

UN MODELO MATEMÁTICO CON ECUACIONES DIFERENCIALES EN FARMACIA

Trabajo Fin de Grado

Facultad de Farmacia
Curso 2018-2019

Alumna: Verónica Hernández González

TUTORA: Begoña Barrios Barrera
DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS MATEMÁTICO.

INDICE

ABSTRACT

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
2. LAS TIROSINAS QUINASAS RECEPTORAS (RTK).....	2
3. MODELO MATEMÁTICO EN AUSENCIA DEL INHIBIDOR D	4
3.1 Simulaciones Matemáticas	5
3.2 El sistema reducido de ligandos-receptores.	7
3.3 Análisis matemático del sistema de ligando-receptor reducido.....	8
4. MODELO MATEMÁTICO CON INHIBIDOR D	11
5. CONCLUSIONES.....	15
6. APÉNDICE.....	16
A.1 EDO de variables separadas	16
A.2 Teorema fundamental del cálculo	17
7. BIBLIOGRAFIA	18

ABSTRACT

The main objective of this work is, first of all, to give a brief description of the structure of the receptor tyrosine kinase system, known as the RTK system, in the absence of an inhibitor and derive the mathematical model that characterizes it. Subsequently after observing the results of some simulations, the underlying mathematical analysis and the three ways of inhibiting the process will be studied by analyzing the impact of the inhibitor on each of them.

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo es, primero, dar una breve descripción de la estructura del sistema tirosinas quinasas receptoras, conocido como sistema RTK, en ausencia de un inhibidor y derivar el modelo matemático que lo caracteriza. Posteriormente, tras observar los resultados de algunas simulaciones, se estudiará el análisis matemático subyacente y las tres formas de inhibir el proceso analizando el impacto del inhibidor en cada una de ellas.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las ideas y los métodos matemáticos han ganado cada vez más fuerza en la comunidad farmacológica, ya que se ha hecho evidente que pueden contribuir a la comprensión de procesos fisiológicos y bioquímicos complejos, así como al análisis de gran cantidad de datos complejos. De este modo surge la **Farmacología matemática** que es el campo de estudio que está dirigido a utilizar enfoques matemáticos para lograr una mejor comprensión de los procesos farmacológicos.

En este trabajo presentamos un ejemplo de sistemas complejos diseñados para abordar cuestiones fundamentales en farmacología que involucra modelos matemáticos para describir dinámicas ricas y complejas. Obtener una comprensión de este modelo, analizar los diferentes procesos que conforman el sistema completo y determinar cuantitativamente el impacto de las diferentes constantes de velocidad y concentraciones de los compuestos, no solo sirve para un mayor conocimiento farmacológico, sino también tiene su propio interés matemático.

De manera más precisa en esta memoria estudiaremos un modelo de **transducción de señales a través de la pared celular**. Las tirosinas quinasas receptoras (RTK) son receptores de superficie celular de alta afinidad para muchos factores de crecimiento de polipéptidos, citoquinas y hormonas que se extienden a lo largo de la pared celular y poseen un dominio de unión, que enfrenta el espacio extracelular y un dominio de quinasa, que se enfrenta al espacio celular. Es importante saber cómo se puede influir (inhibir o estimular) los procesos celulares desde fuera de la célula, es decir, desde el espacio intersticial, al unir un compuesto adecuado al dominio de unión de los RTK, y determinar cuantitativamente el impacto de dicha unión. Esto requiere un conocimiento profundo de la dinámica de estas proteínas.

2. LAS TIROSINAS QUINASAS RECEPTORAS (RTK)

Un receptor tirosina quinasa está situado en la pared celular entre el compartimiento de líquido intersticial (*IF*) y el compartimiento celular *con su* dominio de unión frente al compartimiento de *IF* y *el* dominio de quinasa frente a la célula. En la siguiente imagen esquemática se muestra cómo el ligando y el inhibidor afectan al RTK tal y como explicamos a continuación

