Universidad de Castilla-La Mancha
Lección inaugural
Curso 2020/2021

¿Cómo pueden ayudar las matemáticas en la guerra contra las enfermedades?

Víctor M. Pérez García
Catedrático de Matemática Aplicada

Rector Magnífico
Consejera de Educación, Cultura y Deportes
Alcaldesa de Ciudad Real
Presidente del Consejo Social
Autoridades
Comunidad universitaria
Señoras y señores

Agradezco al Rector Magnífico la invitación a impartir esta lección delante de tan distinguida audiencia. Quiero agradecer también a la secretaría general la excelente organización de este acto académico.

Galileo Galilei escribió que

"La filosofía [natural] está escrita en ese grandioso libro que tenemos abierto ante los ojos, (quiero decir, el universo), pero no se puede entender si antes no se aprende a entender la lengua, a conocer los caracteres en los que está escrito. Está escrito en lengua matemática" (Galilei, 1632).

Esta frase sintetiza la visión del mundo natural que durante siglos ha llevado al desarrollo de la Física. En ella, tras la observación de los fenómenos o la experimentación se elabora una teoría que proporciona una visión unificadora a los hechos y que normalmente se sintetiza en un conjunto de ecuaciones matemáticas. Los procesos físicos son pues cognoscibles gracias a la experimentación y observación y descriptibles usando las matemáticas. Las matemáticas, quizá una invención humana, son por la tanto el lenguaje que nos permite comprender y desentrañar los misterios del mundo físico.

Ese gran éxito de la Física al incorporar la matemática como lenguaje y herramienta de análisis de los problemas se extiende a todas las ingenierías que podríamos definir como 'cuantitativas'. Este es el motivo por el que los ingenieros reciben una formación en esta disciplina.

Además de todas estas disciplinas 'tradicionales', muchas otras áreas del conocimiento han ido aprovechándose de modo fructífero, en los últimos decenios, de una aproximación precisa y rigurosa a los problemas como la que proporciona la matemática. Entre las nuevas áreas de aplicación de las matemáticas se encuentran la economía, la sociología, la política, la informática, la inteligencia artificial, entre otras. En estos casos, ya no se describe el mundo físico sino construcciones humanas como las sociedades, los sistemas económicos o políticos, que son igualmente susceptibles de formalización y análisis teórico.

En este contexto, es esencial el concepto de ***modelos matemáticos.*** Estos son idealizaciones de la realidad que incorporan una serie de variables cuantitativas que se relacionan entre sí mediante ecuaciones matemáticas. Las leyes de comportamiento de muchos sistemas reales se expresan mediante modelos matemáticos. Los modelos matemáticos nos permiten estudiar el comportamiento de un sistema y pueden estudiarse teóricamente o simularse en un ordenador. De ese modo, un modelo matemático bien construido, cuando es alimentado con datos de una calidad suficiente, puede predecir el comportamiento futuro de un sistema con un cierto margen de error.

Un ejemplo notable es el de las aplicaciones de predicción meteorológica. En ese caso, los datos de temperatura, humedad, presión, etc., obtenidos de los instrumentos de las estaciones meteorológicas y de imágenes por satélite, se trasforman en variables cuantitativas y se introducen como entradas en modelos matemáticos como el que se muestra en la figura 1.

$$\left(\frac{d_H}{dt}+D\right)\frac{\partial p}{\partial \eta}+\frac{\partial}{\partial \eta}\left(\dot{\eta}\frac{\partial p}{\partial \eta}\right)=0$$

$$\frac{dT_k}{dt_k}=\left[\frac{\kappa T_v}{1+(\delta-1)q}\right]_k\left(\frac{\omega}{p}\right)_k+(P_T+K_T)_k,$$

$$\frac{\partial lnp_s}{\partial t}=-\frac{1}{p_s}\sum_{j=1}^{N}\nabla_H\cdot\{(\mathbf{v}_H)_j\Delta p_j\}$$

$$\frac{d\mathbf{v}_k}{dt_k}=[-f\mathbf{k}\times\mathbf{v}-\nabla\Phi-R_dT_v\nabla lnp]_k+(\mathbf{P_u}+\mathbf{K_u})_k.$$

$$\left(\frac{dq}{dt}\right)_k = (P_q+K_q)_k$$

$$\left(\frac{dm}{dt}\right)_k = (P_m+K_m)_k$$

$$\Phi_k=\Phi_s+R_d\sum_{j=k+1}^{N}(T_v\Delta lnp)_j+R_d(\alpha T_v)_k,$$

Figura 1. Un ejemplo de modelo matemático del clima. Una serie de variables, las presiones, temperaturas, velocidades del fluido, etc, descritas mediante funciones matemáticas satisfacen unas leyes de comportamiento expresadas como ecuaciones matemáticas que describen las propiedades del sistema físico. Partiendo de un estado inicial del sistema y resolviendo las ecuaciones hacia delante en el tiempo en un computador se obtiene la predicción meteorológica.

