

ORIGEN FRACTAL DE LA ECUACIÓN DE GOMPERTZ

FRACTAL ORIGIN OF THE GOMPERTZ EQUATION

E. IZQUIERDO-KULICH[†], O. REGALADO Y J. M. NIETO-VILLAR

Departamento de Química-Física, Cátedra Química M.V. Lomonosov, Facultad de Química y Grupo de Sistemas Complejos H. Poincaré, Facultad de Física, Universidad de La Habana, La Habana 10400 Cuba. elenaik@fq.uh.cu[†]
[†] autor para la correspondencia.

(Recibido 30/1/2013; Aceptado 30/4/2013)

PACS: Cell theory and modeling of, 87.17.Aa; Cancer, 87.19.xj; Fractals nonlinear dynamics, 05.45.Df; Stochastic models in biological physics, 87.10.Mn.

La ecuación de Gompertz ha sido paradigmática para describir el crecimiento tumoral y el empleo de terapias [1,2]. Las constantes de dicha ecuación son ajustadas empíricamente de acuerdo al tipo de tumor que se describe, pero aún sigue siendo una incógnita el sentido físico de las mismas. Trabajos recientes han postulado la existencia de un carácter dual, fractal y estocástico, de la ecuación de Gompertz [3,4].

El objetivo de esta comunicación es mostrar que las constantes de la ecuación de Gompertz están relacionadas con la morfología de los tumores, específicamente con el carácter fractal de los mismos.

Para obtener el modelo se establecen las siguientes consideraciones *a priori*: (1) el patrón celular del tumor se visualiza en 2D (Fig. 1), con una morfología aproximadamente circular y un contorno rugoso, donde el interior de este patrón se describe a través de la dimensión fractal D_f , y las irregularidades del contorno mediante la dimensión fractal d_f , donde D_f y d_f son invariantes en el tiempo y $D_f > d_f$; (2) el número total de células n del tumor se incrementa con el tiempo a medida que, simultáneamente, se incrementa su tamaño. Sin embargo, en el interior del tumor y lejos de la interfase con el hospedero, debido a la competencia por el espacio, el número promedio de células permanece constante, de tal forma que el incremento en el número total de células se debe a la proliferación de las células que se encuentran en el contorno; (3) la velocidad v_m asociada al incremento en n se supone proporcional al número de células m en la interface, $v_m = u_1 m$, donde u_1 es la constante de velocidad de mitosis, y (4) la velocidad v_a de disminución de n debido a la apoptosis se supone $v_a = u_2 n$, donde u_2 es la constante de velocidad de apoptosis. A partir de estas consideraciones, el comportamiento de n en el tiempo se describe a través de la ecuación diferencial *ad hoc*:

$$\frac{dn}{dt} = u_1 m - u_2 n$$

$$n(0) = n_0$$
(1)

El número m de células en la interface es proporcional a la longitud total del contorno, el cual tiene un carácter fractal, de tal manera que $m = k_1 r^{d_f}$, mientras que el número de células n depende de la dimensión fractal del patrón celular a través de la relación $n = k_2 r^{D_f}$, donde k_1 y k_2 son constantes morfológicas relacionadas con la magnificación de la imagen; r es el radio promedio del tumor. Por lo tanto, es posible escribir la formula (1) de la forma:

$$\frac{dn}{dt} = U_1 n^\theta - u_2 n$$

$$n(0) = n_0$$
(2)

donde $U_1 = u_1 k_1 / k_2^\theta$ y $\theta = d_f / D_f$. La ecuación diferencial (2) describe el comportamiento temporal de n en función del parámetro morfológico θ y las constantes de velocidad de mitosis u_1 y de apoptosis u_2 en la interface del tumor.

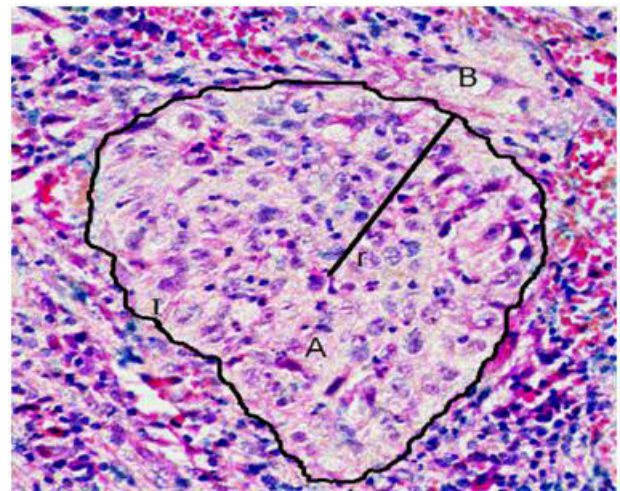


Figura 1. Imagen histopatológica del tumor: A patrón celular, B contorno rugoso, r radio promedio.

