

MODELO DINÁMICO ORIENTADO AL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Gabriel Pérez Rodríguez, Fernando Morilla

Departamento de Informática y Automática, ETSI Informática, UNED, C/. Juan del Rosal 16, Madrid, España

Email: fmorilla@dia.uned.es

Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad grave, que se manifiesta, en la mayoría de los casos, en edad madura y la padecen entre 1 y 2 individuos por cada 100.000 habitantes cada año. En este trabajo se presenta un modelo dinámico, completamente parametrizado, capaz de simular las primeras fases de la LMC y de simular la acción de los fármacos. El modelo ha servido para valorar la importancia que el Punto de Diagnóstico tiene en el tratamiento de la enfermedad. Y también ha servido para valorar que un diagnóstico precoz de la LMC abre posibilidades a tratamientos con dosis de fármaco menores a las actuales. Tratamientos que favorecerían la disminución de los efectos secundarios provocados por el fármaco.

Palabras Clave: Leucemia mieloide crónica, hematopoyesis, modelos por compartimentos.

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad grave, la padecen entre 1 y 2 individuos por cada 100.000 habitantes cada año [3, 19], en [18] se muestra su incidencia en España. Está ocasionada por una proliferación incontrolada de células mutadas (leucémicas) que se acumulan en la médula ósea y en la sangre compitiendo con las células sanas. Su evolución, sin la administración de fármacos, manifiesta las cuatro fases mostradas en la Figura 1.

Fase de Crecimiento. Esta fase comienza con la aparición de una célula con el gen Bcr-Abl [22]; el crecimiento asintomático de la población celular mutada se estima entre 4 y 5 años, a partir de aquí tiene lugar lo que se denomina Fase Crónica. En esta fase, con una duración entre 3 y 6 años, hay una elevada producción diaria de células leucémicas lo que provoca un declive de la población de células sanas, tanto en la médula como en la sangre. Fase acelerada. La coexistencia de células sanas y células leucémicas, característica de la fase anterior, deja de ser orgánicamente posible, dando paso a una situación de mayor predominio de las células leucémicas, conocida como fase acelerada, con una duración aproximada de 6 meses [25]. Fase aguda

(crisis blástica). En esta fase la cantidad de células leucémicas aumenta exponencialmente provocando graves desórdenes en menos de un año.

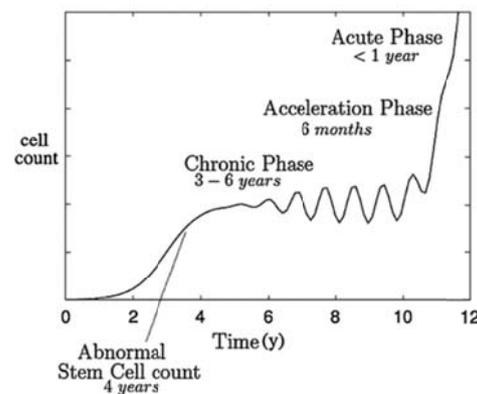


Figura 1: Fases de la enfermedad LMC [2].

Actualmente al 90% de los pacientes en España se les diagnostica la enfermedad en su fase crónica. Concretamente en lo que se denomina el Punto de Diagnóstico (PD), donde la proporción entre células sanas y leucémicas se encuentra en el rango del 5 al 20% [6]. Según [5] el PD se sitúa entre los 5 y 7 años (1800 y 2500 días) tras la aparición de la primera célula mutada.

La LMC es el primer cáncer humano con tratamiento molecular (fármacos “diana”) [16]. Entre estos fármacos se encuentra el *imatinib*¹; potente inhibidor de la tirosina kinasa Bcr-Abl, que generalmente induce a una remisión en todos los estados de la enfermedad. Sin embargo en algunos casos permanecen células leucémicas residuales en la médula ósea (en estado de quiescencia) [14] que pueden originar un repunte de la enfermedad. Por otra parte una fracción de pacientes desarrollan, durante la administración continuada del fármaco [1], una resistencia o intolerancia al fármaco debido a otras mutaciones de las células leucémicas.

