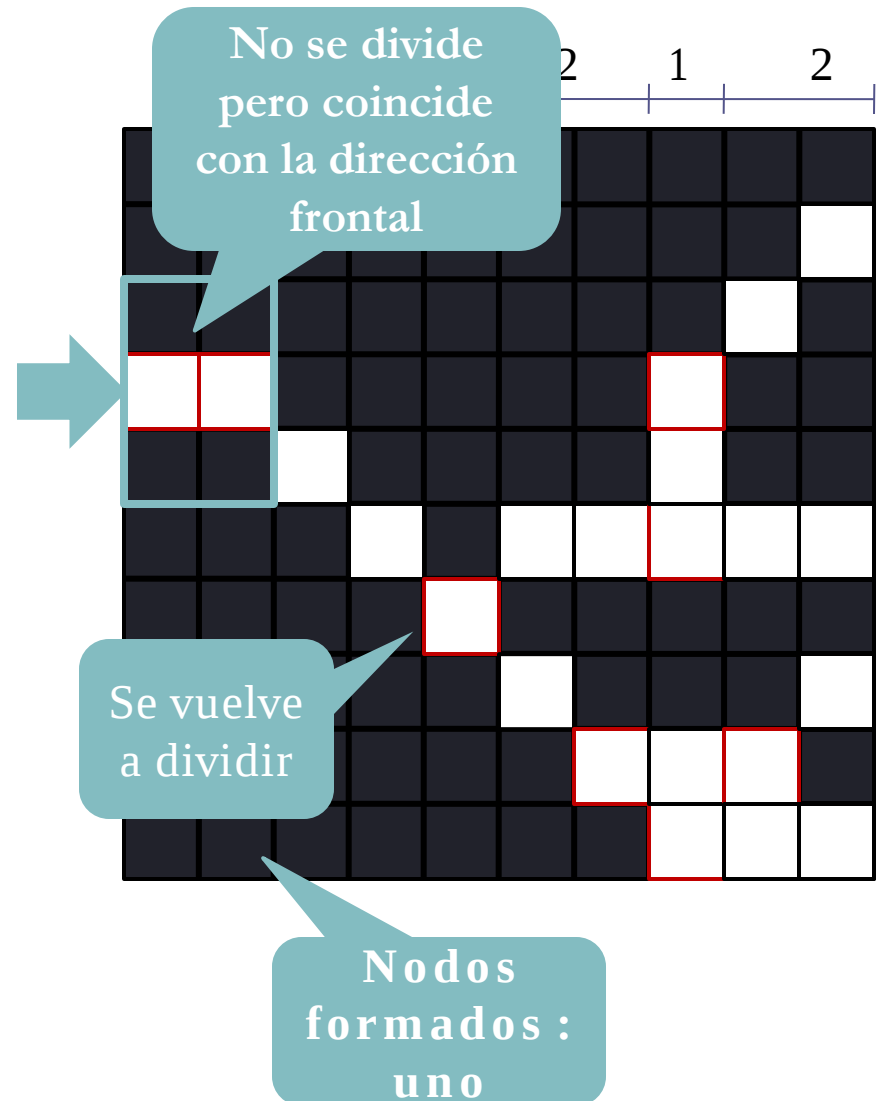
El objetivo del algoritmo es encontrar un camino que atravesase un medio

- Da prioridad a una dirección dada para este caso la dirección es de izquierda a derecha
- Se asume que un cambio en el medio, produce un cambio en el comportamiento de la formación de la red. Se producen nuevas ramas en la red de tamaño aleatorio
- Estos cambios los simulamos en un tiempo aleatorio

Algoritmo

- Primera posición aleatoria
- Escoge las divisiones y sus direcciones de forma aleatoria
 - Dando prioridad a la dirección frontal
- Por cada división se calcula de forma aleatoria el número de nodos nuevos formados

0.10	0.25
	0.35
0.10	0.25



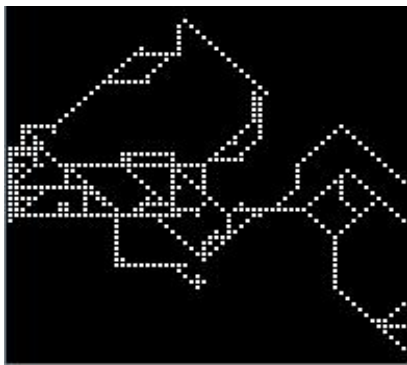
Se generaron 30 redes en matrices de tamaño 32×32 , 64×64 y 128×128 celdas

Estructura

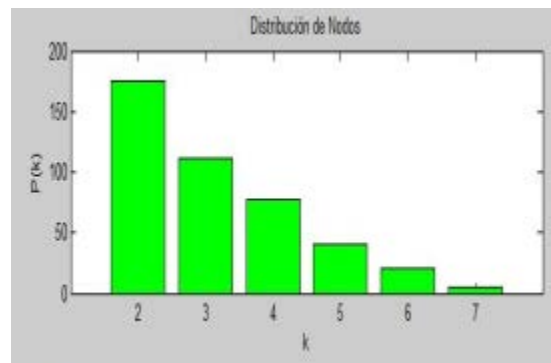
- Los promedios de la longitud del camino más corto obtenidos se encuentran entre 0.009 y 0.083. Mostrando que es posible conectar cualquier par de nodos a través de pocas conexiones
- El promedio de grado se encuentra entre 2 y 3 con un promedio del coeficiente de agrupamiento entre 0.017 y 0.358.
- Las 30 redes generadas se ajustaron mejor a una distribución exponencial conservando un sesgo hacia la derecha en la distribución de sus nodos

Geometría

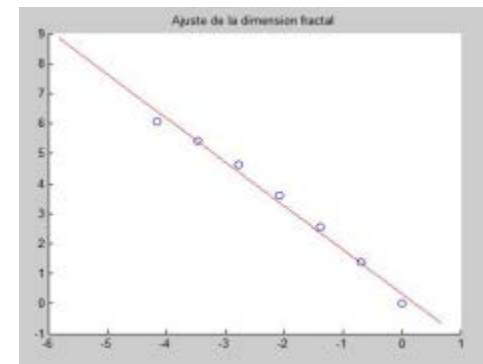
- Poseen relaciones de escala y su dimensión fractal se encuentra entre 1.05 y 1.5



