

Mathematical modeling of tumor-immune system dynamics subject to dendritic cells immunotherapy: a brief review ^{*}

Lázaro Trejo ^{*} Belem Saldivar ^{**} Sabine Mondié ^{**}
Itzel Contreras Carmona ^{*}

^{*} Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de México,
Instituto Literario No. 100 Ote., 50130 Toluca, Mexico

^{**} Departamento de Control Automático, CINVESTAV-IPN, Av.
Instituto Politécnico Nacional 2508, Mexico City 07360, Mexico
(e-mail: belem.saldivar@cinvestav.mx)

Abstract: Currently, there is a promising therapy to treat cancer that uses dendritic cell infusions. Dendritic cells play a crucial role in the initiation, programming, and regulation of the specific immune response, for this reason they are considered the best antigen-presenting cells. The objective of using them in immunotherapy is to induce a specific immune response of T cells towards cancer cells. This article provides a brief review of three mathematical models of the tumor-immune system interaction subject to dendritic cell immunotherapy. It is important to point out that analyzing mathematical models is a crucial stage in the design of control laws for establishing optimal administration protocols for dendritic cell immunotherapy.

Keywords: mathematical modeling, dendritic cells, immunotherapy, T cells, cancer cells.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema inmune de los organismos posee diversos mecanismos de defensa contra agentes infecciosos. Uno de ellos es la inmunidad innata, que constituye la primera línea de defensa contra agentes infecciosos. La inmunidad innata está conformada por células y mecanismos de defensa bioquímicos existentes antes de adquirir una infección, teniendo como objetivo responder rápidamente a los agentes externos.

Una reacción más tardía ante agentes externos se lleva a cabo por la inmunidad adaptativa, la cual es estimulada por la repetida exposición a los agentes infecciosos, incrementando su respuesta y especificidad. La respuesta adaptativa comienza cuando el sistema inmune identifica los agentes infecciosos externos, al ser expuestos ante las células del sistema inmune llamadas linfocitos. Este proceso se lleva a cabo mediante las células presentadoras de antígeno, las cuales son capaces de reconocer e ingerir moléculas específicas del agente infeccioso (antígenos) Monserrat S. and Gómez L. [2017].

Los linfocitos pueden reconocer y responder a la presencia de antígenos externos, activándose y mediando una respuesta celular. Los principales tipos de células que intervienen en estos procesos se describen brevemente a continuación.

Los glóbulos blancos de la sangre (leucocitos) son los que participan en primer lugar en la respuesta inmunológica. Algunos glóbulos blancos como los fagocitos, digieren partículas y organismos microscópicos en un proceso conocido como fagocitosis. Algunos de estos fagocitos son los monocitos que circulan por la sangre y los macrófagos que se encuentran en tejidos de todo el cuerpo. Estos glóbulos blancos proveen un grado de protección inmunitaria no específica. Sin embargo, los glóbulos blancos que actúan contra objetivos específicos se conocen como linfocitos y se clasifican como linfocitos B y linfocitos T.

Los linfocitos B segregan anticuerpos, que son proteínas en forma de Y, producidas por el sistema inmunológico para identificar y neutralizar los antígenos. Los anticuerpos se adhieren a los antígenos y los marcan para que los destruya otro componente del sistema inmunológico, véase Abbas A. et al. [2011].

Las linfocitos T atacan a las células infectadas y avisan a otras células del sistema inmunológico que deben defender al organismo. Reconocen a los antígenos después de que han sido procesados y presentados en combinación con un receptor propio, mediante una molécula del llamado complejo mayor de histocompatibilidad. Los linfocitos T, también conocidos como células T, son responsables de coordinar la respuesta inmune celular. También se ocupan de realizar la cooperación para desarrollar todas las formas de respuesta inmune, como la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

^{*} Proyecto apoyado por el CONACYT en el año 2023
CF-2023-I-722.

Las células T citotóxicas (linfocitos T-CD8) segregan proteínas que atacan directamente a las células infectadas o cancerosas. Estas células liberan citotoxinas que forman poros en la membrana plasmática de la célula receptora, permitiendo que iones, agua y toxinas entren en ella. Esto provoca la ruptura de la célula o bien que experimente apoptosis (muerte celular programada).

Las células T colaboradoras (linfocitos T-CD4) regulan la respuesta inmunológica al segregar citocinas (proteínas cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario) y enviar una señal de alerta a otros defensores del sistema inmunológico, como las células B.

