

MATEMÁTICAS EN LA SANGRE.

Santander, Marzo 2011

Miguel A. Herrero

Instituto de Matemática Interdisciplinar (IMI)

Departamento de Matemática Aplicada

Universidad Complutense de Madrid

Miguel_Herrero@mat.ucm.es

MATEMÁTICAS EN LA SANGRE

- Ejemplos y reflexiones en torno al uso de modelos matemáticos en Biomedicina.
- Primer ejemplo: Vasculogénesis.
- Segundo ejemplo: Coagulación Sanguínea.
- Observaciones finales .

PRÓLOGO I

- Se supone que un científico ha de tener un conocimiento completo y profundo de algunos temas, y se espera de él que no escriba sobre ninguna materia que no domine por completo. Ese comportamiento es considerado una cuestión de honor: *noblesse oblige*. Por mi parte, voy a renunciar a este género de *noblesse*, y a las obligaciones que impone. Mi excusa para ello es la siguiente.
- Hemos heredado de nuestros antepasados un profundo anhelo de conocimiento unificado y universal. El mismo nombre de nuestras más altas instituciones de enseñanza (Universidades) nos recuerda que, desde la antigüedad y a lo largo de los siglos, hemos atribuido el mayor valor a esta característica de universalidad. Sin embargo, el crecimiento en amplitud y profundidad experimentado por todas las ramas del conocimiento en los últimos cien años nos enfrenta a un inquietante dilema. Por un lado, nos damos cuenta con claridad de que solo ahora estamos comenzando a acumular suficiente material para unificar la suma de lo que sabemos en un todo común. Sin embargo, se ha hecho casi imposible para cada individuo dominar algo más que una pequeña parte de ese todo.

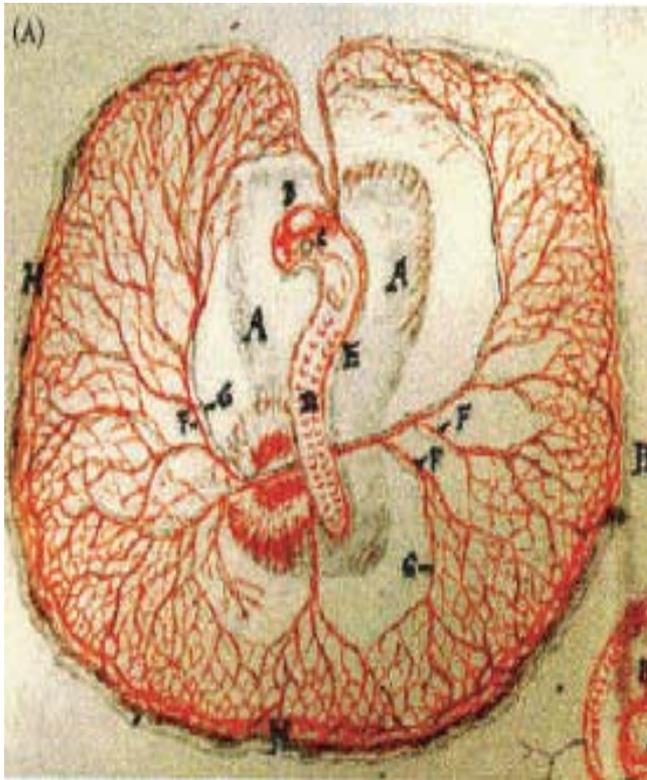
PRÓLOGO II

- Si no queremos renunciar a nuestro anhelo de conocimiento universal, no veo más solución a este dilema que el que alguno de nosotros se atreva a proponer una síntesis de hechos y teorías, aunque sea con un conocimiento incompleto y de segunda mano de alguna de ellas, y corriendo el riesgo de decir tonterías .
- Y se acabaron las disculpas.
- Erwin Schrödinger : ¿Qué es la vida? (1944)

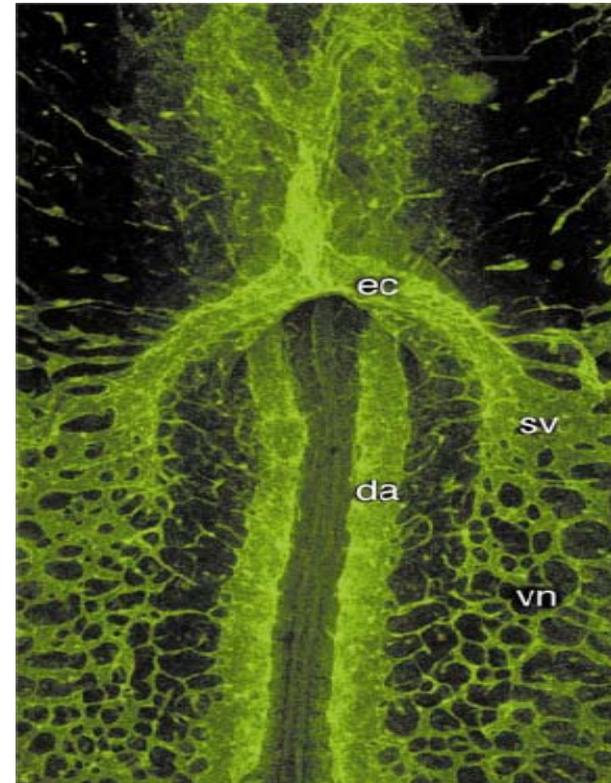
PRIMER EJEMPLO:VASCULOGÉNESIS.

El sistema vascular es el primer sistema completamente funcional que se forma durante el desarrollo embrionario .

Dos procesos diferentes: vasculogénesis y angiogénesis.

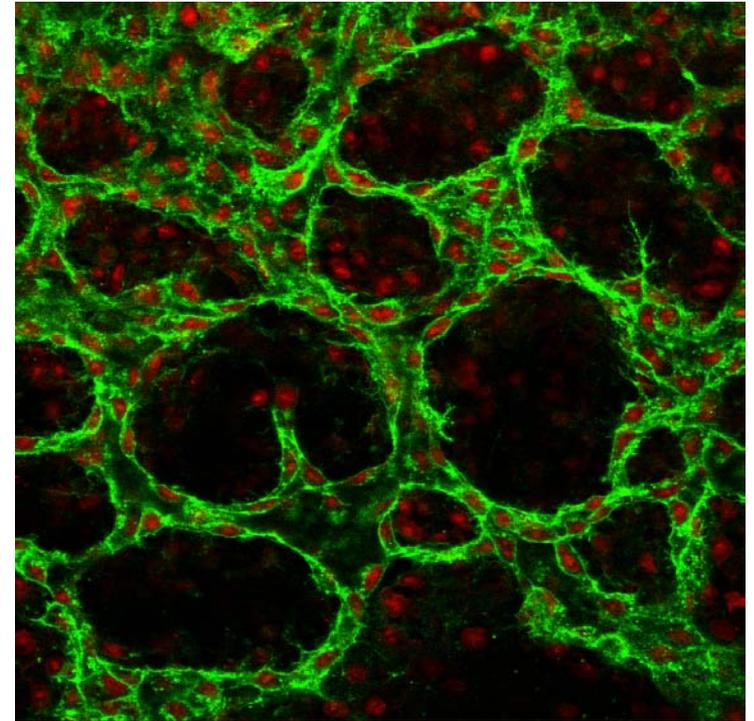
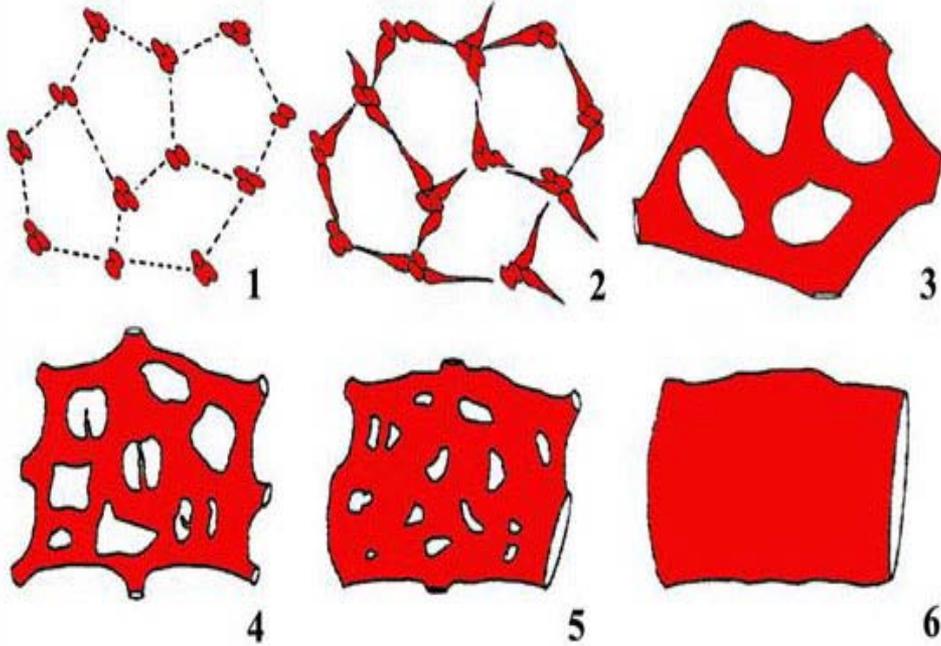


Dibujo de M. Malpighi (1661)



Charles D. Little et al. (2000)

La vasculogénesis da lugar a estructuras filamentosas con longitudes características



¿Cómo explicar la formación y el funcionamiento de este sistema?

Los filósofos griegos barajaron dos hipótesis: preformación y desarrollo sucesivo (epigénesis).

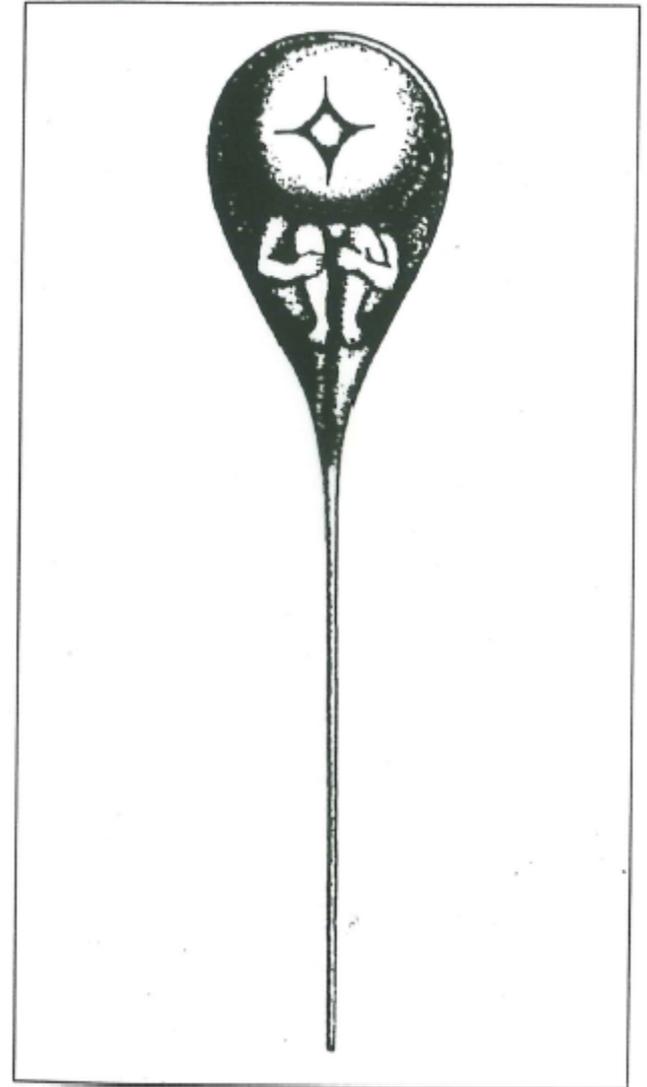
- Aristóteles propuso el principio de epigénesis (desarrollo sucesivo) para explicar la generación de un sistema extremadamente complejo. Según esta visión, las partes de un animal se forman.