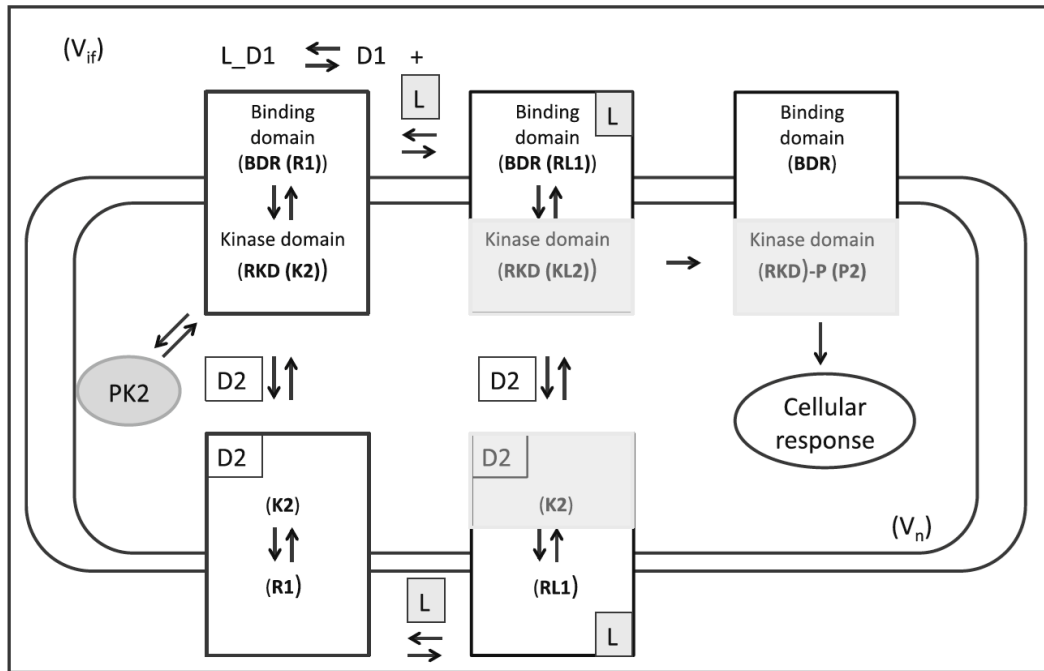


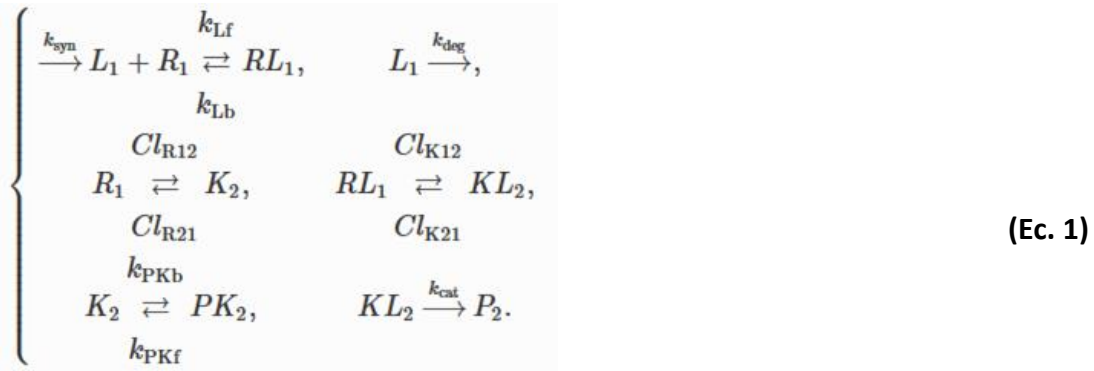
Figura 1: Dibujo esquemático de un receptor tirosina quinasa que muestra su dominio de unión frente al compartimiento del líquido intersticial y su dominio de quinasa frente al compartimiento celular, dentro de la pared celular (ver [1]).

A la *izquierda arriba*, se muestra el receptor en su estado libre con su dominio de unión R_1 y su dominio de quinasa K_2 , este último en equilibrio con el receptor PK_2 .

El receptor se une a un ligando endógeno L_1 en el compartimiento *IF*; el complejo receptor-ligando se muestra en el *centro arriba*, con su dominio de unión RL_1 y su dominio de quinasa KL_2 , este último sombreado para resaltar un cambio conformacional.

A la *derecha arriba* KL_2 se muestra en su estado fosforilado, indicado por P_2 que induce una respuesta celular.

Lo anterior puede expresarse según el llamado RTK sistema ligando-receptor con las siguientes ecuaciones de reacción



El objetivo de este trabajo es comprender el modelo matemático que sirve para describir el proceso celular anterior usando para ello ecuaciones diferenciales para sacar conclusiones de las distintas maneras de inhibir el mismo. Las tres formas o escenarios de inhibición serán las siguientes:

(1) El inhibidor D se une al ligando evitando que se una al receptor y forme el complejo, que produce el producto. Este es un fármaco de molécula grande, como un mAb (anticuerpos monoclonales biosimilares). El inhibidor se limita a actuar en el fluido intersticial (IF) (ver izquierda arriba de la **Figura 1**).

(2) El inhibidor D se une al receptor así como a su complejo de ligando tanto en sus dominios de unión como en el de quinasa (ver izquierda abajo en la **Figura 1**). Es un fármaco de molécula pequeña que puede moverse fácilmente a través de la pared celular.

(3) El inhibidor (molécula pequeña) está confinado en la zona de la célula donde se une al receptor y su complejo (ver centro abajo en la **Figura 1**).

Comparamos de manera separada:

- (a) El impacto de los fármacos de moléculas grandes y pequeñas, cada uno con su propio modo de acción.
- (b) El modelo (2) y (3), ambos de molécula pequeña, que afectan, respectivamente a dos o un compartimento.

EJEMPLO: Algunos factores de crecimiento como el *factor de crecimiento epidérmico (EGF)* se unen a proteínas de gran tamaño (receptores) presentes en las membranas celulares. Estos receptores sobresalen de la membrana celular por ambos lados: en la parte del receptor que sobresale hacia fuera se une el ligando, y en la parte que sobresale hacia el citosol, interacciona con otras proteínas y serán estos los dominios que tendrán actividad “tirosina-quinasa” y los que llevarán a cabo la transducción de señales en diversos procesos bioquímicos.

3. MODELO MATEMÁTICO EN AUSENCIA DEL INHIBIDOR D

Matemáticamente, el sistema de ecuaciones de reacción presentado en la **(Ec.1)** se puede escribir mediante los siguientes dos sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, comúnmente llamadas EDO'S (ver Apéndice). El primero, de orden tres, es para modelizar el proceso biológico que ocurre en el compartimiento *IF*:

$$\begin{cases} \frac{dL_1}{dt} = k_{syn} - k_{deg}L_1 - k_{Lf}L_1 \cdot R_1 + k_{Lb}RL_1, \\ \frac{dR_1}{dt} = -k_{Lf}L_1 \cdot R_1 + k_{Lb}RL_1, \\ \frac{dRL_1}{dt} = k_{Lf}L_1 \cdot R_1 - k_{Lb}RL_1, \end{cases} \quad \text{(Ec. 2)}$$