La hematopoyesis o Sistema Hematopoyético (SH), es el nombre empleado para englobar a todos los mecanismos biológicos que intervienen en la generación de las células de la sangre. Se trata de un

¹ <https://www.novartis oncology.com/news/producto-portfolio/glivec>

proceso extraordinariamente complejo, cuyo modelado matemático ha suscitado un gran interés en los últimos años [2, 4, 5, 6, 10, 11, 14, 15, 22, 25, 26]. La aproximación más común pasa por suponer que las células de la médula ósea se estructuran en compartimentos, como los representados en la Figura 2, según los grados similares de madurez y de linaje. De manera que la dinámica asociada a la población en cada uno de los compartimentos se puede modelar teniendo en cuenta los mecanismos básicos de la división celular. Mientras que la producción celular del SH está regulada por señalizaciones homeostáticas procedentes de los diferentes órganos.

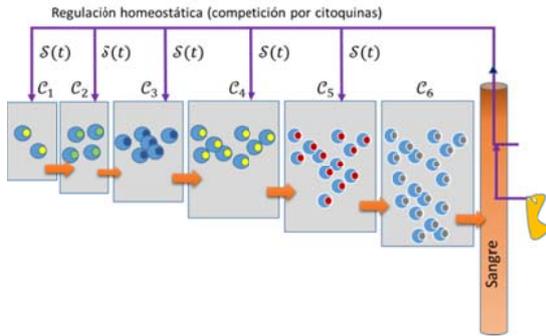


Figura 2: Esquema de hematopoyesis en seis compartimentos, un solo linaje y citoquina común en todos los compartimentos.

Este trabajo presenta parte de las tareas acometidas durante la realización del Trabajo de Fin de Máster de uno de los autores [20]. Con especial atención a la justificación y descripción de un modelo dinámico lo suficientemente complejo como para que sea útil en el tratamiento y seguimiento de la LMC. El resto del artículo se organiza de la siguiente manera: en la sección 2 se describe el núcleo principal del modelo matemático, así como su parametrización para cumplir con la funcionalidad deseada. En la sección 3 se amplía el modelo para tener en cuenta la acción de los fármacos, y se recrean varios escenarios en relación con el tratamiento y seguimiento que se desencadenan tras un diagnóstico de LMC.

2. MODELO DINÁMICO DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO CON LMC

El modelo dinámico que se presenta en esta sección se basa en los trabajos de A. Marciniak-Czochra et al. [11]. Considera un linaje para las células sanas y otro linaje para las células leucémicas. Existen evidencias [10, 24, 25] de que el proceso de la enfermedad LMC opera en paralelo a la producción de células sanas. Ambos linajes con seis compartimentos para representar la transformación y maduración celular. Donde el sexto compartimento en ambas poblaciones es de tránsito hacia la sangre periférica.

Por ejemplo el esquema de la Figura 2 serviría para representar los compartimentos de las células sanas. El primer compartimento se asocia a las células más primitivas, que son las células madre (denominadas también células *long-term stem*). El segundo a las células madre a corto plazo (*short-term stem*). El tercero a las células multipotentes progenitoras. El cuarto a las células progenitoras. El quinto a las células precursoras. Y el sexto a las células maduras, listas para cumplir su función en la corriente sanguínea.

El modelo consta de dos grupos de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. En total doce ecuaciones, una ecuación diferencial por cada compartimento en las respectivas poblaciones. El primer grupo, (1) a (6), describe la dinámica de las células sanas y el segundo, (7) a (12), describe la dinámica de las células leucémicas. Las ecuaciones diferenciales se complementan con tres ecuaciones algebraicas que describen los funcionales asociados respectivamente a la señalización homeostática (13), y a la competencia entre las dos poblaciones (14) y (15). Por simplicidad en las ecuaciones, se ha prescindido de la referencia al tiempo en las variables $c_i(t) = c_i$, $l_i(t) = l_i$, $S(t) = s$, $\mathcal{M}_c(t) = m_c$ y $\mathcal{M}_l(t) = m_l$. Donde c_i y l_i representan los volúmenes celulares en los respectivos compartimentos.

$$\frac{dc_1}{dt} = 2a_1sp_1c_1 - p_1c_1 - m_c c_1 \quad (1)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = 2a_2sp_2c_2 - p_2c_2 + 2(1 - a_1s)p_1c_1 - m_c c_2 \quad (2)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = 2a_3sp_3c_3 - p_3c_3 + 2(1 - a_2s)p_2c_2 - m_c c_3 \quad (3)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = 2a_4sp_4c_4 - p_4c_4 + 2(1 - a_3s)p_3c_3 - m_c c_4 \quad (4)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = 2a_5sp_5c_5 - p_5c_5 + 2(1 - a_4s)p_4c_4 - m_c c_5 \quad (5)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = 2(1 - a_5s)p_5c_5 - dc_6 \quad (6)$$

