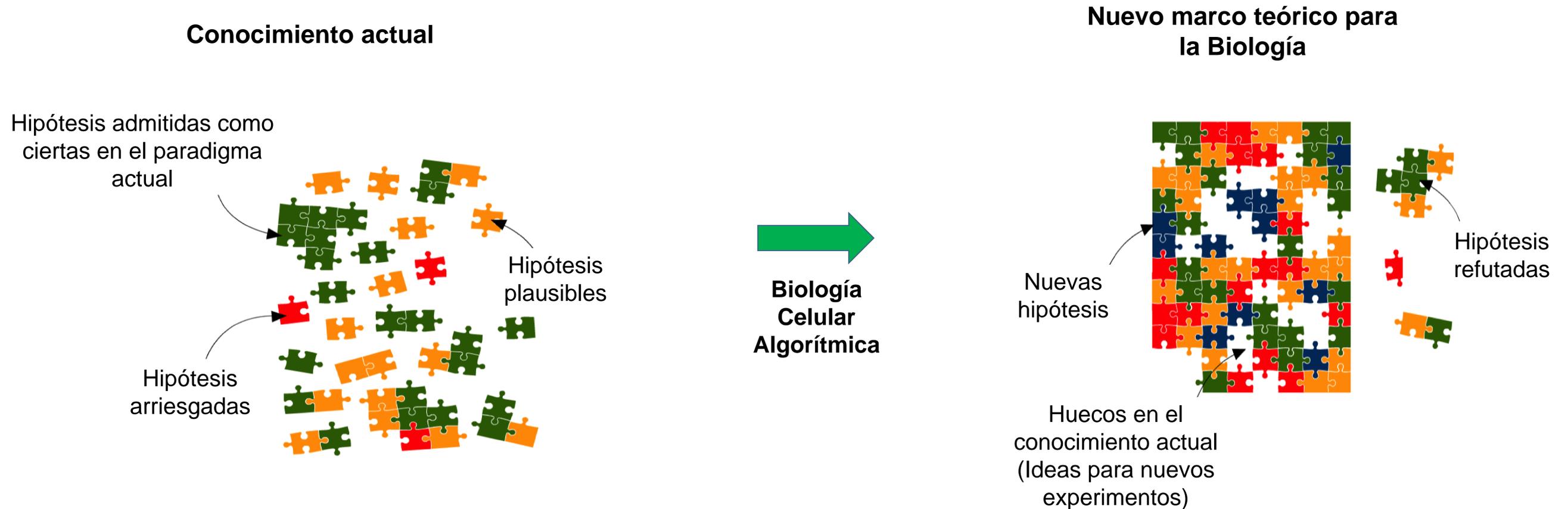


# MATEMÁTICAS Y BIOLOGÍA

## Algunas preguntas

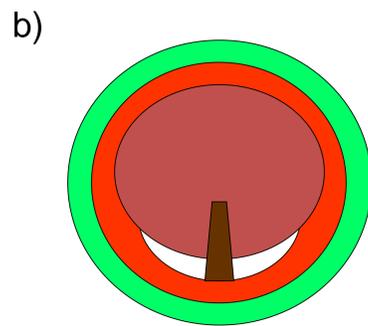
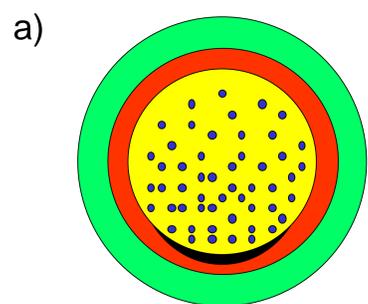
- ¿Son los seres vivos demasiado complejos para que las ciencias cuantitativas (Matemáticas, Física, ...) puedan contribuir de forma significativa a su conocimiento?
- ¿Son las Matemáticas el lenguaje de la Biología, como han resultado ser el lenguaje de la Física?
- ¿Es posible representar el crecimiento de un embrión, o el de un tumor, mediante ecuaciones matemáticas?
- ¿Podremos describir nuestras actividades vitales mediante algoritmos?

Desde hace más de dos milenios, destacados pensadores han abordado estas cuestiones y han llegado a conclusiones muy distintas y con frecuencia contradictorias. En los paneles siguientes expondremos algunas respuestas parciales, obtenidas mediante el uso de modelos matemáticos que se apoyan en hipótesis biológicas unas veces conocidas y en otras ocasiones propuestas con el modelo, pero siempre sujetas a validación experimental. Nos referimos a esta estrategia con el nombre de **Biología Celular Algorítmica**.