.....unas a continuación de otras, de forma similar al hilado de una red...

- Y las reglas que gobiernan este proceso son similares a:

...mecanismos automáticos, cuyas piezas se ponen en movimiento mediante una acción externa, que a continuación se transmite desde cada pieza a las más próximas

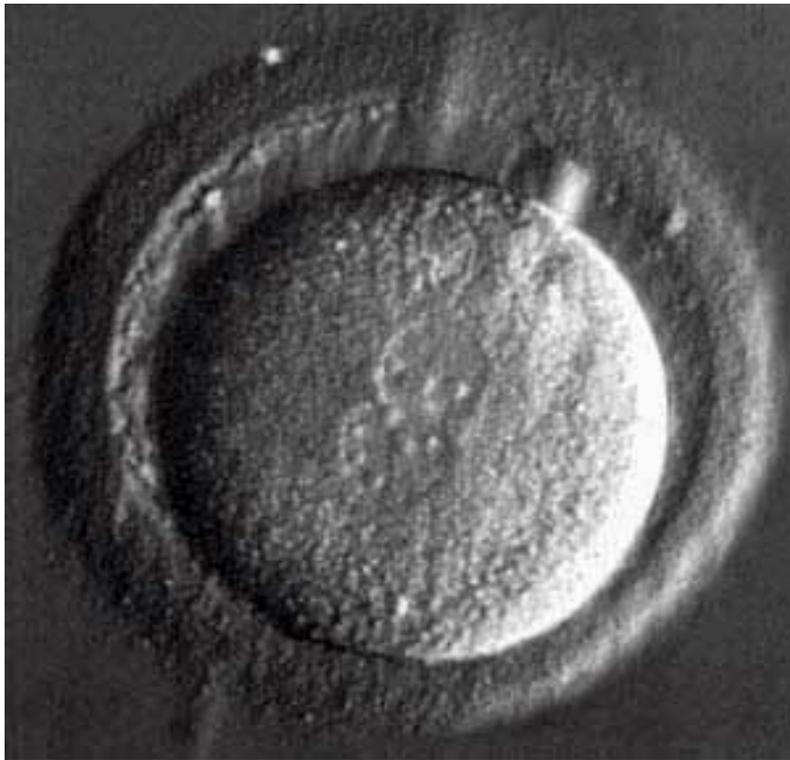
(La generación de los animales , Libro II)



FORMACIÓN DEL SISTEMA VASCULAR: LAS REGLAS DEL JUEGO I

Las estructuras se generan de acuerdo con un plan que se elabora y actualiza a medida que aquellas se despliegan.

El punto de partida es un medio casi homogéneo, en el que existen pequeñas diferencias espaciales (gradientes) en las concentraciones de algunas sustancias químicas (morfogenes).



FORMACIÓN DEL SISTEMA VASCULAR: LAS REGLAS DEL JUEGO II

Las reglas del juego vienen impuestas por :

- **Difusión** (representada a nivel microscópico por marchas aleatorias).
- **Reacción** entre moléculas.
- **Mecánica de medios continuos** (movimiento de fluidos, elasticidad, flujos migratorios).

Idea General : Pequeñas diferencias de concentraciones (gradientes) de sustancias en un medio inicial casi constante dan lugar a estructuras que crecen y se autorregulan para dar lugar a formas estables (**principios de activación e inhibición**).

¿Qué pueden aportar las Matemáticas al estudio de este tipo de problemas?

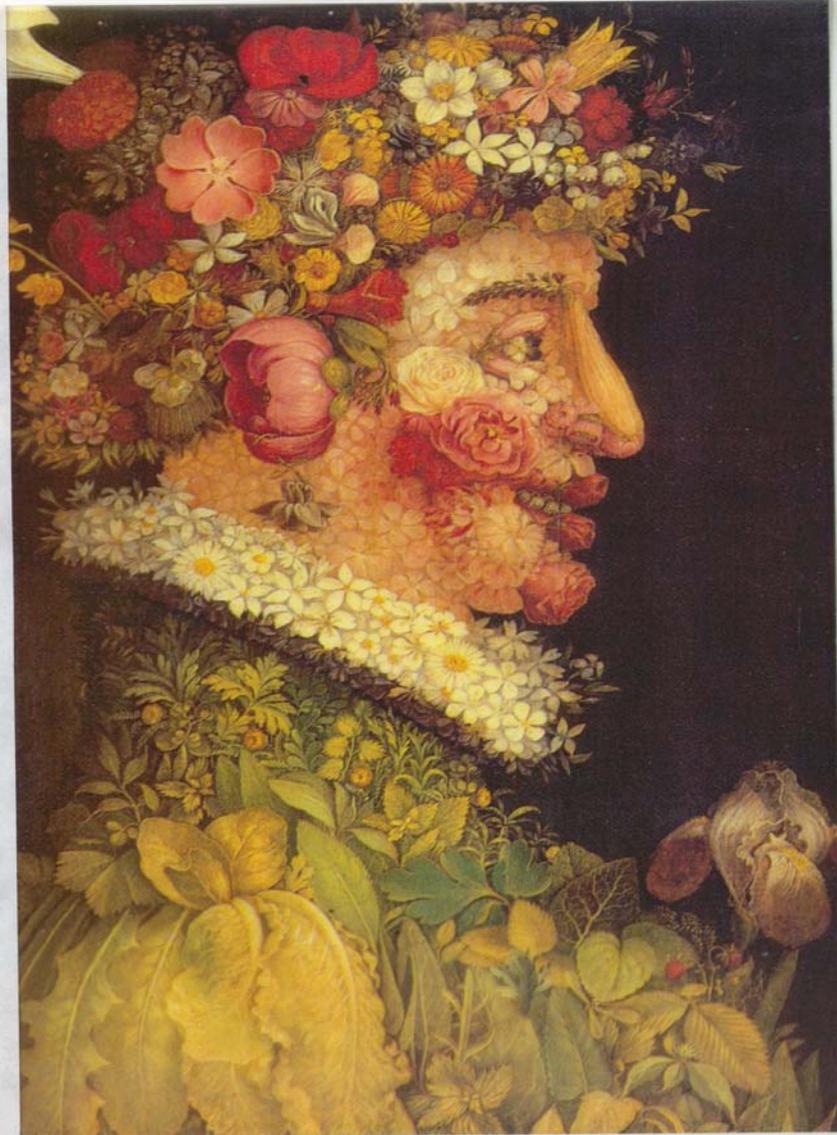
Un instrumento técnico (un nuevo microscopio) para detectar y cuantificar relaciones causa-efecto.

En una situación compleja, caracterizada por una gran cantidad de acontecimientos simultáneos, se observa una secuencia de varios comportamientos. ¿Cuál es la causa de cada uno de ellos?

Un modelo matemático parte de unas hipótesis bien definidas y obtiene conclusiones precisas. Estas últimas son tanto más claras cuanto más simple sea el modelo.

¿Cómo asociar modelos simples a fenómenos complejos?: [Modularidad](#).

MODULARIDAD



¿SON LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS DEMASIADO COMPLEJOS PARA SER FORMULADOS EN TÉRMINOS MATEMÁTICOS?

...Un Boeing 777 es un auténtico circuito volador, con 150.000 diferentes subsistemas modulares, organizados mediante protocolos no triviales para dar lugar a complejas redes y sistemas de control, incluyendo unos 1.000 ordenadores que pueden automatizar todas las funciones del vehículo...

...En términos de coste y complejidad, el 777 es fundamentalmente un vasto sistema de control que da la casualidad que vuela...

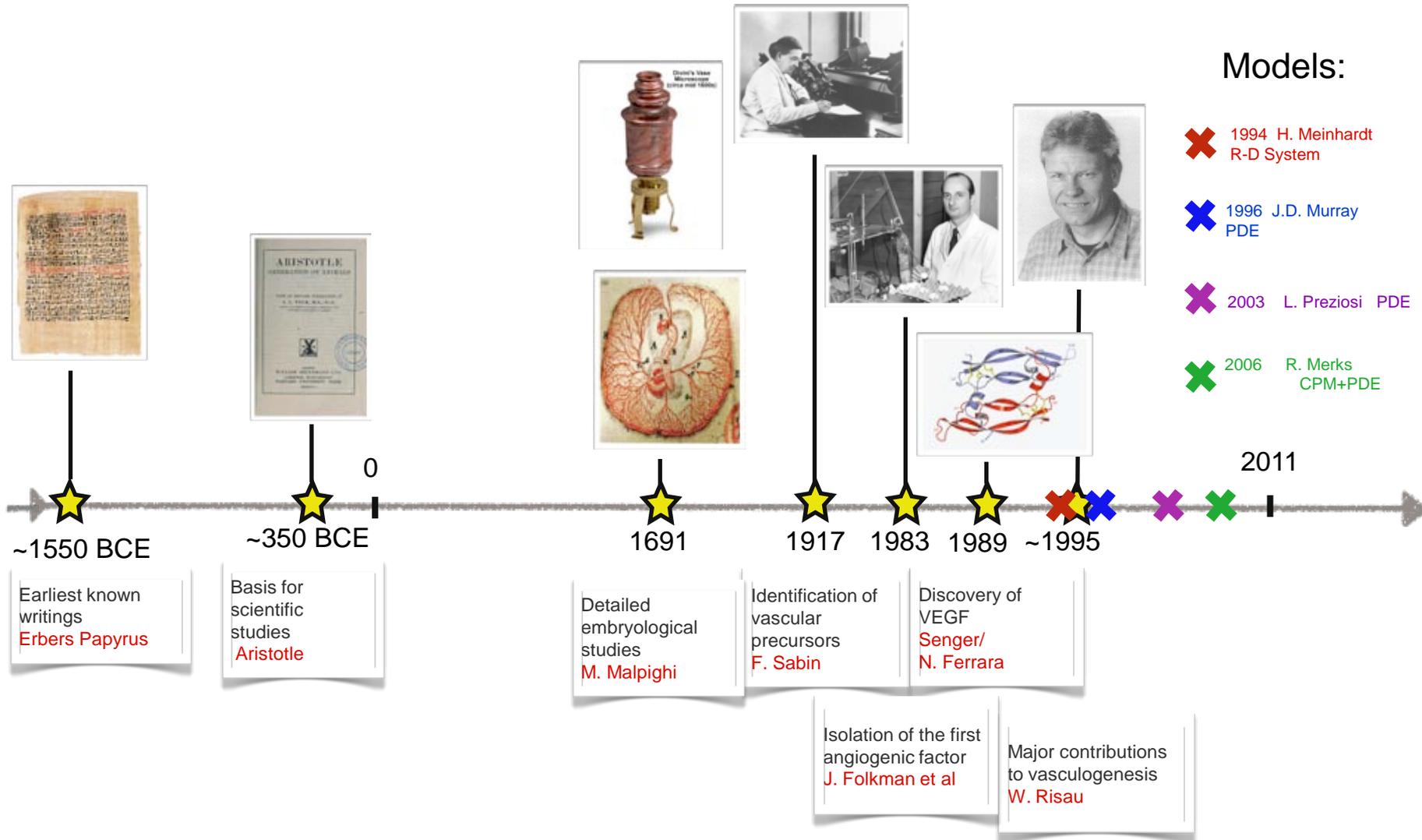
La consecuencia de un buen diseño es que tal complejidad permanece oculta a los pasajeros, excepto cuando se utilizan los sistemas de entretenimiento disponibles a bordo.

