

Procesos puntuales, densidades producto y biología celular

VISWANATHAN ARUNACHALAM*

Resumen

En este artículo se explica cómo los procesos puntuales han sido usados con éxito para modelar problemas de poblaciones celulares. En particular, se muestra la utilidad de la técnica de densidades producto para tratar un problema de células sujetas a radiación. Se proponen dos tipos de modelos estocásticos: el primero trata sobre la reparación de células basada en cinética enzimática y el segundo sobre la paridad de células en el crecimiento de un tumor. Mediante la técnica de densidades producto hallamos varias características estadísticas claves de estos dos modelos.

Palabras Claves: Modelos estocásticos, procesos puntuales, reparación de células, paridad de células.

Abstract

In this paper an attempt is made to explain how point processes have been successfully used in modeling cell biology problems. In particular we demonstrate the utility of the product density techniques in dealing with cells subject to radiation. In this paper, we propose two types of stochastic models: the first one is concerned with cell repair based on enzyme kinetics and the second one with parity of cells in tumor growth. Using product density techniques, we device several key statistical characteristics of the models.

Keywords: Stochastic models, point processes, cell repair, parity of cells.

1. Introducción

Los procesos estocásticos puntuales son una clase interesante de procesos estocásticos discretos cuya importancia se debe, en gran parte, a que son una manera viable de modelar una amplia variedad de fenómenos en física, biología, economía e

Departamento de Matemáticas, Universidad de los Andes, Sede Bogotá. E-mail: aviswana@uniandes.edu.co.

*Departamento de Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

ingeniería. Un proceso estocástico puntual corresponde a la abstracción matemática que se origina al considerar tales fenómenos como si se tratara de una población localizada aleatoriamente en un espacio de parámetros o como una secuencia aleatoria de eventos en el tiempo. Un proceso puntual puede ser especificado por las distribuciones conjuntas del número de puntos en conjuntos arbitrarios o a través de las distribuciones conjuntas de los intervalos de tiempo entre puntos consecutivos, comenzando en un origen adecuado. Sin embargo, es más conveniente dar la definición formal de un proceso puntual en términos de sus propiedades de conteo.

Sea \mathcal{N} el espacio de todas las medidas no-negativas $N(\cdot)$ con valores en los enteros, definidas sobre la σ -álgebra $\mathcal{B}(\mathfrak{R})$ de los conjuntos de Borel de la recta real \mathfrak{R} , tales que $N(A) < \infty$ para todos los conjuntos $A \in \mathcal{B}$ acotados. Sea ζ la σ -álgebra generada por los subconjuntos de la forma $\{N : N(A) \leq k\}$, $k \in \{0, 1, \dots\}$ y $A \in \mathcal{B}$.

Se define un proceso puntual como una función medible de un espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, \mathbb{P})$ en (\mathcal{N}, ζ) . En particular, cualquier medida de probabilidad definida sobre (\mathcal{N}, ζ) produce un proceso puntual. Las cantidades de mayor interés en éstos son:

1. $N(t_1, t_2)$ que representa el número de ocurrencias puntuales que suceden en el intervalo (t_1, t_2) . El proceso estocástico $\{N(t, u); u \geq t\}$ identifica el proceso puntual como un proceso de conteo.
2. $L_n(t)$ que es el tiempo requerido para que el n -ésimo punto después del tiempo t ocurra. $L_n(t)$, cuando n varía, identifica el proceso en términos de la longitud de intervalos entre ocurrencias sucesivas.
3. $L_{-n}(t)$ que es el tiempo requerido para que el n -ésimo punto anterior a t ocurra.

Las monografías de Cox & Isham (1980), Daley & Vere-Jones (2003) y Srinivasan (1974) contienen excelentes tratamientos de la teoría de procesos estocásticos puntuales.

En los años 50, Ramakrishnan (1950) introdujo una secuencia de funciones correlacionadas llamadas densidades producto, usadas para describir procesos estocásticos puntuales, con los cuales se representaban entidades discretas distribuidas sobre un parámetro continuo. Esta técnica provee un marco conveniente para estudiar ciertos sistemas biológicos. El objetivo de este artículo es demostrar la utilidad de la técnica de densidades producto al estudiar un problema de células sujetas a radiación. En la sección 2 se introducen las densidades producto de acuerdo a Ramakrishnan (1950) y la extensión de éstas para incluir múltiples puntos (Srinivasan 1974). En la sección 3 se trata un problema de células sujetas a radiación y reparación, basada en un "pool" limitado de moléculas de la enzima. En la sección 4 se presenta el concepto de paridad en poblaciones de células cancerígenas sujetas a radiación como una aplicación de la técnica de densidades producto.

2. Densidades producto

El concepto de densidades producto en su forma más general fue introducido por Ramakrishnan en el curso de su investigación sobre el problema de la fluctuación de cascadas electromagnéticas. Este método es muy general y ha encontrado extensas aplicaciones en el estudio de fenómenos ramificados y en procesos no estacionarios (Srinivasan 1974).