Donde las funciones $L_1(t)$, $R_1(t)$, $RL_1(t)$ miden la concentración del ligando, objetivo y complejo ligando-objetivo, respectivamente, en cada instante de tiempo t . Recordamos que una derivada en tiempo indica cómo varía la variable objeto de estudio a lo largo del tiempo en el que transcurre el proceso celular. Esto es por ejemplo, dL_1/d_t indica cómo cambia la concentración del ligando en el compartimiento *IF* a lo largo del proceso. Los valores k_{syn} , k_{deg} ..., k_{Lb} son constantes cuyos valores exactos vendrán en una tabla posterior (ver **Tabla 1**). De manera similar el sistema de EDO'S que modeliza lo ocurrido en el dominio quinasas, que también es de orden tres, es el siguiente

$$\begin{cases} \frac{dK_2}{dt} = -k_{PKb}K_2 + k_{PKf}PK_2, \\ \frac{dKL_2}{dt} = -k_{cat}KL_2, \\ \frac{dP_2}{dt} = k_{cat}KL_2. \end{cases} \quad \text{(Ec. 3)}$$

Finalmente la transducción de señales a través de la membrana celular llevada a cabo por los receptores situados en la misma, es decir, entre R_1 y K_2 y entre RL_1 y KL_2 , se puede expresar con el siguiente sistema de orden dos

$$\begin{cases} \frac{dR_1^*}{dt} = Cl_{R21}K_2^* - Cl_{R12}R_1^*, \\ \frac{dRL_1^*}{dt} = Cl_{K21}KL_2^* - Cl_{K12}RL_1^*, \end{cases} \quad \text{(Ec. 4)}$$

donde R_1^* , RL_1^* , K_2^* y KL_2^* indican el número de moléculas de estos compuestos y Cl_{21} , Cl_{R12} , Cl_{K21} y Cl_{K12} son constantes de equilibrio (l/min), relacionadas con la permeabilidad de la membrana, que por simplificación asumiremos que cumplen

$$Cl_{R12} = Cl_{R21} = Cl_{K12} = Cl_{K21} \stackrel{\text{def}}{=} Cl.$$

Para ser coherente con la (Ec.2) y (Ec.3) en las que las variables dependientes son concentraciones medidas en micro-moles, transformamos las cantidades R_1^* y RL_1^* en cantidades medidas en micro-moles dividiendo las variables del sistema (Ec.4) por el número de Avogadro y los volúmenes respectivos.

Tras realizar esta operación obtenemos el sistema equivalente a (Ec. 4)

$$\begin{cases} \frac{dR_1}{dt} = \mu Cl_{R21}K_2 - Cl_{R12}R_1, \\ \frac{dRL_1}{dt} = \mu Cl_{K21}KL_2 - Cl_{K12}RL_1. \end{cases} \quad (\text{Ec. 5})$$

Donde

$$\mu = \frac{V_2}{V_1},$$

Por la influencia del sistema (Ec.5) los sistemas (Ec.2) y (Ec.3) pasan a estar descritos por

$$\begin{cases} \frac{dL_1}{dt} = k_{\text{syn}} - k_{\text{deg}}L_1 - k_{L_f}L_1 \cdot R_1 + k_{L_b}RL_1, \\ \frac{dR_1}{dt} = \mu Cl_{R21}K_2 - Cl_{R12}R_1 - k_{L_f}L_1 \cdot R_1 + k_{L_b}RL_1, \\ \frac{dRL_1}{dt} = \mu Cl_{K21}KL_2 - Cl_{K12}RL_1 + k_{L_f}L_1 \cdot R_1 - k_{L_b}RL_1, \end{cases} \quad (\text{Ec. 6})$$

$$\begin{cases} \frac{dK_2}{dt} = \frac{1}{\mu} Cl_{R12}R_1 - Cl_{R21}K_2 - k_{PK_b}K_2 + k_{PK_f}PK_2, \\ \frac{dKL_2}{dt} = \frac{1}{\mu} Cl_{K12}RL_1 - Cl_{K21}KL_2 - k_{\text{cat}}KL_2. \end{cases} \quad (\text{Ec. 7})$$

Observamos que (Ec.6) y (Ec.7) forma un sistema de cinco ecuaciones para las concentraciones de cinco compuestos o variables $L_1, R_1, RL_1, K_2, KL_2$. Una vez que se conoce la dinámica de este sistema, la generación del producto P_2 (respuesta celular) viene dada por la ecuación diferencial

$$\frac{dP_2}{dt} = k_{\text{cat}}KL_2. \quad (\text{Ec. 8})$$

3.1 Simulaciones Matemáticas.

Antes de realizar el análisis matemático de los sistemas (Ec.6)-(Ec.8) presentados haremos uso de algunos resultados obtenidos mediante simulaciones matemáticas que nos permitirán realizar algunas simplificaciones.

A continuación se muestran dos gráficos de los seis compuestos (L_1, R_1, RL_1 en el compartimento IF y K_2, KL_2, P_2 en el compartimento celular) y su evolución en el tiempo definida por los sistemas (Ec.6)-(Ec.8).