Sin embargo, el nivel de actividad interno es abrumador. Por ejemplo, los datos registrados acerca del estado del avión durante las pruebas finales de verificación equivalen a un genoma humano por minuto.

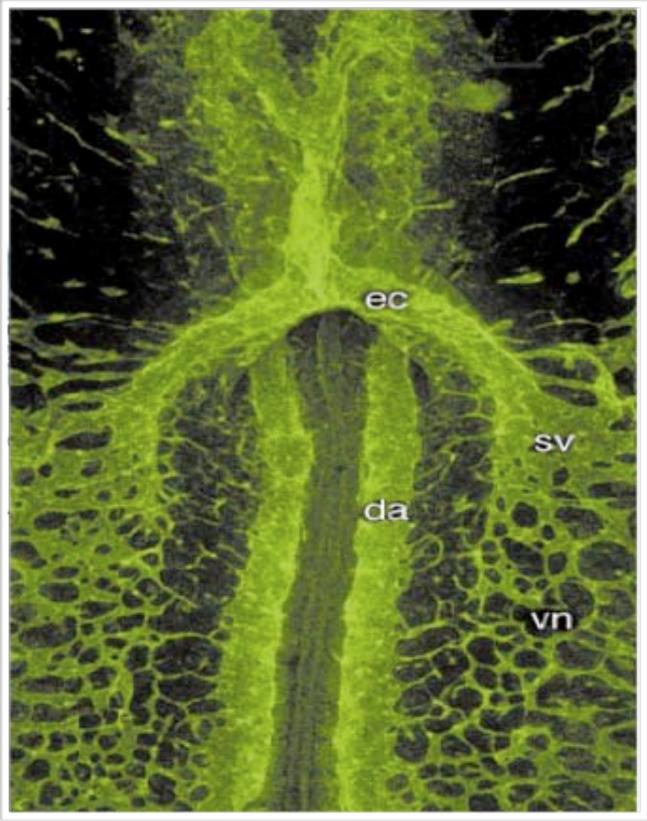
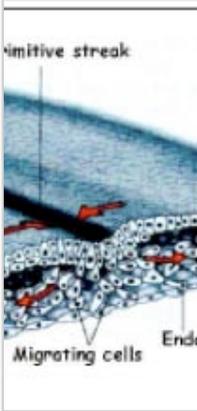
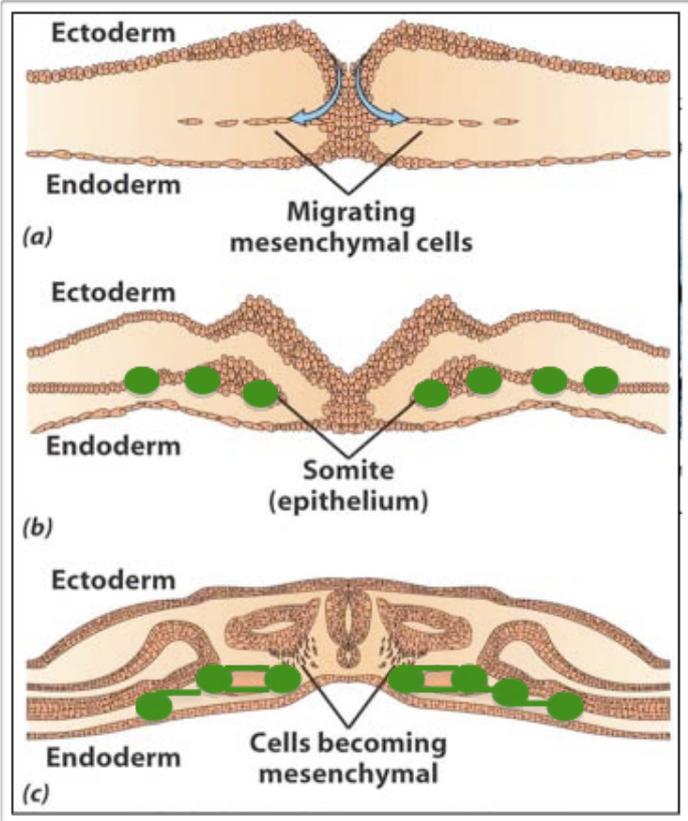
(Csete y Doyle, *Science* 295, 2000)

El problema no es tanto la complejidad como la existencia de un propósito o función

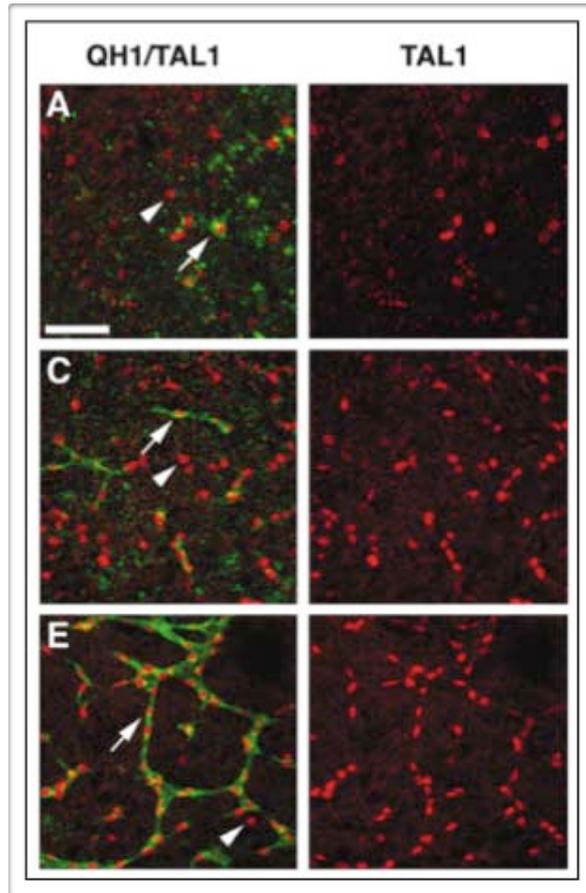
Vasculogénesis: perspectiva histórica.



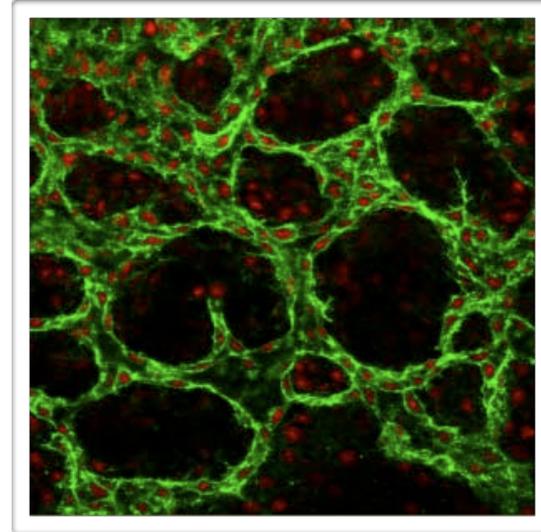
Preliminares : Vasculogénesis I



Preliminares: Vasculogenesis II



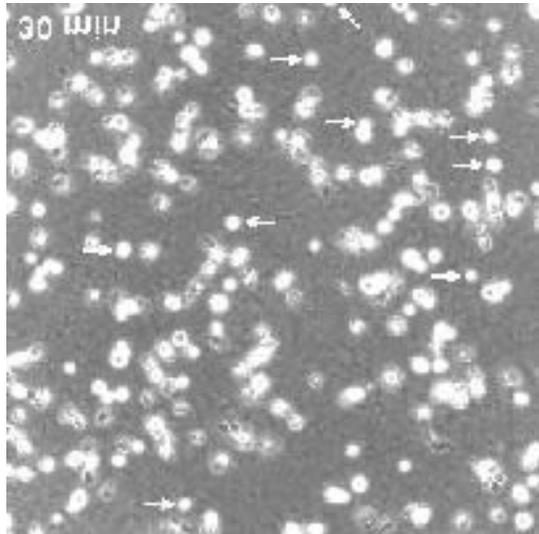
QH1⁻ / TAL1⁺ cells : Endothelial Cell Precursors
or Angioblast (Arrowheads)
QH1⁺ / TAL1⁺ cells : Endothelial Cell (Arrows)



Los angioblastos se agrupan en patrones reticulares ¿Cómo se comunican entre si para hacerlo ([quimiotaxis](#))? ¿Qué papel juegan sustancias señaladores y el medio (matriz extracelular) en el proceso?

La regularidad de formas y escalas sugiere la conveniencia de describir el proceso mediante modelos matemáticos.