Matriz 64×64 pixeles



Distribución de los nodos



Dimensión fractal

Los resultados mostraron que las 16 redes analizadas se encuentran poco conectadas, sin embargo poseen caminos cortos lo que hace posible que se pueda llegar de un nodo cualquiera a través de pocos saltos. Esta podría ser la razón del porqué estas redes son eficientes en el transporte

En cuanto a la distribución de las conexiones dentro de las redes, los resultados muestran que estas redes presentan un sesgo hacia la derecha y que se ajustan mejor a una distribución tipo exponencial

4. Análisis de estabilidad lineal

Analizar el comportamiento de las células en un régimen estacionario (equilibrio) considerando los puntos fijos de un sistema de ecuaciones Wodarz e Iwasa en 1994[3]

Este sistema modela el crecimiento tumoral, utilizando tres variables de interés: C células cancerosas, I inhibidores y P promotores

Analizar el comportamiento de las células en un régimen estacionario (equilibrio) considerando los puntos fijos de un sistema de ecuaciones Wodarz e Iwasa en 1994[3]

Este sistema modela el crecimiento tumoral, utilizando tres variables de interés: C células cancerosas, I inhibidores y P promotores

Sistema que modela el crecimiento de la población celular

$$\frac{dC}{dt} = \left(\frac{rC}{\epsilon C + 1} \right) \left(\frac{P}{I + 1} \right) - \delta C \quad (1)$$

$$\frac{dP}{dt} = a_p C - b_p P \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \xi + a_I C - b_I I \quad (3)$$

Células cancerosas: C

Promotores: P

Inhibidores: I

Tasa de crecimiento: r

Densidad de la población: ϵ

Balance entre promotores e inhibidores: $P/I+1$

Tasa de mortalidad: δ

Tasa de crecimiento de los promotores: a_p

Tasa de decaimiento de los promotores: b_p

Tasa de producción de los inhibidores ξ

Tasa de crecimiento de los inhibidores: a_I

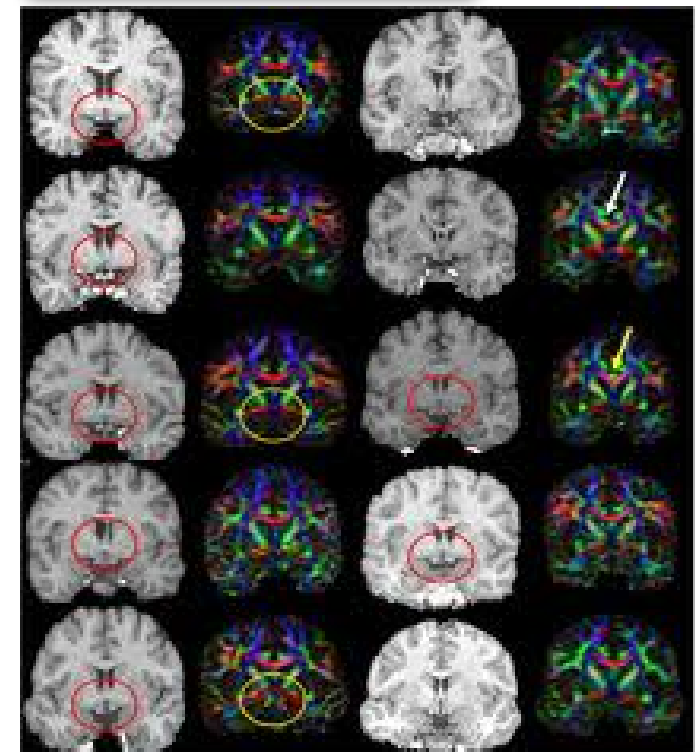
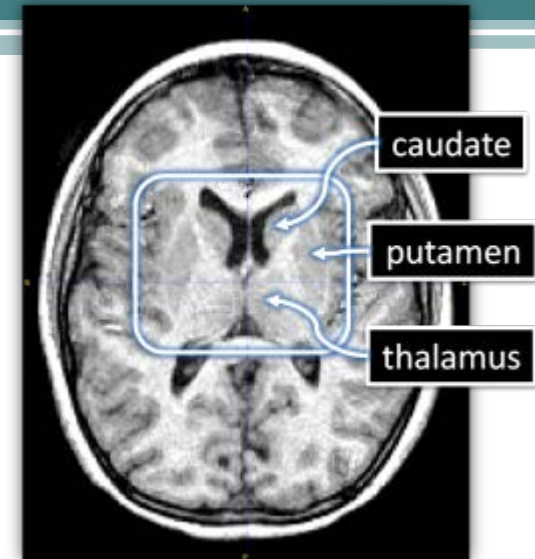
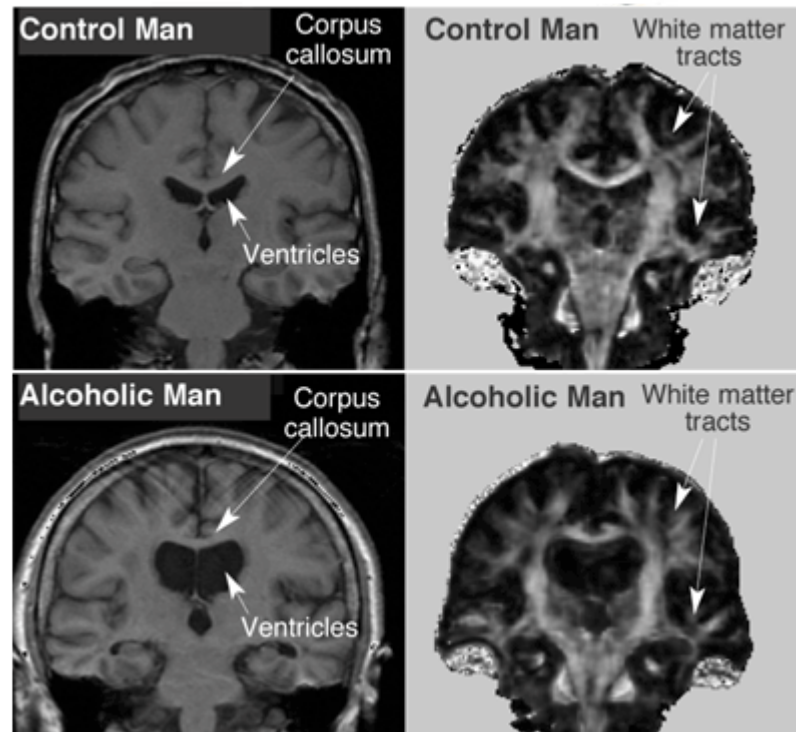
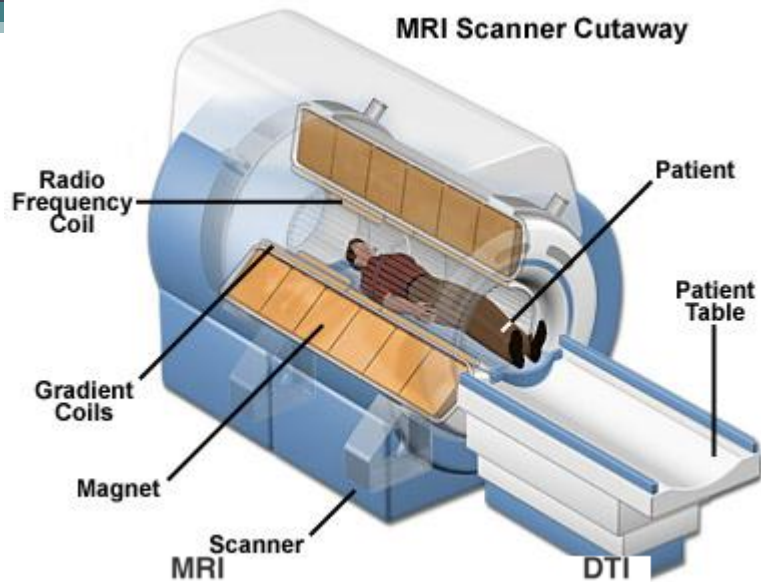
Tasa de decaimiento de los inhibidores: b_I

