



FACULTADE DE MATEMÁTICAS

Traballo Fin de Grao

Modelos da bioloxía matemática

Adrián García Muiño

2020/2021

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

GRAO DE MATEMÁTICAS

Traballo Fin de Grao

Modelos da bioloxía matemática

Adrián García Muiño

Xullo 2021

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Traballo proposto

Área de Coñecemento: Matemática aplicada.
Título: Modelos da bioloxía matemática.
Breve descrición do contido
Proporanse o estudo e a resolución numérica, e no seu caso, tamén teórica, de algúns modelos da bioloxía matemática baseados en ecuacións diferenciais.
Recomendacións
Dominio dunha linguaxe de programación como Matlab.
Outras observacións

Índice xeral

Resumo	VII
Introdución	IX
1. Dúas poboacións en competencia. Modelo do cancro	1
1.1. Modelo matemático do cancro	5
1.2. Simulacións numéricas	10
2. Interacción cancro-sistema inmunolóxico	13
2.1. Modelo matemático do cancro	14
2.2. Simulacións numéricas	21
3. Terapias do cancro	25
3.1. Viroterapia	25
3.2. Tratamento con <i>GM-CSF</i>	28
3.3. Simulación numérica do modelo de terapia do cancro	29
Conclusións	37
Apéndice	
Ecuacións diferenciais	38
Bibliografía	51

Resumo

A bioloxía matemática é unha área de coñecemento que estuda os principios que rexen a estrutura, o desenvolvemento e o comportamento dos sistemas biolóxicos, e que ten como obxectivo a representación matemática, tratamento e modelado destes sistemas. Veremos como xurdiu, e cales foron os descubrimentos máis importantes nos primeiros pasos desta área. Ademais, tamén explicaremos o seu compoñente principal, o proceso de modelaxe. Nos seguintes capítulos centrarémonos en distintos modelos sobre o cancro, unha enfermidade caracterizada pola transformación das células, de modo que proliferan de maneira anormal e incontrolada, e as súas terapias, para reflectir como as matemáticas poden axudar no campo da oncoloxía. Mostraremos ademais os códigos Matlab empregados para resolver e interpretar os distintos modelos.

Abstract

Mathematical biology is an area of knowledge that studies the principles that govern the structure, development and behaviour of biological systems, and whose objective is the mathematical representation, treatment and modelling of these systems. We will see how it came about, and what were the most important discoveries in the first steps of this area. In addition, we will also explain its main component, the modelling process. In the following chapters we will focus on different models of cancer, a disease characterized by the transformation of cells so that they proliferate in an abnormal and uncontrolled way, and its therapies, to reflect how mathematics can help in the field of oncology. We will also show the Matlab codes used to solve and interpret the different models.

Introdución

A información molecular, así como os procesos implicados na regulación da información xenética no funcionamento da célula son moi amplos e complexos, o que demostra que tanto as ferramentas formais coma as computacionais son necesarias para entender e explorar o funcionamento dos organismos vivos [5]. É por iso que surxe a bioloxía matemática, unha área de coñecemento que estuda os principios que rexen a estrutura (conxunto de elementos que caracterizan un determinado ámbito da realidade ou sistema), o desenvolvemento e o comportamento dos sistemas biolóxicos, e que ten como obxectivo a representación matemática, tratamento e modelado destes sistemas, e así predicir propiedades que poderían non ser evidentes para a comunidade investigadora. Para iso emprega técnicas e ferramentas das matemáticas aplicadas [26].

Un estudo da bioloxía matemática consta de varias etapas [4]

- Descrición do proceso biolóxico e plantexamento das distintas cuestións biolóxicas nas que poderían ser útiles as matemáticas.
- Desenvolvemento dun modelo matemático que representa o proceso biolóxico.
- Emprego de teorías matemáticas e computacionais para atopar predicións sobre o modelo.
- Comprobación de que as predicións matemáticas proporcionan respostas ás cuestións biolóxicas.

Para poder comprender como se traballa na bioloxía matemática, é necesario explicar o ingrediente principal á hora de realizar un estudo deste campo: o proceso de modelaxe. Noutras palabras, unha vez entendido o proceso biolóxico, é preciso traducilo a linguaxe matemática. Esta é a labor principal no traballo dun biomatemático, xa que é bastante complexo conseguir unha tradución adecuada e realista, que englobe todos os elementos imprescindibles do sistema sen complicalos en exceso, de aí que conleve un longo proceso de ensaio-erro [15].