$$\frac{dl_1}{dt} = 2a_{l1}sp_{l1}l_1 - p_{l1}l_1 - m_l l_1 \quad (7)$$

$$\frac{dl_2}{dt} = 2a_{l2}sp_{l2}l_2 - p_{l2}l_2 + 2(1 - a_{l1}s)p_{l1}l_1 - m_l l_2 \quad (8)$$

$$\frac{dl_3}{dt} = 2a_{l3}sp_{l3}l_3 - p_{l3}l_3 + 2(1 - a_{l2}s)p_{l2}l_2 - m_l l_3 \quad (9)$$

$$\frac{dl_4}{dt} = 2a_{l4}sp_{l4}l_4 - p_{l4}l_4 + 2(1 - a_{l3}s)p_{l3}l_3 - m_l l_4 \quad (10)$$

$$\frac{dl_5}{dt} = 2a_{l5}sp_{l5}l_5 - p_{l5}l_5 + 2(1 - a_{l4}s)p_{l4}l_4 - m_l l_5 \quad (11)$$

$$\frac{dl_6}{dt} = 2(1 - a_{l5}s)p_{l5}l_5 - dl_6 \quad (12)$$

$$s = \frac{1}{1 + kc_6} \quad (13)$$

$$m_c = \begin{cases} 0 & \text{si } l_1 = 0 \\ \frac{\sum_1^5(c_i + l_i)}{k_c + \sum_1^5(c_i + l_i)} & \text{si } l_1 > 0 \end{cases} \quad (14)$$

$$m_l = \frac{\sum_1^5(c_i + l_i)}{k_l + \sum_1^5(c_i + l_i)} \quad (15)$$

En este conjunto de ecuaciones están implícitas las siguientes hipótesis:

- i) La auto-renovación y la diferenciación celular se producen en el mismo instante de tiempo [8].
- ii) Todas las poblaciones, excepto las células maduras (c_6 y l_6) tienen asignadas tasas de proliferación (p_i , p_{li}) y fracciones de auto-renovación (a_i , a_{li}) independientes del tiempo.
- iii) La muerte celular únicamente se considera significativa en las células maduras, y se representa mediante la tasa d , la misma en ambas poblaciones.
- iv) Existen evidencias de que la mutación Bcr-Abl conserva lo mecanismos de recepción de citoquinas en la membrana celular en todos los compartimentos [12, 17, 21]. Por tanto la realimentación hacia las dos poblaciones celulares se incorpora a través del mismo funcional homeostático $S(t)$ (competición por citoquinas) [13]. Por simplicidad se ha optado por emplear un funcional represor de tipo Hill [11], y dependiente únicamente de las células maduras (c_6). Considerar funcionales diferentes S_i para cada compartimento celular, como en [10], añadiría una complejidad excesiva al modelo.
- v) La competición por nicho (la médula ósea) entre las células leucémicas y las células sanas se incorpora mediante los dos funcionales $M_c(t)$ y $M_l(t)$, afectando a la muerte celular salvo a las células maduras (c_6 y l_6). Por simplicidad se ha optado por emplear funcionales activadores de tipo Hill [11], el mismo para cada grupo de población, y dependiente en ambos casos de la población total de células; las sanas y las leucémicas.

2.1 PARAMETRIZACIÓN DEL MODELO PARA DESCRIBIR UN SH SANO

En ausencia de células leucémicas ($l_i = 0, \forall i$) el modelo matemático queda reducido a las siete ecuaciones, (1) a (6) y (13), que bastan para describir un SH sano. Pero para completar el modelo hace falta asignar valores a sus doce parámetros, por ejemplo los recogidos en la Tabla 1. Para la tasa d , las tasas de proliferación p_i y las fracciones de auto-renovación a_i se han empleado los mismos valores que Marciniak-Czochra et al. [9]. El último parámetro k se ha determinado con el siguiente objetivo: En ausencia de células leucémicas, el modelo debe ser capaz de recrear una producción celular diaria estable desde la médula ósea (c_6), estimada en 2.21×10^{11} células en un adulto de 60 kg de peso.

La estabilidad impuesta para la producción en este último compartimento (el de las células sanas maduras) también se refleja en el resto de compartimentos del modelo. Por tanto, denotando el punto de equilibrio por $(\bar{c}_1, \bar{c}_2, \bar{c}_3, \bar{c}_4, \bar{c}_5, \bar{c}_6)$, se

demuestra [20] que los valores alcanzables son los recogidos en la Tabla 1. En este equilibrio también queda determinado el valor del funcional homeostático.