Del análisis de estabilidad lineal hecho a los puntos fijos encontrados podemos decir que:

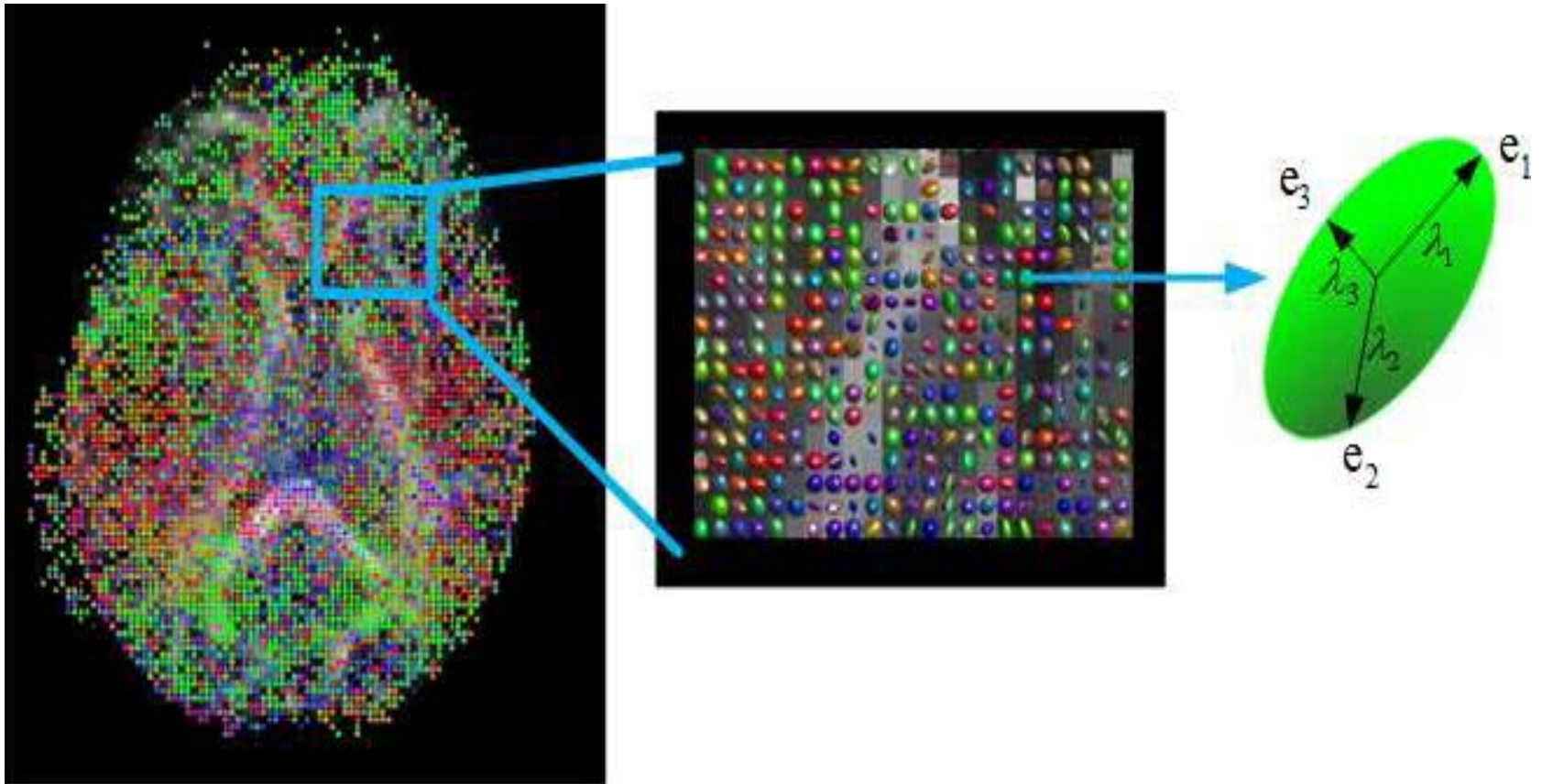
El balance entre I y P tumorales es una fuerza que maneja el patrón de comportamiento de las células cancerosas