Asumamos que el proceso evoluciona respecto a t y que los individuos están distribuidos sobre el espacio X . Estamos interesados en $dN(x, t)$ que denota el número de individuos presentes en el tiempo t que están en el intervalo $(x, x + dx)$, así que $N(x, t)$ es la variable aleatoria que representa el número de individuos que se encuentran en el tiempo t y que tienen una posición menor o igual a x . Ahora, asumimos que la probabilidad de que haya exactamente un individuo en $(x, x + dx)$ es proporcional a dx , mientras que la probabilidad de que exista más de un individuo en $(x, x + dx)$ es de orden $o(dx)$. Entonces si $p(n)$ es la probabilidad de que n individuos estén en $(x, x + dx)$, se tiene que:

$$\begin{aligned} p(1) &= f_1(x, t)dx + o(dx) \\ p(n) &= o(dx); \quad n > 1 \\ p(0) &= 1 - f_1(x, t)dx + o(dx) \end{aligned}$$

donde

$$f_1(x, t) = \lim_{dx \rightarrow 0} \frac{E[dN(x, t)]}{dx} \quad (1)$$

La función $f_1(x, t)$ se llama densidad producto de grado uno (Ramakrishnan 1950). Por lo tanto, cada uno de los momentos de la variable estocástica $dN(x, t)$ es igual a la probabilidad de que la variable estocástica tome el valor 1. El número promedio de individuos en $[a, b]$ estará dado por:

$$E[N(b, t) - N(a, t)] = E\left[\int_a^b dN(x, t)\right] = \int_a^b E[dN(x, t)] = \int_a^b f_1(x, t)dx$$

La media cuadrática del número de individuos en $[a, b]$ está dada por:

$$E[N(b, t) - N(a, t)]^2 = \int_a^b \int_a^b E[dN(x_1, t)dN(x_2, t)]$$

Debido al comportamiento singular de la variable aleatoria $dN(x, t)$, la línea $x_1 = x_2$ en el dominio de integración origina una contribución que no se debe tomar en la integral. De esta manera, podemos dividir el dominio de integración en dos partes: $x_1 \neq x_2$ y $x_1 = x_2$. Así,

$$\begin{aligned} E[N(b, t) - N(a, t)]^2 &= \int_a^b \int_a^b E[dN(x_1, t)dN(x_2, t)] \\ &\quad + \int_a^b \int_a^b E[dN(x_1, t) dN(x_2, t)]\delta(x_1 - x_2) \end{aligned}$$

donde $\delta(\cdot)$ es la función delta de Dirac. La densidad producto de grado dos está definida como:

$$E[dN(x_1, t) dN(x_2, t)] = f_2(x_1, x_2; t) dx_1 dx_2 \quad x_1 \neq x_2 \quad (2)$$

y puede ser interpretada como la probabilidad de que simultáneamente haya un individuo en $(x_1, x_1 + dx_1)$ y otro en $(x_2, x_2 + dx_2)$, siempre y cuando los intervalos no se intersecten; esto teniendo en cuenta que los individuos pueden asumir valores en otros rangos de x . Al simplificar obtenemos que:

$$E[N(b, t) - N(a, t)]^2 = \int_a^b \int_a^b f_2(x_1, x_2; t) dx_1 dx_2 + \int_a^b f_1(x, t) dx$$

De la misma manera, podemos definir las densidades producto de cualquier orden por medio de la ecuación:

$$f_n(x_1, x_2, \dots, x_n; t) dx_1 dx_2 \dots dx_n = E[dN(x_1, t) dN(x_2, t) \dots dN(x_n, t)] \quad (3)$$

la cual representa la probabilidad conjunta de que exista un individuo en $(x_1, x_1 + dx_1)$, uno en $(x_2, x_2 + dx_2), \dots$ y uno en $(x_n, x_n + dx_n)$, siempre y cuando los intervalos no se intersecten. En caso de que se intersecten, debemos tomar en cuenta los posibles conteos extra que se originan, obteniendo así que el r -ésimo momento del número de individuos en (a, b) es:

$$E[[N(b, t) - N(a, t)]^r] = \sum_{s=1}^r C_s^r \int_a^b \int_a^b \dots \int_a^b f_s(x_1, \dots, x_s; t) dx_1, \dots, dx_s \quad (4)$$

donde los coeficientes C_s^r sólo dependen de r y de s .

Las funciones $f_n(x_1, x_2, \dots, x_n; t) dx_1 dx_2 \dots dx_n$ son llamadas densidades, pues podemos notar que su integración da como resultado directamente los momentos del número de individuos.

En el caso de múltiples puntos, la técnica de densidades producto puede ser extendida de una manera similar. Sea $N_i(x, t)$ la variable aleatoria que representa el número de i -tuplas con valores de parámetro menores o iguales a x . Asumimos, como antes, que la probabilidad de que haya una i -tupla con valor de parámetro en $(x, x + dx)$, es proporcional a dx , mientras que la probabilidad de que haya más de una i -tupla con valores de parámetro en $(x, x + dx)$ es de orden $o(dx)$. Definimos la función de densidad $f_1^i(x, t)$ para $i = 1, 2, \dots, m$, como:

$$f_1^i(x, t) = E[dN_i(x, t)] \quad (5)$$

Si $p_i(n)$ es la probabilidad de que n i -tuplas tengan valores de parámetros en $(x, x + dx)$ entonces:

$$\begin{aligned} p_i(1) &= f_1^i(x, t) dx + o(dx) \\ p_i(n) &= o(dx); \quad n > 1 \\ p_i(0) &= 1 - f_1^i(x, t) dx + o(dx) \end{aligned}$$

Ahora, definimos la variable aleatoria $dM(x, t)$ como:

$$dM(x, t) = \sum_i idN_i(x, t)$$

y así, el valor promedio de individuos con valor de parámetro en el intervalo (a, b) estará dado por:

$$E [N(b, t) - N(a, t)] = \sum_i \int_a^b iE[dN(x, t)] = \sum_i i \int_a^b f_1^i(x, t)dx \quad (6)$$

donde $f_1^i(x, t)$ es la densidad producto de grado uno de i -tuplas. Un informe detallado sobre densidades producto puede encontrarse en el libro de Srinivasan (1974).