Las citocinas también llamadas citoquinas son las proteínas responsables de la comunicación intercelular. Hay dos tipos principales de citocinas que se usan para tratar organismos con cáncer: las interleucinas y los interferones. Algunas inmunoterapias emplean interleucina-2 (IL-2) como factor de activación para linfocitos T por medio leucocitos tomados de sangre periférica, que posteriormente son suministradas en el sitio del tumor. Sin embargo, actualmente la inmunoterapia con células dendríticas tiene mayor popularidad debido a que favorece una activación más eficiente de Linfocitos T, véase Castiglione and Piccoli [2007].

La inmunoterapia con células presentadoras de antígeno, llamadas células dendríticas, consta de las dos etapas descritas a continuación.

- (1) Cultivar células dendríticas con antígenos específicos tumorales, lo cual permite inducir la respuesta inmune de las células T y activar los linfocitos T citotóxicos para facilitar la eliminación del tumor.
- (2) Suministrar (en forma de vacuna) células dendríticas activadas para inducir la respuesta inmune de las células T y aumentar la activación de linfocitos T citotóxicos que favorecen la eliminación del tumor.

El desarrollo de modelos matemáticos que describen de manera eficiente las dinámicas involucradas en la interacción del sistema inmune con el crecimiento tumoral permite predecir el crecimiento o decrecimiento del número de células tumorales ante determinadas dosis de inmunoterapia, lo que permite evaluar la efectividad del tratamiento.

Este artículo presenta una revisión bibliográfica de tres modelos matemáticos encontrados en la literatura que describen la interacción inmune-tumoral contemplando la dinámica inducida por la inmunoterapia con células dendríticas. Es importante mencionar que existen pocos trabajos de investigación que abordan específicamente la dinámica correspondiente a las células dendríticas. La mayoría de los trabajos no considera la dinámica inducida por alguna inmunoterapia y, los que lo hacen, no incluyen sus particularidades, es decir, consideran inmunoterapia en general, sin especificar el tipo de células empleadas,

veáanse por ejemplo Song et al. [2020], Rihan F. et al. [2019] y Dai and Liu [2022].

2. MODELOS MATEMÁTICOS DE LA DINÁMICA INMUNE-TUMORAL

2.1 Modelo 1: Dinámicas principales de la interacción inmune-tumoral

En Castiglione and Piccoli [2007], se presenta un modelo matemático que describe la interacción del sistema inmunológico con el crecimiento tumoral considerando la dinámica de la inmunoterapia con células dendríticas. El modelo describe las principales dinámicas de la interacción inmune-tumoral: células T cooperadoras CD4 denotadas por H , células T citotóxicas CD8 representadas por C , células cancerosas o tumorales representadas por T , interleucina IL-2 representada por I y células dendríticas maduras cargadas con el antígeno asociado al tumor, denotadas por D . En la dinámica de las células dendríticas se incluye la entrada de control u que representa la administración del tratamiento específico de inmunoterapia. El modelo está dado por:

$$\frac{dT}{dt} = b_2T \left(1 - \frac{T}{f_2}\right) - d_2TC \quad (1)$$

$$\frac{dH}{dt} = a_0 - c_0H - b_0DH \left(1 - \frac{H}{f_0}\right) \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = a_1 - c_1C + b_1I(T + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) \quad (3)$$

$$\frac{dD}{dt} = -d_3DC + u \quad (4)$$

$$\frac{dI}{dt} = b_4DH - e_4IC - c_4I \quad (5)$$

donde a_0 y a_1 representan la tasa de natalidad de células T CD4 y de células T CD8, respectivamente, b_0 , b_1 , b_2 y b_4 representan el índice de proliferación de células T CD4, el índice de proliferación de células T CD8, la constante de saturación del tumor y la producción de interleucina-2 por células T CD4, respectivamente, c_0 , c_1 y c_4 representan la tasa de muerte de células T CD4, la tasa de muerte de células T CD8 y la tasa de degradación de interleucina-2, respectivamente, d_2 y d_3 representan la tasa de disminución del tumor por células T CD8 y la tasa de disminución de células dendríticas por células T CD8, respectivamente, e_4 representa la tasa de consumo de interleucina-2 por células T CD8 y, finalmente, f_0 , f_1 y f_2 representan la tasa de capacidad de carga de células T CD4, la capacidad de carga de células T CD8 y la capacidad de carga del tumor, respectivamente.