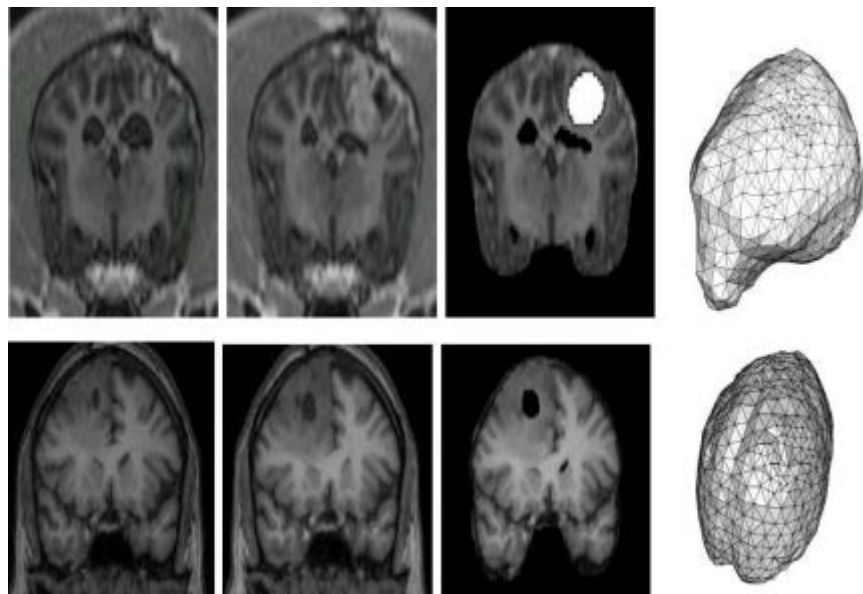
Que si los $P \uparrow$ y los $I \downarrow$ entonces las células crecen (considerando una población grande)

Mientras que si los $P=0$, los $I=0$ y las $C=0$ entonces no hay crecimiento tumoral



Imágenes de DTI



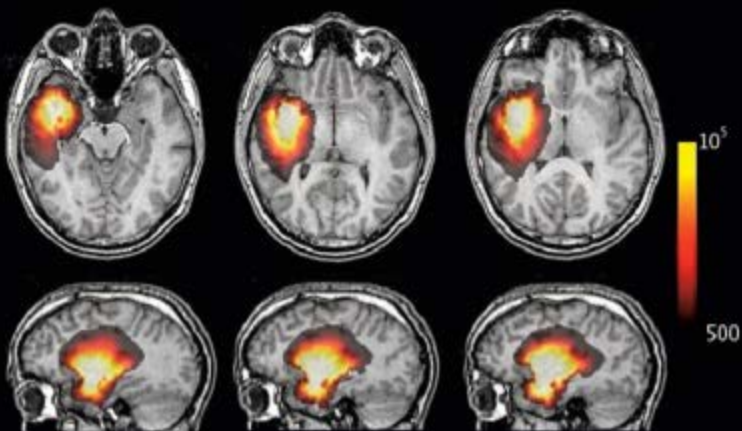
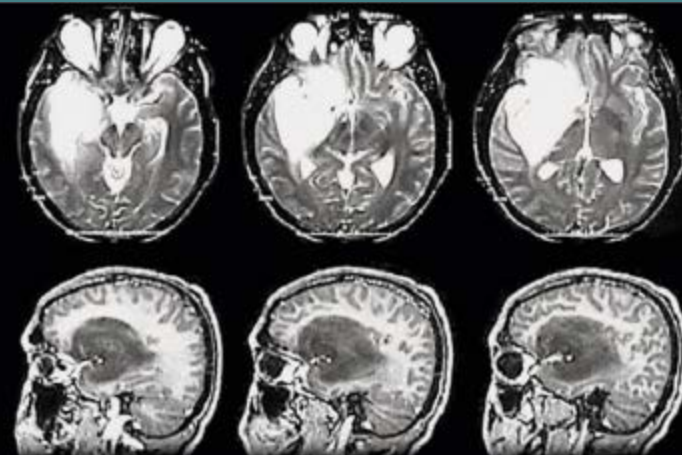


$$\underbrace{\frac{\partial c}{\partial t}}_{\text{rate of change of glioma cell density}} = \underbrace{\nabla \cdot [D(x)\nabla c]}_{\text{net dispersal of glioma cells}} + \underbrace{\rho c \left(1 - \frac{c}{k}\right)}_{\text{net proliferation of glioma cells}}$$

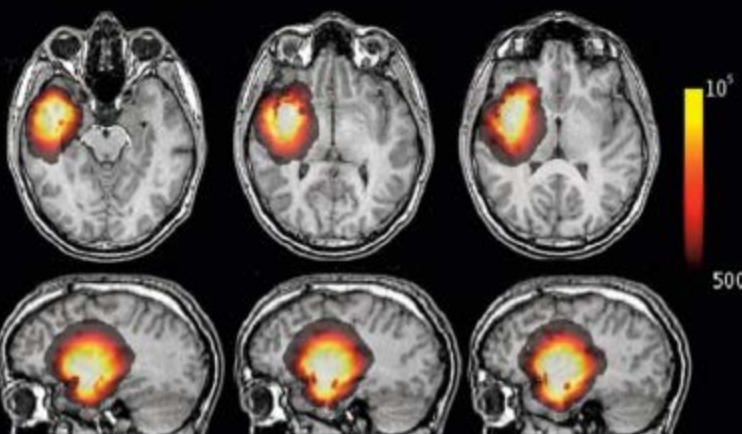
$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= F(u,v) - d_u u + D_u \Delta u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= G(u,v) - d_v v + D_v \Delta v \end{aligned} \right\} \begin{aligned} F(u,v) - d_u u &= a_u u + b_u v + c_u \\ G(u,v) - d_v v &= a_v u + b_v v + c_v \end{aligned}$$