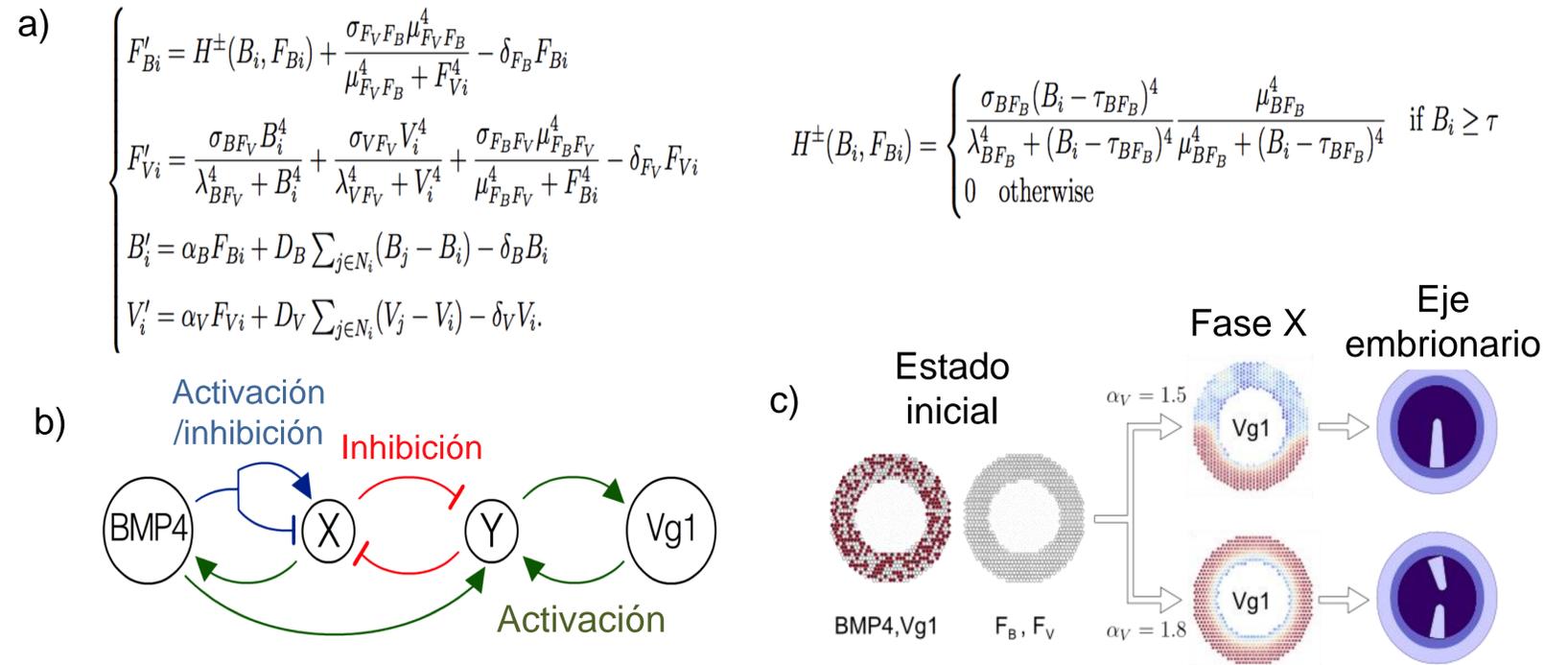
# ¿Cómo se desarrolla un embrión?

Todos los animales se desarrollan a partir de una única célula para dar lugar a un organismo adulto, en el que millones de células se encuentran organizadas en órganos y estructuras complejas. Un problema fascinante consiste en entender cómo puede aparecer un organismo sumamente heterogéneo a partir de un embrión que, en su estado inicial, es prácticamente homogéneo tanto en su estructura celular como en la distribución de señales que es posible detectar en él. En este embrión temprano un proceso muy regulado, y solo parcialmente comprendido hasta la fecha, es capaz de trazar un sistema de ejes cartesianos y proceder a continuación a una ruptura de simetría a partir de la cual aparecerán órganos y extremidades dando lugar en su momento a un animal adulto.



**Figura 1 a)** En los estados iniciales de un embrión de pollo se observa una gran simetría y una distribución homogénea de las señales químicas (morfógenos) que en su momento producirán estructuras anatómicas diferenciadas. **b)** Un paso fundamental en el desarrollo embrionario es la ruptura de simetría caracterizada por la aparición de una banda irregular (franja primitiva; primitive streak) en lo que será la parte posterior del embrión (región inferior de la figura) y que crece desde la periferia hasta el centro. Esta estructura es fundamental para la gastrulación, proceso que sienta las bases del futuro organismo. A partir de ahí se desencadenan diversos procesos fisiológicos de movimiento y diferenciación celulares que en su momento **c)** darán lugar al nacimiento del pollo.

Ver Referencia [1] para más detalles. Imágenes proporcionadas por Federica Bertocchini (Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria)



**Figura 2 a)** Un modelo matemático que describe la ruptura de simetría inicial puede obtenerse a partir de hipótesis de homogeneidad inicial: todas las células involucradas en la señalización química se comportan de forma idéntica y las distribuciones de señales en cada una de ellas son similares en los primeras fases del desarrollo. **b)** El modelo anterior permite formular un algoritmo de señalización paracrina (célula a célula) e involucrando dos señales básicas (BMP4 y Vg1) mediadas por factores de transcripción (X e Y). Este modelo predice la formación de la banda en la Figura 1b) en el lugar correcto. **c)** Cambios en los parámetros del sistema permiten predecir comportamientos patológicos, como la aparición de dos bandas en 2c), que ha sido verificada experimentalmente.