Un modelo é un sistema de ecuacións matemáticas que inclúe todos os datos experimentais coñecidos do fenómeno biolóxico a estudar, e que permite comprender mellor un proceso biolóxico para poder actuar nel dunha maneira óptima. Nestes modelos distínguense dous tipos de variabeis:

- de estado, as cales describen a evolución do sistema,
- e as de control, sobre as que é posible actuar para modificar, se fora preciso, o comportamento do sistema.

Isto leva a que existan dous tipos principais de modelos [28]:

- os modelos cognitivos, onde as ecuacións se obteñen traducindo as leis físicas ás que obedece o sistema,
- e os modelos de simulación, que ignoran os mecanismos físicos subxacentes e que propoñen ecuacións cuxas variabeis deben axustarse aos datos experimentais.

A maiores diso, é importante saber que non existe un único modelo para cada experimento, pois os procesos biolóxicos poden ser modelados seguindo distintos procesos. Sempre que o modelo permita corroborar os datos experimentais, este será adecuado. Os distintos modelos diferéncianse entre eles polo tipo e número de parámetros empregados, así como nas aproximacións numéricas obtidas. O que buscamos preferentemente para que un modelo sexa o óptimo, é a súa simpleza, xa que isto se traduce nun sistema de ecuacións máis fácil de manexar e procesar. Tamén precisamos verificar a súa utilidade, xa que, dende o punto de vista biolóxico, esta ferramenta está destinada a resaltar resultados experimentais, xustificar unha hipótese, ou optimizar un sistema de produción. Gracias aos métodos numéricos de resolución, podemos reducir o modelo a un sistema de ecuacións alxébricas, ecuacións integrais, ou ecuacións en derivadas diferenciais ordinarias ou parciais [28].

Cada sistema biolóxico require das súas propias técnicas de modelaxe. A pesar diso, existen métodos de modelaxe xerais que poden ser de utilidade [28]. Un deles é o análise compartimental, adecuado para a transformación química e os sistemas de intercambio celular, aínda que se pode estender a moitas outras circunstancias. Os pasos necesarios deste método son: definir a substancia a estudar e as súas transformacións nos diferentes compartimentos, por exemplo, o espazo, delimitado ou non por membranas, onde se leva a cabo unha actividade necesaria ou importante para a célula, determinar as constantes de proporcionalidade de intercambio entre os compartimentos, realizar o balance de masas empregando un sistema diferencial lineal e realizar as aproximacións necesarias para simplificar a resolución computacional.

Outro método moi empregado é o de difusión-convección-reacción, o cal describe sistemas complexos no que o fenómeno físico dominante é o transporte ou concentración de entidades (por entidade biolóxica definimos a toda entidade capaz de deixar copias iguais ou semellantes de sí mesma, e ademáis coa capacidade de deixar de existir como elemento). Se modelamos a evolución no tempo e no espazo das concentracións ou presións parciais destas substancias, conduciranos a un sistema de ecuacións en derivadas parciais.

E por último, os modelos estocásticos, adecuados para un número reducido de moléculas, é dicir, os sistemas onde o ruído estocástico, que está sometido ao azar e que é obxecto de análise estatística, non é depreciábel. Lembramos que un proceso estocástico non ten memoria, é dicir, tan só depende do paso anterior, e non do anterior do anterior nin dos anteriores a este, característica pola que se emprega este método.

Faremos a continuación unha breve sinopse da historia da bioloxía matemática co fin de comprender os mecanismos [24].

A que se podería considerar como a primeira aportación a este campo, foi dada polo matemático italiano Fibonacci (1170-1240), quen empregou a sucesión que hoxe leva o seu nome para describir o crecemento dunha poboación de coellos, a disposición das follas no tallo dunha planta, ou a disposición das semillas dentro da cabeza dun xirasol, entre outros [9]. Sen embargo, esta non deixa de ser unha aportación modesta, e non se establece o inicio real da bioloxía matemática ata varios séculos despois.