En la Ecuación (1), el término $b_2T(1 - \frac{T}{f_2})$ representa la ley de crecimiento de Verhulst de células tumorales y el término $-d_2TC$ representa las disminuciones de células tumorales efectuada por las células T CD8. En la Ecuación (2), a_0 representa la producción células T CD4 por la médula ósea y $-c_0H$ su reducción natural. El término

$-b_0DH(1 - \frac{H}{f_0})$ representa la expansión de células T CD4 a la presentación del antígeno asociado al tumor por parte de las células dendríticas. En la Ecuación (3), a_1 representa la producción de células T CD8 por la médula ósea y $-c_1C$ su degradación natural. El término $b_1I(T + D)C(1 - \frac{C}{f_1})$ representa la expansión de células T CD8 por interacción con células tumorales y dendríticas. En la Ecuación (4), el término $-d_3DC$ representa la disminución de células dendríticas por células T CD8 y u representa una entrada de control para la administración de inmunoterapia con células dendríticas. En la Ecuación (5), el término b_4DH representa la producción de Interleucina IL-2 por parte de las células T CD4 al reconocimiento de células dendríticas cargadas con el antígeno tumoral, el término $-e_4IC$ representa el consumo de interleucina IL-2 por células T CD8 y el término $-c_4I$ representa la degradación de Interleucina IL-2.

La Figura 1 muestra los resultados de la simulación del modelo definido en (1)-(5) para la evolución de las trayectorias de las células tumorales T y las células dendríticas D . Se emplean los valores numéricos de los parámetros definidos en Castiglione and Piccoli [2007]: $a_0 = 0.0001 \text{ ch}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $b_0 = 0.1 \text{ c}^{-1}\text{h}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $f_0 = 1 \text{ cmm}^{-3}$, $c_0 = 0.005\text{h}^{-1}$, $a_1 = 0.0001 \text{ ch}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $b_1 = 0.01 \text{ c}^{-1}\text{h}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $f_1 = 1 \text{ cmm}^{-3}$, $c_1 = 0.005 \text{ h}^{-1}$, $b_2 = 0.02 \text{ h}^{-1}$, $f_2 = 1 \text{ cmm}^{-3}$, $d_2 = 0.1 \text{ c}^{-1}\text{h}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $d_3 = 0.1 \text{ c}^{-1}\text{h}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $b_4 = 0.01 \text{ c}^{-1}\text{h}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $e_4 = 1 \times 10^{-7} \text{ c}^{-1}\text{h}^{-1}\text{mm}^{-3}$, $c_4 = 0.01 \text{ h}^{-1}\text{mm}^{-3}$ y $u = 0.5 \text{ cmm}^{-3}$, además de las condiciones iniciales $H(0) = 100 \text{ c}$, $C(0) = 1000 \text{ c}$, $T(0) = 100000 \text{ c}$, $D(0) = 0 \text{ c}$, $I(0) = 0$.

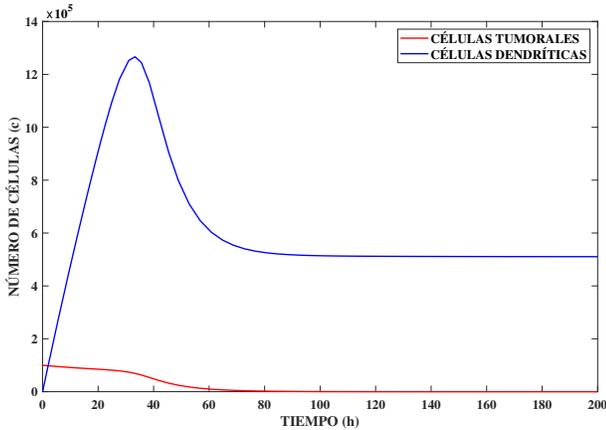


Fig. 1. Trayectorias del modelo definido en (1)-(5).

2.2 Modelo 2: Retardo en la dinámica de la interacción inmune-tumoral

En Castillo and Chimal J. [2015] se presenta un modelo más completo que involucra un retardo τ asociado con el tiempo que transcurre para que las células dendríticas efectúen la presentación del antígeno para la activación los linfocitos T citotóxicos. Este modelo toma

en cuenta las interacciones entre células tumorales T , células dendríticas D , linfocitos T citotóxicos activados C_a , linfocitos T citotóxicos inactivos C_i y la citocina llamada factor de crecimiento transformante F_β .