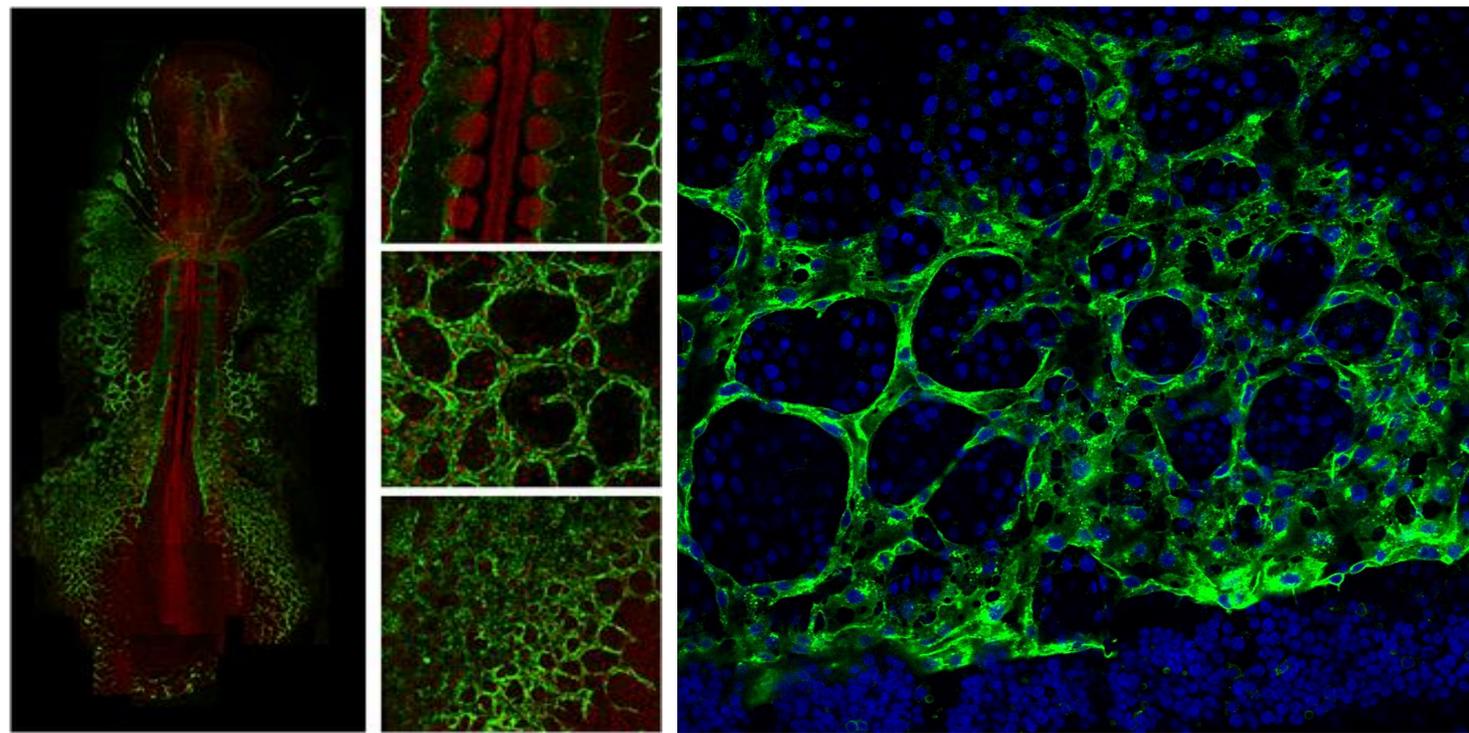
El modelo propuesto (descrito en la Referencia 2) permite reproducir la formación de franjas primitivas en condiciones normales y predice la aparición de bandas patológicas, que han sido detectadas experimentalmente, cuando se induce una sobreexpresión artificial de señales.

[1] F. Bertocchini and C. D. Stern (2002). The hypoblast of the chick embryo positions the primitive streak by antagonizing nodal signaling. *Dev. Cell* **3**, 735-744.

