

La dispersión temprana del cáncer involucra patrones ecológicos similares a los de las invasiones biológicas

Diana E. Marco¹, Sergio A. Cannas, Marcelo
A. Montemurro, Bo Hu, and Shi-Yuan Cheng

1 Fac. de Cs. Agropecuarias, UNC. dmarco@agro.unc.edu.ar

El cáncer implica...

- Proliferación celular descontrolada en nuevo hábitat (tejidos sanos)
- Dispersión celular desde el tumor primario en el tejido circundante y en otros órganos (metástasis)
- Interacciones entre las células cancerosas y el nuevo hábitat (tejido circundante)
- Interacciones (competencia) entre líneas genotípicas celulares originadas en el mismo tumor (evolución clonal)
- Establecimiento en los nuevos hábitats (tejidos)
- Períodos de latencia de células cancerosas dispersadas o de tumores

...características comunes a las invasiones biológicas

- Tasa reproductiva superior a la de las especies nativas
- Ocupación de nuevos hábitats mediada por dispersión de corto y largo alcance
- Interacciones entre la especie invasora y el nuevo hábitat
- Interacciones entre la especie invasora y las especies nativas
- Establecimiento en el nuevo hábitat
- Bancos de reserva de semillas y plántulas

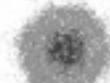
La dispersión es uno de los pasos fundamentales en la invasión

- Puede involucrar propágulos dispersados a corta (CD) y larga distancia (LD)
- Se han utilizado diversas funciones de distribución, pero las más adecuadas para LD son las “fat-tailed”, como Cauchy, power law
- La dispersión LD implica ocupación de todo el hábitat desde el inicio de la invasión
- Origina patrones espaciales particulares, caracterizados por dimensiones fractales peculiares

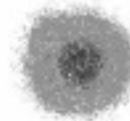
CD, Exponencial



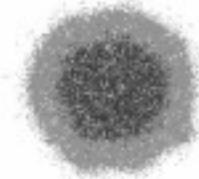
t = 5 y



t = 10 y



t = 15 y



t = 20 y

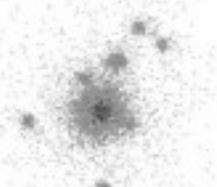
LD, Power law



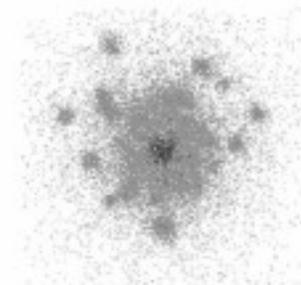
t = 3 y



t = 8 y



t = 9 y



t = 12 y

- Modelo de autómata celular (Marco et al. 200; Cannas et al. 2003, 2006)
- Parámetros de historia de vida (supervivencia, mortalidad, reproducción)
- Función de dispersión de propágulos:

$$f(r) = \begin{cases} \frac{A}{r^\alpha} & \text{if } r \geq \frac{1}{2} \\ 0 & \text{if } 0 \leq r < \frac{1}{2} \end{cases}$$

Para valores $2 < \alpha \leq 3$ no hay distancia de dispersión media definida

Para valores de $\alpha > 4$ comportamiento similar a CD

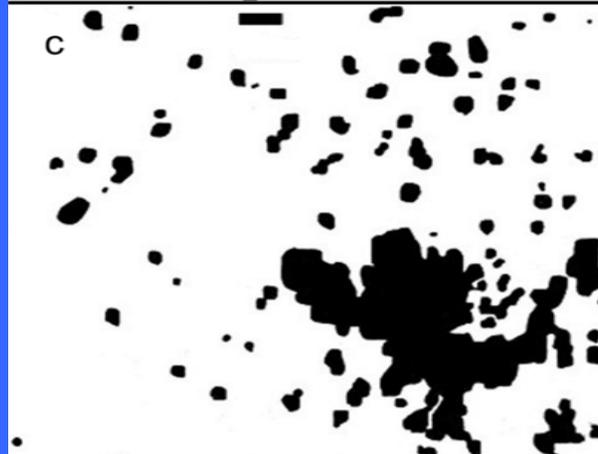
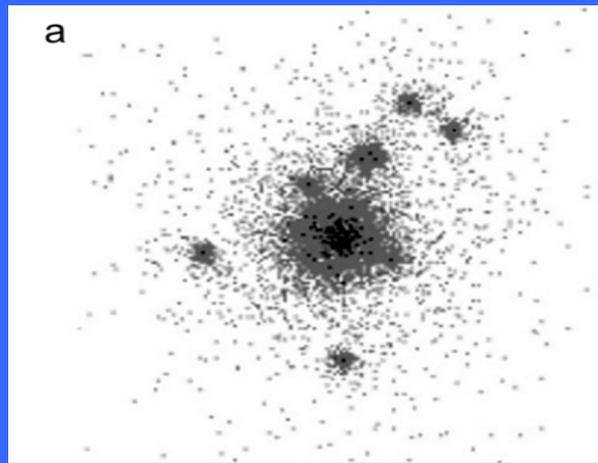
- Simulaciones en grilla cuadrada, cada celda ocupada por un individuo
- Análisis de patrón espacial basado en estadística de los parches