La salida de estos modelos es la predicción, esto es, los valores de esas mismas variables en el futuro. La precisión de las predicciones de los modelos matemáticos depende de la bondad del modelo y de la calidad de los datos, entre otros factores. En el caso de los modelos meteorológicos, las predicciones a unos días son bastante fiables, y a medida que nos alejamos en el tiempo la calidad de la predicción irá disminuyendo.

Este es sólo un ejemplo del enorme poder predictivo que tienen los modelos matemáticos en la descripción de los sistemas físicos. Las matemáticas también se han utilizado para estudiar distintos aspectos de las ciencias de la vida, pero en menor medida. De hecho, existe en algunos ámbitos de la biología y la medicina, la creencia de que los problemas biológicos son de una complejidad tal que habría que excluir una posible comprensión mecanicista de los mismos. Desde ese punto de vista, la única matemática aplicable en esos campos sería la estadística, como herramienta útil de descripción de los resultados obtenidos en experimentos u observaciones de las realidades.

Sin embargo, el argumento de la complejidad no es fácilmente defendible. Por poner un ejemplo: ¿es el comportamiento de un tumor cerebral más complejo que el clima a escala global? Ciertamente ambos son problemas de gran envergadura, pero no es fácil defender que el primero de ellos sea inabordable mientras que seamos capaces de predecir el clima con una precisión cada vez mayor. Lo que sí es cierto es que la matematización de los procesos biológicos no ha alcanzado el mismo nivel de desarrollo que en otras disciplinas. Es por esto, que el uso directo de los modelos matemáticos en medicina es un campo del saber que está aún en su infancia, a pesar de algunos resultados notables.

En el ejemplo del tumor cerebral antes descrito, un modelo matemático que se alimentase de la información disponible al diagnóstico, tal como los datos de imagen clínica, los datos de anatomía patológica y moleculares y la información clínica disponible podría tener un valor pronóstico, esto es, proporcionar estimaciones de supervivencia de los pacientes. También podría utilizarse para anticipar la respuesta a los tratamientos, lo que en oncología se conoce como 'predicción'. Finalmente tendría aplicación para buscar las combinaciones óptimas de administración de fármacos adaptadas a ese paciente en particular, lo que se conoce como 'medicina personalizada'. Un ejemplo de tales modelos se presenta en la figura 2.

De lo que hemos dicho hasta ahora es claro que el matemático no puede abordar este reto de modo autónomo. Como ya afirmaba Ramón y Cajal en 1897

"*observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar*".

El matemático puede proporcionar un valor añadido a las observaciones, ayudar a dotarlas de un mayor sentido y una coherencia teórica mediante los modelos, pero necesita de ellas y del concurso de los especialistas de las ciencias aplicadas, si quiere que su trabajo sea realmente útil. Las matemáticas como ciencia abstracta tienen un valor y una belleza por si mismas y al margen de las aplicaciones, pero en este contexto de descripción del mundo real es imprescindible contrastar las hipótesis, teorías y simulaciones con lo que ocurre en los pacientes reales.