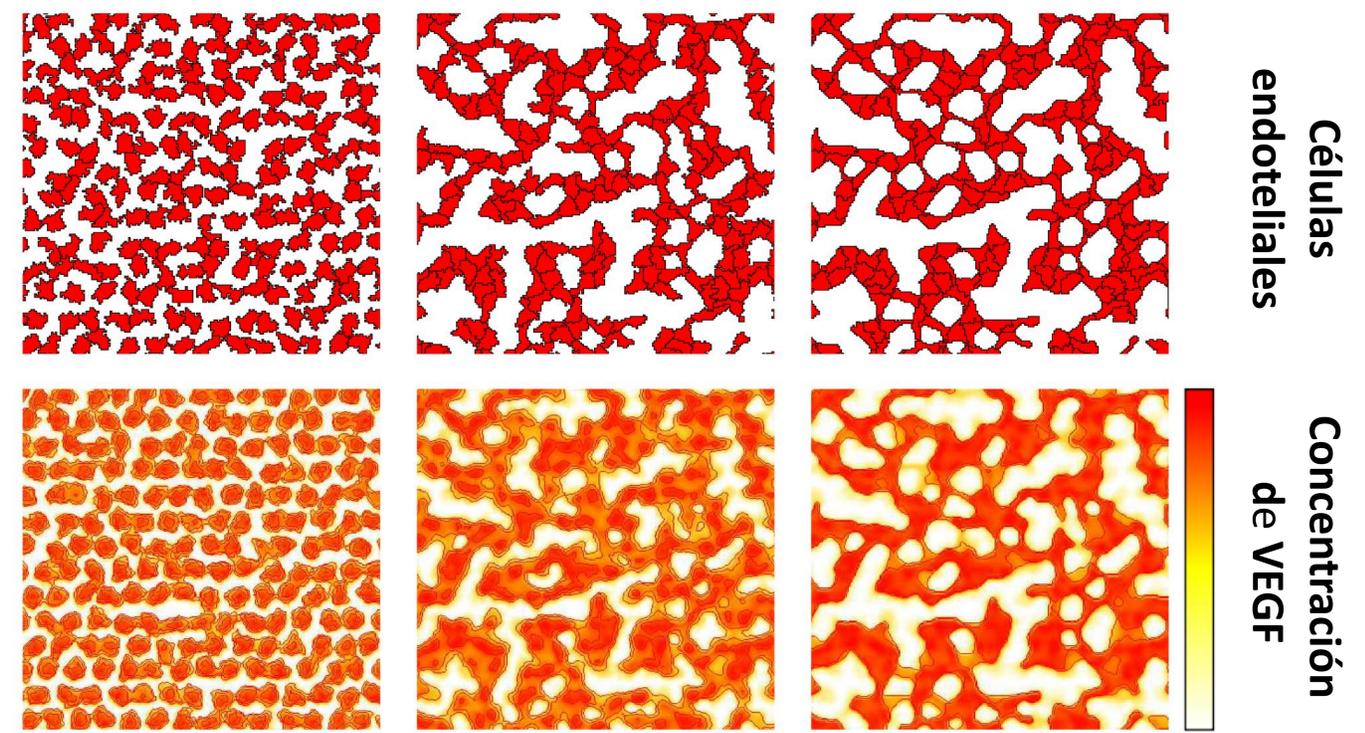
[2] C. F. Arias, M.A. Herrero, C.D. Stern and F. Bertocchini. A molecular mechanism of symmetry breaking in early chick embryo (2017). *Scientific Reports* **7**(1): 15776. doi:10.138/s41598-017-15881-8.

# ¿Cómo se genera una red vascular?

Una de las muchas cuestiones que plantea el estudio del desarrollo embrionario consiste en descifrar los mecanismos de la vasculogénesis, la formación del sistema vascular de los vertebrados, a partir de un estado inicial prácticamente homogéneo. En este proceso se generan vasos sanguíneos de diferentes tamaños y calibres para dar lugar al primer sistema plenamente funcional de un embrión humano. De hecho, el suministro de oxígeno y nutrientes, y la eliminación de residuos metabólicos es crucial para permitir el crecimiento del embrión, que rápidamente sobrepasa el tamaño (muy reducido) en el que mecanismos pasivos de transporte como la difusión bastan para dichas tareas. El proceso de vasculogénesis está caracterizado por la aparición de una gran variedad de formas geométricas como las representadas en las figuras siguientes.



**Figura 1. Izquierda y Centro:** las primeras estructuras vasculares que aparecen en el mesodermo lateral embrionario (unas 36 horas de desarrollo en el embrión de pollo o codorniz) tienen un aspecto poligonal característico. **Derecha:** El uso de anticuerpos permite identificar de forma específica la membrana plasmática de las células vasculares de tipo endotelial (en verde) mientras que los núcleos celulares aparecen en azul. Imágenes de J.M. Pérez Pomares (Universidad de Málaga)



**Figura 2.** Simulación computacional de un modelo matemático de vasculogénesis en el cual se postula que las células endoteliales (mostradas en rojo en la primera fila) se mueven guiadas por una señal química conocida como VEGF (cuya concentración se muestra en la segunda fila). Imagen obtenida de la referencia [1].