Tabla 1: Parámetros, poblaciones celulares y funcional homeostático característicos de un Sistema Hematopoyético sano.

Parámetros		Células en los seis compartimentos	
a_1	0.70	\bar{c}_1	4.07×10^7
a_2	0.65	\bar{c}_2	4.26×10^8
a_3	0.65	\bar{c}_3	4.27×10^9
a_4	0.65	\bar{c}_4	3.20×10^{10}
a_5	0.55	\bar{c}_5	1.60×10^{11}
p_1	0.125	\bar{c}_6	2.21×10^{11}
p_2	0.167		
p_3	0.25		
p_4	0.5	Funcional homeostático	
p_5	0.5	s	0.7143
d	0.44		
k	1.81×10^{-12}		

El modelo así parametrizado, además de servir para reproducir el estado basal del SH, vale para recrear la regulación implícita en el SH; pues éste es capaz de recuperar el valor basal de producción de células maduras c_6 para la sangre después de una alteración (donación de sangre, por ejemplo). Ese fenómeno es el que se ha recreado en la Figura 3 mediante una alteración brusca pero de corta duración en la tasa d .

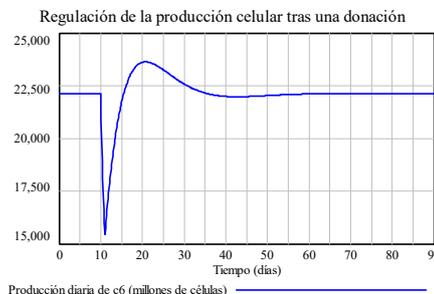


Figura 3: Ejemplo de la regulación implícita en el Sistema Hematopoyético.

2.2 PARAMETRIZACIÓN DEL MODELO PARA DESCRIBIR LA LMC

Con la aparición de una célula ph^{+2} , que se incorpora en el compartimento l_1 del modelo, éste debe ser capaz de simular la Fase de crecimiento asociada a la LMC, comentada en la introducción. Pero además, la proliferación de las células leucémicas en esta fase de crecimiento se tiene que producir en paralelo con un declive de la población de células sanas. Pero este declive no puede ser excesivo, de forma que se llegue

² Denominación para las células con cromosoma Filidadelphia. En contraposición ph^{-} = células no mutadas

a la Fase crónica, en aproximadamente 5 a 6 años, con una ausencia de sintomatología. Justificable por la coexistencia estable en el tiempo de células leucémicas y de células sanas con predominio de las leucémicas. Por tanto, estos requisitos son los que se deberían emplear para asignar valores al resto de parámetros del modelo; a_{li} , p_{li} , k_c y k_l .

Por otro lado, algunos autores [5, 6] defienden que la ventaja competitiva intrínseca de las células leucémicas respecto a las células sanas basta considerarla en el primer compartimento, el de las células madre. Asignando a la tasa de proliferación p_{l1} y a la fracción de auto-renovación a_{l1} valores superiores a los p_1 y a_1 de la Tabla 1 [9, 17]. Mientras que para el resto de tasas de proliferación y fracciones de auto-renovación se deberían emplear los mismos valores de la Tabla 1. Con estas restricciones adicionales, el modelo LMC quedará completamente parametrizado con valores concretos para los parámetros: a_{li} , p_{li} , k_c y k_l .

En la Tabla 2 se puede constatar el resultado de una parametrización concreta del modelo LMC. Mientras que la evolución temporal de las producciones diarias de células maduras (c_6 y l_6) hacia el corriente sanguíneo se han recogido en la Figura 4. Donde la aparición de una célula leucémica en el compartimento l_1 se ha hecho coincidir con el inicio de la simulación. Se observa que la producción de células leucémicas l_6 supera la cifra de 10^{12} células diarias en aproximadamente 2190 días (6 años), muy cerca del que sería su estacionario final; 1.06×10^{12} según la Tabla 2. Por otro lado, la producción de células sanas c_6 en esos 6 años se ha situado por debajo de la cifra 1.70×10^{11} , cerca del que sería su estacionario final; 1.61×10^{11} según la Tabla 2. Estos valores representan reducciones del 23% y del 27% respecto al valor basal (2.21×10^{11}) que tenía el Sistema Hematopoyético sano. Por tanto justifican bastante bien la ausencia de síntomas en el inicio de la fase crónica de la LCM [16].