Un modelo matemático: quimiotaxis autocrina I



células HUVEC in vitro

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n\mathbf{v}) = 0,$$

quimiotaxis

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} = \mu \nabla c,$$

Producción
autocrina

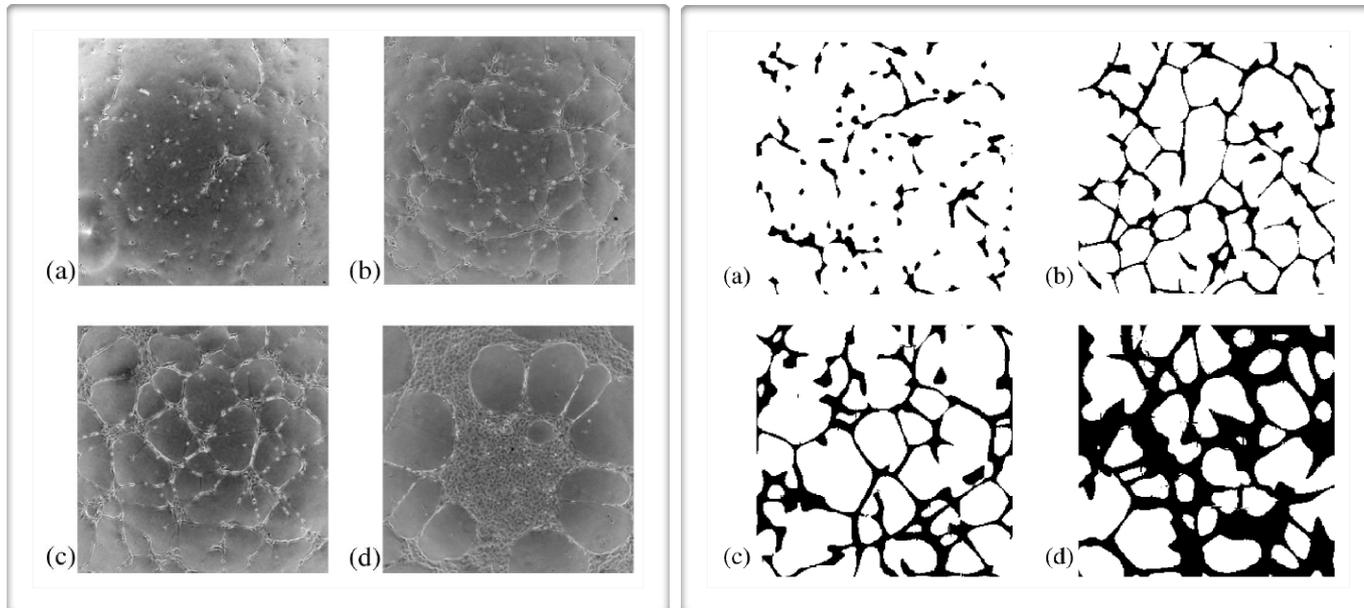
$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c + \alpha n - \tau^{-1}c,$$

n = densidad celular

\mathbf{v} = velocidad celular

c = concentración VEGF

Un modelo matemático: quimiotaxis autocrina II



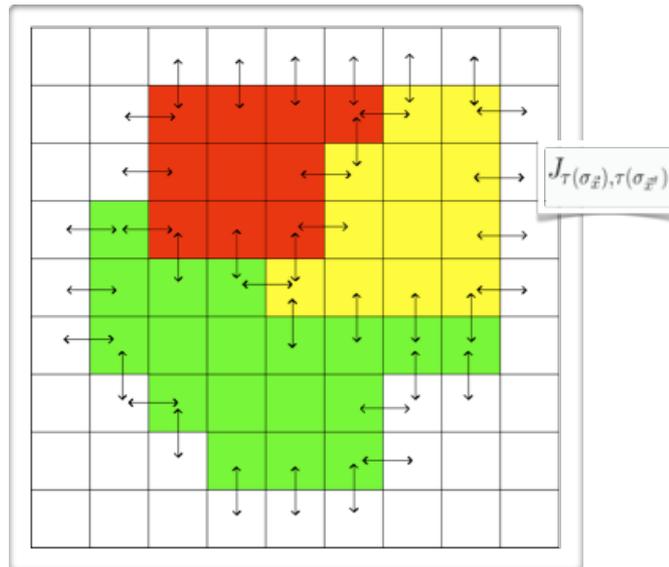
células HUVEC in vitro

simulaciones

El diablo acecha en los parámetros

Modelos híbridos (multiescala): Quimiotaxis autocrina

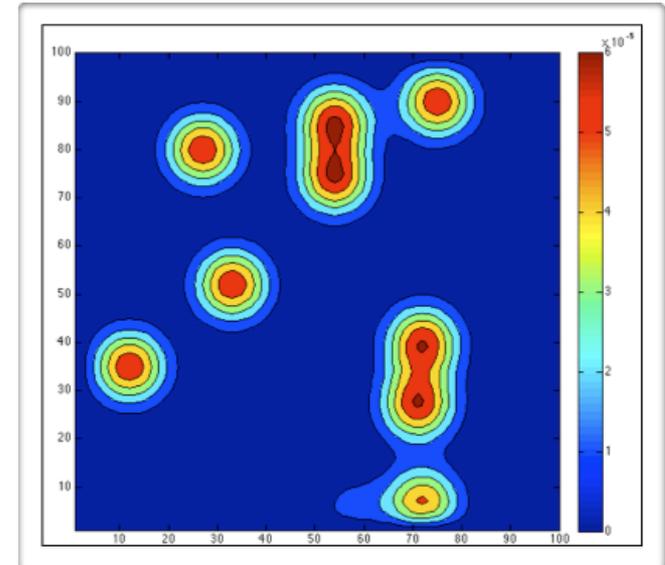
Cellular Potts Model (células)



$$H = \sum_{\vec{x}, \vec{x}'} J_{\sigma_{\vec{x}}, \sigma_{\vec{x}'}} (1 - \delta_{\sigma_{\vec{x}}, \sigma_{\vec{x}'}}) + \lambda \sum_{\sigma} (a_{\sigma} - A_{\sigma})^2$$

adhesión celular área celular

PDE (VEGF)



$$\frac{\partial c}{\partial t} = \alpha \delta_{\sigma_{\vec{x}}, 0} - (1 - \delta_{\sigma_{\vec{x}}, 0}) \epsilon c + D \nabla^2 c$$

autocrina

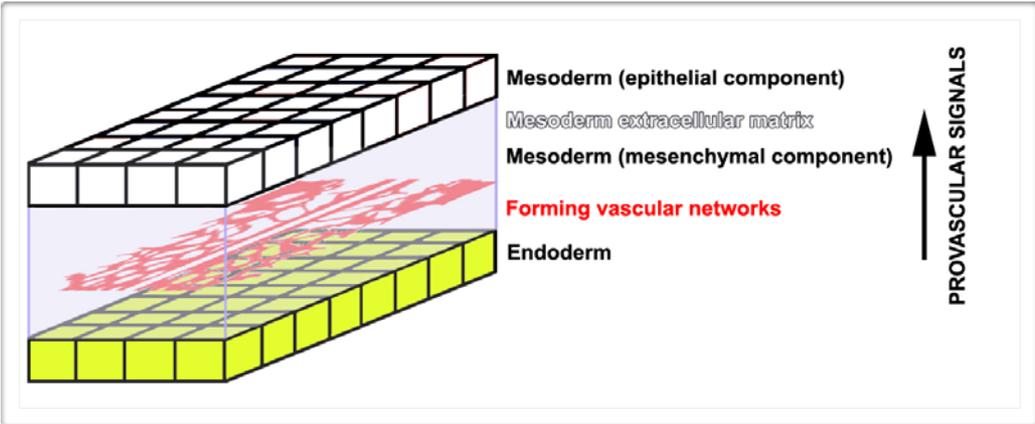
quimiotaxis

$$\Delta H_{\text{chemotaxis}} = -\mu(c(\vec{x}') - c(\vec{x}))$$

Un problema: para ajustar el modelo se necesitan valores no realistas de los parámetros

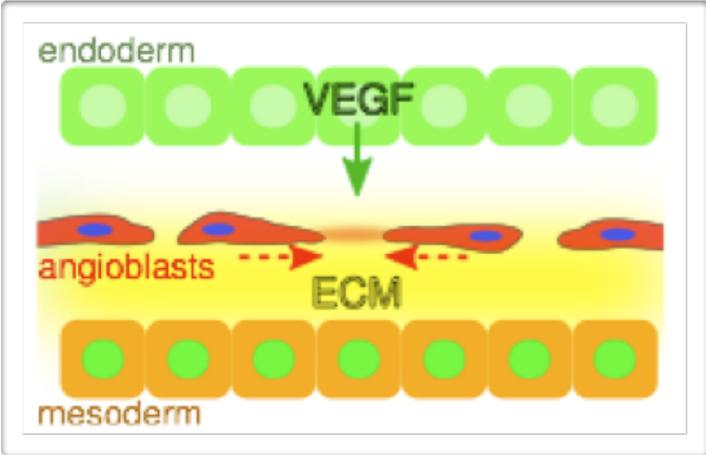
Modelos matemáticos: ¿Señalización paracrina o autocrina?

Problema



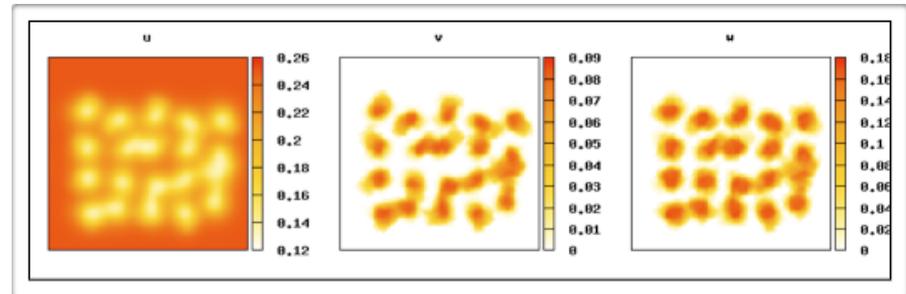
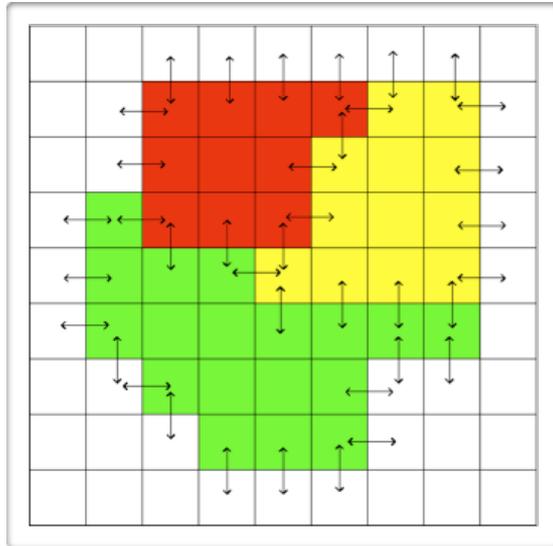
Homogeneous signal => heterogeneous pattern?