Estudios sobre aspectos del desarrollo embrionario se encuentran en las siguientes referencias:

[1] A.Köhn-Luque, W. De Back, J. Starruss, A. Mattiotti, A. Deutsch, J. M. Pérez-Pomares and M. A. Herrero (2011). Early embryonic vascular patterning by matrix-mediated paracrine signalling: a mathematical model study. PLOS ONE 6(9), e24175.

doi:10.371/Journal.pone.0024175. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0024175>

[2] Cano E, Carmona R, Ruiz-Villalba A, Rojas A, Chau YY, Wagner KD, Wagner N, Hastie ND, Muñoz-Chápuli R, PérezPomares JM (2016). Extracardiac septum transversum/proepicardial endothelial cells pattern embryonic coronary arterio-venous connections. Proc Natl Acad Sci U S A, 113(3):656-61.

doi: 10.1073/pnas.1509834113. <http://www.pnas.org/content/113/3/656>

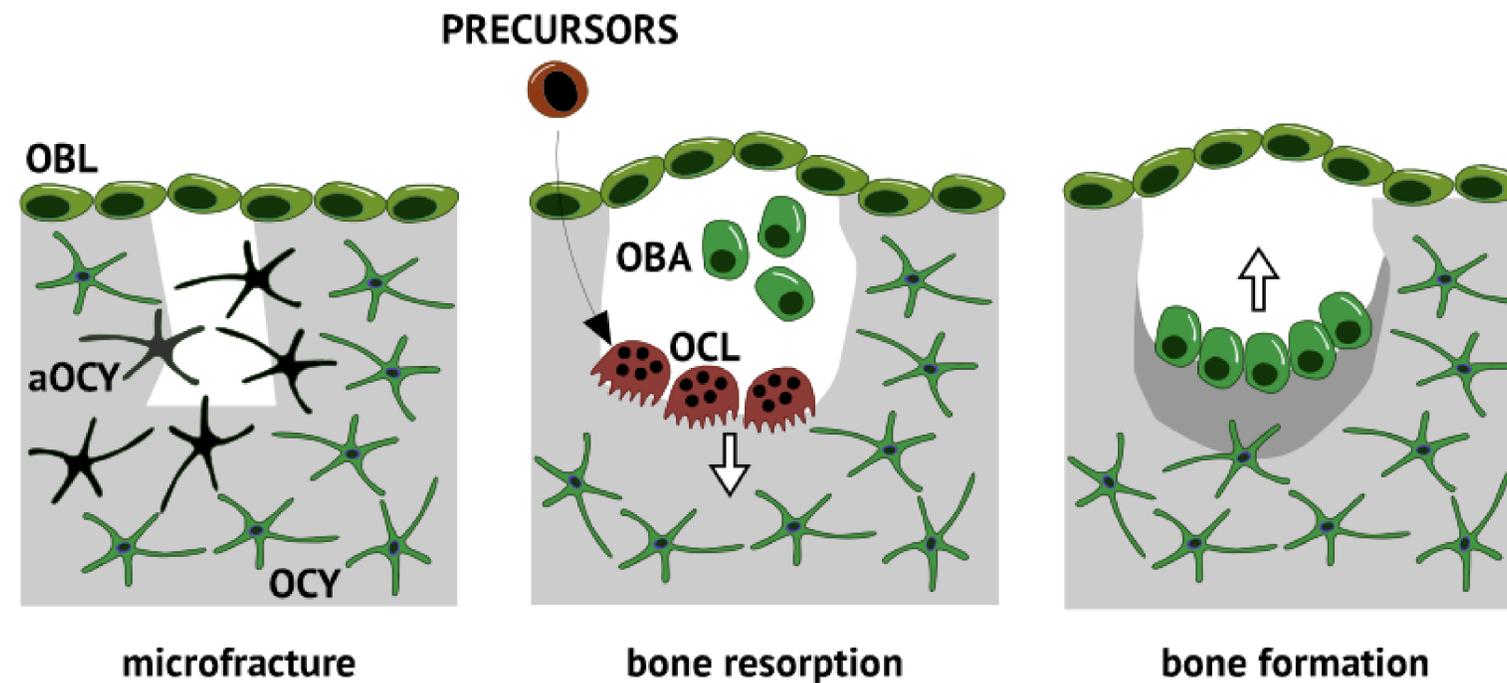
Más Información: <http://maherrero.wixsite.com> <https://www.med.uio.no/imb/english/people/aca/alvarok> <http://www.bionand.es/es/groups/laboratory-cardiovascular-development-and-disease>

# Remodelación ósea: el telar de Penélope

Nuestro esqueleto es un órgano que se renueva continuamente durante nuestra vida. Esta tarea corre a cargo de grupos formados por unos pocos centenares de células llamadas Unidades Óseas Multicelulares (BMU, en su acrónimo en inglés) que son reclutadas allí donde se necesitan, en lugares en los que el hueso ha perdido funcionalidad ya sea por un exceso de esfuerzo mecánico o por falta de actividad. Una vez formadas, las BMU destruyen hueso viejo y lo reemplazan por hueso nuevo, para desaparecer tan pronto como su tarea ha sido realizada. Ningún hueso escapa a la acción de las BMU, de modo que el esqueleto completo se renueva por completo aproximadamente cada diez años.