El sistema está definido por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dT}{dt} = rT \ln\left(\frac{K}{L}\right) - a_T C_a T \left(a_{T,\beta} + \frac{e_{T,\beta}(1 - a_{T,\beta})}{e_{T,\beta} + F_\beta} \right) \quad (6)$$

$$\frac{dC_a}{dt} = r_a e^{-\mu_{C_i}\tau} C_i(t - \tau) \left(\frac{D(t - \tau)}{D(t - \tau) + \theta_D} \right) - \mu_{C_a} C_a + r_e e^{-\mu_{C_a}\tau} D(t - \tau) \left(\frac{C_a(t - \tau)}{C_a(t - \tau) + \theta_a} \right) \quad (7)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = -r_a e^{-\mu_{C_i}\tau} \left(\frac{C_i(t - \tau)D(t - \tau)}{D(t - \tau) + \theta_D} \right) - \mu_{C_i} C_i \quad (8)$$

$$\frac{dD}{dt} = -\mu_D D \quad (9)$$

$$\frac{dF_\beta}{dt} = r_{T,\beta} T - \mu_\beta F_\beta \quad (10)$$

donde r es la tasa máxima de crecimiento del tumor, K es la capacidad de carga del tumor, a_T es la eficiencia maximal de células citotóxicas, $a_{T,\beta}$ es el efecto de reducción maximal de F_β sobre la eficiencia de linfocitos T citotóxicos, $e_{T,\beta}$ es la dependencia de la eficiencia de linfocitos T citotóxicos del F_β , μ_D es la tasa de muerte natural de células dendríticas, r_a es la tasa de activación de linfocitos T citotóxicos por células dendríticas, θ_D es la densidad límite de células dendríticas en el bazo para el índice de proliferación semimaximal de linfocitos T citotóxicos, r_e es la tasa de expansión de linfocitos T citotóxicos activados, μ_{C_a} es la tasa de muerte de linfocitos T citotóxicos activados en el compartimento tumoral, θ_a es la densidad límite de células citotóxicas activadas para la tasa de proliferación semimaximal de linfocitos T citotóxicos, μ_{C_i} es la tasa de muerte de linfocitos T citotóxicos inactivos en el compartimento tumoral, $r_{T,\beta}$ es la tasa de producción de F_β por célula tumoral y μ_β es la tasa de degradación de F_β .

La Tabla 1 muestra el protocolo de administración de inmunoterapia analizado en Castillo and Chimal J. [2015] que contempla la administración de 3 dosis periódicas cada 168 horas.

t	$D(t)$
$t < 168$	0
$168 \leq t < 336$	$n e^{-\mu_D(t-168)} \phi$
$336 \leq t < 504$	$n(e^{-\mu_D(t-168)} + e^{-\mu_D(t-336)}) \phi$
$t \geq 504$	$n(e^{-\mu_D(t-168)} + e^{-\mu_D(t-336)} + e^{-\mu_D(t-504)}) \phi$

Tabla 1. Protocolo de administración de inmunoterapia con células dendríticas

En la Tabla 1, $n = N\phi$, donde N representa el número de células dendríticas activadas que se suministran y ϕ el porcentaje de éstas que arriba al nodo linfático para iniciar la respuesta inmune. Note que la evolución de las

células dendríticas dentro de cada intervalo de tiempo está dada por la Ecuación (9).

En la Ecuación (6), el término $rT \ln\left(\frac{K}{T}\right)$ representa el crecimiento poblacional de Gompertz de células tumorales, el factor $-a_T C_a T$ representa la eliminación de células tumorales por parte de linfocitos T citotóxicos activados y la expresión $a_{T,\beta} + \frac{e_{T,\beta}(1-a_{T,\beta})}{e_{T,\beta} + F_\beta}$ representa la influencia del factor de crecimiento transformante como factor inmunosupresivo de linfocitos T citotóxicos activados en la forma Michaelis-Menten relacionada a la velocidad de reacción del proceso. En el lado derecho de la Ecuación (7), el primer término representa la activación de células citotóxicas por parte de las células dendríticas, el segundo término representa la expansión de las células citotóxicas activadas por parte de las células dendríticas, el retardo τ corresponde al tiempo que transcurre para que ocurra el contacto entre células citotóxicas inactivas y las células dendríticas, y finalmente, el término $-\mu_{C_a} C_a$ representa la muerte natural de células citotóxicas activadas. En el lado derecho de la Ecuación (8), el primer término representa el decremento de células citotóxicas inactivas que serán activadas por las células dendríticas y el término $-\mu_{C_i} C_i$ representa la muerte natural de células citotóxicas inactivas. En la Ecuación (9), el término $-\mu_D D$ describe el decaimiento de células dendríticas a una tasa constante μ_D . En la Ecuación (10), el término $r_{T,\beta} T$ representa la producción de factor de crecimiento transformante derivada de la presencia de células tumorales y el término $-\mu_\beta F_\beta$ representa la degradación natural de factor de crecimiento transformante.