3. AMPLIACIÓN DEL MODELO CON LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

El diagnóstico de la LMC se suele ratificar a través de pruebas hematológicas y citogenéticas de la existencia y abundancia de la mutación Bcr-Abl. Este diagnóstico se puede resumir, en base a las variables del modelo, mediante la siguiente ratio [15]:

$$\frac{BCR-ABL}{ABL} = \frac{l_6}{2c_6+l_6} \times 100 \quad (16)$$

De manera que cuanto mayor sea el predominio de la producción l_6 sobre la producción c_6 , más próximo se

encontrará este ratio del valor 100. En la mayoría de los casos el paciente se encuentra en fase crónica con producciones celulares diarias próximas a las recogidas en la Tabla 2. Luego la ratio estaría algo por debajo del valor 77 que se obtiene con las producciones \bar{c}_6 y \bar{l}_6 de la Tabla 2.

Tabla 2: Parámetros adicionales, poblaciones celulares y funcionales característicos de la LMC en la fase crónica.

Parámetros adicionales		Células en los doce compartimentos	
a_{l1}	0.79	\bar{c}_1	2.72×10^6
a_{l2}	0.65	\bar{c}_2	3.31×10^6
a_{l3}	0.65	\bar{c}_3	6.17×10^8
a_{l4}	0.65	\bar{c}_4	2.10×10^{10}
a_{l5}	0.55	\bar{c}_5	1.23×10^{11}
p_{l1}	0.173	\bar{c}_6	1.61×10^{11}
p_{l2}	0.167	\bar{l}_1	5.96×10^8
p_{l3}	0.25	\bar{l}_2	2.13×10^9
p_{l4}	0.5	\bar{l}_3	9.55×10^9
p_{l5}	0.5	\bar{l}_4	6.70×10^{10}
k_c	1.1×10^{14}	\bar{l}_5	9.40×10^{11}
k_l	2.9×10^{13}	\bar{l}_6	1.06×10^{12}
Funcionales			
		s	0.7741
		m_c	0.0104
		m_l	0.0386

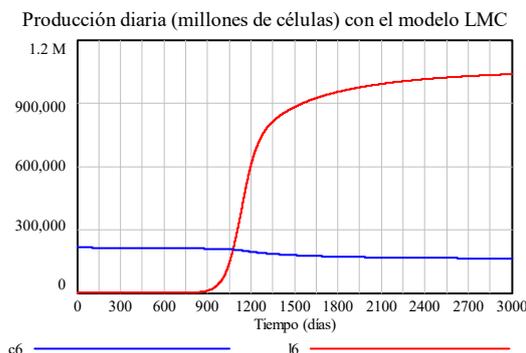


Figura 4: Ejemplo de recreación de las Fases de Crecimiento y Crónica de la LMC.

Tras confirmar el diagnóstico se procede a la administración diaria de un fármaco TKI, que en general es imatinib de 400 mg. La acción del fármaco se puede incorporar en el modelo como una tasa adicional de muerte F_{li} en los cinco primeros compartimentos de las células leucémicas. Pues hay constancia científica de que el fármaco no actúa en la población de células LMC circulantes l_6 dado que éstas mueren por muerte natural en la corriente sanguínea. Pero además, también hay constancia científica de que el fármaco no actúa con la misma intensidad en los compartimentos, sino que $F_{l1} < F_{l2} < F_{l3} < F_{l4} < F_{l5}$. La base biológica de esta hipótesis es la naturaleza de las curvas bifásicas que se obtienen en la fase del tratamiento [5, 14].

La ecuación (17) muestra cómo se modifica la ecuación (11) del modelo LMC al incorporar la acción del fármaco. Y de forma similar se modifican las ecuaciones (7) a (10). Los parámetros necesarios están recogidos en la Tabla 3.

$$\frac{dl_5}{dt} = 2a_{15}s p_{15}l_5 - p_{15}l_5 + 2(1 - a_{14}s) p_{14}l_4 - m_1l_5 - F_{15}l_5 \tag{17}$$

Tabla 3: Parámetros asociados a los fármacos.