Posible solución



Extracellular matrix can store and protect signaling cues

Modelos matemáticos: Señales retenidas en la matriz extracelular



paracrine secretion

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D\Delta u + \gamma_1 - \alpha uv - \delta u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \gamma_2 \delta_{\sigma_{x,0}} - \alpha uv \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \alpha uv \end{aligned}$$

matrix binding

$$H = \sum_{\{x, x'\}_n} J_{\tau(\sigma_x)\tau(\sigma_{x'})}(1 - \delta_{\sigma_x, \sigma_{x'}}) + \lambda \sum_{\sigma > 0} (a_\sigma - A_\sigma)^2$$

$$\Delta H_{chemotaxis} = \Delta H - \mu_b(w(x_{target}) - w(x_{source})) - \mu_s(u(x_{target}) - u(x_{source}))$$

$\mu_b > \mu_s$

bound VEGF provides stronger signalling cues than soluble VEGF !!!

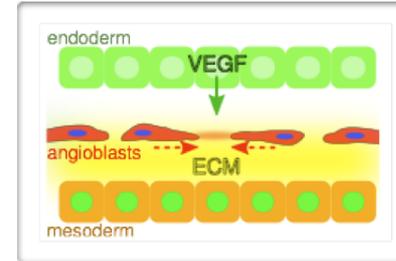
Conclusiones y Propuestas

Formación de la red guiada por una señal homogénea mediante anclaje de señales a la matriz ECM.

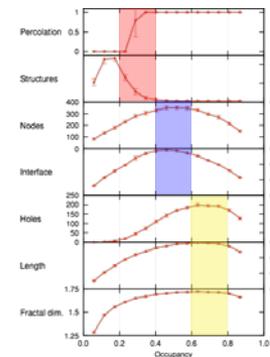
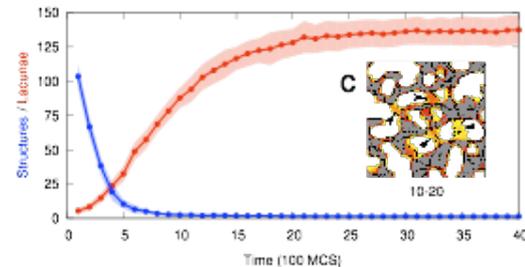
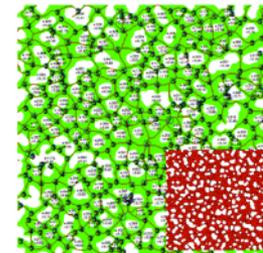
Reproduce patrón reticular mostrado por análisis morfométrico

Dos escalas temporales en la dinámica percolación rápida, remodelación tisular lenta

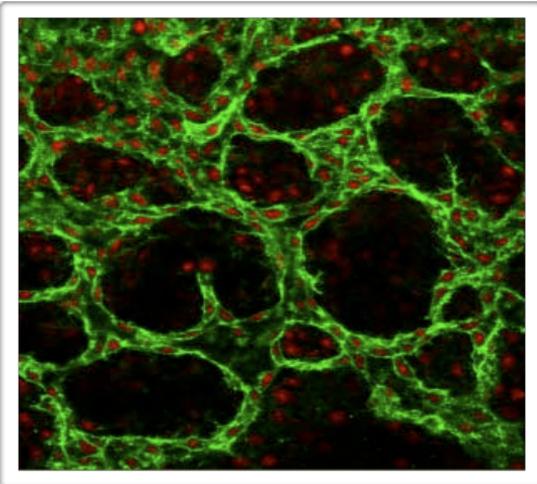
Al variar la densidad aparecen tres umbrales percolación, máximo en interfase, máximo en longitud.



Simulation



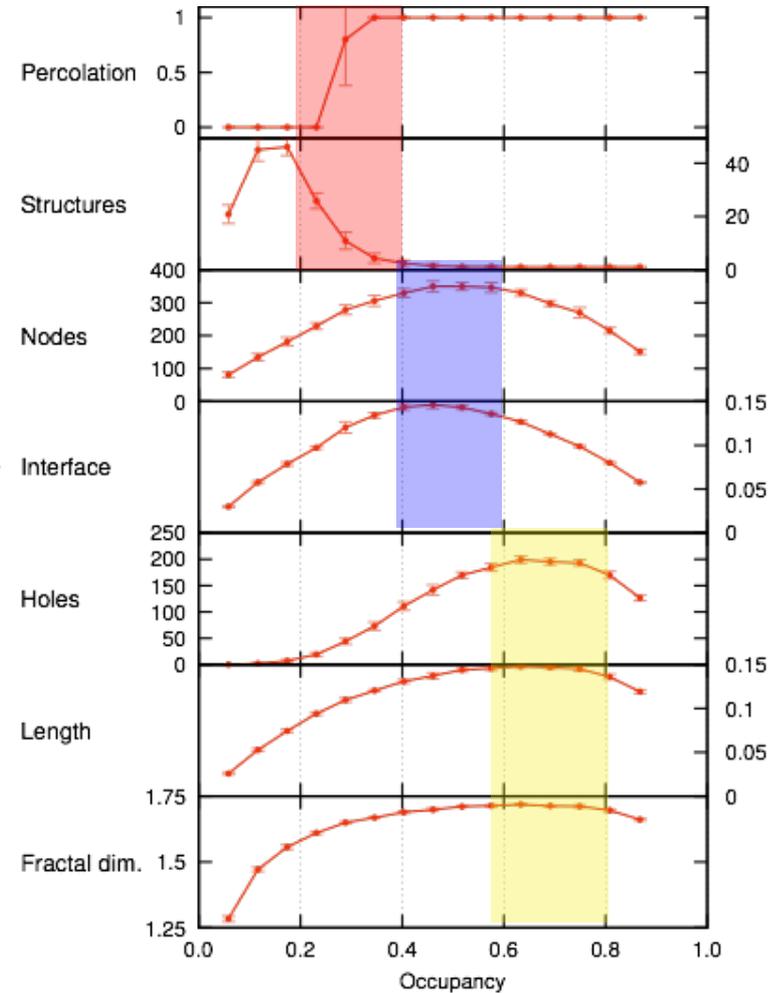
Propiedades emergentes de la red en función de la densidad celular.



Baja densidad:
Percolación

Densidad media :
Nodos + Interfases

Densidad alta:
Lagunas + Longitud



Tres umbrales en la densidad.

SEGUNDO EJEMPLO: COAGULACION SANGUÍNEA

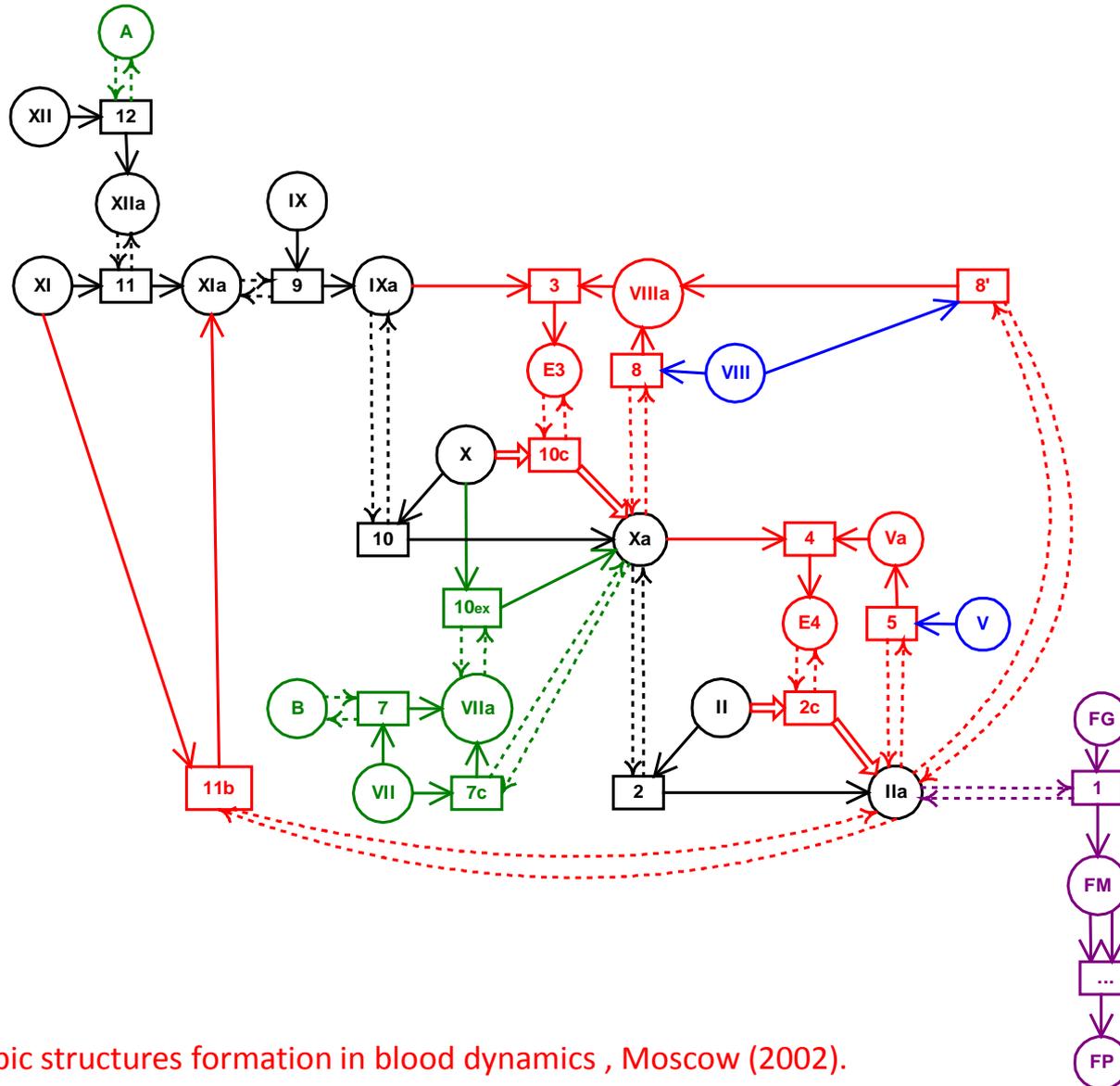
El proceso de coagulación sanguínea es un robusto mecanismo de seguridad del sistema vascular humano, cuyo grado de complejidad es muy alto: si se alinearan todos los vasos de un adulto, darían dos veces la vuelta a la Tierra.

Detiene hemorragias producidas por pequeñas heridas y contribuye a mantener operativos los vasos sanguíneos, ayudando a su reparación .

La falta de coagulación es causa de hemofilia, una enfermedad hereditaria.