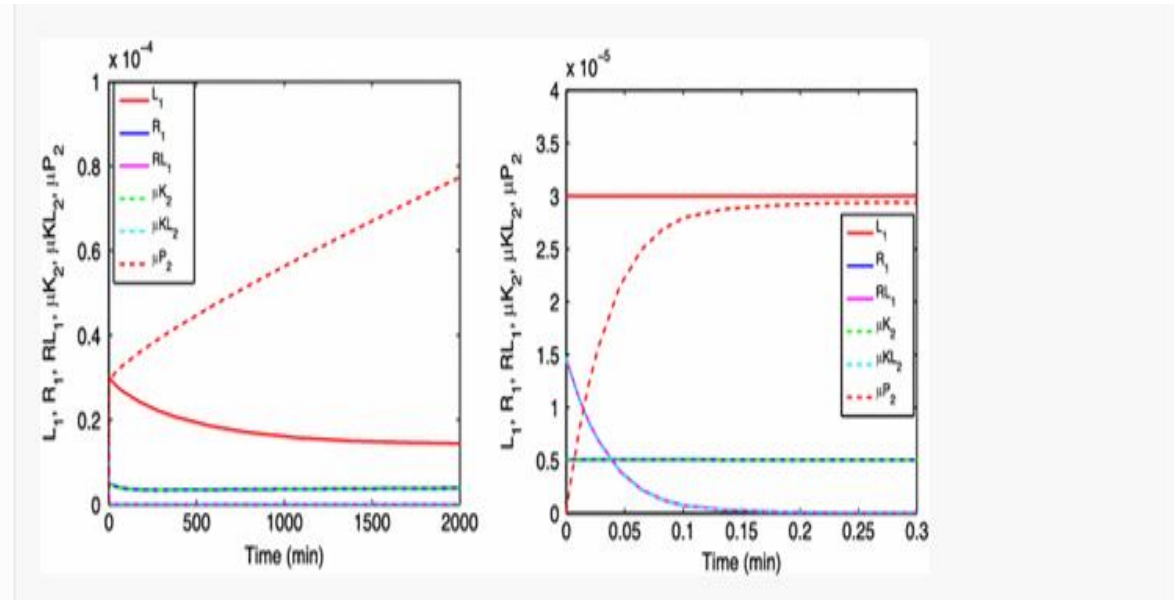


Figura 2: Gráfica que ilustra la dinámica del sistema RTK mostrando la concentración de L_1 , y R_1 , RL_1 en el compartimento IF (líneas continuas) Y K_2 , KL_2 Y P_2 en el compartimento celular (líneas discontinuas). A la izquierda se representa el comportamiento a largo plazo y a la derecha el comportamiento a corto plazo (ver [8]).

Las gráficas anteriores han sido realizadas usando los parámetros para el sistema ligando-receptor-membrana de Sasagawa, incluidos en la siguiente tabla

k_{Lf}	k_{Lb}	k_{PKf}	k_{PKb}	k_{syn}	k_{deg}	k_{cat}	CI
372	0.00384	0.05	0.017	3.85×10^{-8}	1.283×10^{-3}	60	2000
$1/(\mu M \text{ min})$	$1/\text{min}$	$1/\text{min}$	$1/\text{min}$	$\mu M/\text{min}$	$1/\text{min}$	$1/\text{min}$	$1/\text{min}$

Tabla 1: Constantes del sistema (Ec.7) y (Ec.8) (ver [10]).

Además, para el compartimento de fluido intersticial y el compartimento celular se han considerado los siguientes volúmenes $V_1=12 \text{ L}$ y $V_2=10^{-3} \text{ L}$ respectivamente. El segundo se basa en un volumen de neuronas de 1 nL . Por tanto $\mu = 0,0000833$.

Para las concentraciones iniciales de los compuestos, elegimos los valores de estado estable de las concentraciones de los compuestos en ausencia de inhibidor cuando no hay eliminación de KL_2 , es decir, cuando $k_{cat}=0$. Esto es,

$$L_1 = L_0 \stackrel{\text{def}}{=} \frac{k_{syn}}{k_{deg}} \quad \text{y} \quad K_2 = K_0 \stackrel{\text{def}}{=} \frac{k_{PKf}}{k_{PKb}} PK_2$$

$$R_1 = R_0 \stackrel{\text{def}}{=} \mu K_0 \quad \text{y} \quad RL_1 = RL_0 \stackrel{\text{def}}{=} \frac{k_{Lf}}{k_{Lb}} L_0 \cdot R_0.$$

Por tanto usando los valores de los parámetros de la **Tabla 1**, se obtienen los siguientes valores

$L_{1,0}$	$R_{1,0}$	$RL_{1,0}$	$\mu K_{2,0}$	$\mu KL_{2,0}$	$P_{2,0}$
3×10^{-5}	5.05×10^{-6}	1.515×10^{-5}	5.05×10^{-6}	1.515×10^{-5}	0

Tabla 2: valores de las concentraciones iniciales de los distintos compuestos (medidas en micromoles) añadiendo la hipótesis $P_{2,0}=0$ (ver [10]).

Finalmente comentamos que se ha tomado como constante de concentración del conjunto de receptores el valor de $PK_2=0.020631\mu\text{M}$ (ver [10]).

De las gráficas presentadas en la **Figura 2** podemos extraer las siguientes conclusiones:

- Con el tiempo, las concentraciones de los compuestos L_1 , R_1 y K_2 convergen hacia estados estables con una vida media $t_{1/2} \approx 400$ min, mientras que las funciones RL_1 y KL_2 caen a valores muy pequeños en un tiempo muy corto ($t_{1/2} \approx 0.04$ min).
- Inicialmente, P_2 aumenta muy rápidamente ($t_{1/2} \approx 0.04$ min) a un estado casi estable o *valor de meseta* y luego continúa aumentando lentamente con una velocidad finalmente constante.
- Los gráficos de R_1 y μK_2 y los de RL_1 y μKL_2 parecen coincidir.

3.2 El sistema reducido de ligandos-receptores.

De las observaciones en el apartado anterior se deduce que debido al gran valor de la permeabilidad C_l de la membrana entre los dos compartimentos las concentraciones de los receptores en cada lado de la membrana convergen muy rápidamente a cero y podemos suponer además que

$$\mu K_2 = R_1 \quad \text{y} \quad \mu KL_2 = RL_1. \quad \text{(Ec.9)}$$

Esto permite reducir el modelo **(Ec.6)-(Ec.7)** para el sistema de ligando-receptor, al siguiente sistema de orden tres

$$\begin{cases} \frac{dL_1}{dt} = k_{\text{syn}} - k_{\text{deg}}L_1 - k_{\text{Lf}}L_1 \cdot R_1 + k_{\text{Lb}}RL_1, \\ \frac{dR_1}{dt} = -\frac{1}{2}k_{\text{Lf}}L_1 \cdot R_1 + \frac{1}{2}k_{\text{Lb}}RL_1 - \frac{1}{2}k_{\text{PKb}}R_1 + \frac{1}{2}k_{\text{PKf}}(\mu PK_2) \\ \frac{dRL_1}{dt} = \frac{1}{2}k_{\text{Lf}}L_1 \cdot R_1 - \frac{1}{2}k_{\text{Lb}}RL_1 - \frac{1}{2}k_{\text{cat}}RL_1. \end{cases} \quad (\text{Ec.10})$$

Teniendo en cuenta la ecuación (Ec.9), de la (Ec.8) se tiene

$$\frac{d(\mu P_2)}{dt} = k_{\text{cat}}RL_1. \quad (\text{Ec.11})$$

Es interesante observar que el sistema (Ec.11) es muy similar al modelo básico para TMDD. De hecho, si no fuera por el factor $1/2$, los sistemas serían idénticos. El TMDD es el fenómeno por el cual un fármaco se une con una elevada afinidad a su lugar de diana farmacológica, de tal manera que esto afecta sus características farmacocinéticas (ver [8]).