3. Supervivencia de células con reparación saturable después de sometimiento a radiación

La mayoría de células poseen la propiedad de poder reparar el daño inducido por sometimiento a radiación mediante uno o más procesos de reparación. Una característica esencial de tal proceso en la célula y de su posible supervivencia es la cinética enzimática. Mientras que los modelos existentes de reparación celular se acercan al problema a través de procesos de nacimiento y muerte (Albright 1989, Janssen 1987), el hecho de que los sistemas de reparación, que alteran o remueven las lesiones potencialmente letales, se saturan a dosis altas, no ha sido tomado en cuenta (Sontag 1987). Goodhead (1985) asumió que todos los daños producidos por radiación en la célula son potencialmente letales y se reparan por un sistema que requiere el uso de un “pool” limitado de capacidad de reparación (nivel enzimático) y que la magnitud del agotamiento de la capacidad de reparación depende de la cantidad de daños reparados. Braby & Nelson (1991) postularon que en modelos de saturación debe darse que en la reparación exista algún mecanismo para sustituir el material de reparación agotado, que consistiría en la liberación de enzimas reparadoras después de que se ha completado una reparación. De todos modos, la mayor parte de estos modelos informan acerca de resultados experimentales o proponen modelos determinísticos basados en la cinética enzimática clásica de Michaelis–Menten (Curtis 1986, Tobias 1985). En contraste, la reparación de daños celulares y la cinética de enzimas en la que se basan las reparaciones son principalmente estocásticas por naturaleza. Rangan & Arunachalam (1998) desarrollaron un marco teórico para describir este fenómeno estocástico. En las siguientes líneas se presenta una breve descripción de esta cinética enzimática.

3.1. Descripción del modelo

Una célula se expone a un daño por radiación con una dosis D , originando un número inicial de lesiones reparables $N_0 = \alpha D$ (lesiones potencialmente leta-

les), donde α es una constante de proporcionalidad que depende de la cantidad de radiación. Al final de la exposición, las lesiones son reparadas por un proceso enzimático, por un período fijo de tiempo t llamado el tiempo de fijación, después del cual las lesiones no reparadas se tornan letales.

El proceso de reparación se rige por las siguientes suposiciones:

1. Al final de la exposición, cuando comienza el período de reparación, el nivel enzimático presente es $\lambda(0) = \lambda_0$.
2. El nivel enzimático es continuo.
3. El proceso de reparación enzimático es un proceso de Poisson no homogéneo tal que la probabilidad condicional de que una reparación tenga lugar en $(t, t + \Delta)$, dado que el nivel enzimático es $\lambda(t) = \lambda$, es $\lambda\Delta + o(\Delta)$.
4. Las lesiones reparables en las células son reparadas por enzimas y cada reparación disminuye el nivel enzimático en una cantidad constante b .
5. Cada reparación activa la síntesis de nuevas enzimas a una tasa especificada como sigue:

Si a un tiempo fijo τ , el nivel enzimático es $\tilde{\lambda}$ y un proceso de reparación tiene lugar en $(\tau, \tau + d\tau)$, de tal manera que el nivel enzimático desciende a $\tilde{\lambda} - b$, entonces el nivel enzimático un tiempo t después se incrementará $\tilde{\lambda} - b \exp(-a(t - \tau))$, condicionado a que no haya reparación en $(\tau, t]$. Este incremento obedece a la síntesis adicional de enzimas como respuesta a una reparación. Con las suposiciones anteriores, vemos que para una realización típica de una secuencia de instantes de reparación $\{t_i\}$, la primera reparación ocurre entre t_1 y $t_1 + dt_1$ con probabilidad $\lambda_0 e^{-\lambda_0 t_1} dt_1$ mientras que la probabilidad de ocurrencia de una segunda reparación entre t_2 y $t_2 + dt_2$ está dada por:

$$p(t_1, t_2) dt_2 = \left[\lambda_0 - b \exp(-a(t_2 - t_1)) \right] \exp \left[- \int_{t_1}^{t_2} (\lambda_0 - b e^{-a(t' - t_1)}) dt' \right] dt_2$$

y así sucesivamente. El valor observado de nivel enzimático $\lambda(t)$ estará dado por:

$$\lambda^R(t) = \lambda_0 - b \sum_{i=1}^{N(t)} \exp[-a(t - t_i)]$$

donde $N(t)$ es el número de reparaciones hasta el tiempo t .