Las Figuras 2 y 3 muestran los resultados de simulaciones numéricas correspondientes a las trayectorias de D y T para $n = 1 \times 10^7$ y $n = 1 \times 10^6$, respectivamente. Los valores numéricos de los parámetros considerados son los que se indican en Castillo and Chimal J. [2015]: $r = 0.001060289 \text{ h}^{-1}$, $K = 6.75 \times 10^{15} \text{ c}$, $a_T = 6 \times 10^{-11} \text{ h}^{-1}$, $a_{T,\beta} = 0.69$, $e_{T,\beta} = 10000 \text{ pg}$ ($1 \times 10^{-12} \text{ g}$), $\mu_D = 0.009625 \text{ h}^{-1}$, $r_a = 61 \text{ h}^{-1}$, $\mu_{C_i} = 0.007 \text{ h}^{-1}$, $\tau = 265 \text{ h}$, $\theta_D = 212 \text{ c}$, $r_e = 6500 \text{ h}^{-1}$, $\mu_{C_a} = 0.01925 \text{ h}^{-1}$, $\theta_A = 10 \text{ c}$ y $\mu_\beta = 2.7 \text{ h}^{-1}$ y $\phi = 50$. Las condiciones iniciales consideradas son: $T(0) = 6 \times 10^4 \text{ c}$, $D(0) = 0 \text{ c}$, $C_a(0) = 0 \text{ c}$, $C_i(0) = 2 \times 10^6 \text{ c}$ y $F_\beta(0) = 0$.

Note que el protocolo de administración para $n = 1 \times 10^7$ es efectivo, ya que la curva de células tumorales decae abruptamente a partir las 700 horas. Sin embargo, si se disminuye el número de células a $n = 1 \times 10^6$, el crecimiento de células tumorales no se detiene.

2.3 Modelo 3: Dinámicas correspondientes al complejo principal de histocompatibilidad de clase I

El modelo propuesto en Rangel J et al. [2017], además de las dinámicas consideradas en Castiglione and Piccoli [2007] y Castillo and Chimal J. [2015], contempla la dinámica del interferón que regula el complejo principal de histocompatibilidad de clase I, así como la

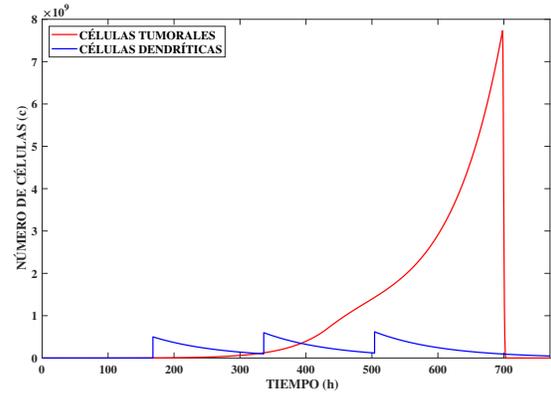


Fig. 2. Trayectorias de la dinámica de las células dendríticas D y tumorales T del modelo definido en (6)-(10), considerando el protocolo de administración de la Tabla 1 con $n = 1 \times 10^7$.

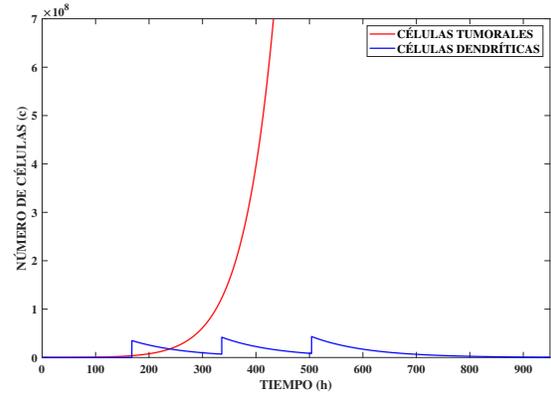


Fig. 3. Trayectorias de la dinámica de las células dendríticas D y tumorales T del modelo definido en (6)-(10), para 3 dosis de 50 millones de células dendríticas activadas cada 168 horas con $n = 1 \times 10^6$.

dinámica del número de receptores del complejo principal de histocompatibilidad de clase I que intervienen en la presentación del antígeno. Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I se alojan en la célula dendrítica. Su función es presentar fragmentos de proteínas producidas en el interior de las células a los linfocitos T; las células que presentan fragmentos de proteínas que resultan extrañas para el organismo son atacadas por el sistema inmune.