3.3 Análisis matemático del sistema de ligando-receptor reducido.

En este capítulo haremos un análisis matemático del sistema (Ec.10) y obtendremos conclusiones. Para comparar los diferentes términos en (Ec.10) introducimos variables adimensionales usando las concentraciones iniciales del ligando (L_0), receptor (R_0) y complejo (RL_0) como valores de referencia para L_1 , R_1 , RL_1 y $(k_{\text{Lf}}R_0)^{-1}$ en tiempo t .

Definimos

$$x = \frac{L_1}{L_0}, \quad y = \frac{R_1}{R_0}, \quad z = \frac{RL_1}{RL_0}, \quad \tau = k_{\text{Lf}}R_0 t. \quad (\text{Ec.12})$$

Transformando el sistema (Ec.10) con estas nuevas variables adimensionales obtenemos

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = a(1-x) - (x \cdot y - z), \\ \frac{dy}{d\tau} = -\frac{1}{2}b(x \cdot y - z) - \frac{1}{2}c(y-1), \\ \frac{dz}{d\tau} = \frac{1}{2}d(x \cdot y - z) - \frac{1}{2}e z, \end{cases} \quad (\text{Ec.13})$$

donde se definen las siguientes constantes adimensionales

$$a = \frac{k_{\text{deg}}}{k_{\text{Lf}}R_0}, \quad b = \frac{L_0}{R_0}, \quad c = \frac{k_{\text{PKb}}}{k_{\text{Lf}}R_0}, \quad d = \frac{K_L}{R_0}, \quad e = \frac{k_{\text{cat}}}{k_{\text{Lf}}R_0}.$$

Usando los valores de la **Tabla 1**, los valores de las constantes de los parámetros del sistema ligando-receptor, serán los siguientes

$$a = 0.68, \quad b = 5.9, \quad c = 9.05, \quad d = 2.04, \quad e = 3.2 \times 10^4. \quad (\text{Ec.14})$$

Comportamiento a corto plazo. Observamos que las constantes a , b , c y d que aparecen en **(Ec.14)** son todas de tamaño moderado, pero que, debido al gran valor de k_{cat} , la constante e es muy grande. Se puede demostrar resolviendo una EDO'S (ver Apéndice) que $z(\tau)$ tendrá un decrecimiento exponencial. De manera más precisa obtenemos

$$z(\tau_0) = \bar{z} + (1 - \bar{z})e^{-e\tau/2}, \quad \bar{z} = \frac{d}{e} = 0.64 \times 10^{-4}.$$

Observamos en lo anterior que no hay que confundir el número $e=3.2 \times 10^4$ con el número de Euler $e=2,7182$ base de la exponencial usual. Deshaciendo el cambio visto en **(Ec.12)** se tiene que

$$RL_1(t) = \overline{RL}_1 + (RL_0 - \overline{RL}_1)e^{-\frac{1}{2}k_{cat}t}, \quad \overline{RL}_1 = RL_0 \bar{z}. \quad (\text{Ec.15})$$

Por lo tanto, $RL_1(t)$ desciende rápidamente a un valor umbral que se denota por \overline{RL}_1 con una vida media

$$t_{1/2} = \frac{2}{k_{cat}} \ln(2) \approx 0.023 \text{ min.}$$

Durante el mismo período de tiempo, $P_2(t)$ crece hasta su valor de meseta \overline{P}_2 tal y como se deduce al aplicar en la fórmula **(Ec.11)** el Teorema Fundamental del Cálculo (ver Apéndice)

$$\mu \overline{P}_2 \approx k_{caat} \int_0^\infty RL_1(s) ds \approx 2RL_0.$$

De hecho de **(Ec.15)** se obtiene de manera explícita

$$P_2(t) \approx K_{cat}(t + O(e^{-t})). \quad (\text{Ec.16})$$

Comportamiento a largo plazo. Después del rápido decrecimiento inicial del complejo receptor-ligando, hemos visto que tiene un valor muy pequeño durante todo el tiempo, de modo que $x(\tau)$ e $y(\tau)$ se aproximan a la solución del sistema reducido siguiente donde hemos supuesto, coherentemente que $z=0$ en el sistema **(Ec.13)**

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} &= a(1-x) - x \cdot y, \\ \frac{dy}{d\tau} &= -\frac{1}{2}bx \cdot y - \frac{1}{2}c(y-1), \end{cases} \quad (\text{Ec.17})$$

Haciendo un análisis cualitativo del sistema anterior se puede deducir que

$$x(\tau) \rightarrow x_{ss}, \quad y(\tau) \rightarrow y_{ss} \quad \text{y} \quad z(\tau) \rightarrow z_{ss} \quad \text{cuando} \quad \tau \rightarrow \infty,$$

donde (x_{ss}, y_{ss}) es el único punto de equilibrio del sistema **(Ec.17)** y

$$z_{ss} = \frac{d}{e+d} a(1 - x_{ss}).$$

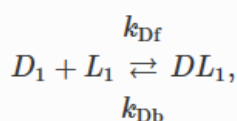
Observamos que las soluciones explícitas obtenidas con cálculos matemáticos reflejan lo predicho gráficamente mediante la simulación numérica. Esto es,

- RL_1 KL_2 convergen a cero.
- Se obtiene un valor meseta para P_2 muy pequeño.
- R_1, K_2 , y L_1 convergen a un valor de equilibrio.