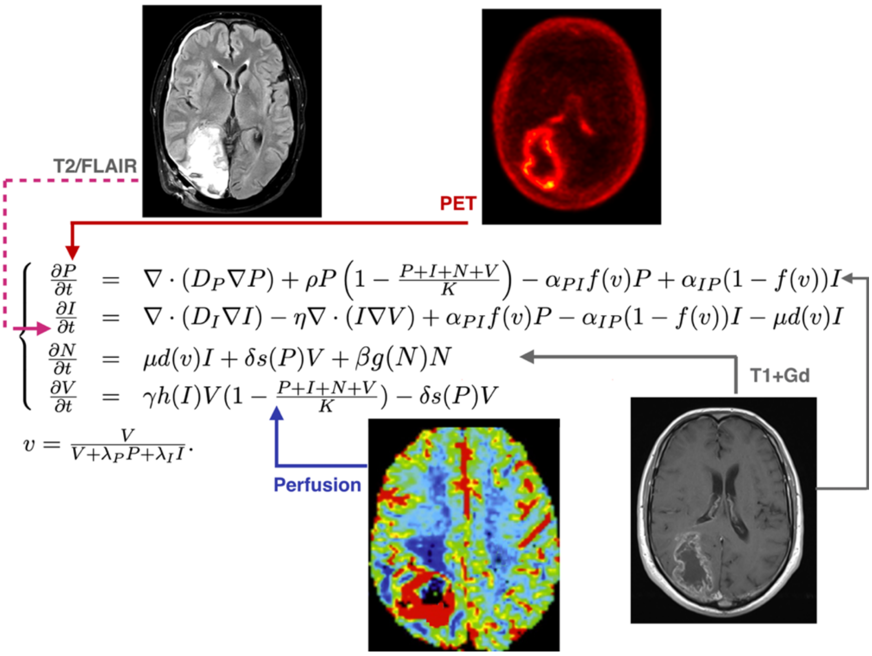

Figura 2: Ejemplo de un modelo matemático de ecuaciones en derivadas parciales describiendo el crecimiento de un glioblastoma, el tipo de tumor cerebral primario más agresivo y frecuente. El modelo se alimenta con datos de imagen de resonancia magnética (Secuencias potenciada en T1 post-contraste -T1+Gd, T2/FLAIR, perfusión) y de tomografía de emisión de positrones (PET) con fluorocolina, así como los datos moleculares del tumor y puede proporcionar una plataforma de simulación para estudiar la influencia de distintos factores en el pronóstico, predecir respuesta a fármacos y personalizar los tratamientos. El modelo presentado describe la evolución de una subpoblación tumoral proliferativa en el espacio y el tiempo $P(x,t)$, una subpoblación tumoral infiltrante $I(x,t)$, la necrosis $N(x,t)$, y la densidad vascular $V(x,t)$. Cada uno de los términos en la ecuación describe uno de los procesos biológicos incluidos relacionados con la proliferación, la movilidad, la muerte celular, los cambios de fenotipo celular relacionados con los nutrientes trasportados por la red vascular, etc.

En ese sentido, la Matemática de la Medicina es un área del conocimiento altamente interdisciplinar. En el caso concreto de la oncología el matemático debe entenderse con el oncólogo médico, que prescribe los tratamientos de quimioterapia; con el oncólogo radioterapeuta, que es responsable del tratamiento del tumor con radiaciones ionizantes; con el anatomopatólogo, que es responsable del análisis de las muestras tumorales y el diagnóstico; con el radiólogo, responsable de la imagen médica; con el medico nuclear, que también proporciona pruebas de imagen y tratamientos, con el especialista correspondiente al tejido de origen del tumor, con los cirujanos, etc. Sin el concurso de todos estos y otros especialistas, las más bellas teorías matemáticas tienen el riesgo de quedar estériles y de no producir el retorno que la sociedad espera del conocimiento y de la investigación.

En esta lección se describirán aplicaciones desarrolladas recientemente y que pueden ayudar a comprender el potencial de las matemáticas en su aplicación en oncología. Se trata de un área de investigación fértil que es de esperar vaya dando frutos en los próximos años. Describiremos algunos resultados obtenidos en la Universidad de Castilla-La Mancha y, de modo no exhaustivo, trabajos recientes de otros grupos de investigación. También se explicarán brevemente el papel que tienen los modelos matemáticos en epidemiología, por su relevancia en relación con la COVID-19. En ese campo, a diferencia del anterior, los modelos matemáticos han sido utilizados durante ya casi un siglo para comprender la propagación de las enfermedades infecciosas.

El cáncer es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, siendo la segunda causa de muerte en los países industrializados (Siegel y col, 2020). A pesar de una enorme cantidad de recursos invertidos en investigación en cáncer y el trabajo de muchos científicos, los avances en investigación en cáncer tienen una traslación limitada a tratamientos efectivos de los pacientes oncológicos. Una de las vías que puede colaborar en acelerar estos desarrollos es la modelización matemática (Jackson y col., 2014; Altrock y col., 2016).

Los oligodendrogliomas son tumores cerebrales infiltrantes de crecimiento lento que afectan principalmente a adultos jóvenes. Debido a su carácter invasivo no pueden extirparse quirúrgicamente de modo completo y los pacientes suelen recibir tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia en algún momento de la evolución de la enfermedad. La figura 3 muestra el crecimiento en tamaño de uno de estos tumores medidos mediante imagen médica en un paciente real hasta que se inicia el tratamiento con quimioterapia. Se observa como, en este caso, la quimioterapia es efectiva y reduce el tamaño del tumor durante aproximadamente un año. Pasado ese periodo de tiempo el tumor vuelve a crecer.

En estos pacientes, la quimioterapia se administra de modo oral durante cinco días, al principio de un ciclo de cuatro semanas, heredando de alguna forma los protocolos de administración de otros tumores cerebrales más agresivos y frecuentes. ¿Por qué? Amén de las razones que motivan a tal proceder podríamos preguntarnos ¿porqué no espaciar los ciclos dos meses, o tres meses? Al fin y al cabo, estos tumores crecen lentamente y no hay una 'urgencia' terapeútica. O ¿por qué no hacer un tratamiento los lunes de cada semana o los lunes y los martes de semanas alternas? En el mundo real es imposible probar todas las opciones y aún menos cuando se administran varios fármacos combinados. Lo ideal sería poder disponer de un clon de cada paciente en el que poder ensayar distintas opciones y elegir la óptima, pero por motivos obvios éticos, técnicos y prácticos, esta opción no es viable. Sin embargo, si construimos un modelo matemático del tumor y lo adaptamos a cada paciente concreto, sí que podemos explorar, en el ordenador, un enorme número de esquemas de tratamiento y seleccionar el óptimo.