6. El proceso continúa hasta el final del período de fijación o hasta el momento en que todas las lesiones letales hayan sido reparadas, si este momento es anterior al período de fijación.

3.2. El proceso de reparación

Sea $\Pi(\lambda, t)d\lambda$ la probabilidad de que el nivel enzimático $\lambda(t)$ tome un valor entre λ y $\lambda + d\lambda$ en el tiempo t . Procedemos a obtener las ecuaciones de Kolmogorov que satisfacen $\Pi(\lambda, t)$. Incrementemos t un valor Δ . Entonces, entre t y $t + \Delta$ puede tener lugar una reparación; si esto ocurre, el nivel enzimático λ disminuye en b . Usando lo anterior, obtenemos:

$$\frac{\partial \Pi(\lambda, t)}{\partial t} = (a - \lambda)\Pi(\lambda, t) - a(\lambda_0 - \lambda)\frac{\partial \Pi(\lambda, t)}{\partial \lambda} + (\lambda + b)\Pi(\lambda + b, t) \quad \lambda > 0 \quad (7)$$

Notemos que para $-b < \lambda < 0$, se satisface la ecuación:

$$\frac{\partial \Pi(\lambda, t)}{\partial t} = a\Pi(\lambda, t) - a(\lambda_0 - \lambda)\frac{\partial \Pi(\lambda, t)}{\partial \lambda} + (\lambda + b)\Pi(\lambda + b, t)$$

y en tal caso λ no puede ser una magnitud de probabilidad. Podemos superar esta dificultad definiendo:

$$\lambda' = \begin{cases} \lambda & \text{si } \lambda > 0 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Sea:

$$P(n, t) = \int_0^{\infty} \Pi(\lambda, t)\lambda^n d\lambda$$

Transformando (7) en términos de $P(n, t)$, obtenemos:

$$\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} = -naP(n, t) + na\lambda_0 P(n-1, t) + \sum_{i=1}^n \binom{n}{i} P(n-i+1, t)(-b)^i \quad (8)$$

con las condiciones:

$$P(0, t) = 1 \quad y \quad P(n, 0) = \lambda_0^n$$

Aunque es complicado resolver (8) de manera explícita para cualquier n , las características de primero y segundo orden del proceso de nivel enzimático $\lambda(t)$ pueden calcularse:

$$P(1, t) = \frac{\lambda_0}{a+b} [a + b \exp(-(a+b)t)]$$

y

$$P(2, t) = \frac{\lambda_0}{2(a+b)} \left[b^2(2\lambda_0 - a - 2b) \exp(-2(a+b)t) + (2a\lambda_0 + b^2) \left(a + 2b \exp(-(a+b)t) \right) \right]$$

Las características estadísticas de la distribución del número de reparaciones es totalmente descrita por las densidades producto. Sea $f_m(t_1, t_2, \dots, t_m)$ la densidad producto de grado m . Entonces $f_m(t_1, t_2, \dots, t_m) dt_1 dt_2 \dots dt_m$ representa la probabilidad conjunta de que tenga lugar una reparación en el intervalo $(t_1, t_1 + dt_1)$, una en el intervalo $(t_2, t_2 + dt_2), \dots$, y una en el intervalo $(t_m, t_m + dt_m)$, independientemente del número de reparaciones que tengan lugar en otros momentos. Si denotamos por $N(t)$ el número de reparaciones que tienen lugar en $(0, t]$ entonces, el m -ésimo momento de $N(t)$ está dado por:

$$E[N(t)^m] = \sum_0^m C_i^m \int_0^t dt_1 \int_0^t dt_2 \dots \int_0^t f_i(t_1, t_2, \dots, t_i) dt_i$$

donde C_i^m son coeficientes constantes conocidos. Ahora, usando argumentos elementales de probabilidad notamos que:

$$f_1(t) dt = \int_0^\infty \Pi(\lambda, t) \lambda d\lambda dt$$

teniendo entonces que

$$f_1(t) = P(1, t) = \frac{\lambda_0}{a+b} \left[a + b \exp(-(a+b)t) \right] \quad (9)$$

El número esperado de reparaciones en $(0, t]$ está dado por:

$$\begin{aligned} R(t) &= E[N(t)] = E \left[\int_0^t dN(\tau) \right] \\ &= \int_0^t E[dN(\tau)] = \int_0^t f_1(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

y por lo tanto,

$$R(t) = \frac{\lambda_0}{a+b} \left[at + \frac{b}{a+b} \left(1 - \exp\{-(a+b)t\} \right) \right] \quad (10)$$