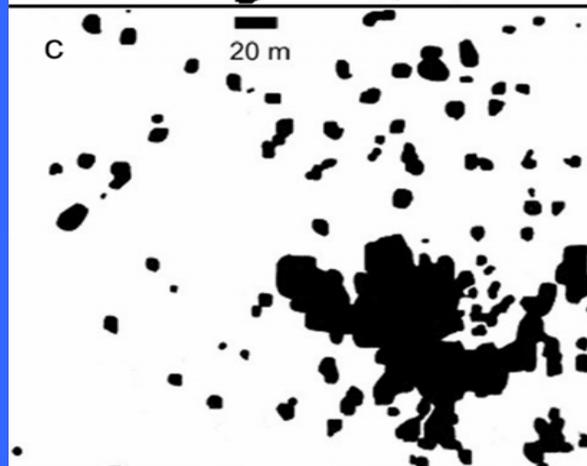
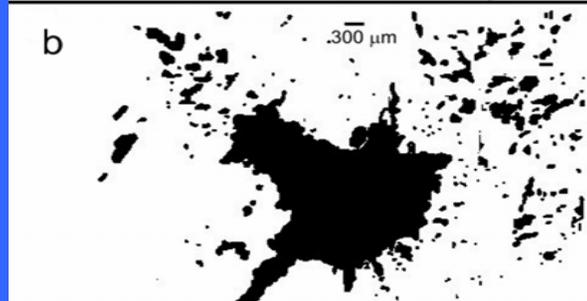
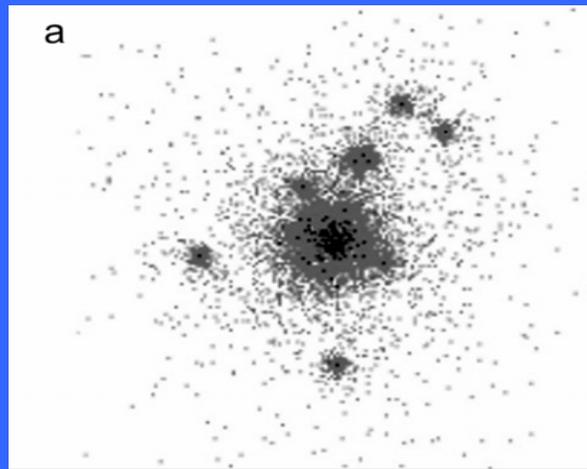
Calculamos:

- Dimensión fractal (Box counting method), general (D_p) y de borde de parches (D_b)
- Histograma de frecuencias de tamaño de parches (P_s)

Datos:

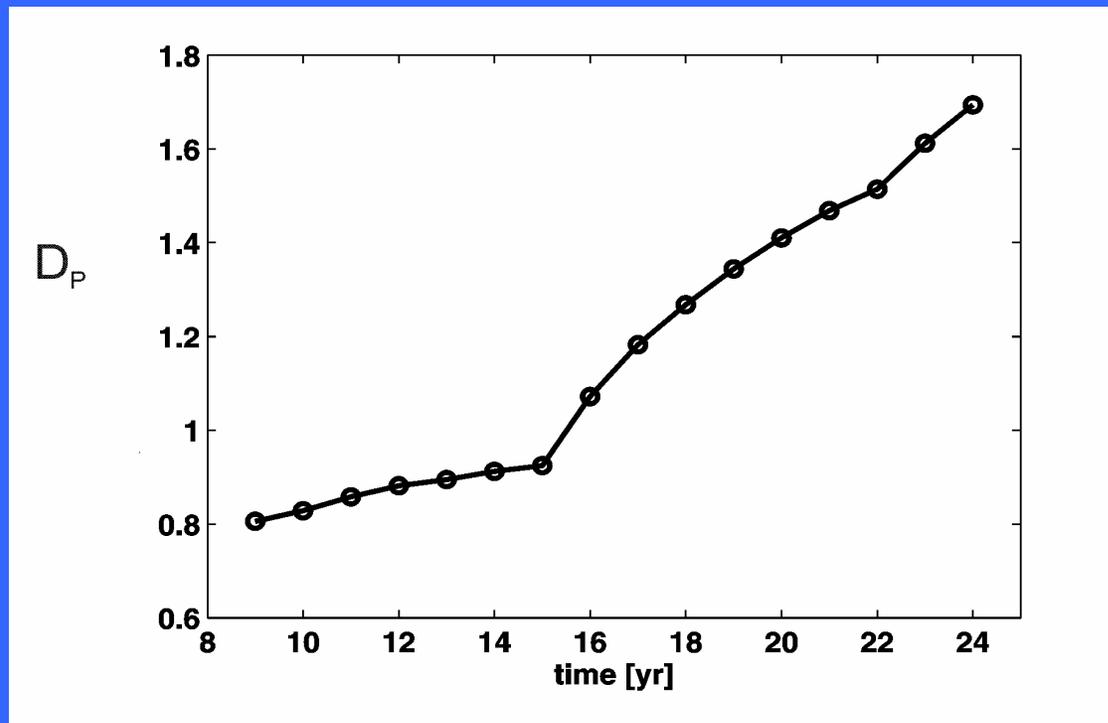
- Especie invasora: olmo europeo, dispersa por LD. Analizamos fotografías aéreas de invasiones entre 1970 y 1996 en Córdoba
- Cáncer: invasión temprana *in vivo*, glioma humano transplantado en cerebro de ratón. Analizamos fotografías de cortes histológicos.