En el caso concreto de estos tumores y basándose en datos de pacientes reales, se realizó un estudio computacional con 1000 pacientes 'virtuales' y se encontró un esquema de administración consistente en cinco ciclos mensuales más doce trimestrales. La mejora de supervivencia que pueden llegar a obtener los pacientes tratados con el protocolo 'óptimo' respecto al estándar se ha estimado en más de cuatro años (Pérez-García y col, 2019). Estas predicciones se han validado en experimentos in-vitro con células tumorales extraídas de pacientes y en experimentos en modelos animales y se encuentran en estudio para un ensayo clínico. Otros autores (por ejemplo, West y col, 2019), también han desarrollado recientemente estudios similares para otros cánceres como el de próstata dando lugar a estudios en modelos animales y ensayos clínicos limitados con pacientes reales que están obteniendo resultados muy prometedores.

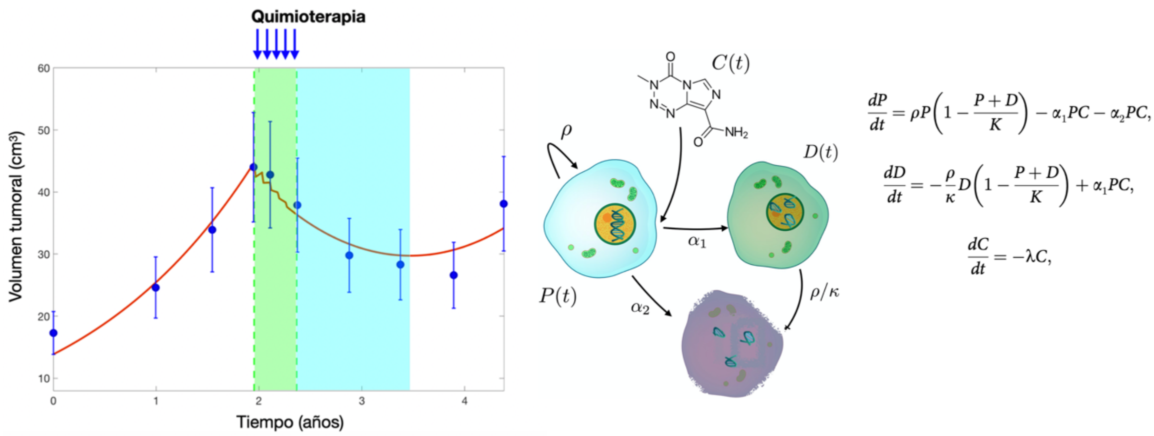

Figura 3. A la izquierda se muestra la curva de crecimiento de un oligodendroglioma (tumor cerebral infiltrante de crecimiento lento) obtenido a partir de imágenes de resonancia magnética T2/FLAIR de un paciente. Los puntos azules indican los volúmenes obtenidos a partir de las imágenes y las líneas azules indican las bandas de error de las medidas. Las flechas azules indican las fechas de los cinco ciclos de quimioterapia que se administraron al paciente durante el periodo de tiempo indicado mediante el sombreado en verde. La zona sombreada en azul claro indica el periodo en el que el paciente experimenta una respuesta hasta la progresión del tumor. La línea roja indica el mejor ajuste con el modelo matemático de Pérez-García y col (2019) que se describe más adelante. En el centro se muestra el esquema conceptual de los procesos biológicos incluidos y a la derecha el modelo matemático que incluye de modo sencillo compartimentos de células tumorales viables, células tumorales no viables dañadas por el fármaco y la concentración del fármaco en el tumor.

Otro ámbito donde las matemáticas pueden aportar avances sustanciales en medicina es en el mejor aprovechamiento de la información contenida en las imágenes médicas. Las imágenes no son 'fotos' sino matrices de datos numéricos que contienen información cuantificable (Gillies y col., 2015).

En el caso de los tumores cerebrales, sobre los que ha habido muchos estudios, se han identificado muchas propiedades de la imagen cuantificables que aportan información valiosa para el manejo clínico de los pacientes. Por ejemplo, en la secuencia de resonancia potenciada en T1, los tumores aparecen como una corona blanca rodeando a un interior de tejido muerto o necrótico (Figura 4). Un estudio matemático predijo que los tumores con coronas más anchas serían de crecimiento más rápido que aquellos con coronas más estrechas, hecho que fue comprobado con datos de pacientes reales (Pérez-Beteta y col., 2019). Otros trabajos (Baldock y col., 2014; Pérez-Beteta y col., 2018; Amelot y col., 2017) han encontrado características de la imagen de resonancia magnética que permiten identificar de antemano a los pacientes que pueden beneficiarse de cirugías agresivas frente a aquellos que no (ver también Figura 4). Otros trabajos recientes han desarrollado predictores de supervivencia basados en modelos matemáticos alimentados con imágenes de tomografía de emisión de positrones (Pérez-García y col., 2020; Jiménez-Sánchez y col., 2020).