Rate of concentration change Production Degradation Diffusion
 └──────────────────────────────────┘
 Reaction

a

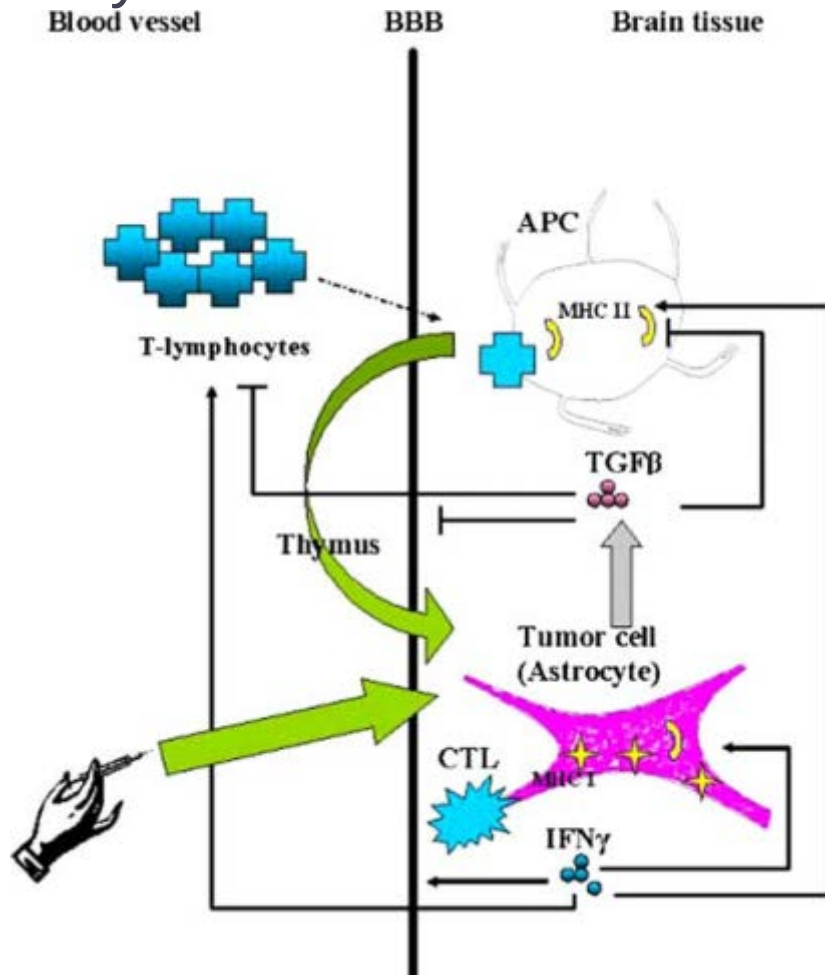


b



c

Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics



MG-immune cell interactions. For a long term effective active immune response endogenous CD4⁺ T lymphocytes (cross) may have to cross the BBB (black bar) and bind MHC II molecules (crescent) on the surface of APCs (crab shaped cells) or astrocytes (stretchedcornered cell). This encounter eventually activates the transition of CD8⁺ lymphocytes into CTL, (spiky star). A CTL attaches itself to an MHC class I molecule (four-point star) on the surface of a tumor cell, hence destroying it. The tumor cells in turn produce high levels of TGF- β (top droplets) reducing BBB permeability, expression of MHC II molecules and the activity of T lymphocytes. IFN- γ (bottom droplets) produced by CTL, increases the BBB permeability, T lymphocyte activation of MHC I and II molecules. A system of six ordinary differential equations (1–6) accounts for these dynamics

$$\dot{T} = rT(1 - \frac{T}{K}) - a_T \frac{M_I}{e_T + M_I} \left(\frac{a_{T,\beta} \cdot F_\beta + e_{T,\beta}}{F_\beta + e_{T,\beta}} \right) CT \frac{h_T}{h_T + T} \quad (1)$$

$$\dot{C} = -\mu_C \cdot C + S \quad (2)$$

$$\dot{F}_\beta = a_{\beta,T} \cdot T - \mu_\beta F_\beta \quad (3)$$

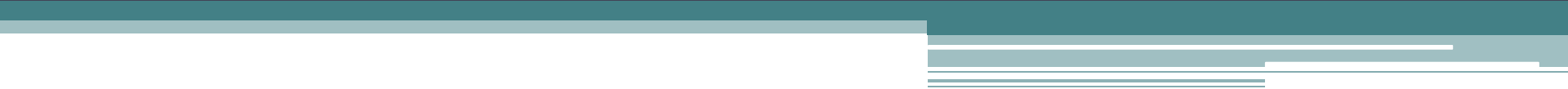
$$\dot{F}_\gamma = a_{\gamma,C} \cdot C - \mu_\gamma \cdot F_\gamma \quad (4)$$

$$\dot{M}_I = g_{MI} + \frac{a_{MI,\gamma} \cdot F_\gamma}{F_\gamma + e_{MI,\gamma}} - \mu_{MI} \cdot M_I \quad (5)$$

Table A1. Parameter estimation used in the current model.

Parameter	Value	Units	Reference
r	0.0001 - 0.001	h^{-1}	[3] and [4]
K	10^{12}	<i>cells</i>	[5]
a_T	$1.54 \cdot 10^{-7}$	$cell^{-1} \cdot h^{-1}$	[6] and [9]
e_T	50	$rec \cdot cell^{-1}$	[2]
$a_{T,\beta}$	0.69	<i>none</i>	[2]
$e_{T,\beta}$	10^4	<i>pg</i>	[2]
h_T	$5.2 \cdot 10^5$	<i>cell</i>	[6]
μ_C	$6.65 \cdot 10^{-4}$ for all simulations but Yee's. Or 0.0077 and 0.0014 for Yee et al.	h^{-1}	[7] [11]
$a_{\beta,T}$	$5.75 \cdot 10^{-6}$	$pg/cell^{-1} \cdot h^{-1}$	[2]
μ_β	6.93	h^{-1}	[2]
$a_{\gamma,C}$	$1.02 \cdot 10^{-4}$	$pg \cdot cell^{-1} \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$	[2]
μ_γ	0.102	h^{-1}	[2]
g_{M_I}	1.44	$rec \cdot cell^{-1} \cdot h^{-1}$	[2]
$a_{M_I,\gamma}$	2.89	$rec \cdot cell^{-1} \cdot h^{-1}$	[2]
$e_{M_I,\gamma}$	$3.38 \cdot 10^5$	<i>pg</i>	[2]
μ_{M_I}	0.0144	h^{-1}	[2]

5. Conclusiones

A series of horizontal lines in teal and light blue colors, with varying lengths and offsets, creating a modern, layered effect across the middle of the slide.