...Entonces hilaba sin parar durante el día la gran tela ,y la deshacía durante la noche , poniendo antorchas a mi lado...  
Homero, Odisea, Canto XIX



**Descripción de la acción de BMUs tras la aparición de una microfractura cerca de una superficie ósea.**

- A)** Como resultado de una fractura (en blanco) mueren algunos osteocitos (OCY; en negro) rodeados por hueso (en gris). Ello da lugar a que grupos de osteoblastos (OBL) se activen (OBA) y recluten precusores de osteoclastos (OCL).
- B)** El proceso de remodelación comienza cuando los OBA empiezan a producir matriz extracelular (ECM), que en su momento será mineralizada , mientras los OCL destruyen hueso viejo.
- C)** Cuando la región remodelada se hace suficientemente grande, los OCY próximos al borde inhiben la acción de los OCL y desactivan los OBA. Una parte de estos mueren y son sustituidos por OCY atraídos por quimiotaxis. Por ultimo, la región considerada se mineraliza y los OCY localizados en ella quedan rodeados por hueso nuevo.

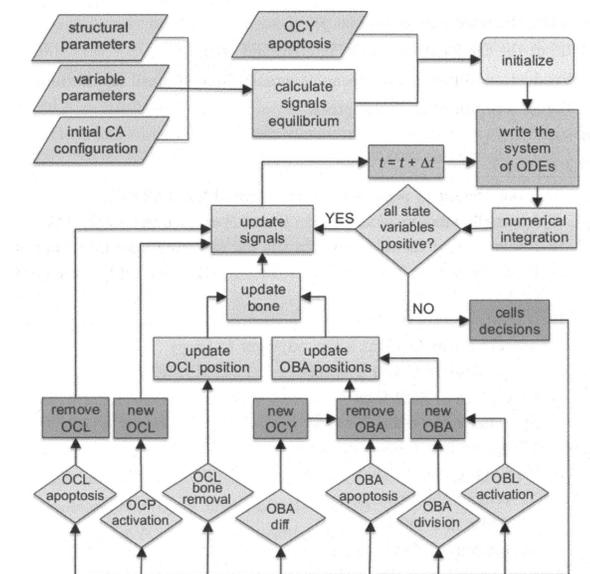


Diagrama de flujo del algoritmo celular que permite reproducir la acción de las BMUs, desarrollado en detalle en la Referencia [1].

El algoritmo propuesto en 1 reproduce el comportamiento de las BMU a partir de decisiones individuales (dividirse, diferenciarse o morir) tomadas por cada célula bajo el efecto de un número muy reducido de señales, lo que sugiere la existencia de gran redundancia en las vías de señalización, desarrolladas en el curso de la evolución. Algunos resultados sobre la reparación de fracturas de tamaño superior a las consideradas en la Figura superior pueden verse en la Referencia [2].

[1] C.F.Arias, M.A. Herrero, L.F. Echeverri, G.E. Oleaga and J.M. López (2018). Bone remodeling: a tissue-level process emerging from cell-level molecular algorithms. PLOS ONE. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204171>

[2] L.F. Echeverri, M.A. Herrero, J. M. López and G. Oleaga. Early stages of bone fracture healing: formation of a fibrin-collagen scaffold in the fracture hematoma(2015). *Bull Math Biol.* **77**(1):156-83. doi: 10.1007/s11538-014-0055-3.