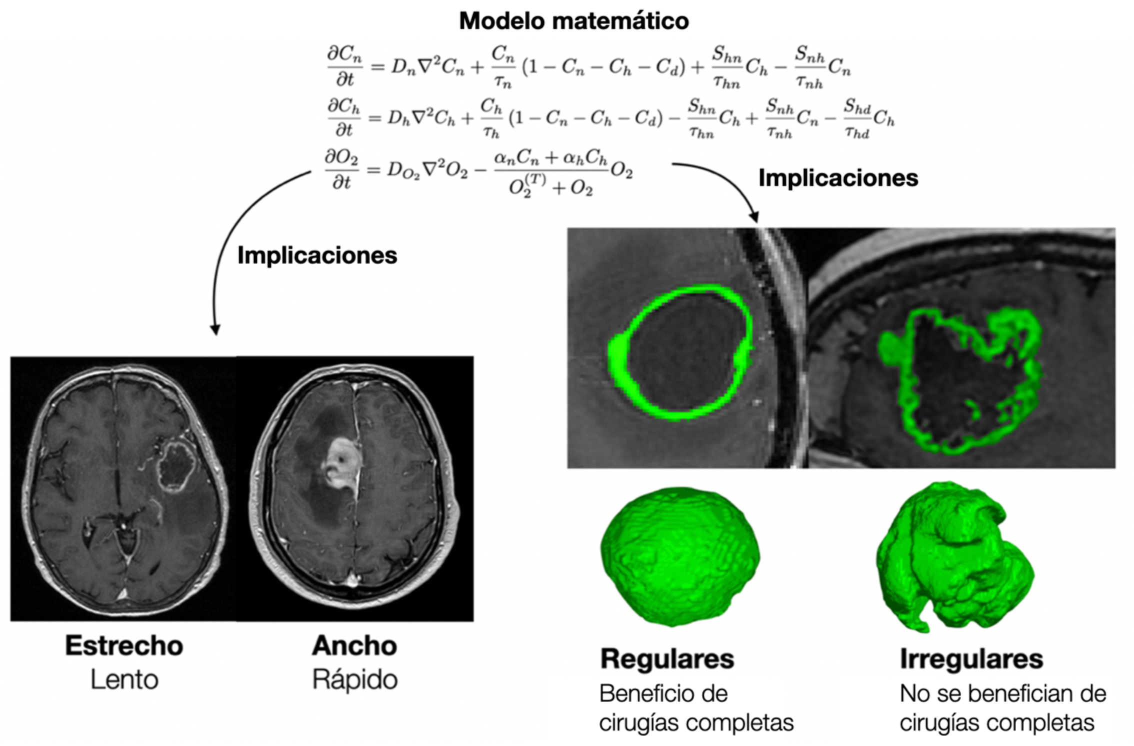

Figura 4. Los biomarcadores basados en imagen de los que hablamos aquí tienen su origen en modelos matemáticos. Analizando un modelo matemático 'mecanicista' surge como hipótesis que una característica de la imagen médica podría contener información útil para la clínica. La hipótesis se valida con posterioridad en estudios clínicos con pacientes reales de las patologías en estudio. En esta figura se muestran dos como ejemplo en glioblastomas: el ancho del tumor y la complejidad de su forma, obtenidos ambos de las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1. La primera de ellas informa sobre la velocidad de crecimiento del tumor y la segunda sobre la posibilidad de mejorar la supervivencia del paciente con cirugías completas de la parte visible del tumor.

Finalmente, procederemos a comentar, al menos suscintamente, algunos aspectos de la descripción de la trasmisión de enfermedades infecciosas utilizando modelos matemáticos. Sir Ronald Ross (1857-1932), médico receptor del premio Nobel de Medicina, escribió que

> *"As a matter of fact, all epidemiology, concerned as it is with the variation of disease from time to time or from place to place, must be considered mathematically, however many variables as implicated, if it is to be considered scientifically at all."*

Al margen de lo tajante de la afirmación, que puede ser discutible, sí que es cierto que se trata quizá de uno de los campos de la Medicina con más tradición de formalización matemática, contándose con modelos famosos publicados ya en los albores del siglo XX (Kermack y McKendrick, 1927).

¿Cómo pueden describir las matemáticas una epidemia como la COVID-19? En este caso sería de aplicación un tipo de modelos matemáticos denominados SIRD (por 'susceptible', 'infected', 'recovered' and 'dead'). Partimos de una población de individuos inicialmente susceptibles, si se infecta uno de ellos, este a su vez puede ir infectando a otros. Los individuos infectados pueden fallecer o curarse. Estos últimos pasarían por lo tanto a ser 'recuperados', y no serían susceptibles durante un tiempo de volver a enfermar. La figura 5 ejemplifica este tipo de dinámica y presenta un modelo SIRD sencillo que aparece al escribir matemáticamente estos hechos.