Moito máis adiante, no século XVIII, os matemáticos suízos Daniel Bernoulli (1700-1782) e Leonhard Euler (1707-1783) propuxeron modelos teóricos para a propagación de epidemias [2] e a mecánica de fluídos (estudo das leis do comportamento dos fluídos en equilibrio e en movemento) [8] respectivamente, podéndose establecer aquí si, o nacemento da bioloxía matemática.

Despois diso, na primeira metade do século XIX, o erudito inglés Thomas Robert Malthus (1766-1834) presentou o seu ensaio sobre o crecemento da poboación humana baseándose no concepto do crecemento exponencial [13], e o matemático belga Pierre François Verhulst (1804-1849) formulou o modelo de crecemento loxístico [20] que complementa ao anterior. As ecuacións diferenciais ordinarias que dan orixe aos modelos anteriores, os modelos propiamente ditos, e as ecuacións diferenciais propostas independentemente polo estadounidense Alfred J. Lotka (1880-1949) en 1925 [7] e o italiano Vito Volterra (1860-1940) en 1926 [21], xunto co modelo depredador-presa construído a partir das ecuacións de estes dous últimos autores, son os fundamentos dos modelos matemáticos máis sinxelos na bioloxía matemática e as súas aplicacións.

O que se coñece como bioloxía matemática moderna ten marcado o seu nacemento co matemático ucraniano naturalizado estadounidense Nicolas Rashevsky (1899-1972), quen

publicou en 1938 o primeiro texto científico sobre esta disciplina [16] e creou a revista que actualmente se coñece co nome *The Bulletin of Mathematical Biology*, a primeira revista especializada nesta área, creada en 1939 co nome *The Bulletin of Mathematical Biophysics*. Uns anos máis tarde, en 1952, o matemático inglés Alan Turing (1912-1954) intentou describir os procesos biolóxicos que regulan o crecemento dun organismo [19]. O traballo de Alan Turing estableceu os ingredientes que na bioloxía matemática actual son fundamentais: o proceso de modelaxe, o uso de ecuacións diferenciais e a incorporación do ordenador como unha ferramenta esencial no proceso.

Nas dúas últimas décadas, a bioloxía matemática viviu un rápido progreso, que modificou a historicamente controvertida relación entre unha ciencia experimental como a bioloxía, e unha ciencia tan abstracta como as matemáticas. Tradicionalmente, os biólogos desconfiaron das aportacións dos matemáticos, ao entender que un puñado de ecuacións non podían traducir a complexidade dos seres vivos. O desenvolvemento de novos métodos de análise e cálculo e os avances computacionais destas décadas permitiron abordar a diversidade de retos que teñen os biomatemáticos, de aí que progresara tan rapidamente esta unión entre as dúas ciencias.

Gracias aos autores que mencionamos anteriormente, entre outros, aos coñecementos sobre os procesos de modelaxe e aos avances computacionais, podemos chegar ás que actualmente son as principais vías de investigación da bioloxía matemática [29]. Pasamos a describilas a continuación.

A *teoría de conxuntos moleculares*, unha formulación matemática da cinética química das reaccións biomoleculares en termos de conxuntos de moléculas e as súas transformacións químicas. Nun sentido máis xeral, trátase da teoría das categorías moleculares definidas como categorías de conxuntos moleculares e as súas transformacións químicas representadas como aplicacións entre estas. Esta teoría contribúe á bioestadística e á formulación de problemas de bioquímica clínica en formulacións matemáticas de cambios patolóxicos e bioquímicos, de gran interese na fisioloxía, bioquímica clínica e medicina.

A *bioloxía relacional abstracta*, que se ocupa do estudo de modelos relacionais xerais (que representan os datos por medio de táboas relacionadas) de sistemas biolóxicos complexos. A teoría relacional defínese como o marco para comprender a realidade ou un sistema físico onde as posicións e outras propiedades dos obxectos tan só son significativas en relación a outros obxectos.

A *bioloxía alxébrica*, ou bioloxía de sistemas simbólicos (os cales sirven para sistematizar, formalizar, formular e reformular a realidade), aplica os métodos alxébricos de computación simbólica ó estudo de problemas biolóxicos, especialmente en xenómica, proteómica, análise de estruturas moleculares e estudo de xenes.