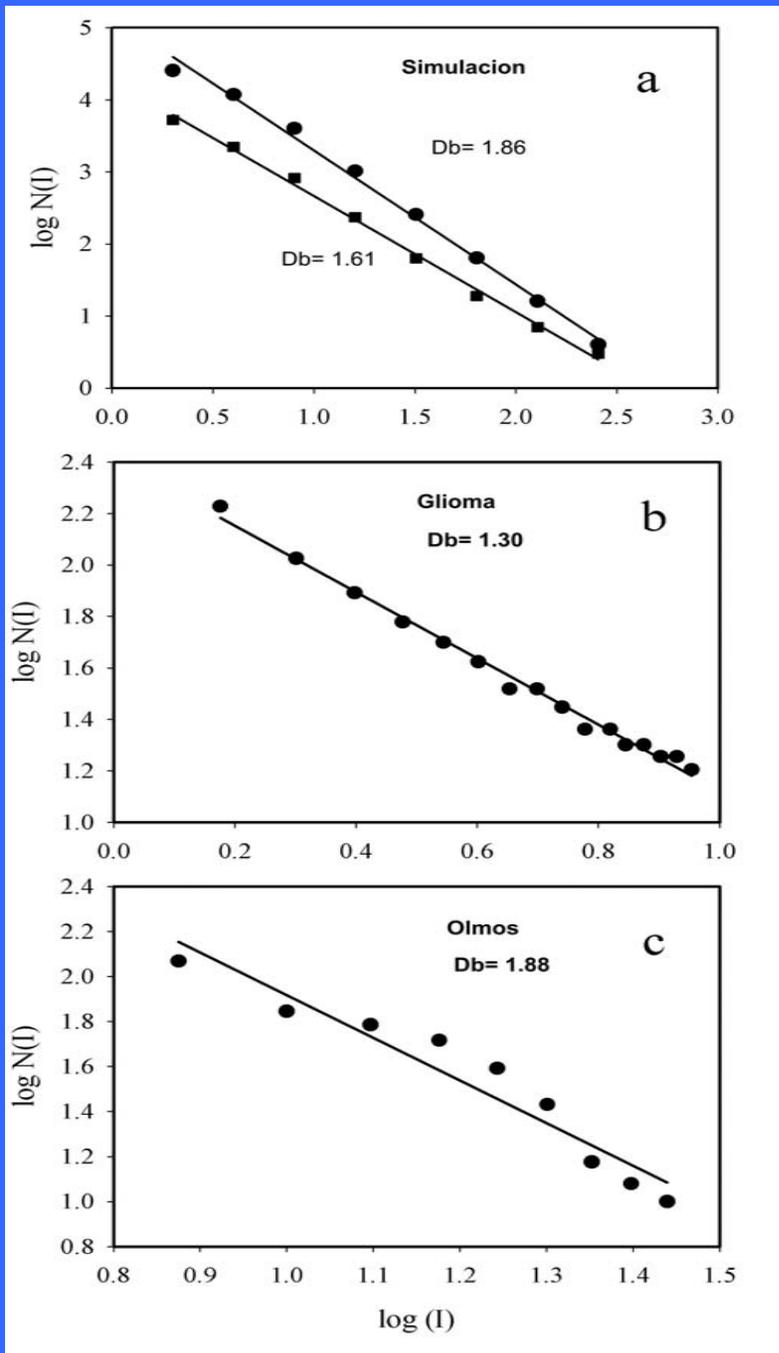
Patrón fractal

- Aparece como consecuencia de LD
- D_p en las simulaciones aumenta con el tiempo:

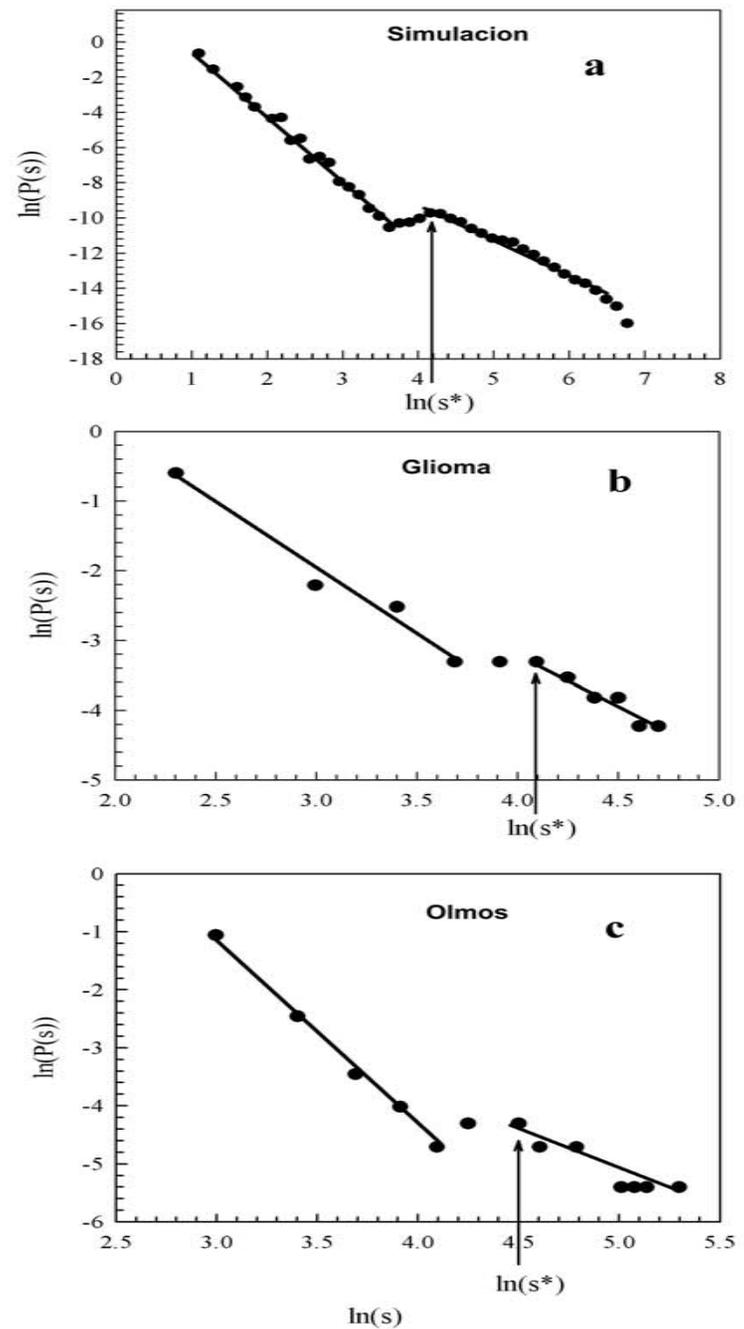


D_p olmos: 1.30, glioma: 1.20

- D_b proporciona información acerca de la dispersión



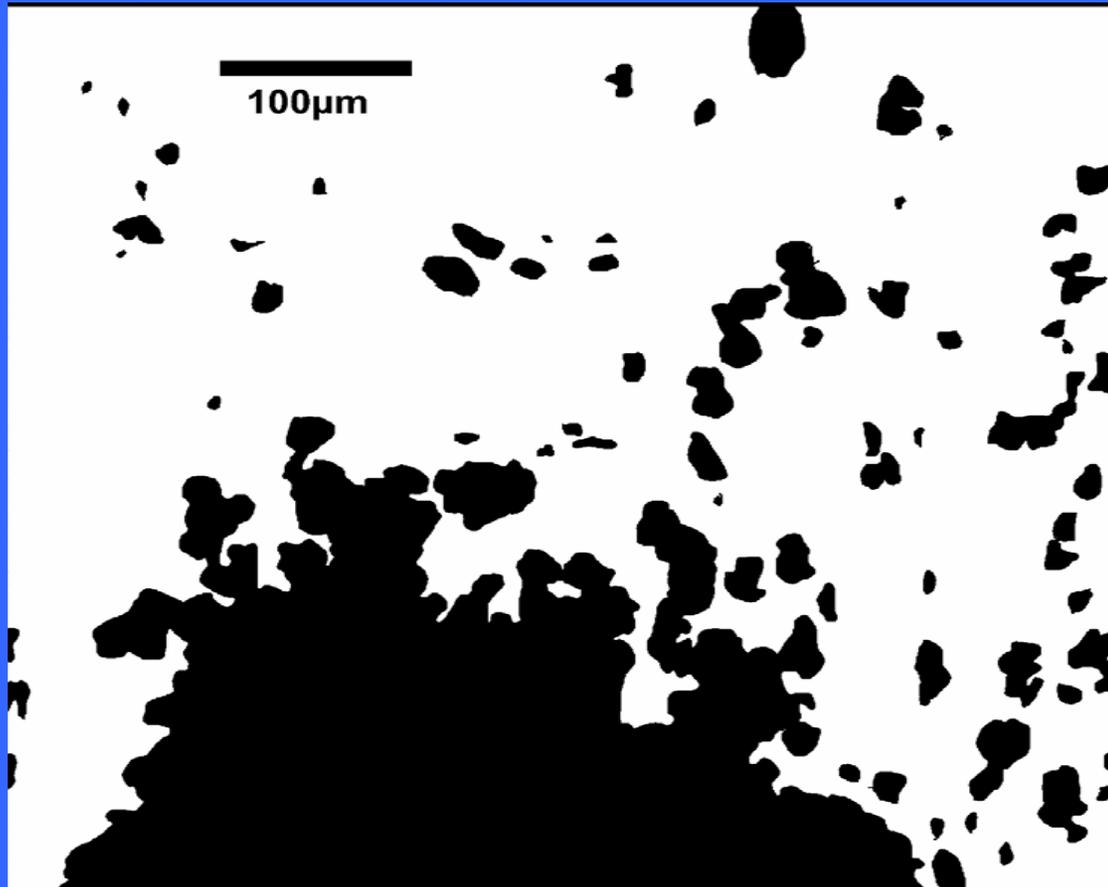
- Ps presenta dos leyes de potencia, y explica el origen de parches de distinto tamaño