F_{11}	0.0235
F_{12}	0.0288
F_{13}	0.033
F_{14}	0.065
F_{15}	0.125

3.1 SEGUIMIENTO DE LA LCM

La curva bifásica constituye el principal instrumento para el seguimiento de la LMC en los pacientes sometidos a tratamiento. Consiste en evaluar periódicamente (a los 3, 6, 12, 18 meses) la ratio (16), mediante el análisis hematológico. F. Michor, M. Glauche y I. Roeder han determinado que la Remisión Hematológica Completa (RHC) de la LMC se obtiene aproximadamente a los 200 días del comienzo del tratamiento para pacientes que no presentan mutaciones ni efectos secundarios al fármaco. La RHC se otorga con un ratio $\frac{BCR-ABL}{ABL}$ inferior o próximo a 10 [22, 25]. En base a la información proporcionada por estos autores se han podido asignar los valores concretos de la Tabla 4 para los cinco parámetros asociados a la acción del fármaco.

Con el nuevo modelo completamente parametrizado se ha podido replicar la curva bifásica de la Figura 5. El punto de inicio para la simulación, que marca el comienzo de la terapia con fármaco, ha sido un Punto de Diagnóstico elegido a los 1500 días (algo más de 4 años) después del inicio de la LCM en el ejemplo de la Figura 4. Se observa que en el PD la ratio tiene un valor aproximado de 71. Que ésta se reduce drásticamente por la acción del fármaco en el primer mes, situándose en torno al valor 20. Mientras que a los 180 días de terapia la ratio pasa a estar por debajo del 10%. Lo que otorgaría al paciente la RHC.

En la Figura 5 se han representado, junto a la evolución de la ratio $BCR-ABL/BCR$, dos exponenciales. Que debidamente combinadas servirían para aproximar las dos fases que se observan en la evolución de la ratio, de ahí el nombre de curva bifásica empleado en el seguimiento de la LMC. Las exponenciales están descritas respectivamente, para este ejemplo concreto, por las expresiones: $100 e^{-0.05t}$ y $20 e^{-0.004t}$. La primera

exponencial se ha elegido por representar un decrecimiento similar a la ratio en la primera fase de declive (40 a 60 días de terapia), sugiere una merma diaria de aproximadamente un 5% de células LMC (similar al obtenido por F. Michor [14]). Mientras que el declive en la segunda fase (resto de días de terapia) es mucho menor, y se aproxima al 0.4% en el día 140. El mismo decrecimiento que representa la segunda exponencial.

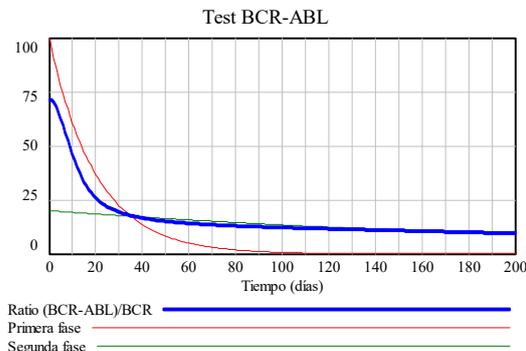


Figura 5: Ejemplo de recreación de la ratio BCR-ABL/BCR (curva bifásica).

Observando la evolución de las poblaciones de células leucémicas se puede comprobar que las poblaciones aguas abajo l_5, l_4, l_3 son las más afectadas por la acción del fármaco, en ese orden. Mientras que éste tiene poca eficacia en los compartimentos superiores y sobre todo en el compartimento l_1 (células madre leucémicas).

3.2 ADELANTO EN EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LCM

En el apartado anterior se ha puesto de manifiesto que la detección de la LMC marca el inicio del tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Pero como este Punto de Diagnóstico es muy dependiente de la sintomatología que el desarrollo de la LMC haya producido en el paciente, puede que esté adelantado o retrasado respecto a lo que sería un PD estándar.

La Figura 6 muestra curvas bifásicas simuladas con un mismo modelo, que representaría al mismo paciente tratado con la misma dosis de fármaco, al considerar distintas posiciones del Punto de Diagnóstico: 1800, 1600, 1400, 1200, 1100 y 1000 días. Al trazar la línea discontinua, que representa la ratio igual a 10, se observa que en todos los casos se alcanzaría la RHC en la ventana de los 200 días.

A la vista de los resultados de la Figura 6 también se percibe que un PD precoz (antes de 1800 días) abre la posibilidad a tratamientos con menores dosis de fármaco. Pero siempre y cuando la reducción en la dosis del fármaco garantizara un resultado clínico

aceptable (RHC antes de los 200 días del tratamiento), que a su vez vendría acompañado de una disminución de los efectos secundarios provocados por el fármaco. En la Figura 7 se han simulado tres escenarios de la curva bifásica para un PD a los 1200 días, el primero con la dosis estándar de fármaco, el segundo con una reducción del 10% y el tercero con una reducción del 20%. Se observa que con la reducción del 10% se sigue cumpliendo el requisito de RHC antes de los 200 días. Mientras que con la reducción del 20% ya no se cumple. Por tanto, al menos con un PD de diagnóstico a los 1200 días, la dosis del fármaco se podría reducir en un 10% garantizando la RHC en menos de 200 días.