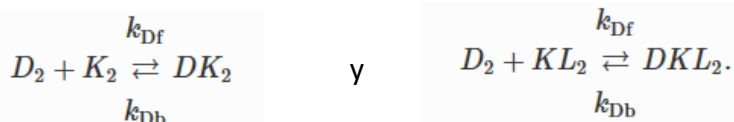
4. MODELO MATEMÁTICO CON INHIBIDOR D.

Para finalizar este trabajo realizaremos un análisis del sistema RTK cuando se introduce un fármaco o inhibidor. Como comentamos en la introducción consideramos dos tipos de fármacos:

Fármacos de moléculas grandes, como los anticuerpos monoclonales (mAb). Estos medicamentos se encuentran en el compartimento IF , donde pueden unirse al ligando e inhibir la formación del producto P_2



Fármacos de molécula pequeña. Estos medicamentos pueden pasar a través de la pared celular y allí se pueden unir al receptor y a su complejo, en sus respectivos dominios de quinasa, K_2 y KL_2



(Ver **Figura 1** para tener una idea gráfica de las situaciones anteriormente descritas).

Compararemos el comportamiento que tiene en el proceso RTK un fármaco de molécula grande y molécula pequeña en tres escenarios. En los dos primeros, el medicamento ejerce su acción en el compartimento IF y en el tercero, se suministra un fármaco de molécula pequeña al compartimento celular desde donde no puede entrar en contacto con el compartimento IF .

La velocidad de activación y desactivación del fármaco va a depender de que se encuentre unido al ligando, al receptor o al complejo ligando-receptor. Los datos que se usarán se recogen en la siguiente tabla

k_{Df}	k_{Db}	K_d
600	0.6	10^{-3}
$1/(\mu\text{M min})$	$1/\text{min}$	μM

Tabla 3: Datos de velocidad de activación y desactivación de los fármacos (ver [10]).

Analizamos matemáticamente la presencia de los distintos inhibidores en el sistema ligando-receptor (**Ec.11**).

Para **el inhibidor de moléculas grandes**, (escenario 1), se desarrolla un modelo que incorpora al sistema RTK la acción del fármaco. Se puede deducir en ese caso que

$$RL_1(t) = RL_{1;ss}(1 - e^{-t/T_L}), \quad T_L = A_L \frac{D_0}{K_d}, \quad (\text{Ec.18})$$

donde $RL_{1;ss}$ es el estado estacionario de RL_1 y A_L es una constante que es independiente de los fármacos. Para los valores de los parámetros de la **Tabla 2** obtenemos un valor $A_L = 607$ min. Por lo tanto, usando la **(Ec. 12)** y de nuevo el Teorema fundamental del cálculo proporciona

$$\mu P_2(t) = k_{\text{cat}} \int_0^t RL_1(\tau) \tau = k_{\text{cat}} RL_{1;ss} \left(t - T_L + O(e^{-t/T_L}) \right)$$

Vemos que el inhibidor provoca un cambio en la cantidad de μP_2 a lo largo de una distancia T_L en el tiempo ("shift"). Este cambio aumenta cuando la dosis de fármaco D_0 aumenta o la constante de disociación K_d disminuye (ver **(Ec. 18)**).

Para **el inhibidor de moléculas pequeñas** (Escenario 2), la incorporación de la actividad del fármaco al sistema RTK es más compleja porque el fármaco se une a los receptores y está presente en ambos compartimentos. De [3] se puede deducir que:

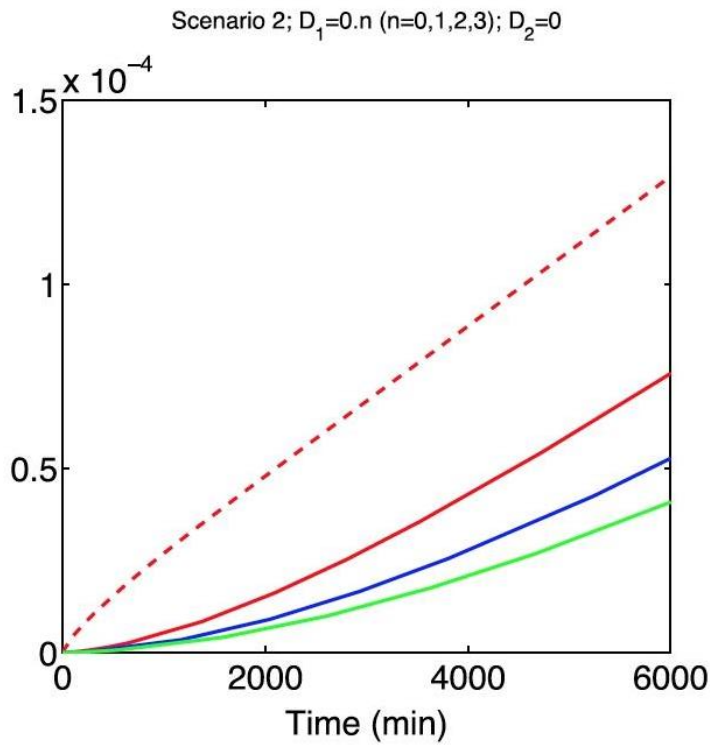
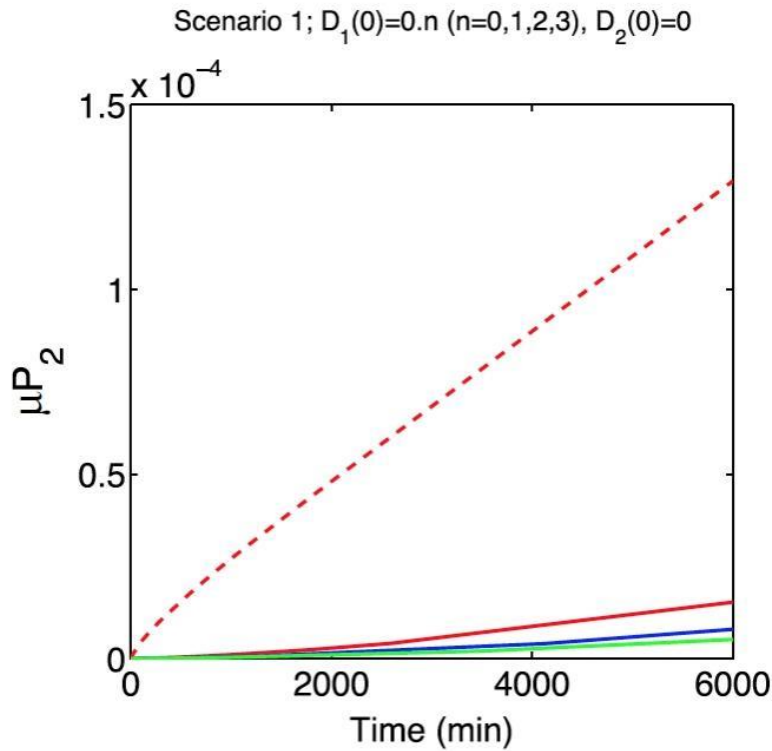
$$\mu P_2(t) = k_{\text{cat}} RL_{1;ss} \left(t - T_S + O(e^{-t/T_S}) \right), \quad T_S = A_S \frac{D_0}{K_d},$$