La formulación del modelo “reparación-reparación incorrecta” (repair-misrepair) contiene la suposición estadística de que la tasa promedio de reparaciones sólo depende del número promedio de lesiones no reparadas. De todos modos, es posible que la tasa de reparación de células individuales dependa del número y de la distribución espacial de las lesiones sin reparar de todas las células. Es decir, la tasa promedio de reparaciones no depende sólo del número promedio de lesiones no reparadas sino también de la varianza. Ahora, vamos a obtener la media cuadrática del número de reparaciones. Para este fin, primero obtenemos la densidad producto de segundo orden $f_2(t_1, t_2) dt_1 dt_2$ e introducimos la función de densidad de probabilidad condicional $\Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1, t_1) d\lambda_2$ que representa la probabilidad de que $\lambda(t)$ tome un valor entre λ_2 y $\lambda_2 + d\lambda_2$ en t_2 dado que $\lambda(t)$ tomó un valor entre λ_1 y $\lambda_1 + d\lambda_1$ en t_1 . $\Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1, t_1) d\lambda_2$ satisface:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1, t_1)}{\partial t_2} &= (a - \lambda_2) \Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1, t_1) + (\lambda_2 + b) \Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1, t_1) \\ &\quad - a(\lambda_0 - \lambda_2) \frac{\partial \Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1, t_1)}{\partial \lambda} \end{aligned} \quad (11)$$

con la condición inicial:

$$\Pi(\lambda_2, t_1 | \lambda_1, t_1) = \delta(\lambda_2 - \lambda_1)$$

donde $\delta(\cdot)$ es la función delta de Dirac.

Sea

$$P(n, t_2 | \lambda_1, t_1) = \int_0^t \lambda_2^n \Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1, t_1) d\lambda_2 \quad (12)$$

Usando (12), la ecuación (11) se reduce a:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(n, t_2 | \lambda_1, t_1)}{\partial t_2} &= -naP(n, t_2 | \lambda_1, t_1) + na\lambda_0 P(n-1, t_2 | \lambda_1, t_1) \\ &\quad + \sum_{i=1}^n \binom{n}{i} P(n-i+1, t_2 | \lambda_1, t_1) (-b)^i \end{aligned} \quad (13)$$

con las condiciones:

$$P(0, t_2 | \lambda_1, t_1) = 1 \quad \text{y} \quad P(n, t_1 | \lambda_1, t_1) = \lambda_1^n$$

Resolviendo (13) cuando $n = 1$, obtenemos:

$$\begin{aligned} P(1, t_2 | \lambda_1, t_1) &= \frac{a\lambda_0}{a+b} [1 - \exp(-(a+b)(t_2 - t_1))] \\ &\quad + \lambda_1 \exp(-(a+b)(t_2 - t_1)) \end{aligned}$$

Ahora, usando argumentos elementales se tiene para $f_2(t_1, t_2)$ lo siguiente:

$$\begin{aligned} f_2(t_1, t_2) &= \int_{\lambda_1} \int_{\lambda_2} \lambda_1 \lambda_2 \Pi(\lambda_1, t_1) \Pi(\lambda_2, t_2 | \lambda_1 - b, t_1) d\lambda_1 d\lambda_2 \\ &= \int_{\lambda_1} \lambda_1 \Pi(\lambda_1, t_1) P(1, t_2 | \lambda_1 - b, t_1) d\lambda_1 \end{aligned}$$

y así, después de algunos cálculos obtenemos:

$$\begin{aligned} f_2(t_1, t_2) &= P(2, t_1) \exp(-(a+b)(t_2 - t_1)) \\ &\quad + P(1, t_1) \left\{ \frac{a\lambda_0}{a+b} [1 - \exp(-(a+b)(t_2 - t_1))] \right. \\ &\quad \left. - b \exp(-(a+b)(t_2 - t_1)) \right\} \end{aligned} \quad (14)$$

por lo tanto, la media cuadrática del número de reparaciones estará dada por:

$$E[N(t)^2] = \int_0^t f(t_1) dt_1 + 2 \int_0^t \int_{t_1}^t f_2(t_1, t_2) dt_2 dt_1 \quad (15)$$

$Var[N(t)]$ se puede obtener directamente usando (9) y (14) en (15).

3.3. Probabilidad de supervivencia celular

Hemos asumido que todas las lesiones potencialmente letales presentes al final del tiempo de fijación están estables (se han hecho letales). Así, para un tiempo de fijación t , el número promedio de lesiones letales, presentes en este tiempo, es:

$$L_t(D) = (\alpha D - R(t))H(\alpha D - R(t)) \quad (16)$$

donde $R(t)$ está dado por la ecuación (10) y $H(\cdot)$ es la función de Heaviside,

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x > 0 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Estamos interesados en la probabilidad de supervivencia de la célula después de ser sometida a una dosis D de radiación. Usando la suposición de que la distribución de lesiones letales por célula es de Poisson, escribimos la probabilidad de supervivencia celular $S(D, t)$ como la probabilidad de que una célula no tenga lesiones letales, de donde:

$$S(D, t) = \exp[-L_t(D)] \quad (17)$$

Indicaremos ahora, brevemente, el papel de la dependencia del nivel enzimático de la dosis aplicada y la probabilidad de supervivencia en nuestro modelo. $R(t)$ dado en (10) es condicional al nivel enzimático inicial λ_0 . Quitando el condicionamiento, obtenemos que:

$$E[N(t)] = \int_0^\infty E[N(t) | \lambda(0) = \lambda] P(\lambda | D) d\lambda \quad (18)$$

donde $P(\lambda | D)$ es la probabilidad de que el nivel enzimático sea igual a λ , dada una dosis D .