En un trabajo anterior [5] hemos demostrado que el carácter fractal del contorno puede ser explicado como una manifestación de las fluctuaciones internas, resultado del

carácter estocástico de los procesos de mitosis y apoptosis que ocurren a nivel de las células individuales, de tal forma que al aplicar el formalismo estocástico basado en la ecuación maestra, se obtuvo que existe una relación entre d_f y el cociente dinámico $k_c = u_1/u_2$, tal que:

$$d_f = 1.5 \frac{k_c - 1}{1.5k_c - 1}. \quad (3)$$

La ecuación diferencial (2) puede ser reescrita de la forma:

$$\frac{d \ln n}{dt} = u_2 \left[\left(\frac{n_{ss}}{n} \right)^{1-\theta} - 1 \right], \quad (4)$$

donde n_{ss} es el valor en el estado estacionario, tal que, $n_{ss} = (u_2 / U_1)^{1/\theta-1}$. Si se toma en cuenta la propiedad de los logaritmos:

$$\ln x = \lim_{s \rightarrow \infty} s \left(x^{\frac{1}{s}} - 1 \right) \approx s \left(x^{\frac{1}{s}} - 1 \right). \quad (5)$$

Si tenemos en cuenta que $1/s = 1 - \theta$, cuando $s \rightarrow \infty$, entonces $\theta \rightarrow 1$, lo que implica que la ecuación (5) es válida cuando θ esta próximo a la unidad, lo cual resulta razonable, ya que experimentalmente se sabe que $d_f < D_f$ por lo cual, la ecuación (4) se puede escribir como:

$$\frac{d \ln n}{dt} = u_2 (\theta - 1) \ln \left(\frac{n}{n_{ss}} \right). \quad (6)$$

$$\ln(n)_{t=0} = 0 \quad n(0) = 1$$

La ecuación (6) tiene como ventaja que permite obtener a partir de esta una solución analítica aproximada de la ecuación (4), donde los errores disminuyen en la medida que $n \rightarrow n_{ss}$ y $\theta \rightarrow 1$.

La solución exacta de la ecuación (6), considerando que para tiempo igual a cero el número de células totales es igual a 1 es:

$$n = \exp \left(\frac{b}{a} (1 - \exp(-at)) \right), \quad (7)$$

donde a y b son las constantes de la ecuación de Gompertz. De (7) se observa como las constantes empíricas a y b están relacionadas con la morfología del tumor, D_f y d_f , respectivamente, tal que:

$$a = u_2 (1 - \theta) = u_2 \left(1 - \frac{d_f}{D_f} \right), \quad (8)$$

$$b = u_2 \ln \left(\frac{U_1}{u_2} \right) = u_2 \ln \left(\frac{3 d_f - 1}{d_f - 1} \right);$$

A partir de las ecuaciones (8), (7), (3) y (2), y teniendo en cuenta valores empíricos de las constantes a y b reportadas en

la literatura [3] para diferentes tipos de tumores, fue posible estimar D_f , d_f , u_2 y U_1 , según se muestra en la tabla I.

Tabla I
Dimensión fractal d_f del contorno, dimensión fractal D_f del patrón celular, y constantes dinámicas calculadas a partir de los parámetros de Gompertz reportados para diferentes tumores

Tumor	$a [d^{-1}]^{(c)}$	$b [d^{-1}]^{(c)}$	d_f	D_f	$U_1 [d^{-1}]$	$a [d^{-1}]$
ratones						
MC1M	0,352	2,85	1,26	1,30	13,02	10,08
Ehrlich	0,216	1,872	1,26	1,30	8,4	6,47
Krebs	0,41	5,25	1,25	1,27	22,07	16,64
E14-low	0,455	4,957	1,25	1,28	21,28	16,16
E14-high	0,551	4,12	1,26	1,30	18,11	13,95
DBA	0,572	6,633	1,24	1,28	27,43	20,57
E0771	0,063	0,666	1,25	1,28	2,84	2,15
osteosar	0,023	0,147	1,37	1,39	1,43	1,28
6c3HEDL	0,277	1,495	1,26	1,31	6,73	5,19
6c3HEDH	0,29	0,959	1,26	1,37	4,35	3,36
ratas						
R3a7	0,124	1,28	1,26	1,29	5,77	4,45
W12a7	0,02	0,342	1,25	1,27	1,44	1,08
W10a6	0,039	0,362	1,25	1,28	1,61	1,23
R4C4	0,078	0,54	1,27	1,31	2,58	2,02
a7R3	0,063	0,737	1,27	1,29	3,52	2,76
Flex.-job.	0,048	0,394	1,26	1,30	1,78	1,38
W26b1	0,022	0,22	1,34	1,36	1,67	1,45
(c) Referencia [3]						

El formalismo desarrollado permite conociendo las constantes de la ecuación de Gompertz estimar los parámetros morfológicos de un tumor, D_f y d_f , o conociendo estos últimos estimar estas constantes. Se recomienda que en trabajos futuros se comparen los resultados morfológicos predichos por el formalismo desarrollado con los experimentales, que para los casos tratados en este trabajo no se encontraban reportados.

Estos resultados constituyen un punto de partida de cara a perfeccionar las terapias, así como el diagnóstico.

Agradecemos a la Dra. Margarita Amigó de Quesada y el MSc. Oscar Casanella Sinclair del INOR. El trabajo fue parcialmente financiado por el MICS y Geo Estratos S.A. de México. A los árbitros anónimos por su esfuerzo, dedicación y las recomendaciones emitidas.

[1] A. K. Laird, Br. J. of Cancer **18**, 490 (1964).
 [2] L. Norton, Oncologist **10**, 370 (2005).
 [3] P. Waliszewski y J. Konarski, Chaos, Solitons and Fractals **16**, 665 (2003).
 [4] E. Izquierdo-Kulich y J. M. Nieto-Villar, Mathematical Biosciences and Engineering **5**, 299 (2008).
 [5] E. Izquierdo-Kulich, M. Amigó de Quesada, C. M. Pérez-Amor, M. López Texeira y J. M. Nieto-Villar, Mathematical Biosciences and Engineering **6**, 547 (2009).