



Universidad Autónoma de Yucatán
Facultad de Matemáticas



Modelos Matemáticos de Terapias Virales contra el Cáncer

Tesis que presenta

L.M. Javier Alejandro Hernández Pinzón

para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Matemáticas

Directores de Tesis

Dr. Eric Ávila Vales

Dr. Ángel Estrella González

Mérida, Yucatán

Julio 2009

Agradecimientos

A Dios por sus bendiciones.

Al CONACYT por el apoyo otorgado a través de la beca de manutención la cual me permitió dedicarme completamente a mis estudios.

A mis padres Julio Hernández y Naybi Pinzón por sus consejos y apoyo, sin el cual este trabajo no sería posible.

A mis hermanos Julio, Patricia y Miguel por la paciencia que me tuvieron cuando por no podía ayudarlos por dedicarme a mis estudios.

A mis tíos Lourdes, Rita, Carmen, Santiago, Henry, por todo el apoyo que me dieron durante mis estudios.

A mis amigos: Luis Farfán, Iván May, Dennis Tuyub, Armando Cabrera por su amistad y consejos que me ayudaron en el desarrollo de este trabajo.

A mis amigos y profesores: Efrén Pérez, Didier Solís, quienes al inicio de la maestría fueron de gran apoyo para poder seguir adelante.

Por último, y no por eso menos importante a los que fueron mis asesores de tesis doctores Eric Ávila Vales y Ángel Estrella Gonzalez. Por haber confiado en mi capacidad, por haberle dado dirección a mi formación profesional, por sus colaboraciones en este trabajo y todos los consejos que me han dado tanto para mi vida profesional como personal.

A los que no mencionó, pero que siempre confiaron en mi, considérense agradecidos.

¡Gracias!

Índice

1. Introducción	1
1.1. Cáncer	1
1.2. Sistema inmune	2
1.3. Tratamiento del Cáncer	3
1.4. Viroterapia	4
1.5. Modelación Matemática	4
2. Trabajos Previos	6
2.1. Modelo desarrollado por Novozhilov [4]	6
2.2. Modelo desarrollado por Ram Rup Sarkar & Sandip Banerjee [5]	8
2.3. Modelo desarrollado por Dominik Wodarz [6]	9
3. Conocimientos Previos	11
3.1. Linealización de sistemas con retardo discreto y su ecuación característica	12
3.2. Análisis de la ecuación característica para sistemas de dos especies	13
3.3. Ecuación característica para sistemas de tres especies	16
4. Nuevos modelos y su análisis de estabilidad	20
4.1. Modelo 1	20
4.1.1. Análisis de estabilidad e interpretación biológica	20
4.1.2. Equilibrio $A_1 = (1, 0)$	22
4.1.3. Equilibrio $A_2 = \left(0, \frac{\gamma - \delta}{\gamma}\right)$	23
4.1.4. Equilibrio $A_3 = (k(\beta\gamma - \delta), k(\delta - \beta))$	26
4.2. Análisis del Plano Paramétrico del Modelo 1	30
4.2.1. Región I	33
4.2.2. Región II	34
4.2.3. Región III	35
4.2.4. Región IV	36
4.2.5. Región VI	37
4.2.6. Interpretación del plano paramétrico del Modelo 1	39

4.3. Modelo 2	40
4.3.1. Análisis de estabilidad	40
4.3.2. Equilibrio $A_1 = (1, 0)$	40
4.3.3. Equilibrio $A_2 = \left(0, \frac{\gamma - \delta}{\gamma}\right)$	42
4.3.4. Equilibrio $A_3 = (k((\beta\gamma - \delta), k(\delta - \beta))$	44
4.4. Análisis de Plano Paramétrico del Modelo 2	48
4.4.1. Región I	49
4.4.2. Región II	50
4.4.3. Región III	51
4.4.4. Región IV	52
4.4.5. Región VI	54
4.4.6. Interpretación del plano fase	58
4.5. Modelo 3	59
4.5.1. Análisis de estabilidad del equilibrio semi positivo	60
4.5.2. Análisis de estabilidad del equilibrio positivo	63
4.5.3. Influencia del sistema inmune	67
5. Conclusiones	69
6. Bibliografía	70

1. Introducción

1.1. Cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas con rasgos típicos de comportamiento y crecimiento descontrolado (crecimiento y división más allá de los límites normales, invasión de tejido circundante y, a veces, metástasis). La metástasis, característica de muchos tipos de cáncer, es la propagación distante por vía fundamentalmente linfática o sanguínea, de las células originarias del cáncer y el crecimiento de nuevos tumores en los lugares de destino de dicha metástasis. Estas tres propiedades (división celular incontrolada, comportamiento aberrante y metástasis) diferencian a los tumores malignos (carcinomas) de los benignos (a veces simplemente llamados tumores), los cuales son limitados y no invaden o producen metástasis. La mayoría de cánceres forman tumores, pero algunos como la leucemia no lo hacen.