Este tipo de modelos son los más sencillos que pueden describir cualitativamente una epidemia. Existen otros más complejos que incorporan, por ejemplo, la estructura en edad de la población, el hecho de que cada 'capa' de edad pueda tener una susceptibilidad o una probabilidad de fallecer por la infección distinta u otras mejoras. Utilizando esos modelos se realizaron predicciones de evolución de la enfermedad en términos de infectados, fallecidos, hospitalizados, ingresados en UCI, etc., durante toda la primera ola de la epidemia. En promedio, el error de predicción de fallecidos a una semana se mantuvo menor que el 1%. Además, se realizaron estimaciones a largo plazo de todas las variables. Resulta notable que el modelo matemático parametrizado a primeros de abril de 2020, predijo entre 31000 y 45000 fallecimientos para agosto del mismo año. Esta cifra concuerda perfectamente con el número de fallecidos real, que fue de aproximadamente 40000 personas según las estimaciones más fiables, tal y como muestra la figura 6. Podríamos mencionar muchos otros ejemplos si el tiempo del que disponemos nos lo permitiese.

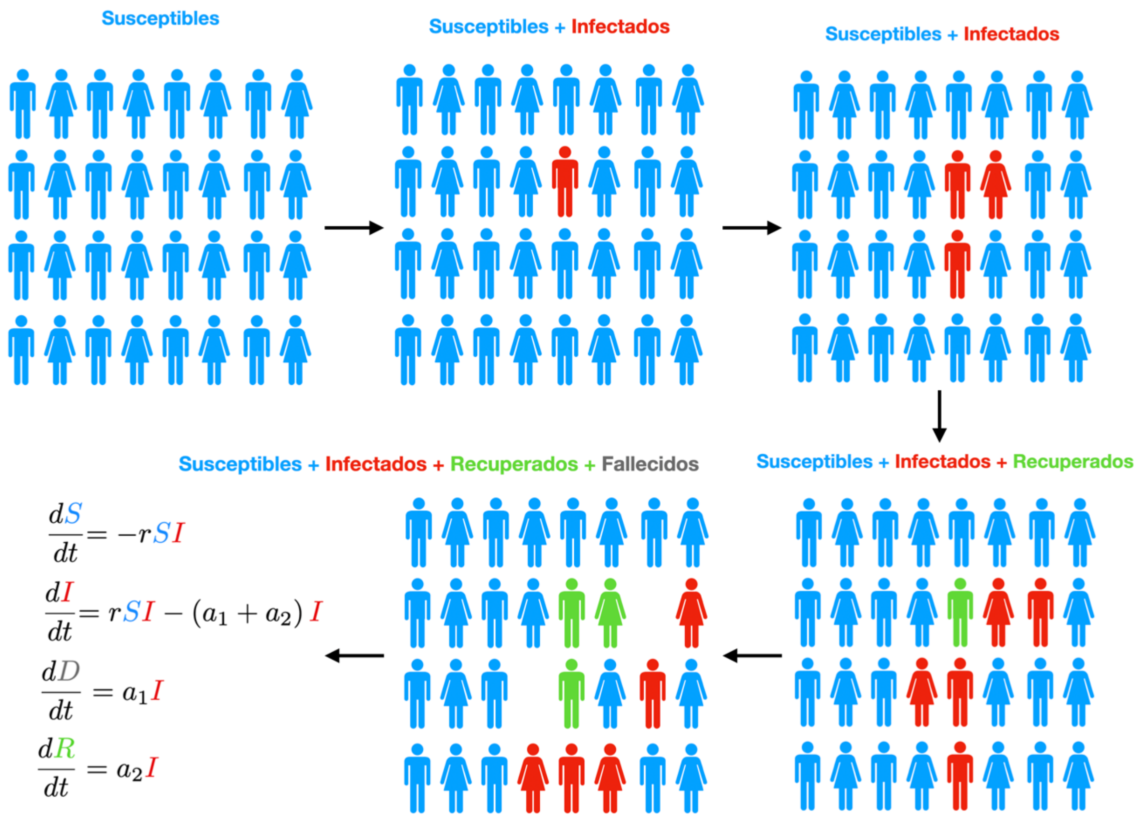

Figura 5. Construcción de un modelo SIRD sencillo para describir la epidemia de COVID-19. El sistema va variando sus números de susceptibles, infectados, recuperados y fallecidos con el tiempo y las variaciones pueden modelarse, bajo ciertas hipótesis, con el sistema de ecuaciones diferenciales que aparece a la izquierda.

