

TERMODINÁMICA Y COMPLEJIDAD DEL CÁNCER

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Departamento de Química-Física, Facultad de Química, Universidad de La Habana.

AUTORÍA: José Manuel Nieto Villar

OTROS AUTORES:

1. Juvencio Betancourt Mar, Ileana Duran Fernández, Alejandro Guerra González, Germinal Cocho Gil, Elena Izquierdo Kulich, Alejandro Llanos Pérez, Ricardo Mansilla Corona, Reinaldo Martín Pardo, Mónica D. Mesa Álvarez, Sheyla Montero Vega, Juan P. Pomuceno Orduñez, Jacques Rieumont Briones, Lester Triana Rodríguez.

COLABORADORES:

1. Esther Alonso Becerra, Facultad de Química, Universidad de La Habana, Cuba.
2. Oscar Casanella, INOR, La Habana Cuba.
3. María P. De Miguel, Cell Enineering Laboratory, IdiPAZ, La Paz Hospital Research Institute, Madrid, Spain.
4. Rigoberto Quintana, Facultad de Química, Universidad de La Habana, Cuba.
5. Irene Rebelo, Faculty of Pharmacy, Biochemistry Service / Cell and Molecular Biology Institute (IBMC), Porto University, Porto, Portugal.
6. Mariano Rodríguez Ricard, Facultad de Matemática, Universidad de La Habana, Cuba.
7. Mar Royuela García, Dep. Biomedicine and Biotechnology, University of Alcalá, Madrid, Spain.
8. Eduardo Tejera Puente, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad de las Américas. Quito, Ecuador.

OTRAS ENTIDADES PARTICIPANTES: Mexican Institute of Complex Systems, Tamaulipas, México, Instituto de Física de la UNAM, México, Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, UNAM, México.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA:

José Manuel Nieto Villar, Departamento de Química-Física, Facultad de Química, Zapata & G, Universidad de La Habana, La Habana 10400, Cuba.
www.fq.uh.cu/dpto/qf/miembros/nieto/nieto_index.htm, nieto@fq.uh.cu,
www.researchgate.net/profile/JM_Nieto-villar

RESUMEN

A partir del formalismo de la termodinámica de los procesos irreversibles, TPI y la teoría de los sistemas complejos, SC, se realizó una caracterización de la emergencia y evolución del cáncer. En resumen se obtuvieron los siguientes resultados fundamentales:

1. Se desarrollaron modelos empíricos que describen cualitativamente la evolución del cáncer a través de sus etapas fundamentales: avascular, vascular y metástasis.
2. Se desarrolló un modelo de la *p53*, proteína que induce la apoptosis en el cáncer.
3. Se obtuvo un modelo que describe las oscilaciones glicolíticas del cáncer.
4. Se identificaron las reacciones fundamentales del proceso de glicolisis del cáncer.
5. A través de la dimensión fractal y la complejidad *LZ*, se caracterizó la morfología del cáncer cervicouterino y de próstata en pacientes.
6. Se mostró como la velocidad de producción de entropía, podía ser utilizada como un índice de robustez y agresividad del cáncer.
7. Se contribuyó a la formación de recursos humanos, a través de Trabajos de Curso, Tesis de Diploma y Doctorado.

Las conclusiones de este trabajo permiten mejorar el conocimiento sobre el cáncer y delinear vías de mejoras terapéuticas, así se tiene:

1. El proceso de evolución del cáncer transcurre a través de lo que hemos denominado "transición de fase biológica".
2. El proceso de metástasis exhibe un comportamiento dinámico tipo caos Shilnikov. Esta dinámica garantiza la robustez del proceso y a su vez la impredecibilidad del mismo.
3. Las oscilaciones en la proteína *p53* garantizan la eficacia del proceso de apoptosis del cáncer.
4. El período de las oscilaciones glicolíticas, que exhibe el modelo propuesto, coinciden con lo encontrado experimentalmente.
5. La velocidad de producción de entropía, constituye un método eficaz para la identificación de dianas potenciales en la terapia del cáncer.
6. La dimensión fractal y la complejidad *LZ*, constituyen índices cuantitativos de la agresividad y malignidad del cáncer. Esto contribuye a la mejora del diagnóstico y a su vez del pronóstico del mismo.

7. Se contribuyó a la formación de recursos humanos.

Estos resultados y las conclusiones a las que se arriban esta recogidos en:

1. Publicaciones científicas: 15
2. Libros: 3, en dos de ellos en dos capítulos y coordinador del tercero.
3. Presentaciones en Reuniones Científicas: 10
4. Tesis de Diploma: 5
5. Tesis de Doctorado: 2 (en ejecución).

Descripción del resultado

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la OMS [1] el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial y se estima que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años. Tal y como hemos señalado en trabajos anteriores [2] el cáncer es una red compleja de células que han perdido su especialización y control del crecimiento y que aparece a través de lo que podemos denominar “transición de fase biológica” [2], lo cual conduce a la auto-organización espacial y/o temporal fuera del equilibrio termodinámico y a que exhiba alta robustez y adaptabilidad [3].