Las variables de estado del modelo propuesto en Rangel J et al. [2017] son: T , H , C , D (definidas de la misma manera que en el Modelo 1) y además:

- (i) F_β , Factor de Crecimiento Transformante, inhibidor de células T.
- (ii) F_γ , Interferón que regula el complejo principal de histocompatibilidad de clase I.
- (iii) M_I , Número de receptores del complejo principal de histocompatibilidad de clase I.

El modelo está definido por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dT}{dt} = r_T T \ln \left(\frac{K_T}{T} \right) - \frac{(a_T C T M_I)(a_T F_\beta + e_T)}{(e_T + M_I)(e_T + F_\beta)} \quad (11)$$

$$\frac{dH}{dt} = a_H + r_H D H \left(1 - \frac{H}{K_H} \right) - \mu_H H \quad (12)$$

$$\frac{dC}{dt} = a_C + r_C I C \left(1 - \frac{C}{K_C} \right) - \mu_C C \quad (13)$$

$$\frac{dD}{dt} = -\mu_D C D + u \quad (14)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_{IC} C I + r_I D H - \mu_I I \quad (15)$$

$$\frac{dF_\beta}{dt} = r_{T\beta} T - \mu_\beta F_\beta \quad (16)$$

$$\frac{dF_\gamma}{dt} = a_{\gamma C} C - \mu_\gamma F_\gamma \quad (17)$$

$$\frac{dM_I}{dt} = \frac{a_{M_I\gamma} F_\gamma}{e_{M_I\gamma} + F_\gamma} + g_{M_I} - \mu_{M_I} M_I \quad (18)$$

donde r_T representa la tasa de crecimiento tumoral, K_T es la capacidad de carga del tumor, a_T es la eficiencia máxima de células citotóxicas, e_T es la constante de Michaelis-Menten, a_H es la tasa de nacimiento de células T CD4, μ_H es la tasa de muerte de células T CD4, r_H es la tasa de proliferación máxima de células T CD4, a_C es la tasa de nacimiento de células T CD8, μ_C es la tasa de muerte de células T CD8, r_C es la proliferación máxima de células T CD8, K_C es la capacidad de carga de células T CD8, μ_D es la tasa de muerte de células dendríticas, r_I es la producción de Interleucina-2 por células T CD4, μ_{IC} es el consumo de Interleucina-2 por células T CD8, μ_I es la tasa de degradación de Interleucina-2, $r_{T\beta}$ es la tasa de producción de factor de crecimiento transformante F_β , μ_β es la tasa de degradación de células factor de crecimiento transformante F_β , $a_{\gamma C}$ es la tasa de liberación por Linfocito T CD8, μ_γ es la tasa de degradación de interferón F_γ , g_{M_I} es la tasa de producción del receptor por célula tumoral, $a_{M_I\gamma}$ es el efecto maximal del interferon F_γ , $e_{M_I\gamma}$ es el parámetro de Michaelis Menten y μ_{M_I} es la degradación del complejo principal de histocompatibilidad M_I .

En (11), el primer término representa un crecimiento logístico de Gompertz el cual se ajusta a los datos experimentales y el segundo término representa la eliminación de células tumorales por células T CD8, considerando el factor supresor del factor de crecimiento transformante y la eficiencia de los receptores del MHC de clase 1. En (12), el término $r_H D H (1 - \frac{H}{K_H})$ representa la activación de células T CD4 por células dendríticas mediante la ley de crecimiento de Verhulst y el término $-\mu_H H$ representa el decremento natural de células T CD4. En (13), el término $r_C I C (1 - \frac{C}{K_C})$ representa la activación de células T CD8 debido a la interleucina IL-2, considerando la ley de crecimiento de Verhulst y el término $-\mu_C C$ representa el decremento natural de células T CD8. En (14), el término $-\mu_D C D$ representa la eliminación de células

dendríticas por parte de las células T CD8 y u representa la entrada de control, que corresponde a la inmunoterapia suministrada. En (15), el término $-\mu_{IC} C I$ representa a la interleucina IL-2 que es consumida por células T CD8, el término $r_I D H$ representa a la interleucina producida por la interacción entre las células dendríticas y las células T CD4 y el término $-\mu_I I$ representa el decremento natural de Interleucina IL-2. En (16), el término $r_{T\beta} T$ representa la secreción de factor de crecimiento transformante proporcional al número de células tumorales y el término $-\mu_\beta F_\beta$ representa la degradación natural de factor de crecimiento transformante. En (17) el término $a_{\gamma C} C$ representa la producción de interferón gamma, proporcional a las células T CD8 y el término $-\mu_\gamma F_\gamma$ representa la degradación natural del interferón gamma. Finalmente, en (18), el término $\frac{a_{M_I\gamma} F_\gamma}{e_{M_I\gamma} + F_\gamma}$ representa un crecimiento en la activación del número de receptores estimulado por interferón gamma que sigue la cinética de Michaelis-Menten y el término $-\mu_{M_I} M_I$ representa una disminución natural en la activación de estos receptores.