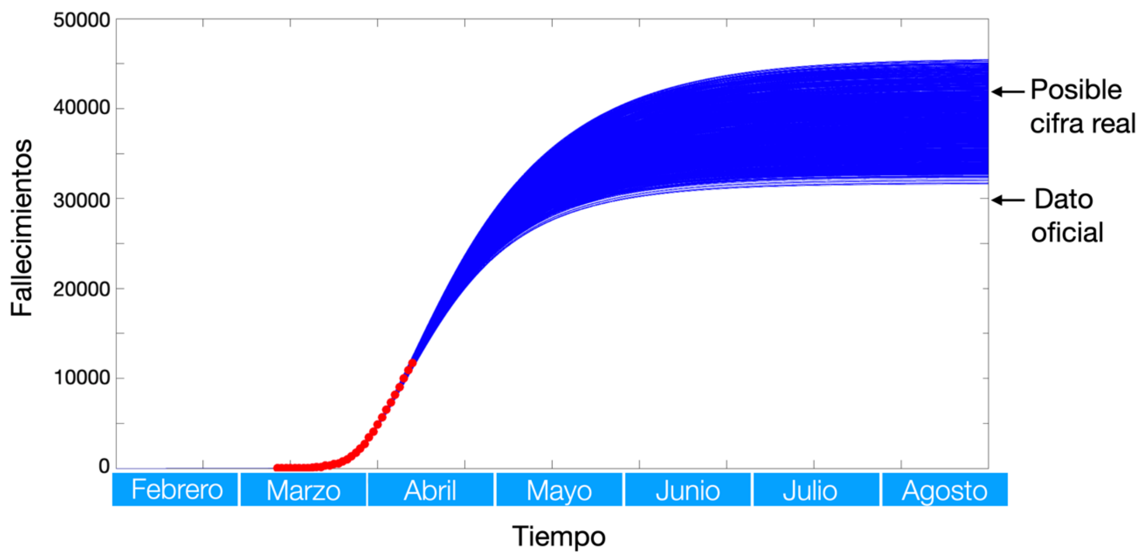

Figura 6. Predicciones del número de fallecidos por COVID-19 para agosto de 2020 realizadas el 11 de abril de 2020. Cada línea azul representa una simulación diferente proporcionando un rango aproximado de fallecimientos situado entre 31000 y 45000 para agosto. Las flechas indican las cifras reales y oficiales de fallecidos a finales de agosto de 2020. Los puntos rojos representan los datos utilizados para ajustar el modelo matemático.

Estos modelos matemáticos, una vez que están bien parametrizados, pueden usarse también para estudiar en el computador distintas medidas no farmacológicas de control de la epidemia y para seleccionar las más adecuadas (Ngonghala y col., 2020; Davies y col., 2020; Lai y col., 2020; Gandolfi, 2020; Donnelly y col., 2020). Este tema es de enorme interés dado que este tipo de estudios pueden ayudar a las autoridades a tomar las mejores medidas de control basadas en criterios científicos, tanto sanitarios como económicos, que obviamente deberían primar sobre los políticos.

Lo expuesto hasta ahora es tan sólo un botón de muestra del potencial que tienen los modelos matemáticos para colaborar en la lucha contra la COVID-19. Además de las cuestiones epidemiológicas hay multitud de problemas relacionados con el diseño de fármacos contra el virus SARS-COV-2 y de vacunas, dónde las matemáticas pueden aportar información valiosa (véase por ejemplo Estrada, 2020).

En conclusión, el modelado matemático ha demostrado ser una herramienta útil en las disciplinas cuantitativas tradicionales, como la física o las ingenierías 'clásicas'. Además de ello, su uso se ha extendido más recientemente a otras áreas del conocimiento como la economía, la sociología, la ciencia política, etc. En esta lección se han proporcionado ejemplos de modelado matemático en medicina. En el campo de la oncología el uso de las matemáticas podría considerarse emergente, mientras que en epidemiología existe ya un cuerpo de conocimiento matemático bien consolidado.

Resulta procedente recordar las palabras de Julio Verne, el gran escritor francés de ciencia ficción que se adelantó a su tiempo anticipando tecnologías como los viajes interplanetarios, el submarino o internet:

"*lo que una persona puede imaginar, otras pueden llegar a hacerlo realidad*".

Las matemáticas, los modelos matemáticos, nos permiten imaginar en Medicina: idear mejores esquemas de tratamiento, inventar nuevos biomarcadores, realizar ensayos 'clínicos' computacionales, diseñar nuevos fármacos o estudiar cómo controlar la trasmisión de las enfermedades. Gracias a la, sin duda fructífera, colaboración con médicos e investigadores en biomedicina los resultados pueden pasar de las pizarras y los ordenadores al mundo real, beneficiando de ello a los pacientes y toda la sociedad.

Muchas gracias por su atención.

Referencias

Altrock PM, Liu LL, Michor F. *The mathematics of cancer*. Nature Reviews Cancer **15**, 730-745 (2016).

Amelot A, Deroulers C, Badoual M, Polivka M, Adle-Biassette H, Houdart E, Carpentier AF, Froelich S, Mandonnet E. *Surgical Decision Making From Image-Based Biophysical Modeling of Glioblastoma: Not Ready for Primetime*. Neurosurgery **80**(5), 793-799 (2017).

Baldock AL, Ahn S, Rockne R, Johnston S, Neal M, Corwin D, Clark-Swanson K, Sterin G, Trister AD, Malone H, Ebiana V, Sonabend AM, Mrugala M, Rockhill JK, Silbergeld DL, Lai A, Cloughesy T, McKhann GM 2nd, Bruce JN, Rostomily RC, Canoll P, Swanson KR. *Patient-specific metrics of invasiveness reveal significant prognostic benefit of resection in a predictable subset of gliomas*. PLoS One **9**(10) e99057 (2014).