donde usando los valores de la **Tabla 2** se obtiene $A_S = 52$ min. Observamos entonces que el efecto inhibitorio es similar al del fármaco de molécula grande, pero que el desplazamiento T_S se ha visto disminuido con un orden de decena (matemáticamente esto lo escribimos como $O(10)$).

Bajo estas condiciones respecto a la dosis y la afinidad que presenta el medicamento, se puede concluir que el impacto del medicamento de molécula grande en el Escenario 1 es significativamente mayor que el del medicamento de molécula pequeña en el Escenario 2.

Y finalmente en el Escenario 3, que es aquel en el que la acción del fármaco únicamente afecta al dominio celular, el impacto del fármaco es mucho menos significativo. La razón principal se debe a que V_2 es mucho menor que V_1 , la cantidad de medicamento que se suministra es mucho más pequeña y por lo tanto, a los receptores libres les cuesta mucho más volver a su estado original.

Mostramos para concluir las gráficas que arrojan las simulaciones numéricas e ilustran lo comentado anteriormente. Se observa cómo la concentración del producto P_2 en el compartimento celular aumenta con el tiempo en cada uno de los tres escenarios, y cómo el fármaco dado en tres dosis, inhibe dicho crecimiento.



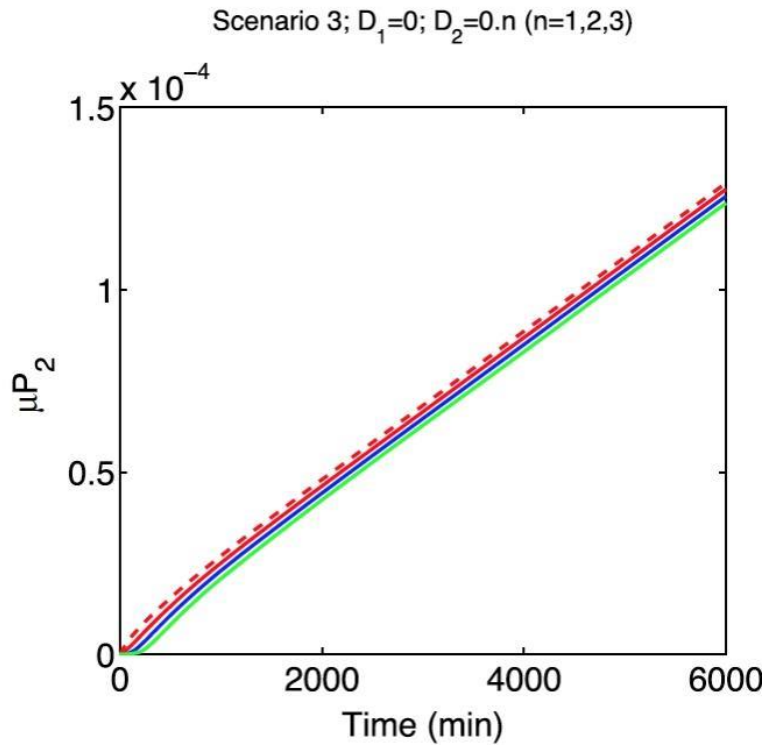


Figura 3: Crecimiento de μP_2 durante aproximadamente 4 días en los tres escenarios con los parámetros dados por las tablas 2,3 y 4. La curva roja-discontinua se obtiene para $D_1(0) = 0$ y $D_2(0) = 0\mu M$ (ver [8]), es decir, en ausencia de cualquier inhibidor.

Sabiendo que los fármacos presentan las mismas características de unión al ligando y al receptor y la misma forma de administración (in bolus), podemos concluir que en el escenario 3, el comportamiento del fármaco es inferior al de los escenarios 1 y 2. Sin embargo, en estos dos últimos la respuesta celular producida con un fármaco de molécula grande y con uno de molécula pequeña, es comparable.

5. CONCLUSIONES

Este trabajo me ha servido para entender la importancia de la teoría de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias en problemas que aparecen en farmacocinética a través del estudio simplificado del modelo RTK.