La Figura 4 muestra los resultados de simulación del modelo definido en (11)-(18) en el que se considera el suministro de una sola dosis de células dendríticas representada mediante la función delta de Dirac $u = 2 \times 10^8 \delta(t+232)$. Note que la curva de las células tumorales tiende a cero a partir de $t = 350$ h.

En la simulación se emplearon los valores numéricos de los parámetros: $a_H = 0.0001 \text{ ch}^{-1}$, $\mu_H = 0.005 \text{ h}^{-1}$, $r_H = 1 \text{ c}^{-1} \text{ h}^{-1}$, $K_H = 1 \text{ c}$, $a_C = 0.0001 \text{ c}^{-1} \text{ h}^{-1}$, $\mu_C = 0.005 \text{ h}^{-1}$, $r_C = 4 \times 10^{-7} \text{ c}^{-1} \text{ h}^{-1}$, $K_C = 1 \text{ c}$, $r_T = 0.002 \text{ h}^{-1}$, $a_T = 0.1136 \text{ h}^{-1}$, $K_T = 1 \times 10^{12} \text{ c}$, $\mu_D = 0.009625 \text{ h}^{-1}$, $r_I = 0.01 \text{ c}^{-1} \text{ h}^{-1}$, $\mu_{IC} = 1 \times 10^{-7} \text{ c}^{-1} \text{ h}^{-1}$, $\mu_I = 0.01 \text{ h}^{-1}$, $e_T = 50 \text{ c}^{-1} \text{ pg}$, $r_{T\beta} = 5.57 \times 10^{-6} \text{ pg}(\text{ch})^{-1}$, $\mu_\beta = 6.93 \text{ h}^{-1}$, $a_{\gamma C} = 1.02 \times 10^{-4} \text{ pg}(\text{c})^{-1}(\text{ml})^{-1} \text{ h}^{-1}$, $\mu_\gamma = 0.102 \text{ h}^{-1}$, $g_{M_I} = 1.44 \text{ (rec)} \text{ c}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (rec denota el número de receptores), $a_{M_I\gamma} = 2.89 \text{ (rec)} \text{ c}^{-1} \text{ h}^{-1}$, $e_{M_I\gamma} = 338000 \text{ pg}$, $\mu_{M_I} = 0.0144 \text{ h}^{-1}$. Las condiciones iniciales consideradas son: $T(0) = 60000 \text{ c}$, $H(0) = 0 \text{ c}$, $C(0) = 0 \text{ c}$, $D(0) = 0 \text{ c}$, $I(0) = 0$, $F_\beta(0) = 0$, $F_\gamma(0) = 0$, $M_I(0) = 0 \text{ rec}$.

3. DISCUSIÓN

En este artículo se revisaron tres modelos que describen las dinámicas presentes en la interacción del sistema inmune con el crecimiento tumoral considerando la inmunoterapia con células dendríticas. De los modelos presentados, el Modelo 1 que se analiza en Castiglione and Piccoli [2007] podría considerarse el más simple, ya que considera menos dinámicas con respecto a los modelos 2 y 3 (presentados en Castillo and Chimal J. [2015] y Rangel J et al. [2017], respectivamente), lo cual es una ventaja para la simulación y el análisis de estabilidad. Otra de las ventajas del Modelo 1 con respecto al Modelo 2 es que el control u que representa la administración de inmunoterapia de células dendríticas aparece de manera explícita, lo cual facilita la implementación de protocolos específicos de inmunoterapia. No obstante, se observa en

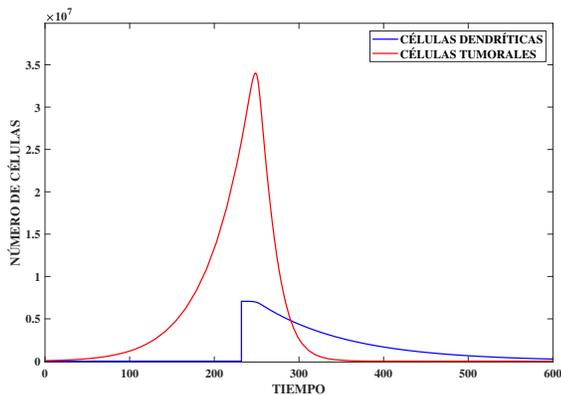


Fig. 4. Curvas del modelo definido en (11)-(18) para el control $u = 2 \times 10^8 \delta(t + 232)$, donde δ es un impulso delta de Dirac.

la simulación del Modelo 1 que la trayectoria de las células tumorales presenta decrecimiento en su población (sin llegar a cero) debido a que el control u se propone con valor constante para todo t (lo que no se puede asociar al caso real).