Davies NG, Kucharski AJ, Eggo RM, Gimma A, Edmunds WJ, *Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study*. The Lancet Public Health **5**(7) E375-E385 (2020).

Estrada E. *COVID-19 and SARS-CoV-2. Modeling the present, looking at the future*. Physics Reports **869**, 1-51 (2020).

Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, Whittaker C, Zhu H, Berah T, Eaton JW, Monod M; Imperial College COVID-19 Response Team, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Vollmer MAC, Ferguson NM, Okell LC, Bhatt S. *Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe*. Nature **584**(7820) 257-261 (2020).

Galilei G, *Dialogo sopra i due massimi sistemi del mondo Tolemaico, e Coperniciano.* Florencia (1632).

Gandolfi A, *Planning of school teaching during Covid-19*. Physica D 132753 (2020).

Gillies R, Kinahan PE, Hricak H, *Radiomics: Images Are More than Pictures, They are Data*. Radiology **278**(2), 563-577 (2015).

Jackson T, Komarova N, Swanson K. *Mathematical Oncology: Using Mathematics to Enable Cancer Discoveries*. American Mathematical Monthly **121**, 840-856 (2014).

Jiménez-Sánchez J, Bosque JJ, Jiménez-Londoño GA, Molina-García D, Martínez-Rubio A, Pérez-Beteta J, Ortega-Sabater C, Honguero-Martínez AF, García-Vicente AM, Calvo GF, Pérez-García VM. *Evolutionary dynamics at the tumor edge reveals metabolic imaging biomarkers*. Medrxiv 20204461v1 (2020).

Kermack WO, McKendrick AG. *A contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*. Proceedings of the Royal Society of London A **115**(772) 700-721 (1927).

Lai S, Ruktanonchai N., Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, Wesolowski A, Santillana M, Zhang C, Du X, Yu H, Taterm A. *Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China*. Nature **585**, 410–413 (2020).

Ngonghala CN, Iboi E, Eikenberry S, Scotch M, MacIntyre CR, Bonds MH, Gumel AB, *Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel Coronavirus,* Mathematical Biosciences **325**, 108364 (2020).

Pérez-Beteta J, Molina-García D, Ortiz-Alhambra JA, Fernández-Romero A, Luque B, Arregui E, Calvo M, Borrás JM, Meléndez B, de Lope AR, Moreno de la Presa R, Iglesias, L, Barcia JA, Martino J, Velasquez, C, Asenjo B, Benavides M, Herruzo I, Revert A, Arana E, Pérez-García VM. *Tumor Surface Regularity at MR Imaging Predicts Survival and Response to Surgery in Patients with Glioblastoma.* Radiology **288**(1), 218-225 (2018).

Pérez-Beteta J, Molina-García D, Martínez-González A, Amo M, Henares-Molina A, Luque B, Arregui, E, Calvo M, Borrás JM, Martino J, Velasquez C, Meléndez B, de Lope A. R, Moreno R, Barcia JA, Asenjo B, Benavides, M, Herruzo I, Lara PC, Cabrera R, Albillo D, Navarro M, Pérez-Romasanta LA, Revert A, Arana E, Pérez-García VM. *Morphological MRI-based features provide pretreatment and post-surgery survival prediction in glioblastoma.* European Radiology **29**(4) 1968-1977 (2019).

Pérez-García VM, Calvo GF, Bosque JJ, León-Triana O, Jiménez J, Pérez-Beteta J, Belmonte-Beitia J, Valiente M, Zhu L, García-Gómez P, Sánchez-Gómez P, Hernández E, Hortigüela R, Azimzade Y, Molina-García D, Martínez A, Acosta A, Ortiz de Mendivil A, Vallette F, Schucht, P, Murek M, Pérez-Cano M, Albillo, D, Honguero AF, Jiménez G, Arana E, García-Vicente AM. *Universal scaling laws rule explosive growth in human cancers.* Nature Physics (2020) doi:10.1038/s41567-020-0978-6

Pérez-García VM, Ayala-Hernández LE, Belmonte-Beitia J, Schucht P, Murek M, Raabe A. *Computational design of improved standardized chemotherapy protocols for grade II oligodendrogliomas*. PLOS Computational Biology **15**(7) e1006778 (2019).

Ramón y Cajal S. *Reglas y consejos para la investigación científica. Los tónicos de la voluntad*. Discurso de ingreso en la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1897). Reeditado con modificaciones en Austral (Madrid, 2011).

Siegel RL, Miller KD, Jemal A.*Cancer Statistics, 2020.* CA Cancer Journal for Clinicians **70**(1), 7-30 (2020).

West JB, Dinh MN, Brown JS, Zhang J, Anderson AR, Gatenby RA. *Multidrug Cancer Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: An Evolution-Based Strategy*. Clinical Cancer Research **25**(14), 4413-4421 (2019).