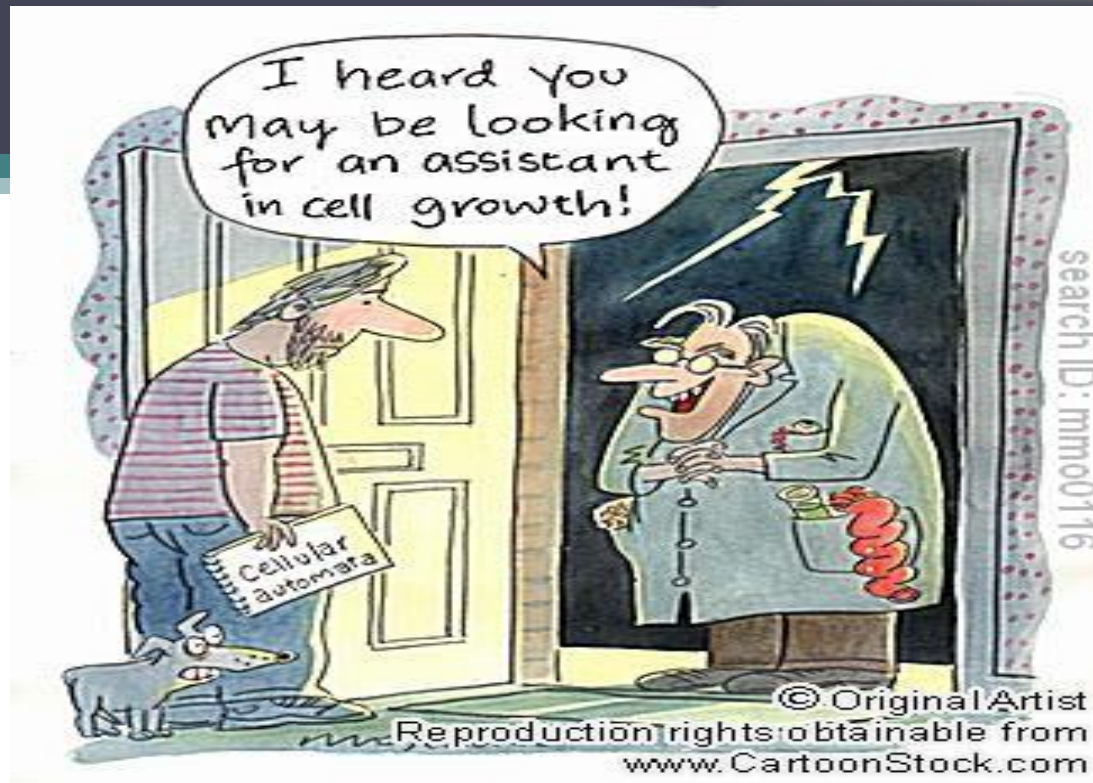
- El enfoque de la biología del cáncer está cambiando dramáticamente de manera acelerada.
- La manera de hacer oncología experimental en la actualidad incorpora simulaciones computacionales con modelos matemáticos.
- Esta creciendo las problemáticas que los matemáticos nunca habían enfrentado, por ejemplo modelar, como modelar la mecánica de un tejido que está creciendo o como construir modelos multi-escala que estén en concordancia con lo modelos biológicos multi-escala, en espacio y tiempo.
- Es muy importante que existan personas que se dediquen a esta área pues es demasiada la información que se tiene.

Questions



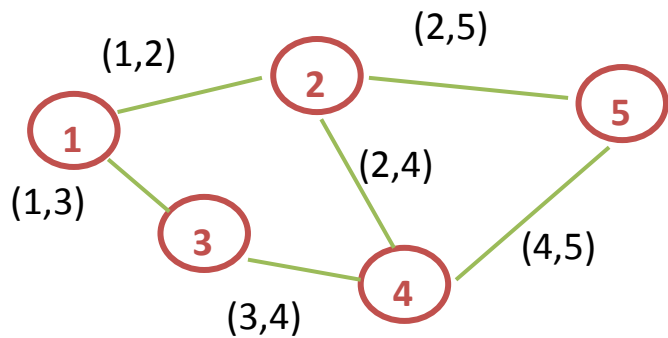
Gracias

Centro de Investigación en Computación
Laboratorio de Simulación y Modelado



Promedio de la longitud del camino más corto de la red

El número de conexiones o saltos que tienen que dar cualquier nodo para conectarse con otro dentro de la red



$$\ell_1 = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \geq j} d_{ij} = \frac{1}{5(5-1)} (29) = 1.45$$

Nodos	1	2	3	4	5	$\sum d$
1		1	1	2	2	6
2	2		2	1	1	6
3	1	2		1	2	6
4	2	1	1		1	5
5	2	1	2	1		6
						29