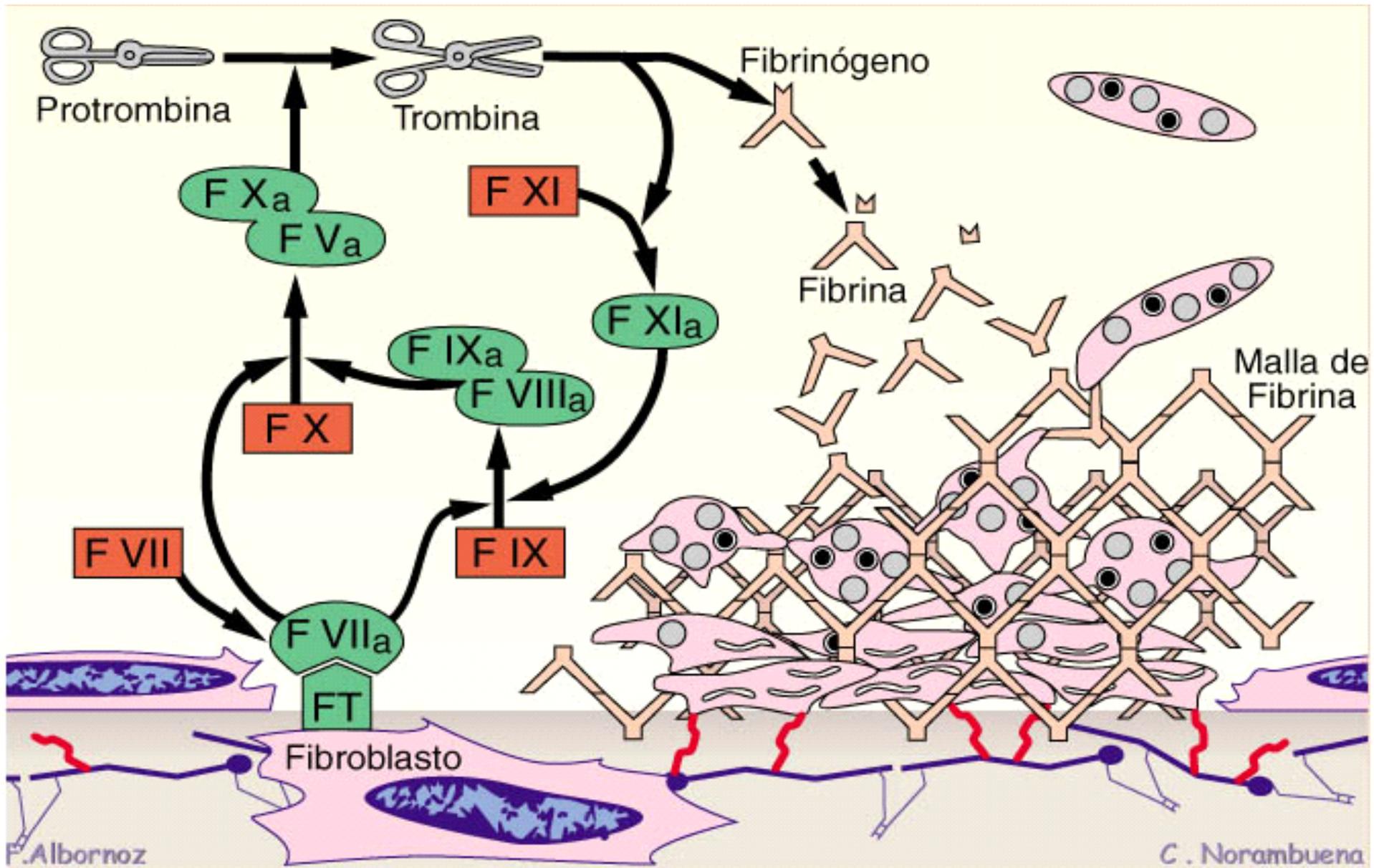
Una actividad coaguladora excesiva da lugar a trastornos como la Coagulación Intravascular Diseminada (DIC), un proceso grave que es inducido por varios tipos de tumores.

LA CASCADA DE COAGULACIÓN.

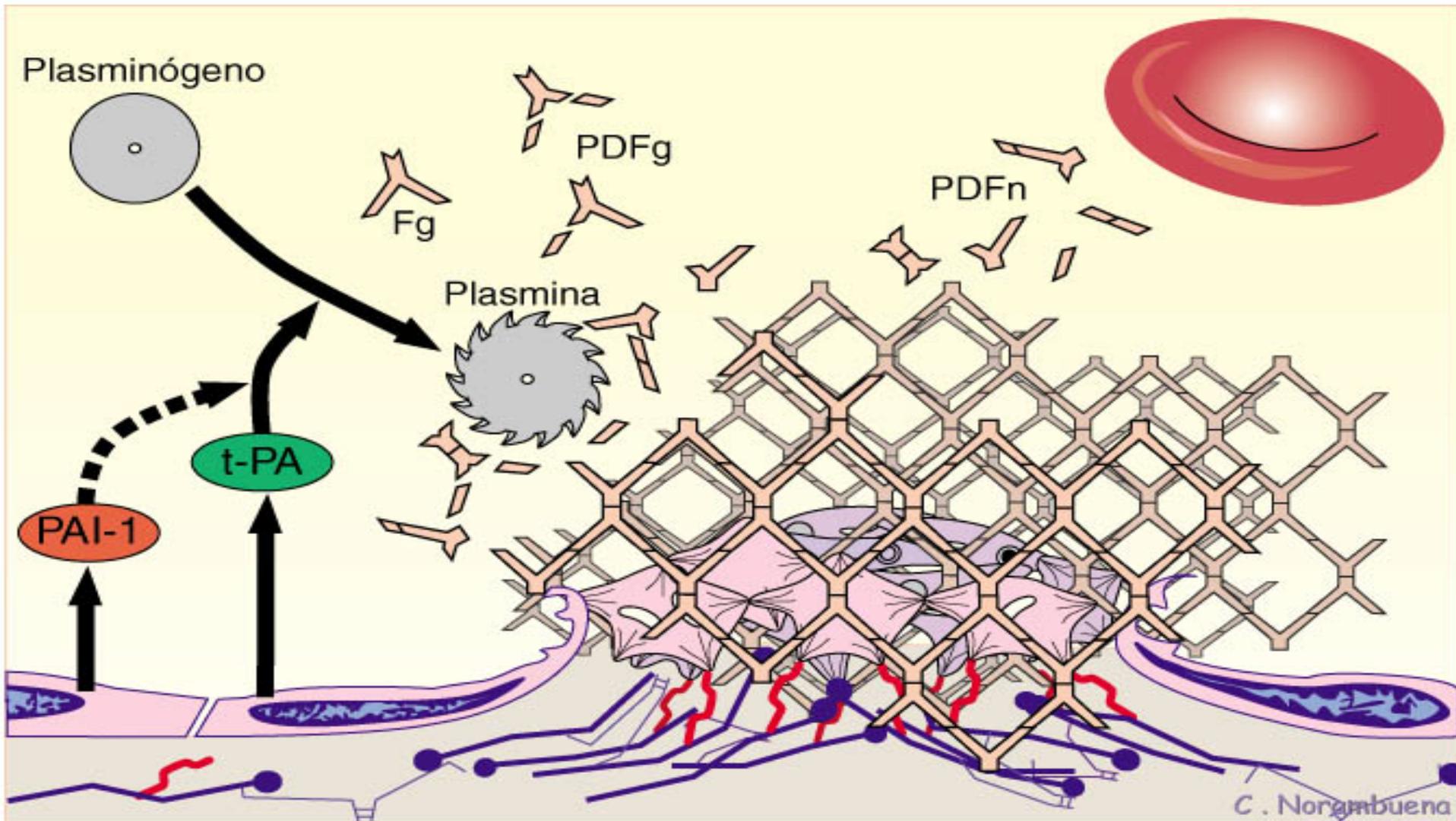


Guria G.T., Macroscopic structures formation in blood dynamics , Moscow (2002).

FORMACIÓN DE LA RED DE FIBRINA



FIBRINOLISIS: DESTRUCCIÓN DE LA RED DE FIBRINA



Cascada de coagulación: Tipos de reacciones

Coagulantes: Conducen a la formación de coágulos/trombos sanguíneos.

Anticoagulantes: Detienen la coagulación, evitando su extensión incontrolada.

Las reacciones tienen lugar a partir de precursores inactivos (presentes en la sangre) que son activados externamente. Los correspondientes procesos de autocatálisis figuran entre los más eficientes que se conciben en ingeniería Química

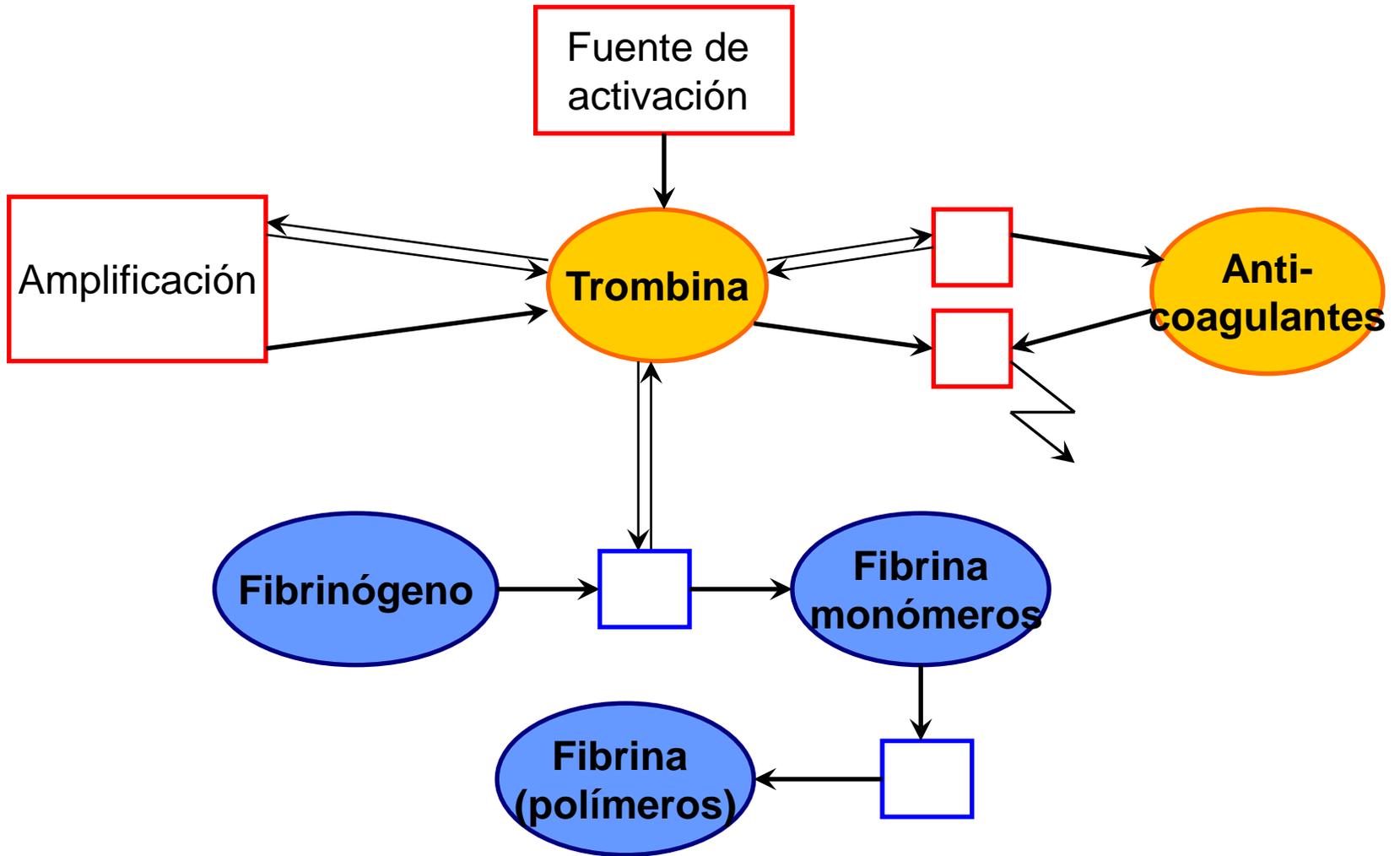
Modelización Matemática :

- Sistemas de activación–inhibición.
- Ecuaciones de polimerización (incluyendo coagulación y fragmentación).