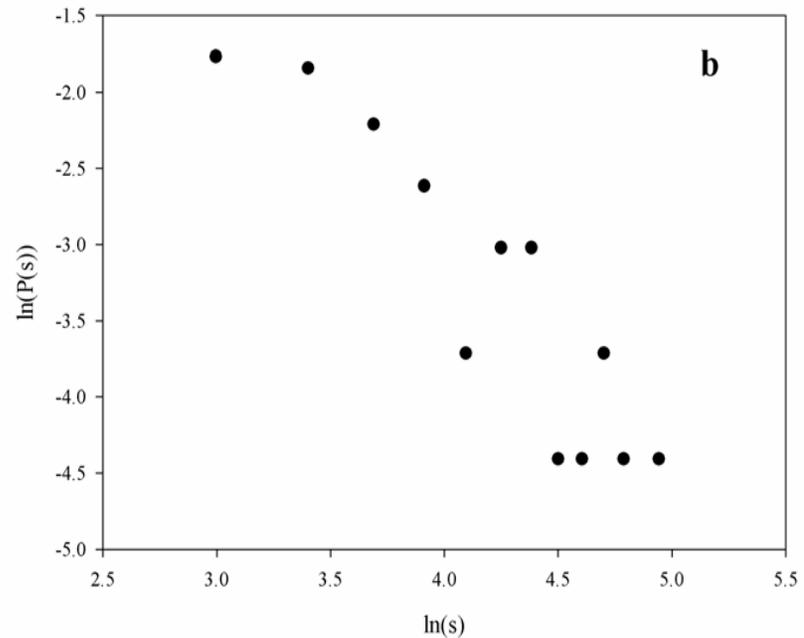
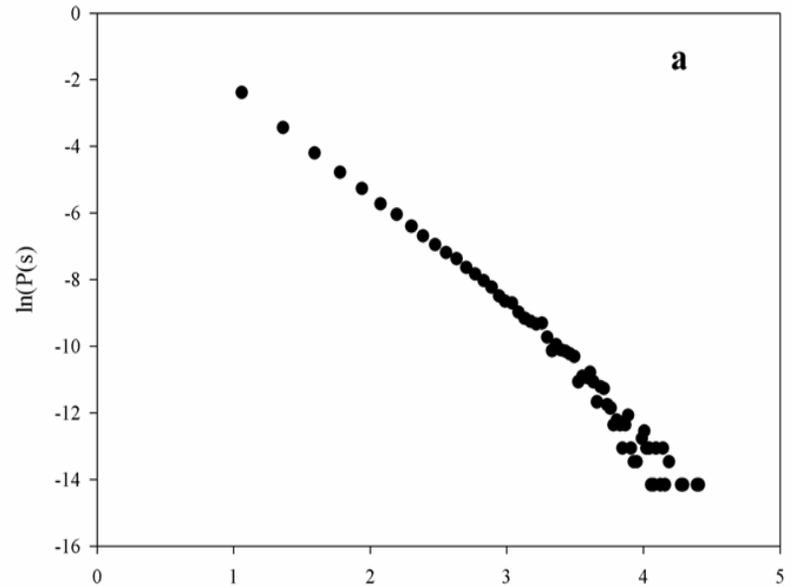
¿Qué sucede con las invasiones “controladas”?

- Invasiones “fisiológicas”: migración celular en embriogénesis, cicatrización
- Placentación humana: trofoblastos invaden tejidos maternos en forma controlada
- ✓ Proceso muy similar al del cáncer pero bajo estricto control fisiológico
- ✓ Hip: no deberíamos encontrar los mismos patrones espaciales que en cáncer
- ✓ Analizamos patrones de invasión de trofoblastos

- Si bien en la placentación el patrón espacial aparece semejante al del cáncer...



- ..y los valores de D_p y D_b son similares (1.14 y 1.33), P_s no muestra la segunda ley de potencia característica de la proliferación post-dispersión



- La dispersión por LD (ley de potencia) presenta patrones característicos, libres de escala, que aparecen por:
 - ✓ crecimiento y coalescencia de parches,
 - ✓ distribución de tamaños de parches como consecuencia de LD más proliferación localizada luego de la dispersión
- Estos patrones implican “auto-organización”, y son robustos a distintas escalas espaciales y temporales
- Estos patrones son comunes a las invasiones biológicas y a la invasión temprana (a partir del tumor primario) en cáncer

Implicancias de esta dinámica ecológica en el cáncer

- Las células cancerosas se dispersan muy tempranamente
- Invaden áreas de tejidos más extensas que lo supuesto (área de resección del tumor puede ser muy pequeña)
- La heterogeneidad genética del tumor primario es dispersada junto con las células dando origen, por ejemplo, a nuevos tumores resistentes a la quimioterapia

Nuevas vías...

- Explorar la distribución de variabilidad genética en cáncer con dinámica LD
- Diseñar experimentos con marcadores genéticos y determinar los patrones temporales y espaciales de dispersión
- Estudiar otros procesos ecológicos en el cáncer:
 - ✓ Interacciones “permisivas” e “inhibidoras” con el medio (tejidos sanos)
 - ✓ Interacciones (competencia) entre clones de un mismo tumor
 - ✓ Papel de la latencia a nivel celular y tumoral