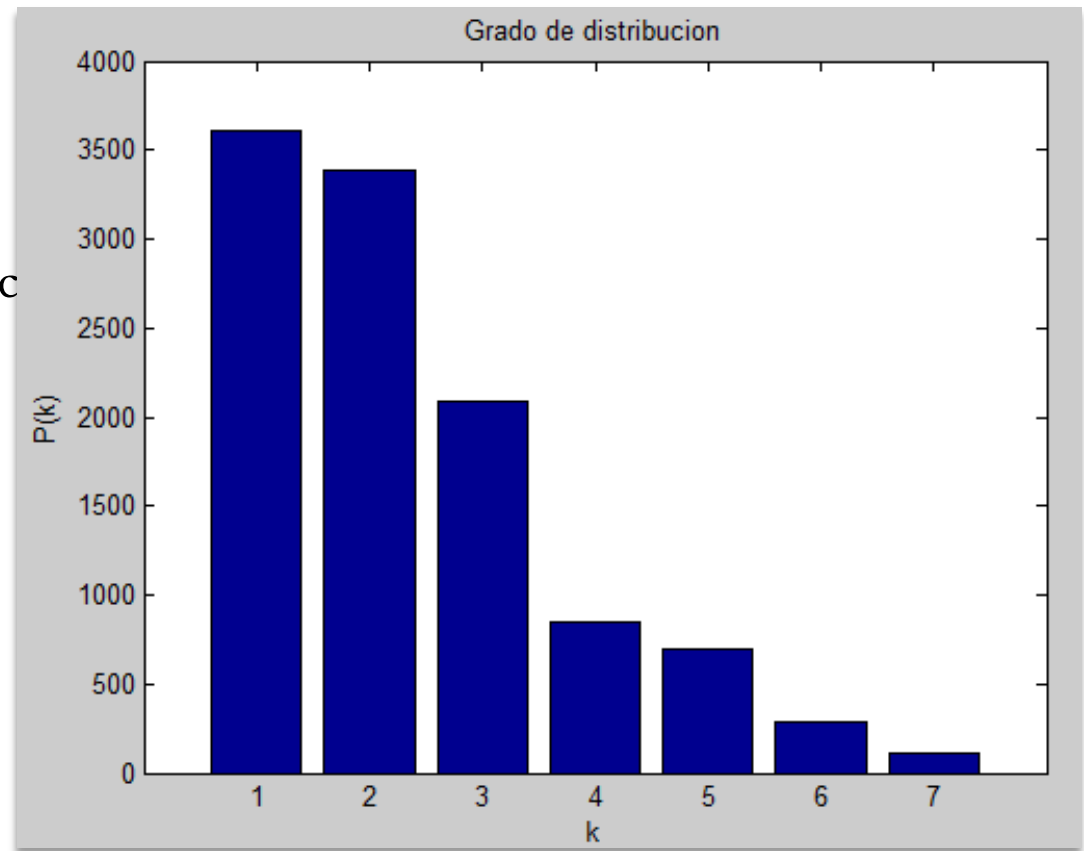
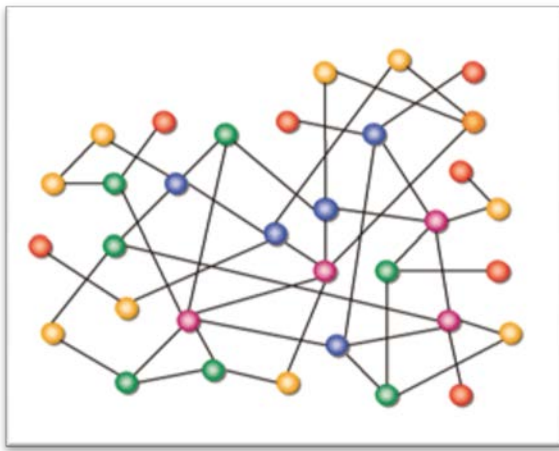
N es el número de nodos en la red

d_{ij} distancia del nodo i al nodo j

Tipo de distribución de los grados en la red

Determina el tipo de distribución de las conexiones de los nodos en una red

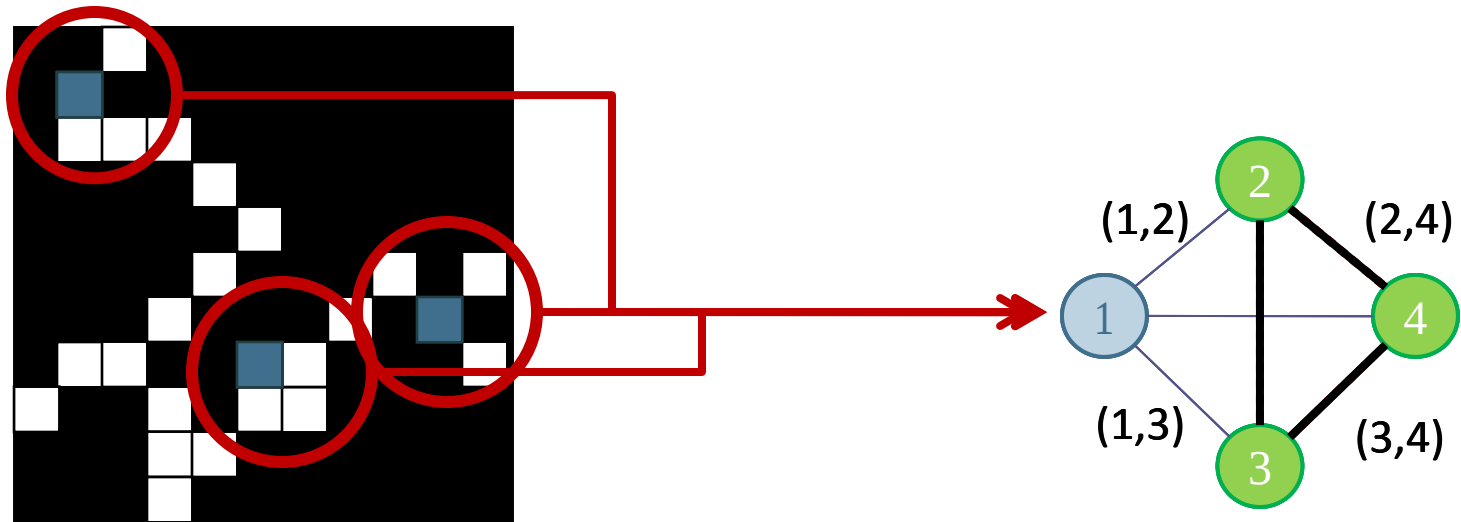
- Distribución Poisson
- Distribución exponencial
- Distribución tipo ley de potencia



P(k) el número de nodos con grado igual a **k**
K grado del nodo

Coeficiente de agrupamiento

Determina que tan agrupados se encuentran los vecinos de cualquier nodo en la red



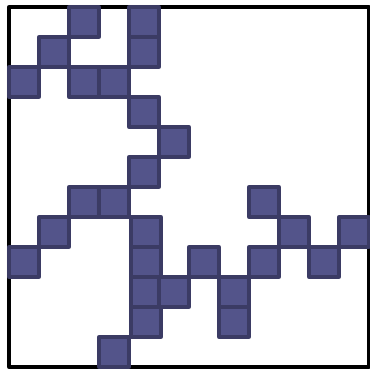
$$C_i = \frac{2|\{E_{ij}\}|}{k_i(k_i - 1)} = \frac{2|0|}{3(3 - 1)} = 0$$