# Ecología y respuesta inmune

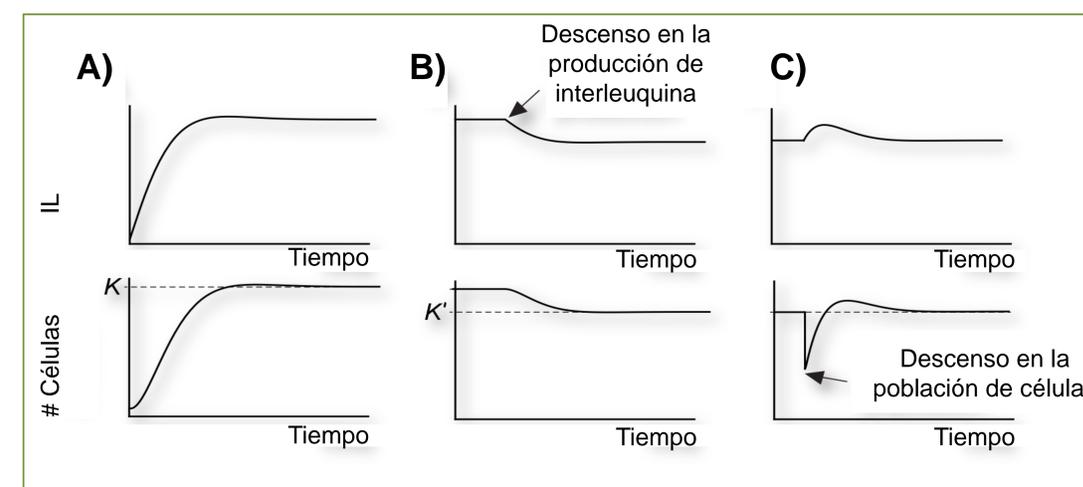
Para combatir patógenos, el sistema inmune humano posee un sistema eficaz que es capaz de detectar y eliminar elementos peligrosos. Agentes básicos de este proceso son las células T, que se activan cuando interactúan con antígenos a través de receptores de membrana (llamados TCR). Los TCR son altamente específicos, de modo que solo un grupo reducido de células T (un clon) es capaz de responder ante un patógeno concreto. Una vez eliminado el agresor, un pequeño número de las células activadas se mantiene en reserva como células de memoria, listas para responder en caso de nuevo ataque por el mismo agente. Conviene por tanto mantener la mayor cantidad posible de clones diferentes para poder reaccionar ante cualquier ataque externo. La supervivencia y proliferación de células T se produce en respuesta a señales químicas (interleuquinas, ILs) producidas por el organismo. Dado que todos los clones compiten por los mismos recursos, el Principio de la Competición Exclusiva, generalmente aceptado en Ecología, sugiere sin embargo que solo un número exiguo de clones podrían sobrevivir en el proceso de competición por la obtención de las ILs. ¿Cómo explicar esta aparente contradicción? Un modelo matemático basado en la introducción de inercia en la dinámica de poblaciones, resuelve esta dificultad y nos permite predecir la evolución dinámica de las diversas poblaciones clonales, incluyendo la desaparición de algunos clones y su reemplazo por otros.

El ingrediente fundamental. Dinámica de un clon en respuesta a una señal:

$$\begin{cases} x''(t) = -cx'(t) - kx(t) + \lambda h(t) \\ h'(t) = \varphi - \mu x(t) \end{cases} \quad \text{para } x(t) > 0 \text{ y } h(t) > 0$$

$x(t)$ : población clonal;  $h(t)$ : concentración de interleuquina

**A)** La población celular y la producción de IL alcanzan un equilibrio estable con una capacidad de carga  $K$ . **B)** Una reducción en la producción de IL da lugar a un nuevo equilibrio con menor capacidad de carga ( $K'$ ). **C)** Un descenso en el número de células se ve compensado por la proliferación de las restantes, que lleva al sistema de nuevo al equilibrio.



El estudio de modelos matemáticos consistentes en grandes sistemas acoplados de poblaciones similares a las descritas anteriormente permite obtener, entre otras, las siguientes conclusiones (ver referencia [1]):

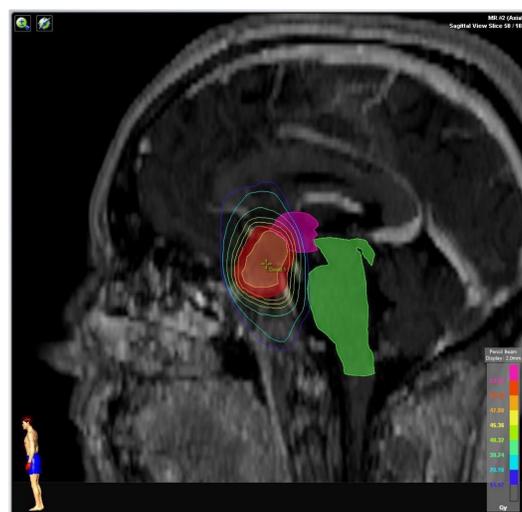
- La aparición de nuevos clones como respuesta a nuevos patógenos no afecta al tamaño total de la población.
- El tamaño total de la población clonal (capacidad de carga) permanece estrictamente regulado, pero no está impuesto a priori.
- Los clones de memoria que no son activados en tiempo razonable acaban desapareciendo.
- Clones que responden a patógenos más agresivos generan más células de memoria, lo que disminuye su posibilidad de extinción.
- Clones recién activados tienen menores probabilidades de extinción.
- Modelos del tipo considerado pueden ser aplicados al diseño óptimo de vacunas contra patógenos capaces e desarrollar estrategias complejas para evadir al sistema inmune, como es el caso de la malaria (ver Referencia [2])

[1] C. F. Arias, M.A. Herrero, F. J. Acosta and C. Fernandez-Arias (2017). Population mechanics: a mathematical framework to study T cell homeostasis. *Scientific Reports* 7(1): 9511. doi:10.1038/s41598-017-09049-w.