A *bioloxía de sistemas complexos*, que engloba as tres vías vistas anteriormente, a teoría de conxuntos moleculares, a bioloxía relacional e a alxébrica, que serve para comprender os procesos de vida máis complexos. Ten a súa orixe en: o modelado cuantitativo de cinética enzimática, os modelos matemáticos do estudo do crecemento de poboacións, simulacións desenvolvidas para estudar neurofisioloxía, e a teoría de control e cibernética [27].

A *neurociencia computacional*, tamén coñecida como neurociencia teórica ou neurociencia matemática, que é o estudo teórico do sistema nervioso. Trátase dunha rama científica interdisciplinar que enlaza os diversos campos da biofísica, a neurociencia, a ciencia cognitiva, a inxeniería eléctrica, as ciencias da computación e as matemáticas. Ten as súas raíces en traballos como o desenvolvemento da pinza de voltaxe e a creación do primeiro modelo matemático do potencial de acción, e no descubrimento de que as neuronas da corteza visual primaria posuían campos receptivos orientados e organizados en columnas [30].

A *ecoloxía* e a *bioloxía evolutiva*, tradicionalmente os campos dominantes da bioloxía matemática, nos que se estuda a evolución biolóxica a través do entendemento da interacción entre os procesos ecolóxicos e evolutivos en poboacións e comunidades (a nivel xenético e orgánico, comprendendo este último todas as partes do corpo que, funcionando de forma conxunta, constitúen o individuo vivinte) [23]. O enfoque tradicional nesta área é a xenética de poboacións, cuxo obxectivo é describir a variación e distribución da frecuencia alélica (lembramos que un alelo é cada unha das variacións dun xen ou outro tipo de carácter de cada individuo) para explicar os fenómenos evolutivos. Dentro desta, unha rama importante é a filoxenética, unha disciplina encargada de clasificar aos seres vivos dando conta da súa historia evolutiva. Os modelos xenéticos de poboacións tradicionais tratan con alelos e xenotipos, e moitos modelos de xenética de poboacións asumen que o tamaño destas é invariábel. Cando se teñen tamaños de poboación variábeis, a menudo en ausencia de variación xenética, é preciso tratalos mediante a dinámica de poboacións, que se superpón con outra área activa de investigación na bioloxía matemática: a epidemioloxía matemática, o estudo das enfermidades infecciosas que afectan ás poboacións. Existen modelos de propagación de infeccións que brindan resultados importantes para as políticas de saúde. Por último, a teoría de xogos evolutivos, onde a selección actúa directamente sobre os fenotipos herdados, sen complicacións xenéticas, é dicir, sen ter en conta as posibles alteracións dalgúns xenes. Este enfoque refinouse matemáticamente para producir o campo da dinámica adaptativa.

A *biofísica matemática*, que dominou as primeiras etapas da bioloxía matemática, descrita como a aplicación das matemáticas na biofísica, que a menudo involucra modelos físicos e matemáticos específicos de biosistemas e os seus compoñentes e compartimentos.

E, por último, a *bioloxía organizacional*, que trata sobre a xerarquía de estruturas e sistemas biolóxicos complexos que definen a vida mediante unha aproximación reduccionista, onde a natureza humana está determinada polos xenes, e as propiedades dos individuos e as súas accións son consecuencia inevitábel destes.

Dentro de todas estas áreas de investigación da bioloxía matemática, un esperanzador desafío está vinculado a entender as dinámicas do cancro dende as perspectivas morfolóxica, xenómica, proteómica e matemática, e trasladar os modelos e datos á práctica clínica [24]. Neste traballo centrarémonos nos distintos modelos sobre o cancro e as terapias para este, para reflectir como a matemática pode axudar no campo da bioloxía, e máis concretamente nunha enfermidade que actualmente é unha das principais causas de morte no mundo.

O cancro, según o dicionario, é unha enfermidade que se caracteriza pola transformación anormal das células, de modo que proliferan de maneira anormal e incontrolada. Ao contrario que as células normais, as células cancerixenas non morren logo dun período de tempo programado, e divídense case sen límite. Esta multiplicación forma unhas masas, chamadas tumores, que poden destruír e substituír as células normais. Algúns cancros poden non formar tumores, e algúns tumores poden ser malignos, é dicir, producen metástase. E hai outros que crecen a un ritmo lento e que non se infiltran nos tecidos veciños, que son os chamados tumores benignos [25].