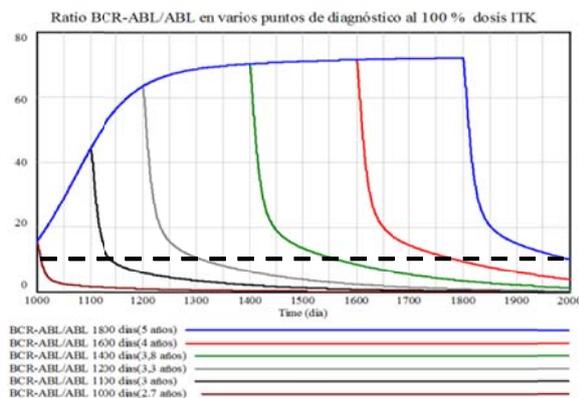


Figura 6: ratios BCR-ABL/ABL simulados para distintas posiciones del Punto de Diagnóstico.

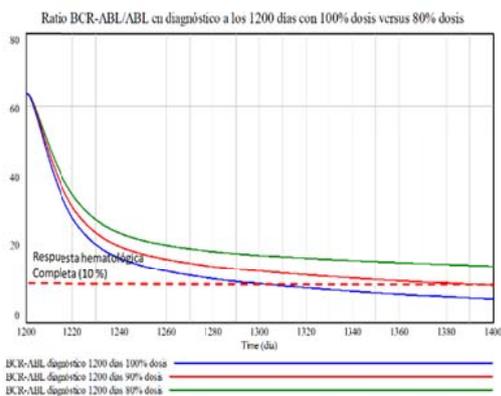


Figura 7: ratios BCR-ABL/ABL simulados con tres dosificaciones distintas para el Punto de Diagnóstico a los 1200 días.

4. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

En este trabajo se presenta un modelo dinámico de tipo compartimental para la Leucemia mieloide crónica (LMC). El modelo considera un linaje para las células sanas y otro linaje para las células leucémicas, con seis compartimentos en cada linaje. El modelo, que se presenta completamente parametrizado, es capaz de:

- Reproducir el estado basal del Sistema Hematopoyético (SH).
- Mostrar la regulación implícita en el SH.
- Recrear las Fases de Crecimiento y Crónica de la LMC.
- Generar la curva bifásica (evolución del ratio BCR-ABL/ABL) empleada para el seguimiento de la LMC en la fase de tratamiento.
- Probar distintos escenarios de Puntos de Diagnóstico (PD) y/o distintas dosis de fármaco.

El modelo se ha utilizado por ahora para valorar la importancia que el PD tiene en el tratamiento de la enfermedad. Y también para valorar que un diagnóstico precoz de la LMC abre posibilidades a tratamientos con dosis de fármaco menores a las actuales. Pero ya se está trabajando en un sistema de personalización de la LCM, donde el modelo se pueda entrenar con datos registrados en los tratamientos a pacientes. El sistema tendrá una doble funcionalidad: la particularización (mediante los parámetros más importantes del modelo) a lo observado en el paciente, y la predicción sobre la evolución de la LMC en dicho paciente si se mantiene o modifica su tratamiento.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda y el asesoramiento del Dr. D. Jorge Sánchez-Calero Guilarte del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Móstoles y profesor en la Facultad de Medicina de la Universidad “Rey Juan Carlos”.

Referencias

- Baccarani, M., et al., «European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia: 2103,» *Blood*, vol. 122, 2013.
- Berezansky, L., S. Bunimovich-Mendrazitsky, A. Domoshnitsky, «A mathematical model with time-varying delays in the combined treatment of chronic myeloid leukemia,» *Advances in Difference Equations*, vol. 217, 2012.
- Buyukasik, Y., C. Haznedaroglu, O. Ilhan, «Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-up,» *International Journal of Hematology and Oncology*, 2010.
- Crowell, H.L., A.L. MacLean, M.P. Stumpf, «Feedback mechanism control coexistence in a stem cell model of acute myeloid leukemia,» *Journal of Theoretical Biology*, 2016.