El Modelo 2 incluye la dinámica F_β que no es considerada en el Modelo 1, la cual permite observar un crecimiento de la población de células tumorales más cercano al caso real. Es importante mencionar que con la simulación del Modelo 2, se obtienen errores aproximados del 10% respecto al crecimiento tumoral observado en los experimentos realizados para el análisis de cáncer de piel en especies murinas. Por otra parte, este modelo contiene dos dinámicas que incluyen el retardo τ , lo que podría dificultar el análisis de estabilidad y diseño de control. Note que, en la simulación del Modelo 2, la trayectoria de las células tumorales describe un crecimiento consistente con los datos experimentales, sin embargo, decrece repentinamente después de la tercer infusión, lo cual no es posible obtener en términos prácticos, debido a que, de acuerdo con datos experimentales, el decaimiento también debe ser gradual.

El Modelo 3 contiene la dinámica adicional M_I que no se contempla en los Modelos 1 y 2, la cual permite tener una mayor percepción del comportamiento de la carga y presentación de los antígenos tumorales mediante moléculas de las células dendríticas hacia las células receptoras del antígeno tumoral. La desventaja del Modelo 3, es que incluye un mayor número de dinámicas, lo cual complica relativamente el análisis de estabilidad. Sin embargo, al igual que el Modelo 1, incluye de manera explícita la variable de control u correspondiente a la administración de inmunoterapia con células dendríticas, lo cual facilita el establecimiento de protocolos adecuados. Cabe mencionar que, en la simulación del Modelo 3, el comportamiento de la trayectoria de células tumorales tiene una mejor aproximación al comportamiento real del tumor en cuanto al crecimiento y decaimiento de la cantidad de células tumorales, a pesar de la infusión de una sola dosis, lo

cual se logra debido al mayor número de dinámicas que intervienen en el modelo.

4. CONCLUSIONES

El desarrollo de modelos matemáticos que describen de manera eficiente las dinámicas involucradas en la interacción del sistema inmune con el crecimiento tumoral y que han sido validados experimentalmente para un tipo específico de inmunoterapia permiten predecir el crecimiento o decrecimiento del número de células tumorales. Usar las herramientas de la teoría de control para la determinación de dosis óptimas de inmunoterapia puede ayudar a los médicos a complementar su intuición y su experiencia para brindar al paciente un tratamiento de inmunoterapia más efectivo.

Como trabajo futuro se contempla la determinación de protocolos óptimos de administración de inmunoterapia con células dendríticas empleando estrategias del control automático con el fin de optimizar el tratamiento en términos de la reducción de la masa tumoral y la minimización del periodo de tratamiento. Es importante considerar que las dosis determinadas deben ser factibles de administrar en la práctica y que la curva de comportamiento de las células tumorales debe ser consistente con el crecimiento y decaimiento real del tumor.

REFERENCES

- Abbas A., K., Lichtman A., H.H., and Pillai, S. (2011). *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Saunders.
- Castiglione, F. and Piccoli, B. (2007). Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *Journal of Theoretical Biology*, 247, 723–732.
- Castillo, E. and Chimal J., C. (2015). Enhancing dendritic cell immunotherapy for melanoma using a simple mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 12(11), 1–14.
- Dai, F. and Liu, B. (2022). Optimal control problem for a general reaction-diffusion tumor-immune interaction system of mixed immunotherapy and chemotherapy. *European Journal of Control*, 66(100645).
- Monserrat S., J. and Gómez L., A.M. (2017). Introducción al sistema inmune. componentes celulares del sistema inmune innato. *Medicine*, 12(24), 1369–1378.
- Rangel J, C., Chimal J., C., and Castillo, E. (2017). Dendritic immunotherapy improvement for an optimal control murine model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, (5291823), 1–9.
- Rihan F., A., Lakshmanan, S., and Maurer, H. (2019). Optimal control of tumour-immune model with time-delay and immuno-chemotherapy. *Applied Mathematics and Computation*, 353, 147–165.
- Song, G., Tian, T., and Zhang, X. (2020). A mathematical model of cell-mediated immune response to tumor. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 18(1), 373–385.