He aprendido que la modelización matemática mediante métodos numéricos ayuda a anticipar conclusiones útiles que nos permiten realizar simplificaciones fiables en los modelos para su posterior resolución.

Tras es estudio realizado concluimos que la respuesta celular obtenida sin inhibidor viene dada por

$$P_2(t) \approx k_{cat} \int_0^t RL_1(\tau) d\tau \approx (t + O(e^{-k_{cat}t})).$$

Tras aplicarle un inhibidor de molécula grande (escenario 1) dicha respuesta se retrasa con un factor T_L :

$$P_2(t) \approx (t - T_L + O(e^{-t/T_L})).$$

Si se aplica un fármaco de molécula pequeña (Escenario 2) el retardo también se consigue pero en menor medida:

$$P_2(t) \approx (t - T_S + O(e^{-t/T_S})), \quad T_S = \frac{T_L}{10}$$

Si se usa un fármaco de molécula pequeña que afecte solo a la célula (escenario 3) el cambio de la respuesta celular es mucho menor.

Finalmente comentamos que como el procedimiento práctico puede complicar matemáticamente el modelo, es usual en la farmacología matemática, realizar simplificaciones como las expuestas en este trabajo.

6. APÉNDICE

En este apéndice expondremos brevemente algunas herramientas matemáticas que hemos usado para la correcta realización de este trabajo (Ver [5]).

A.1 EDO de variables separadas.

Una ecuación diferencial ordinaria de primer orden de la forma: $y' = F(x, y)$ y se dice de Variables Separables si es posible factorizar $F(x, y)$ en la forma $F(x, y) = f(x)g(y)$.

Esto es, si se pueden “separar” las variables

$$\frac{dy}{dx} = y' = F(x, y) = f(x)g(y),$$
$$\frac{1}{g(y)} \frac{dy}{dx} = f(x).$$

Integrando la expresión anterior con respecto a x obtenemos

$$\int \frac{1}{g(y)} \frac{dy}{dx} dx = \int f(x) dx ,$$

o simplemente

$$\int \frac{1}{g(y)} dy = \int f(x) dx + C$$

Por tanto, la EDO estará resuelta si encontramos una expresión de la forma:

$$y = \text{Expresión en } x.$$

En caso que este despeje sea posible, se dice que la solución está dada en forma explícita, en caso contrario (cuando no fue posible despejar y) se dice que la solución está dada en forma implícita.

Ejemplo ilustrativo de resolución: Resolver la EDO

$$\frac{dy}{dx} = -\frac{2x}{y}.$$

Separando las variables obtenemos

$$y dy = -2x dx$$

Integrando tenemos

$$\frac{1}{2}y^2 = -x^2 + C.$$

Esta última expresión representa una familia de soluciones: una solución para cada valor de la constante C .

A.2 Teorema fundamental del cálculo.

Dada una función f integrable sobre el intervalo (a, b) definimos F sobre (a, b) por

$$F(x) = \int_a^x f(t)dt.$$

Si f es continua en (a, b) entonces F es derivable en (a, b) y $F'(x) = f(x)$

$$F(x) = \int_a^x f(t)dt \Rightarrow F'(x) = f(x).$$

La consecuencia más importante es que

$$\frac{d}{dx} \int_{a(x)}^{b(x)} f(t)dt = f(b(x))b'(x) - f(a(x))a'(x).$$

Segundo teorema fundamental del cálculo o Regla de Barrow: Dada una función $f(x)$ integrable en el intervalo (a,b) y sea $F(x)$ cualquier función primitiva de f , es decir $F'(x)=f(x)$ entonces

$$\int_a^b f(t)dt = F(b) - F(a).$$

7. BIBLIOGRAFIA

1. Aston, PJ, Derks, G., Raji, A., Agoram, BM, van der Graaf, PH: Análisis matemático del comportamiento farmacocinético-farmacodinámico (PKPD) de los anticuerpos monoclonales: predicción de la potencia in vivo. *J. Theor. Biol.* 281, 113–121 (2011)
2. Benson, N., Cucurull-Sanchez, L., Demin, O., Smirnov, S., van der Graaf, P.: Reducing systems biology to practice in pharmaceutical company research; selected case studies. *Adv. Syst. Biol.* 736, 607–615 (2012)
3. Benson, N., van der Graaf, PH, Peletier, LA: transducción de señales de membrana cruzada de las tirosina quinasas receptoras (RTK): impacto en la administración y dosis de medicamentos en preparación.
4. Benson, N., van der Graaf, PH, Peletier, LA: transducción de señales de membrana cruzada de receptores tirosina quinasas (RTK): de la biología de sistemas a la farmacología de sistemas. *J. Math. Biol.* 66, 719–742 (2013)
5. Curso ocw-ull “matemática aplicada y estadística”
6. Fujioka, A., Terai, K., Itoh, R., Aoki, K., Nakamura, T., Kuroda, S., Nishida, E., Matsuda, M.: Dinámica de la cascada Ras / ERK MAPK como monitoreado por sondas fluorescentes. *J. Biol. Chem.* 281, 8917–8926 (2006)
7. Haugh, J., Lauffenburger, DA: Análisis de la internalización del receptor como mecanismo de modulación de la transducción de señales. *J. Theor. Biol.* 195, 187–217 (1998)
8. Piet H. van der Graaf, Neil Benson, Lambertus A. Peletier.: Topics in Mathematical Pharmacology [Journal of Dynamics and Differential Equations](#)
9. Robinson, DR, Wu, YM, Lin, SF: la familia de proteínas tirosina quinasa del genoma humano. *Oncogene* 19, 5548–5557 (2000)
10. Sasagawa, S., Ozaki, Y.-I., Fujita, K., Kuroda, S.: Predicción y validación de las distintas dinámicas de la activación ERK transitoria y sostenida. *Nat. Cell Biol.* 7, 365–373 (2005)