- [5] Dingli, D., A. Traulsen, J.M. Pacheco, «Chronic Myeloid Leukemia: Origin, Development, Response to Therapy and Relapse,» *Clinical Leukemia*, vol. 2, nº 2, 2008.
- [6] Glauche, I, K. Horn, M. Horn, L. Thielecke, M. A. Essers, A. Trumpp, I.I. Roeder, «Therapy of chronic myeloid leukemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations,» *British Journal of Cancer*, 2012.
- [7] Jorgensen, H.G., T.L. Holyoake, «Characterization of cancer stem cells in chronic myeloid leukemia,» *Cancer*, 2007.
- [8] Kirouac, D.C., G.J. Madlambayan, M. Yu, E.A. Sykes, C. Ito, P.W. Zandstra, «Cell-cell interaction networks regulate blood stem and progenitor cell fate,» nº 293, 2009.
- [9] Lane, S.W., Y.J. Wang, C. Lo Celso, C. Raqu, L. Bullinger, S.M. Sykes, F. Ferraro, S. Shterental, C.P. Lin, D.G. Gilliland, D.T. Scadden, S.A. Armstrong, D.A. Willian, «Differential niche and Wnt requirements during acute myeloid leukemia progression,» *Blood*, 2011.
- [10] MacLean, A.L., S. Filippi, M.P. Stumpf, «The ecology in the hematopoietic stem cell niche determines the clinical outcome in chronic myeloid leukemia,» *PNAS*, 2014.
- [11] Marciniak-Czochra, A., T. Stiehl, A.D. Ho, W. Jager, W.T. Wagner, «Modeling of Asymmetric Cell Division in Hematopoietic Stem Cells-Regulation of Self-Renewal Is Essential for Efficient Repopulation,» *Stem Cells and Development*, vol. 18, 2009.
- [12] Maxson, J.E. et al., «Oncogenic CSF3R Mutations in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical CML,» *The New England Journal of Medicine*, May 9, 2013.
- [13] Metcalf, D., «Hematopoietic cytokines,» *Blood*, 2007.
- [14] Michor, F., T.P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N.P. Shah, C.L. Sawyers, M.A. Nowak, «Dynamics of chronic myeloid leukaemia,» *nature*, vol. 435, 2005.
- [15] Michor, F., «Mathematical Models of Cancer Stem Cells,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, nº 17, June 2008.
- [16] Novartis, «Leucemia Mieloide Crónica,» 2012. https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/PS31S_CML_Booklet_2014_Spanish_FINAL.pdf
- [17] d'Onofrio, G., G. Zini, B.J. Bain, «Morphology of Blood Disorder,» *Wiley*, 2007.
- [18] Osorio, S., L.F. Casado, P. Giraldo, B. Maestro, M. Andrade, S. Redondo, V. García-Gutiérrez, R. Ayala, N. Garcia, J.L. Steegmann, «Chronic myeloid leukemia in Spain: Its presentation characteristics have changed,» *Revista Clínica Española*, 2016.
- [19] Pellicano, F., T. L. Holyoake, «Stem cells in chronic myeloid leukemia,» IOS press, 2007.
- [20] Pérez Rodríguez, G., «Análisis, modelado y simulación de sistemas y procedimientos matemáticos orientados al control del tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica,» Proyecto Fin de Máster, UNED, 2017.
- [21] Perl, A., M. Carroll, «BCR-ABL kinasa is dead; long live the CML stem cell,» *The Journal of Clinical Investigations*, nº 1, 2011.
- [22] Roeder, I., M. Horn, I. Glauche, A. Hochhaus, M.C. Mueller, M. Loeffler, «Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications,» *Nature Medicine*, 2006.
- [23] Traulsen, A., J.M. Pacheco, D. Dingli, «Reproductive fitness advantage of BCR-ABL expressing leukemia cells,» *Cancer Letters*, nº 294, 2010.
- [24] Wang, J.C., J.E. Dick, «Cancer stem cells: lessons from leukemia,» *Trends in Cell Biology*, vol. 15, 2005.
- [25] Whichard, Z.L., C.A. Sarkar, M. Kimmel, S.J. Corey, «Hematopoiesis and its disorders: a system biology approach,» *Blood*, vol. 115, nº12, 2010.
- [26] Wodartz, D., «Stem cell regulation and the development of blast crisis in chronic myeloid leukemia: Implications for the outcome of Imatinib treatment and discontinuation,» *Medical Hypotheses*, vol. 70, 2008.