MODULARIDAD



Esquema modular de la cascada de coagulación sanguínea



Una aproximación fenomenológica:

El sistema de reacciones que da lugar a la producción de trombina y a su regulación se representa por medio de un sistema (de tipo activador-inhibidor) para la trombina y un inhibidor genérico suyo:

$$\dot{\theta} = \frac{\alpha\theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1\theta - \gamma\theta\varphi + \kappa$$

$$\dot{\varphi} = \beta\theta \left(1 - \frac{\varphi}{c}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2\varphi$$

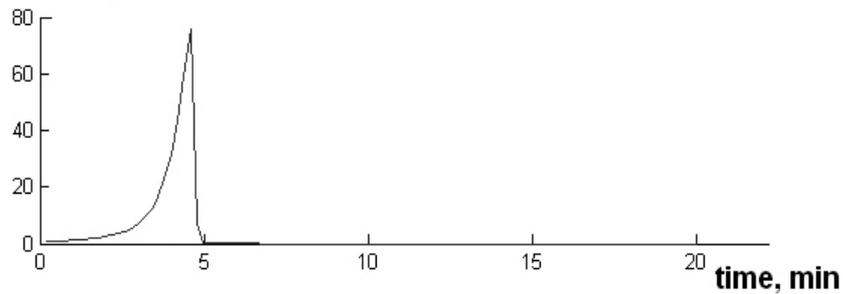
(Ataullakhanov-Guria, 98)

La trombina y su inhibidor

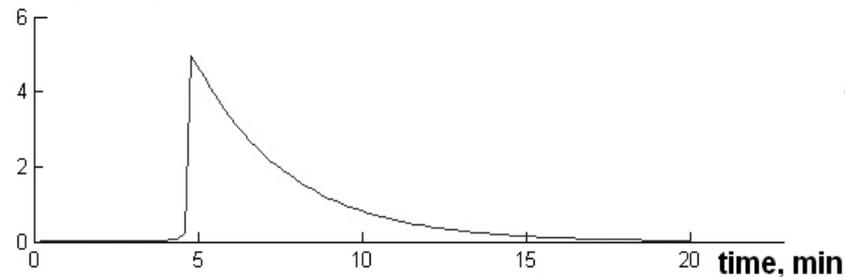
$$\dot{\theta} = \frac{\alpha\theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1\theta - \gamma\theta\varphi + \kappa$$

$$\dot{\varphi} = \beta\theta \left(1 - \frac{\varphi}{c}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2\varphi$$

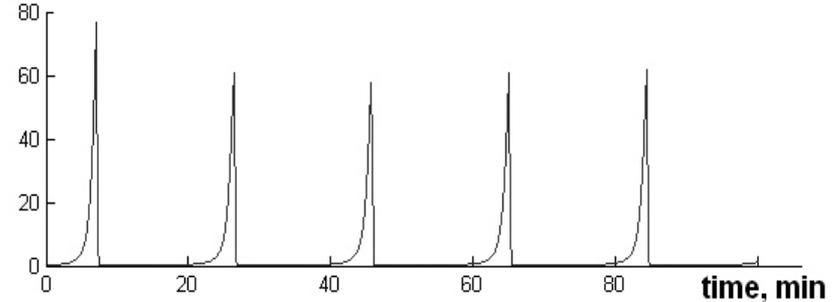
Activator, nM



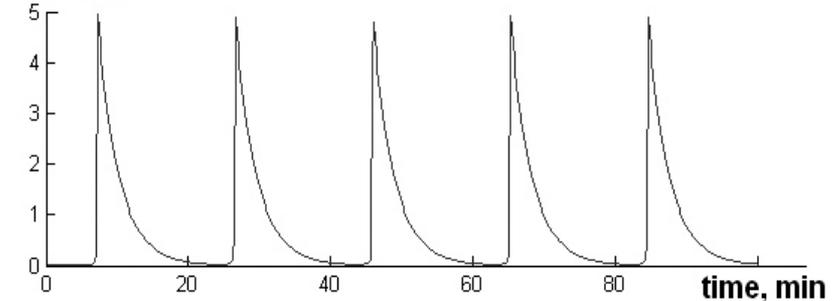
Inhibitor, nM



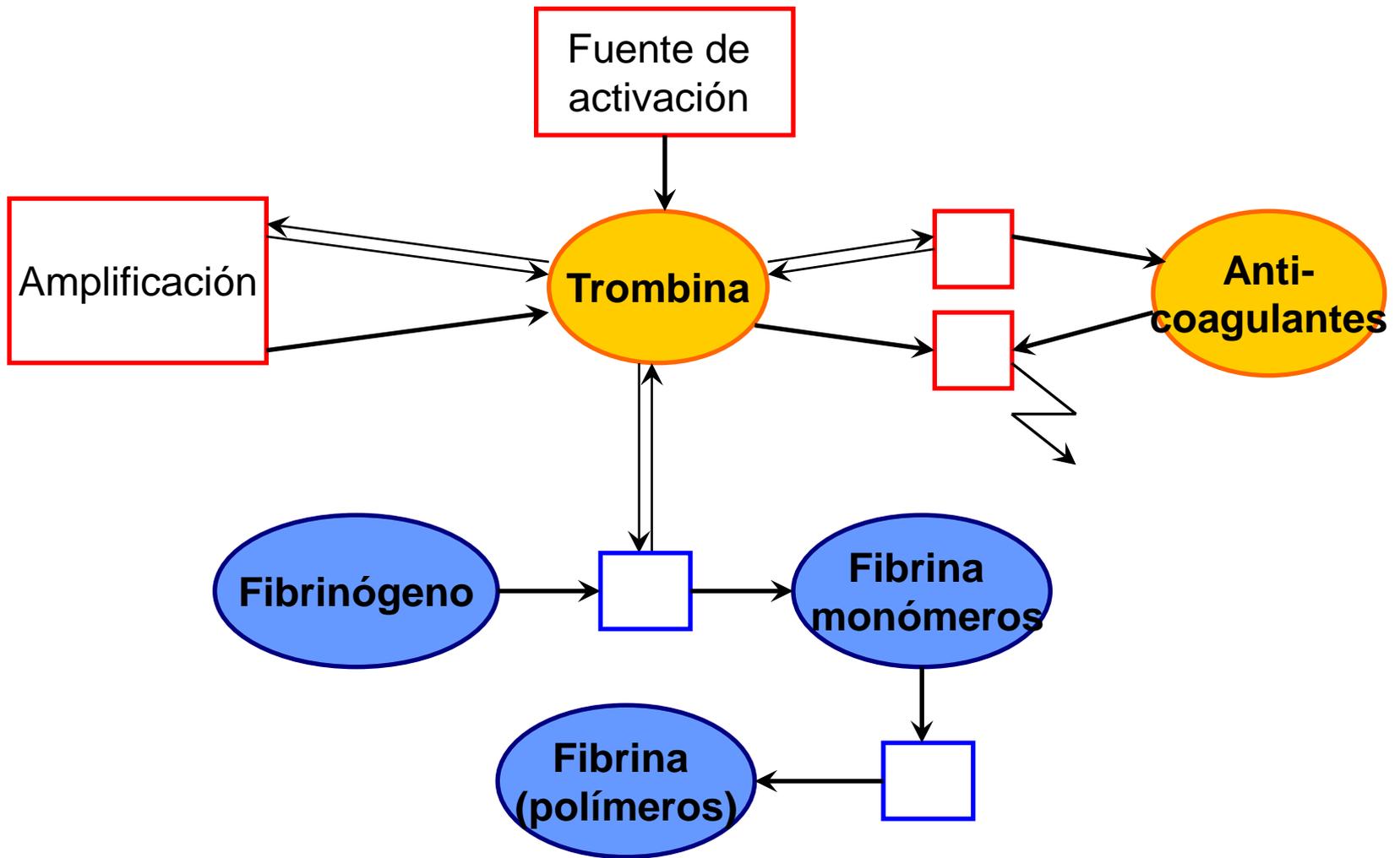
Activator, nM



Inhibitor, nM



Esquema modular de la cascada de coagulación sanguínea



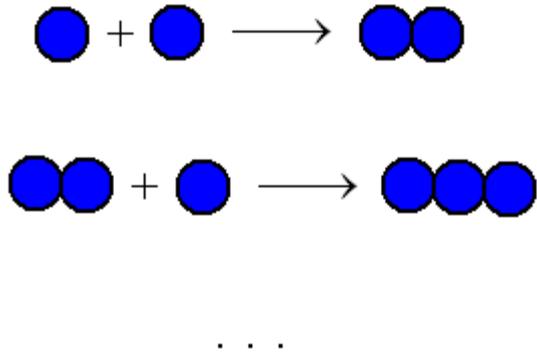
Un modelo para la producción de fibrina:

Ecuaciones de polimerización de Flory y Stockmayer (hacia 1940)

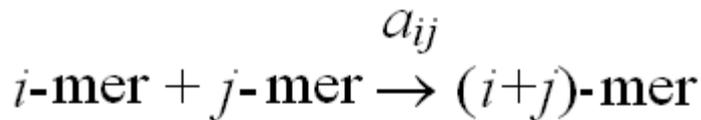
Basadas en un modelo debido a Smoluchowski (hacia 1910) y revisado por Chandrasekhar (1940)

Inspiradas en Demócrito , hacia el siglo V AC :

... Todo lo que existe en el universo es fruto del azar y la necesidad..