Existe suficiente evidencia [4,5] en relación a la complejidad del cáncer y a pesar de los logros de la biología molecular y la genómica, el mecanismo de crecimiento de células tumorales y la naturaleza de su robustez son todavía desconocidos. Nuestro objetivo fue a partir del el formalismo de la termodinámica de los procesos irreversibles [6] y la teoría de los sistemas complejos [7,8], realizar una caracterización de la emergencia y evolución del cáncer.

RESULTADOS

1. Se desarrollaron modelos empíricos que describen cualitativamente la evolución del cáncer a través de sus etapas fundamentales: avascular, vascular y metástasis [9,10,11,12].

En este sentido, los modelos elaborados logran rescatar el comportamiento exhibido del cáncer durante su evolución. La primera etapa de crecimiento avascular donde el tumor crece hasta el llamado estado “dormido”, con características microscópicas, encontramos que dicho proceso, al parecer, ocurre a través de un tipo de transición de fase de “segundo orden”, lo cual se corresponde con el hecho que dicho crecimiento ocurre silenciosamente. Posteriormente el crecimiento vascular y su posterior colonización de órganos distantes, metástasis, ocurre a través de transiciones de fase del tipo “primer orden”. En esta última etapa, exhibe un comportamiento altamente complejo, tipo caos determinista, lo cual se corresponde con los hechos clínicos, es decir, impredecibilidad del proceso y alta resistencia a los tratamientos [13]. Finalmente se estableció una relación funcional entre las características morfológicas del

cáncer y su metabolismo, ambos aspectos considerados como *hallmarks* del cáncer [14].

2. Se desarrollo un modelo de la *p53*, proteína que induce la apoptosis en el cáncer [15].

El modelo propuesto rescata cualitativamente el comportamiento experimental de la *p53*. Se estableció como hipótesis de que la efectividad en el funcionamiento de la *p53* en el cáncer, es decir, inducir la apoptosis, radica en el hecho de que el sistema exhiba oscilaciones, en otras palabras que se auto-organice fuera del equilibrio termodinámico.

3. Se obtuvo un modelo que describe las oscilaciones glicolíticas del cáncer [16].

El modelo propuesto, representa hasta el momento el único modelo glicolítico del cáncer que reproduce, al menos cualitativamente, las oscilaciones experimentales observadas.

4. Se identificaron las reacciones fundamentales del proceso de glicolisis del cáncer [17,18,19].

A través del método desarrollado por nosotros mediante el empleo de la velocidad de producción de entropía [20,21,22], complementado con el análisis de sensibilidad de ecuaciones diferenciales, se logro identificar una series de reacciones del la glicolisis del cáncer, muchas de las cuales son utilizadas en la actualidad en la terapia glicolítica. El método propuesto constituye una herramienta eficaz para la identificación de dianas potenciales en la terapia del cáncer.

5. A través de la dimensión fractal y la complejidad *LZ*, se caracterizó la morfología del cáncer cervicouterino y de próstata en pacientes [23,24].

A partir de las biopsias de pacientes con ambos tipos de cáncer mencionados anteriormente, se logro cuantificar la morfología de dichos tumores. Los métodos propuestos, constituyen herramientas complementarias en el diagnostico y el pronóstico del cáncer.

CONCLUSIONES

1. El proceso de evolución del cáncer transcurre a través de lo que hemos denominado “transición de fase biológica”.
2. El proceso de metástasis exhibe un comportamiento dinámico tipo caos Shilnikov. Esta dinámica garantiza la robustez del proceso y a su vez la impredecibilidad del mismo.
3. Las oscilaciones en la proteína *p53* garantizan la eficacia del proceso de apoptosis del cáncer.
4. El período de las oscilaciones glicolíticas, que exhibe el modelo propuesto, coinciden con las evidencias encontradas experimentalmente.

5. La velocidad de producción de entropía, constituye un método eficaz para la identificación de dianas potenciales en la terapia del cáncer y a su vez, como vía para cuantificar la robustez del cáncer.
6. La dimensión fractal y la complejidad LZ , constituyen índices cuantitativos de la agresividad y malignidad del cáncer. Esto contribuye a la mejora del diagnóstico y a su vez del pronóstico del mismo.

El marco teórico elaborado contribuye a la mejor comprensión de los fenómenos biofísico-químicos de la evolución del cáncer y puede ser clave para identificar experimentos críticos que ayuden a mejorar nuestra comprensión sobre la emergencia y evolución del mismo, así como, encontrar las mejores oportunidades de tratamientos futuros.