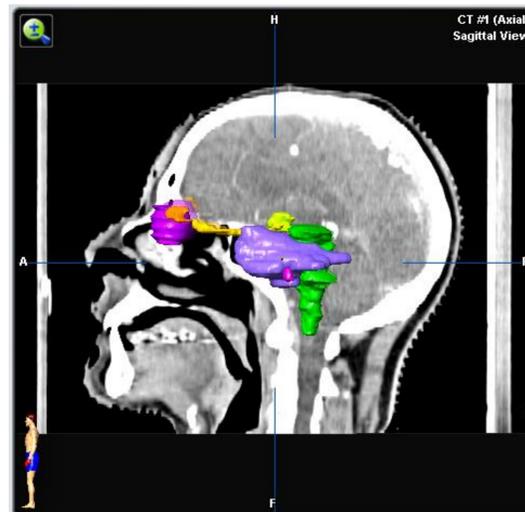
[2] C.Fr. Arias, C.F. Arias, M. Zhang, M.A.Herrero, F.J.Acosta and M.Tsuji (2018). Modeling the effect of boost timing in murine sporozoite prime-boost vaccines. *PLOS ONE*, 13 (1): e0190940.

# ¿Cómo elegir una dosis óptima en radioterapia?

Más del 50% de pacientes con cáncer reciben alguna modalidad de radioterapia durante su enfermedad. Este tratamiento consiste en el uso de radiación ionizante con el objetivo de inducir la muerte de células tumorales en un blanco específico (ver Figura 1). La dosis de radiación administrada y el grado de control tumoral alcanzado se ven limitados por el daño que inevitablemente reciben los órganos cercanos al blanco a irradiar (ver Figura 2). Por ello, al establecer un protocolo radioterápico hay que considerar dos objetivos que compiten entre sí: (i) administrar una dosis de radiación suficientemente alta para inducir control tumoral, pero tal que (ii) afecte lo menos posible a los órganos de riesgo situados cerca del tumor. La elaboración de adecuados algoritmos de optimización, basados en problemas variacionales como el indicado en 3 (ver Referencia 1) permite diseñar sistemas de ayuda a la decisión de utilidad en la práctica clínica (ver Referencia 2).



**Figura 1:** Paciente diagnosticado con un tumor cerebral (delineado en rojo).



**Figura 2:** Representación de los órganos de riesgo cercanos al tumor en Figura 1.

Imágenes de Luis Núñez, Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid).

El estudio y la simulación de problemas de optimización basados en el ejemplo indicado en el recuadro 3 permiten 1) obtener la dosis óptima de radiación necesaria para controlar un volumen anatómico dado, una vez conocidas la localización del tumor y de los órganos de riesgo incluidos en dicho volumen y 2) establecer un protocolo óptimo de irradiación en presencia de incertidumbres en la localización precisa de las fronteras entre el tumor y los órganos de riesgo próximos.

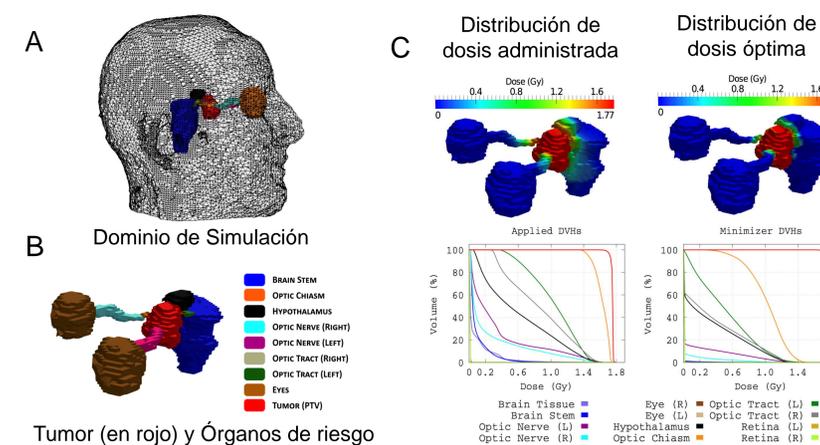
3. Un problema modelo de optimización: Hallar la distribución de dosis  $D(x)$  que haga mínima la cantidad:

$$J(D(x)) = \sum_{i=1}^n w_i \int_{\Omega} X_{\Omega_i} SF_i(D(x)) dx + \sum_{j=1}^m w_j \int_{\Omega} X_{\Omega_j} (1 - SF_j(D(x))) dx$$

↑  
Proporción de células tumorales supervivientes

↑  
Proporción de células sanas destruidas

Junto con restricciones técnicas (límite de resolución de los aceleradores usados) y clínicas (garantizar dosis máximas en unas regiones y mínimas en otras).



[1] J.C.L. Alfonso, G. Buttazzo, B. García-Archilla, M.A. Herrero and L. Núñez (2014). Selecting radiotherapy dose distributions by means of constrained optimization problems. *Bull. Math. Biol.* 76: 1017-1044 DOI 10.1007/s11538-014-9945-7

[2] J.C.L. Alfonso, M.A. Herrero and L. Núñez (2015) A dose-volume histogram based decision-support system for dosimetric comparison of radiotherapy treatment plans. *Radiation Oncology* 10(1):1-9.