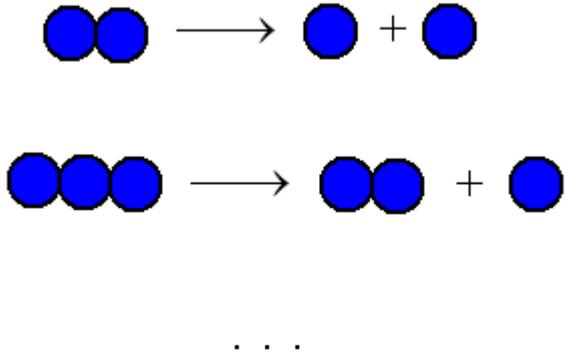
$$\dot{c}_k = \frac{1}{2} \sum_{i+j=k} a_{ij} c_i c_j - \sum_{i=1}^{\infty} a_{ik} c_i c_k$$



$$a_{ij} = 4 k_p (i + 1) (j + 1)$$

La funcionalidad de la fibrina es 4

Fragmentación



$$\dot{c}_k = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{k-1} b_{i,k-i} c_k + \sum_{i=1}^{\infty} b_{ki} c_{k+i}$$

$$k\text{-mer} \xrightarrow{b_{ij}} i\text{-mer} + j\text{-mer}$$

$$b_{ij} = \text{const} = 2k_b$$

Ecuaciones de polimerización y fragmentación de la red de fibrina

$$\dot{F}_1 = k_g F_g \theta \left[-F_1 \sum_{i=1}^{\infty} a_{1i} F_i + \sum_{i=1}^{\infty} b_{1i} F_{i+1} \right] - k_r F_1$$

$$\begin{aligned} \dot{F}_k = & \left[\frac{1}{2} \sum_{m=1}^{k-1} a_{m(k-m)} F_m F_{k-m} - F_k \sum_{i=1}^{\infty} a_{ki} F_i + \right. \\ & \left. + \sum_{i=1}^{\infty} b_{ki} F_{k+i} - \frac{1}{2} \sum_{i+j=k} b_{ij} F_k \right] - k_r F_k, \end{aligned}$$

$$k=2, 3, \dots$$

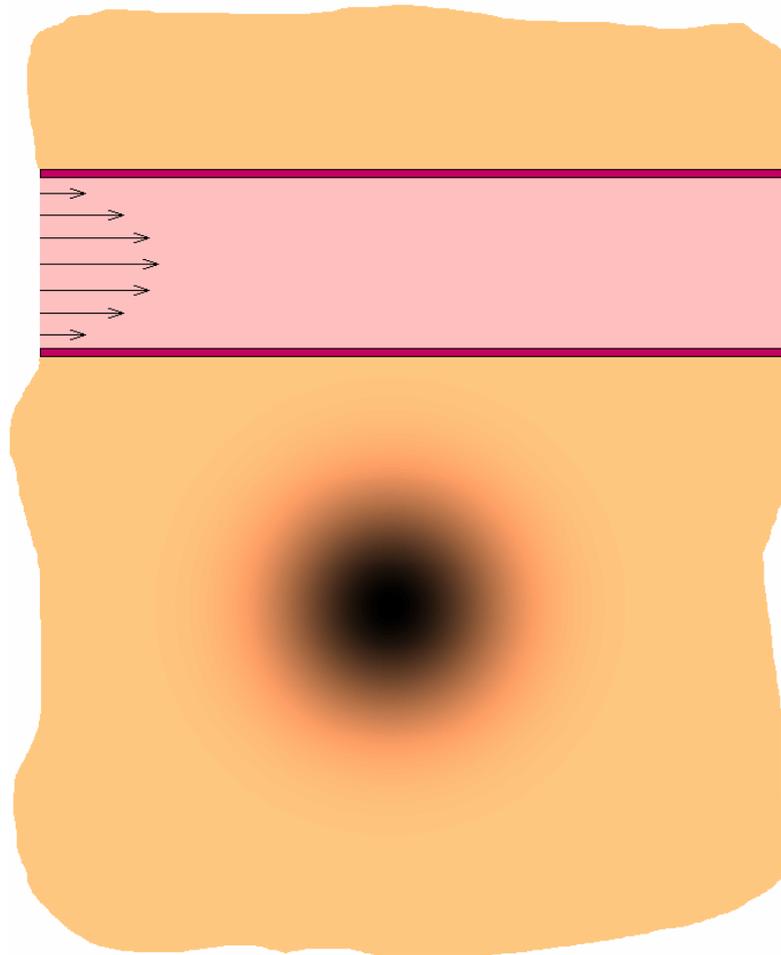
Los estados tempranos de la formación de trombos corresponden a una transición de fase (aparición de un gel).

ULTRASOUND IMAGE ANALYSIS



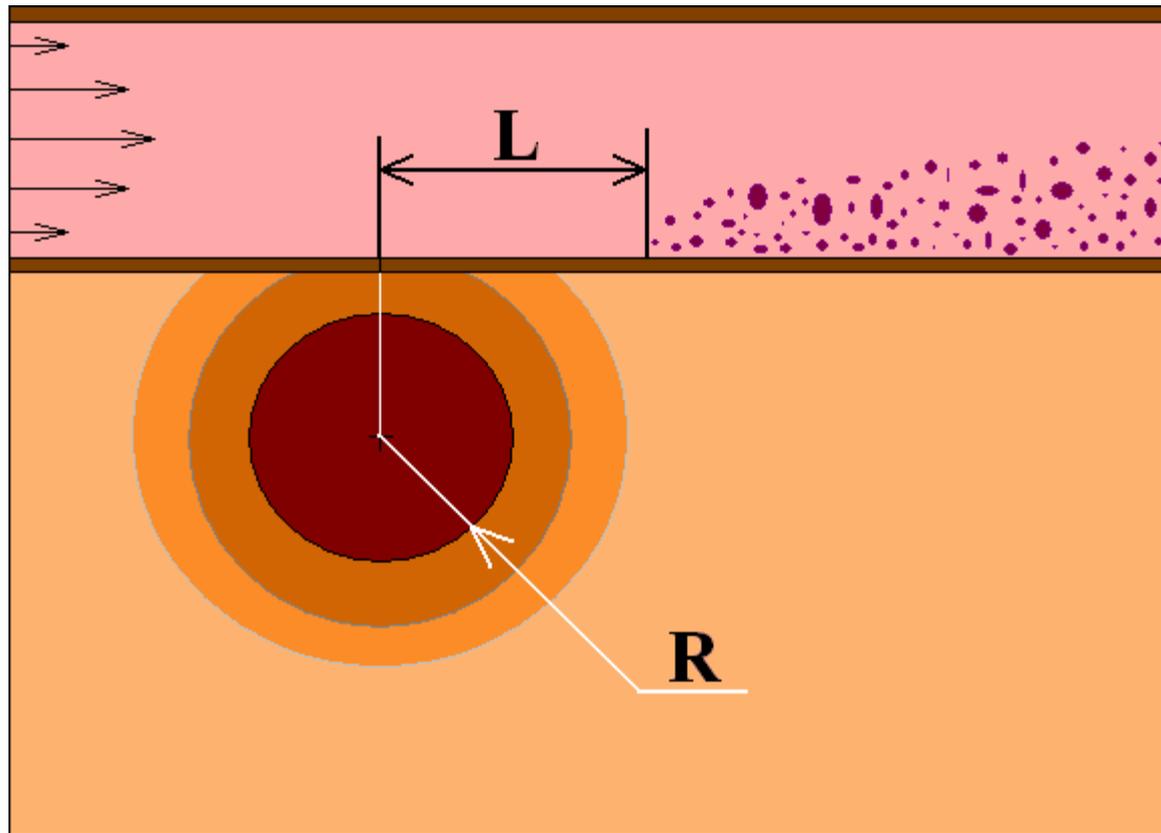
Ultrasound diagnostics of an iliac vein of a patient
in National Center for Hematology, Moscow.

Una coagulación patológica puede ser desencadenada por una fuente patógena (tumor) en un tejido próximo.

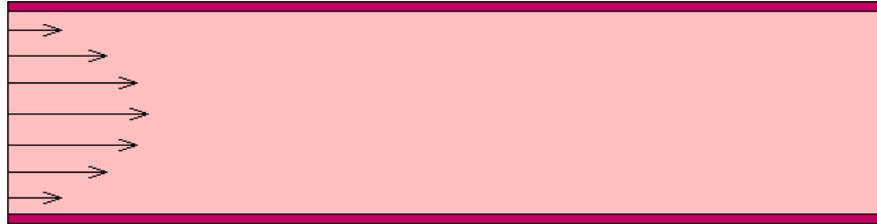


Un problema modelo:

relacionar la localización de una fuente patológica y la nube de microtrombos inducida .



Coagulación inducida externamente en un vaso: un problema con dependencia espacial.



$$\dot{u} = -k_d u + D_u \Delta u - \nabla(vu)$$

$$\dot{\theta} = k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_\theta \Delta \theta - \nabla(v\theta)$$

$$\dot{\varphi} = \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{c}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2 \varphi + D_\varphi \Delta \varphi - \nabla(v\varphi)$$

$$\dot{F}_1 = k_g F_g \theta - k_p F_1 \sum_{i=1}^{\infty} a_{1i} F_i + k_b \sum_{i=1}^{\infty} b_{1i} F_{i+1} - k_r F_1 + D_1 \Delta F_1 - \nabla(vF_1)$$

$$\dot{F}_k = \frac{k_p}{2} \sum_{m=1}^{k-1} a_{m(k-m)} F_m F_{k-m} - k_p F_k \sum_{i=1}^{\infty} a_{ki} F_i + k_b \sum_{i=1}^{\infty} b_{ki} F_{k+i} - \frac{k_b}{2} \sum_{i+j=k} b_{ij} F_k - k_r F_k + D_k \Delta F_k - \nabla(vF_k)$$

OBSERVACIONES FINALES

- Las Matemáticas proporcionan instrumentos para detectar y cuantificar relaciones causa-efecto, y permiten formular preguntas relevantes. Por ello los métodos matemáticos constituyen una parte importante del arsenal de un equipo interdisciplinar que estudie problemas biológicos.
- Un modo de proceder que se ha revelado útil consiste en plantear modelos simples (módulos) , interconectados entre si mediante lazos de retroalimentación, hasta reflejar estructuras complejas. La complejidad de una estructura da lugar a propiedades emergentes, que no son una simple perturbación de las que se observan en sus componentes simples.
- Al hablar de complejidad biológica , la existencia de funciones o propósitos establece una diferencia sustancial con la naturaleza inorgánica.

AGRADECIMIENTOS

- Esta presentación describe trabajo realizado en colaboración con :
- Alvaro Köhn (UCM)
- Andreas Deutsch, Walter de Back, Jörn Starruss (Centro de Computación Avanzada , Universidad de Dresde, Alemania).
- Jose Maria Pérez-Pomares, Andrea Mattiotti (Laboratorio de Desarrollo Cardiovascular, Universidad de Málaga).
- Georgy Th. Guria, Ksenia Zlobina (Centro Nacional de Hematología, Moscú, Rusia).