El cáncer puede afectar a personas de todas las edades, inclusive a los fetos, pero el riesgo para los tipos más comunes incrementan con la edad. El cáncer causa cerca del 13% de todas las muertes. De acuerdo con la Sociedad Americana del Cáncer, 7.6 millones de personas murieron de cáncer en el mundo durante el 2007.

Todos los tipos de cáncer son causados por anomalías en el material genético de células de esta forma transformadas. Estas anomalías pueden ser efectos de carcinógenos, como la radiación (ionizante, ultravioleta, nuclear, etc), productos químicos (procedentes de la industria, el humo del tabaco y la contaminación en general, etc) o de agentes infecciosos. Otras anomalías que pueden producir cáncer son adquiridas durante la replicación normal del ADN al no corregirse los errores, que de forma basal, se producen durante la misma, o bien son heredadas y, por consiguiente, se presentan en todas las células desde el nacimiento (por ejemplo con una mayor probabilidad de desencadenar la enfermedad). Existen complejas interacciones entre el material genético y los carcinógenos, lo cual es otro motivo por el que algunos individuos desarrollan cáncer después de la exposición a carcinógenos mientras que otros no lo hacen. Nuevos aspectos de la genética del cáncer, como la metilación del ADN y los microARNs están siendo últimamente reconocidos y estudiados como importantes factores a tener en cuenta por su implicación.

Las anomalías genéticas encontradas en el cáncer, típicamente afectan a dos tipos de genes. Los oncogenes son activados en las células cancerígenas, dándoles nuevas propiedades como crecimiento y división hiper activos, pérdida de la sensibilidad a los factores de crecimiento (que aíslan a las células en sus tejidos), interacción anormal con células de protección del sistema inmunitarios (encargadas de inducir la muerte en caso de patología), en definitiva, lo que es la protección contra la muerte celular programada (apóptosis) que destruye cualquier célula de forma normal cuando llega el momento para ello.

El cáncer es generalmente clasificado de acuerdo con el tejido a partir del cual las células cancerosas se originan, el tumor primario, así como el tipo normal de las células que más se asemejan.

Un diagnóstico definitivo usualmente requiere un examen histológico, aunque las primeras indicaciones de cáncer pueden ser dadas a partir de síntomas o radiografías. Muchos cánceres pueden ser tratados y algunos curados, dependiendo del tipo, la localización y la etapa o estado en el que se encuentre. Una vez detectado se trata con la combinación apropiada de cirugía, quimioterapia y radioterapia. Según ciertas investigaciones, los tratamientos se especifican según el tipo de cáncer y recientemente también del propio paciente. Ha habido también un significativo progreso en el desarrollo de medicinas que actúan específicamente en anormalidades moleculares de ciertos tumores y minimizan el daño a las células normales. El diagnóstico de cáncer en pacientes está mayormente influenciado por el tipo de cáncer, así como la etapa o la extensión de la enfermedad (frecuentemente en estados iniciales suele ser confundido con otras patologías locales no tumorales si no se realizan los diagnósticos diferenciales adecuados). La clasificación histológica y la presencia de marcadores moleculares específicos pueden ser también útiles en el diagnóstico, así como para determinar tratamientos individuales.

1.2. Sistema inmune

El sistema inmune humano consiste de una variedad de células especiales designadas a responder de distinta manera a los distintos tipos de invasores. Se centrará la atención en la **respuesta celular**, la creación de una población de células conocidas como **células T** que combaten a un invasor específico. El sistema inmune normalmente puede detectar la presencia de células anormales debido a los cambios en las proteínas en su superficie. Estas proteínas, conocidas como **antígenos**, son reconocidas por el cuerpo como auto antígenos o antígenos extraños. Las células normales del cuerpo segregan auto antígenos, mientras que las células invadidas por bacterias o infectadas por virus producen antígenos extraños. Una vez que un antígeno es reconocido, el sistema inmune promueve la proliferación de anti antígenos específicos células T. Las células T que no tienen la capacidad de matar a otras células se llaman células T ingenuas. Estas se vuelven citóxicas, capaces de matar a otras células, a través de un **APC** (activador de la respuesta inmune) antígeno presente en las células. Las células T responden a antígenos específicos, así que ellas sólo pueden ser activadas por ciertos antígenos presentes en las células. Las células de los tumores son disfuncionales, no invasivas, lo cual significa que pueden o no presentar antígenos extraños. Además las células que responden al tumor podrían ser eliminadas. Esto puede crear dificultades en el tratamiento del cáncer, porque el cuerpo puede suprimir su defensa en contra del crecimiento del tumor. Una respuesta también podría ser prevenida directamente por la acción del tumor a través de la liberación de ciertas sustancias químicas y la eliminación directa de células inmunes.