Las variables correlacionadas λ y D están especificadas por la función de densidad de probabilidad conjunta la cual se asume normal bivariada con medias μ_1 y μ_2 y con varianzas σ_1^2 y σ_2^2 respectivamente y con coeficiente de correlación ρ .

$$\begin{aligned} f(\lambda, D) d\lambda dD &= \frac{1}{2\pi\sigma_1\sigma_2\sqrt{1-\rho^2}} \exp - \left\{ \frac{1}{2(1-\rho^2)} \left[\left(\frac{\lambda - \mu_1}{\sigma_1} \right)^2 \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - 2\rho \left(\frac{\lambda - \mu_1}{\sigma_1} \right) \left(\frac{D - \mu_2}{\sigma_2} \right) + \left(\frac{D - \mu_2}{\sigma_2} \right)^2 \right] \right\} d\lambda dD \end{aligned} \quad (19)$$

para $-\infty < \lambda, D < +\infty$, $\sigma_1, \sigma_2 > 0$ y $|\rho| < 1$.

Las densidades marginales de λ y D obtenidas de (19) son densidades normales, lo cual resulta compatible con el hecho de que el nivel enzimático y la dosis de radiación aplicada van disminuyendo a cero cuando $t \rightarrow \infty$. Entonces (18) se reduce a:

$$E[N(t)] = \int_0^\infty E[N(t) | \lambda(0) = \lambda] \frac{f(\lambda, D)}{g(D)} d\lambda \quad (20)$$

donde $g(D)$ es la densidad marginal de D . Usando (19) en (20) resulta inmediatamente que:

$$R(D, t) = E[N(t)] = \frac{1}{a+b} [\mu_1 + \rho \frac{\sigma_1}{\sigma_2} (D - \mu_2)] \left[at + \frac{b}{a+b} (1 - \exp(-(a+b)t)) \right] \quad (21)$$

por lo tanto, la probabilidad de supervivencia en la ecuación (17) se obtiene como:

$$S(D, t) = \exp[-L_t(D)] \quad (22)$$

donde

$$L_t(D) = (\alpha D - R(D, t))H(\alpha D - R(D, t)) \quad (23)$$

Los lectores interesados en más detalles pueden consultar Rangan & Arunachalam (1998).

4. Sobre la paridad de células

Se ha establecido que en muchas poblaciones celulares, en particular en poblaciones de células cancerígenas, no todas las células están creciendo y proliferándose activamente, ya que algunas se encuentran en estado quiescente, deteniendo su capacidad para crecer y proliferarse. La quiescencia es una característica usada por poblaciones celulares para controlar su crecimiento. Bajo ciertas condiciones, algunas de las células proliferables en división pasan al estado de quiescencia para volver más tarde al estado de proliferación y reproducirse normalmente. De acuerdo con Bertuzzi, Gandolfi & Giovenco (1981), todo modelo práctico de poblaciones de células cancerígenas debe incorporar un compartimento de no proliferación ya que la quiescencia se ha mostrado que es responsable de la existencia de períodos de aparente inactividad en tumores. Otro aspecto importante en el estudio de las poblaciones celulares es la paridad celular, definida como el número de descendientes de una célula.

Muchos estudios de poblaciones celulares se han concentrado en el tamaño de la población y su supervivencia, pero hasta el momento no se han realizado trabajos teóricos que incluyan el importante aspecto de la paridad celular. Gani & Saunders (1976) introdujeron el concepto de paridad en el estudio del crecimiento de una colonia de levadura. Srinivasan & Ranganathan (1982) extendieron el modelo para incluir tasas de transición con dependencia de edad y de paridad. Recientemente Rangan & Arunachalam (1999) propusieron estudiar la paridad de individuos en una población de células cancerígenas en la que las células podrían estar en estado quiescente o proliferativo. En esta sección presentaremos un proceso de nacimiento y muerte, edad dependiente que describe la evolución de una población de células cancerígenas teniendo en cuenta el aspecto paridad.

4.1. Un modelo edad dependiente

La variabilidad de células individuales es una consideración de importancia en la descripción del comportamiento de una población celular, los modelos edad estructurados permiten precisamente la variabilidad de células individuales; por ejemplo, que la edad de la célula determine su tasa de proliferación. En muchos tumores, la probabilidad de pasar a estado quiescente es muy baja después de la mitosis, por lo que una descripción práctica del crecimiento, proliferación y quiescencia en poblaciones de células cancerígenas requiere un modelo edad dependiente. Nuestro modelo se describe como sigue:

Hay una célula “tumor” primaria, de edad x_0 en el tiempo $t = 0$ que podría estar en estado proliferativo o quiescente. La célula primaria y las secundarias generan una población con las siguientes suposiciones:

1. Una célula proliferativa de edad x en el tiempo t produce otra célula proliferativa de edad 0 en $(t, t + \Delta)$ con probabilidad $\rho_1 \lambda(x) \Delta + o(\Delta)$, mientras que la nueva célula de edad 0 es quiescente con probabilidad $\rho_2 \lambda(x) \Delta + o(\Delta)$ donde $\rho_1 + \rho_2 = 1$.
2. Una célula de edad x , independientemente de que esté en estado proliferativo o quiescente, tiene una probabilidad $\mu(x) \Delta + o(\Delta)$ de muerte en $(t, t + \Delta)$.
3. Una célula de edad x en estado quiescente pasa al estado proliferativo en $(t, t + \Delta)$ con probabilidad $r(x) \Delta + o(\Delta)$.
4. Las subpoblaciones generadas por dos células coexistentes son estadísticamente independientes una de la otra.
5. Las probabilidades de nacimiento, muerte y transición a estado quiescente dependen sólo de la edad de la célula y no del momento de su existencia.