REFERENCIAS

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>, Nota descriptiva Febrero de 2017.
2. Betancourt-Mar J., Mansilla R., Cocho G. & Nieto-Villar JM (2017), What can be learned from a phase transitions in tumor growth?, *Insights in Biomedicine* Vol. 2 No. 1: 2.
3. E Izquierdo & JM Nieto-Villar, Chapter 49 Morphogenesis and Complexity of the Tumor Patterns, R.G. Rubio et al. (eds.), *Without Bounds: A Scientific Canvas of Nonlinearity and Complex Dynamics*, Understanding Complex Systems, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
4. Gottesman, M. M., Lavi, O., Hall, M. D., & Gillet, J. P. (2016). Toward a better understanding of the complexity of cancer drug resistance. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 56, 85-102.
5. Bizzarri, M., Giuliani, A., Cucina, A., D'Anselmi, F., Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2011, June). Fractal analysis in a systems biology approach to cancer. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 21, No. 3, pp. 175-182). Academic Press.
6. Nicolis G., Prigogine I., (1977) *Self-organization in nonequilibrium systems*. Wiley, New York, USA.
7. J.M. Nieto-Villar, J.A. Betancourt-Mar, E. Izquierdo-Kulich, E. Tejera; *Complejidad y Auto-organización en Patrones Naturales*, ISBN: 978-959-7211-25-9, editorial UH, 2013.
8. Nicolis, G., & Nicolis, C. (2012). *Foundations of complex systems: emergence, information and prediction*. World Scientific.
9. Izquierdo-Kulich, E., Rebelo, I., Tejera, E., & Nieto-Villar, J. M. (2013). Phase transition in tumor growth: I avascular development. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 392(24), 6616-6623.
10. Llanos-Pérez, J. A., Betancourt-Mar, A., De Miguel, M. P., Izquierdo-Kulich, E.,

- Royuela-García, M., Tejera, E., & Nieto-Villar, J. M. (2015). Phase transitions in tumor growth: II prostate cancer cell lines. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 426, 88-92.
11. Llanos-Pérez, J. A., Betancourt-Mar, J. A., Cocho, G., Mansilla, R., & Nieto-Villar, J. M. (2016). Phase transitions in tumor growth: III vascular and metastasis behavior. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 462, 560-568.
12. J.A. Betancourt-Mar, J.A. Llanos-Pérez, G. Cocho, R. Mansilla, R.R. Martín, S. Montero, J.M. Nieto-Villar. (2017). Phase transitions in tumor growth: IV relationship between metabolic rate and fractal dimension of human tumor cells. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 05/2017; 473., DOI:10.1016/j.physa.2016.12.089.
13. <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>
14. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
15. E. Izquierdo-Kulich & J. M. Nieto-Villar, A MESOSCOPIC APPROACH TO MODEL REGULATION OF APOPTOSIS BY P53 *Rev. Cub. Física vol. 28 No. 2* (2011) p.119-122.
16. R.R. Martín, S. Montero, M. Bizzarri, G. Cocho, R. Mansilla & J. M. Nieto-Villar (2017). Phase transitions in tumor growth: V what can be expected from cancer glycolytic oscillations?. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* <https://doi.org/10.1016/j.physa.2017.06.001>.
17. A. Guerra, L. Triana, S. Montero, R. Martín, J. Rieumont y J. M. Nieto-Villar. (2014). THE ENTROPY PRODUCTION IN THE GLYCOLYSIS OF CANCER, *Rev. Cub. Fis.* 31, 103.
18. Montero, S., Martín, R. R., Guerra, A., O. Casanella, G. Cocho & JM. Nieto-Villar (2016). Cancer Glycolysis I: Entropy Production and Sensitivity Analysis in Stationary State. *J. Adenocarcinoma*, 1, 2.
19. Montero S, Durán I, Pomuceno -Orduñez JP, Martín RR, Mesa-Alvarez MD, Mansilla R., Cocho G. & Nieto-Villar, J. M. (2017). How much Damage can make the Glucose in Cancer? *J Tumor Res* 3: 116.
20. Izquierdo-Kulich, E., Alonso-Becerra, E., & Nieto-Villar, J. M. (2011). Entropy production rate for avascular tumor growth. *Journal of Modern Physics*, 2(06), 615.
21. J.M. Nieto-Villar, E. Izquierdo-Kulich, R. Quintana y J. Rieumont, Una aproximación del criterio evolutivo de Prigogine a sistemas químicos, *Revista Mexicana de Física* 59 (2013) 527–529.
22. Betancourt-Mar, J. A., Rodríguez-Ricard, M., Mansilla, R., Cocho, G., & Nieto-Villar, J. M. (2016). Entropy production: evolution criteria, robustness and fractal dimension. *Rev. Mex. Fis.* 62, 164-167. 21.
23. Izquierdo-Kulich, E., Amigó, D. Q. M., Pérez-Amor, C. M., & Nieto-Villar, J. M. (2011). Morphogenesis and aggressiveness of cervix carcinoma. *Mathematical*

biosciences and engineering: MBE, 8(4), 987-997.

24. J.A. Llanos-Pérez, E. Tejera-Puente, E. Izquierdo-Kulich, J.A. Betancourt Mar, M. Nistal, P. González-Peramato, M. Royuela-García, J.M. Nieto-Villar and M. P. De Miguel (2015). Relationship between tumor grade and geometrical complexity in prostate cancer. bioRxiv, 015016.