Análisis geométrico

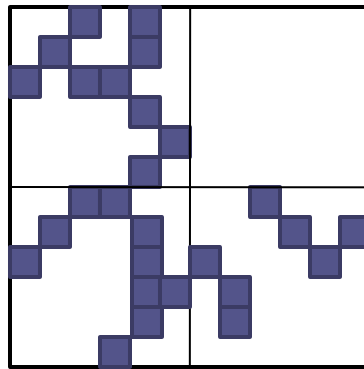
La dimensión fractal nos da información sobre cómo la red vascular llena el espacio en el que se encuentra

Es decir nos da una relación de como las partes pequeñas de la red están relacionadas con las partes grandes

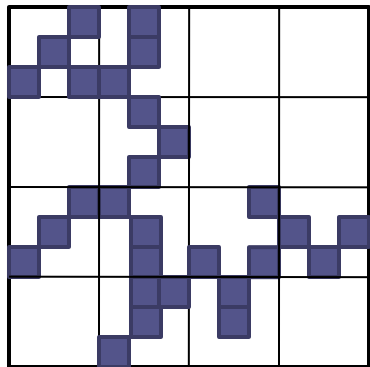
Calculo de la dimensión fractal utilizando el método de conteo por cajas



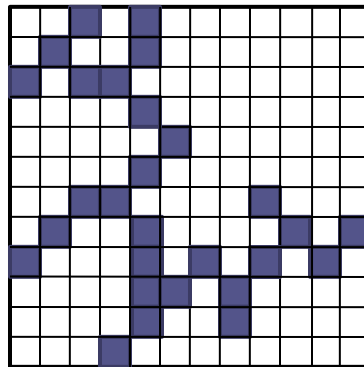
$r=1$
 $N=1$



$r=1/2$
 $N=3$

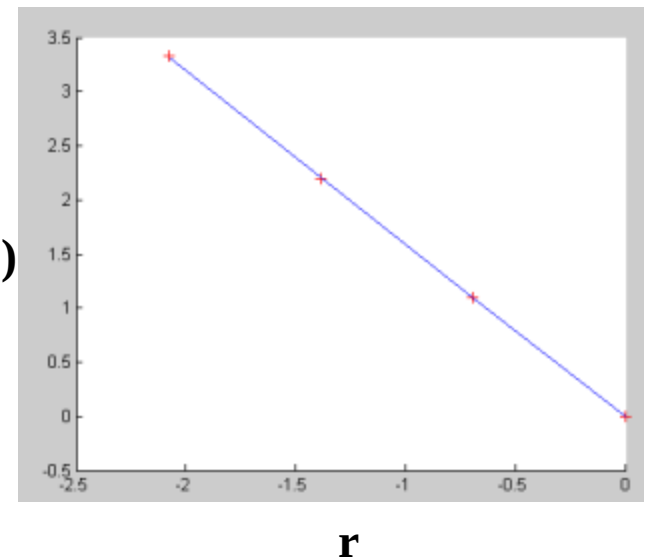


$r=1/4$
 $N=9$



$r=1/8$
 $N=28$

$N(r)$



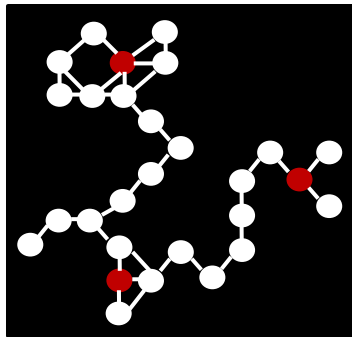
$$d = - \frac{\Delta \log N(r)}{\Delta \log (r)}$$

r = Tamaño de caja

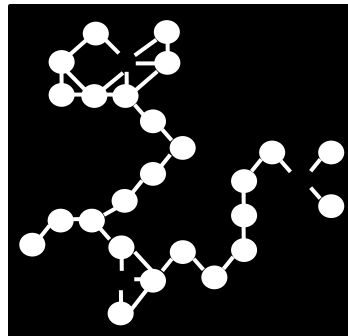
$N(r)$ = Número de cajas que son cubiertas

Tipo de eliminación:

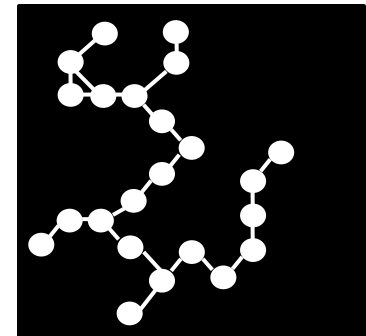
- Aleatoria (1%, 5%, 10% y 15%)



N=28 nodos

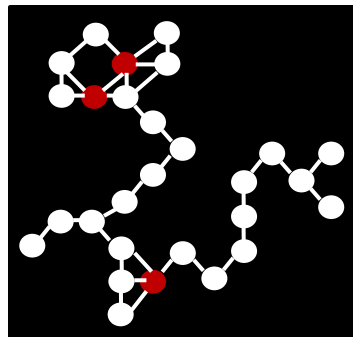


10% = $2.8 \approx 3$

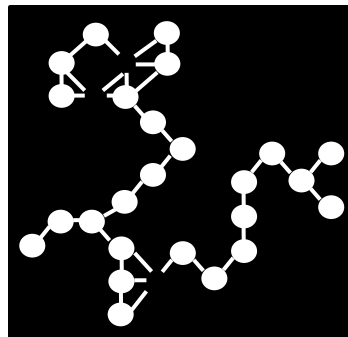


N=22

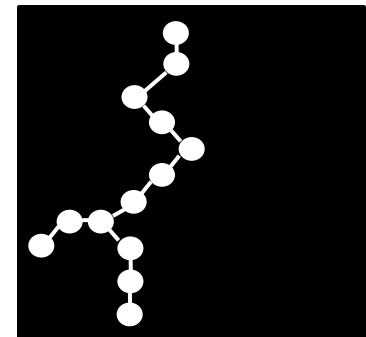
- Dirigida (7, 6, 5 y 4 conexiones)



N=28 nodos



Nodos con grado 4



N=13