El modelo descrito es esencialmente un proceso de ramificación y lo analizaremos usando la técnica de las densidades producto. Introducimos las densidades producto $f_{pp}^{(n)}(x | x_0; t) dx \left(f_{qp}^{(n)}(x | x_0; t) dx \right)$ que denotan la probabilidad de encontrar una célula secundaria proliferativa de edad entre x y $x + dx$ de paridad n en el tiempo t que proviene de una célula primaria proliferativa (o quiescente) de edad x_0 en $t = 0$.

Definimos la densidad producto $f_{pq}(x | x_0; t) dx \left(f_{qq}(x | x_0; t) dx \right)$ que denota la probabilidad de encontrar una célula secundaria quiescente de edad entre x y $x + dx$ en el tiempo t que proviene de una célula proliferativa (o quiescente) primaria de edad x_0 en el tiempo $t = 0$. Las dos últimas densidades producto no tienen superíndice denotando la paridad ya que las células en estado quiescente no se reproducen.

Ahora, haciendo uso de las suposiciones (1) a (5) y usando la naturaleza ramificada y homogénea del proceso, las ecuaciones que satisfacen las cuatro densidades producto serán:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{pp}^{(n)}(x | x_0; t)}{\partial t} - \frac{\partial f_{pp}^{(n)}(x | x_0; t)}{\partial x_0} &= -\mu(x_0)f_{pp}^{(n)}(x | x_0; t) + \lambda(x_0) \left[\rho_1 f_{pp}^{(n)}(x | 0; t) \right. \\ &\quad \left. + \rho_2 f_{qp}^{(n)}(x | 0; t) \right] + \lambda(x_0) e^{-\int_0^x \mu(u) du} \delta(t-x) \\ &\quad [\rho_1 \pi_{pp}(n, x | 0) + \rho_2 \pi_{qp}(n, x | 0)] \end{aligned} \quad (24)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{qp}^{(n)}(x | x_0; t)}{\partial t} - \frac{\partial f_{qp}^{(n)}(x | x_0; t)}{\partial x_0} &= -(\mu(x_0) + r(x_0))f_{qp}^{(n)}(x | x_0; t) \\ &\quad + r(x_0)f_{pp}^{(n)}(x | x_0; t) \end{aligned} \quad (25)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{pq}(x | x_0; t)}{\partial t} - \frac{\partial f_{pq}(x | x_0; t)}{\partial x_0} &= -\mu(x_0)f_{pq}(x | x_0; t) + \lambda(x_0) \left[\rho_1 f_{pq}(x | 0; t) \right. \\ &\quad \left. + \rho_2 f_{qq}(x | x_0; t) + \rho_2 \delta(t-x) e^{(-\mu(x_0) + r(x_0))} \right] \end{aligned} \quad (26)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{qq}(x | x_0; t)}{\partial t} - \frac{\partial f_{qq}(x | x_0; t)}{\partial x_0} &= -(\mu(x_0) + r(x_0))f_{qq}(x | x_0; t) \\ &\quad + r(x_0)f_{pq}(x | x_0; t) \end{aligned} \quad (27)$$

con condiciones iniciales:

$$f_{pp}^{(n)}(x | x_0; t) = f_{qp}^{(n)}(x | x_0; t) = f_{pq}(x | x_0; t) = f_{qq}(x | x_0; t) = 0$$

En la ecuación (24), $\pi_{pp}(n, x | x_0)$ denota la probabilidad condicional de que, dada una célula proliferativa de edad x_0 en $t = 0$, la célula viva un tiempo adicional x , durante el cual produce n descendientes. La expresión $\pi_{qp}(n, x | x_0)$ tiene una interpretación similar, pero donde la célula inicial es quiescente de edad x_0 y se torna proliferativa durante el intervalo x . Claramente,

$$\pi_{pp}(n, x | x_0) = e^{-\Lambda(x)} \frac{[\Lambda(x)]^n}{n!}$$

y

$$\pi_{qp}(n, x | x_0) = \int_0^x r(y) e^{-\Lambda(x-y)} \frac{[\Lambda(x-y)]^n}{n!} dy$$

donde

$$\Lambda(x) = \int_0^x \lambda(x_0 + y) dy$$

4.2. Número promedio de células

Usaremos las densidades producto $f_{pp}(x | x_0; t)$ y $f_{pq}(x | x_0; t)$ de grado 1. Estas dos funciones denotan la probabilidad de encontrar una célula proliferativa de edad entre x y $x + dx$ en el tiempo t que proviene de una célula primaria de

edad x_0 en $t = 0$ proliferativa o quiescente respectivamente. Se tiene que:

$$f_{pp}(x | x_0; t) = \sum_{n=0}^{\infty} f_{pp}^{(n)}(x | x_0; t) \quad (28)$$

$$f_{qp}(x | x_0; t) = \sum_{n=0}^{\infty} f_{qp}^{(n)}(x | x_0; t) \quad (29)$$

Sean $dN^{pp}(x, t)$ y $dN^{pq}(x, t)$ las variables aleatorias que representan el número de células secundarias con edad entre x y $x + dx$ en el tiempo t proliferativas o quiescentes respectivamente, dada una célula primaria proliferativa de edad x_0 en $t = 0$. Asumimos que la probabilidad de encontrar una célula proliferativa (o quiescente) con edad entre $(x, x + dx)$ es proporcional a dx , mientras que la probabilidad de encontrar más de una célula proliferativa (o quiescente) con edad en $(x, x + dx)$ es $o(dx)$. Así, si $p(n)$ es la probabilidad de que n células proliferativas existan en el tiempo t con edad en $(x, x + dx)$, entonces el número de células proliferativas con edad en $(x, x + dx)$ en t está dado por:

$$\begin{aligned} E[(dN^{pp}(x, t))^m] &= \sum_m n^m p(m) \\ &= E[dN^{pp}(x, t)] + o(dx) \\ &= f_{pp}(x | x_0; t)dx + o(dx) \end{aligned} \quad (30)$$

Para $N^{pp}(t)$, el número de células proliferativas secundarias en el tiempo t , se tiene por (30) que:

$$\begin{aligned} E[N^{pp}(t)] &= E\left[\int_0^t dN^{pp}(x, t)\right] = \int_0^t E[dN^{pp}(x, t)] \\ &= \int_0^t f_{pp}(x | x_0; t)dx \end{aligned} \quad (31)$$

Un análisis similar muestra que el número esperado de células secundarias quiescentes en el tiempo t está dado por:

$$E[N^{pq}(t)] = \int_0^t f_{pq}(x | x_0; t)dx \quad (32)$$

Usando las ecuaciones (31) y (32), el número esperado de células proliferativas y quiescentes en el tiempo t estará ya calculado. Se puede encontrar un informe detallado de los cálculos y expresiones explícitas al respecto en Rangan & Arunachalam (1999).

5. Conclusión

En este artículo hemos estudiado la naturaleza y el alcance de los procesos estocásticos puntuales, en particular las densidades producto, en el contexto de las aplicaciones a la biología celular. Los efectos biológicos de la radiación sobre la célula son resultado de una secuencia compleja de interacciones físicas, químicas, bioquímicas y fisiológicas, y el mecanismo subyacente en tales interacciones es de naturaleza estocástica. Hemos demostrado entonces que el desarrollo de una descripción cuantitativa de tales efectos a través de un modelamiento estocástico puede ser muy útil para nuestra comprensión de la radioterapia y de los acontecimientos que conducen al crecimiento del cáncer humano.

Agradecimientos

Agradezco a la profesora Liliana Blanco por su cuidadosa lectura y por sus sugerencias, lo cual mejoró de manera considerable esta presentación. Al Sr. Ricardo Restrepo por su ayuda en la preparación de este artículo.

Bibliografía

- Albright, N. W. (1989), 'A markov formulation of the repair-misrepair model of cell survival', *Radiation Research* **118**, 1–20.
- Bertuzzi, A., Gandolfi, A. & Giovenco, M. A. (1981), 'Mathematical models of the cell cycle with a view to tumor studies', *Mathematical Biosciences* **53**, 159–188.
- Braby, L. A. & Nelson, J. M. (1991), Linear-quadratic dose kinetics or dose dependent repair/misrepair, in 'Workshop on Biological Modelling of Radiation Effects', Padue - Italy, pp. 331–334.
- Cox, D. R. & Isham, V. (1980), *Point Processes*, Chapman and Hall, New York.
- Curtis, S. B. (1986), 'Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation: a unified repair model', *Radiation Research* **106**, 252–270.
- Daley, D. J. & Vere-Jones, D. (2003), *An Introduction to Theory of Point Processes*, Vol. Volume I: Elementary Theory and Methods, 2 edn, Springer, New York.
- Gani, J. & Saunders, I. W. (1976), 'On the parity of individuals in a branching process', *Journal of Applied Probability* **13**, 219–230.
- Goodhead, D. T. (1985), 'Saturable repair models of radiation action in mammalian cells', *Radiation Research* **104**, S58–S67.
- Janssen, I. (1987), 'A stochastic repair-misrepair model for effects of radiation on cells', *Journal of Mathematical Biology* **24**, 681–689.

- Ramakrishnan, A. (1950), 'Stochastic processes relating to particles distributed in a continuous infinity of states', *Proceedings Cambridge Philosophical Society* **46**, 595–602.
- Rangan, A. & Arunachalam, V. (1998), 'A stochastic model for cell repair based on enzyme kinetics', *Journal of Biological Systems* **5**, 139–150.
- Rangan, A. & Arunachalam, V. (1999), 'On the parity of cells in tumor growth', *Stochastic Processes and Applications* pp. 61–72. Narosa, New Delhi.
- Sontag, W. (1987), 'A cell survival model with saturable repair after irradiation', *Radiation Environmental Biophysics* **26**, 63–79.
- Srinivasan, S. K. (1974), *Stochastic Point Processes and their Applications*, Griffin, London.
- Srinivasan, S. K. & Ranganathan, C. R. (1982), 'On the parity of individuals in birth and death processes', *Advances in Applied probability* **14**, 484–501.
- Tobias, C. A. (1985), 'The repair-misrepair model in radiobiology: Comparison to other models', *Radiation Research* **104**, S77–S95.