Aínda que xa existían algúns modelos matemáticos para o cancro anteriormente, como o publicado por Peter Armitage (1924) e Richard Doll (1912-2005) en 1954 [1], que trataba a primeira teoría multiestadía do cancro (según a cal se deberían superar entre seis e sete cambios xenéticos nas células antes de adquirir un fenotipo completamente cancerixeno), foi nos anos 70 cando se comezaron a desenvolver máis modelos sobre esta enfermidade e as súas terapias. Principalmente, os modelos de ecuacións diferenciais ordinarias e en derivadas parciais son as ferramentas máis empregadas no estudo do crecemento de tumores e na forma na que se difunden sobre os tecidos que os rodean. A pesar do gran número de traballos sobre este campo que se poden atopar actualmente, aínda non existe un modelo que proporcione unha predición e caracterización do comportamento para o crecemento de tumores cancerixenos nas súas múltiples formas e para calquera tipo de poboación, nin tampouco existen modelos para algún tipo de terapia que consiga eliminar o tumor en calquera tipo de situación [11]. Así, neste traballo trataremos de mostrar algúns dos modelos que existen, tratando tamén de ensinar as principais vías de estudo que se están a seguir actualmente neste campo.

No primeiro capítulo trataremos de amosar un primeiro modelo xeral baseado na dinámica de dúas poboacións en competencia, que no noso caso serán as células sanas e as cancerixenas. Este tipo de modelo é un dos máis coñecidos, sobre todo no contexto da eco-

loxía, e trata de ver se dúas poboacións serán capaces de sobrevivir xuntas, ou se algunha delas acabará coa outra [4].

No segundo capítulo, trataremos un modelo máis específico, onde amosaremos a interacción entre o cancro e o sistema inmunolóxico. Veremos os distintos tipos de células involucradas no proceso, e como actúa cada unha delas. Mostraremos, empregando códigos en Matlab, as gráficas das solucións dos modelos estudados.

Por último, no terceiro capítulo, veremos dous modelos de terapias para o cancro, a viroterapia e o tratamento co fármaco *GM-CSF*. Á diferenza dos outros dous capítulos, nos que tratamos con ecuacións diferenciais, neste caso empregaremos ecuacións en derivadas parciais. Análogamente ao anterior capítulo, volveremos a mostrar as gráficas das solucións dos modelos empregando códigos en Matlab.

Finalmente, para facilitar a lectura do traballo, incluimos un apéndice cun resumo da teoría clásica de sistemas de ecuacións diferenciais ordinarias e en derivadas parciais.

Capítulo 1

Dúas poboacións en competencia.

Modelo do cancro

Nesta sección, seguiremos o capítulo 6 do libro *Introduction to mathematical biology* [4]. Comenzaremos estudando problemas dos chamados depredador-presa, onde dúas poboacións compiten por ter o máximo número de individuos. O fin é obter un modelo sobre o cancro pensando que as células normais e cancerixenas son dúas poboacións en competencia deste tipo.

Neste sentido a competencia é unha interacción entre dous organismos que comparten os mesmos recursos para poder sobrevivir. Cando se coñecen suficientes datos sobre a competencia entre dous organismos, podemos axudarnos das matemáticas para predicir si tan só un ou ambos conseguirán sobrevivir a longo prazo.

Para poder chegar a un modelo depredador-presa suficientemente completo, imos comezar por ver os primeiros modelos deste tipo, para a continuación, despois dalgunhas modificacións, chegar a modelos óptimos de dúas poboacións en competencia. Como xa mencionamos anteriormente, no século XVIII, Malthus publicou o seu ensaio sobre a dinámica de poboacións baseándose nun crecemento exponencial [13]. Alí, considerando x o tamaño da poboación no instante t , e k unha constante de proporcionalidade, él propuxo a seguinte ecuación:

$$\frac{dx}{dt} = kx,$$

é dicir, supoñemos que a taxa de aumento da poboación é proporcional á poboación nese instante. De maneira elemental, podemos probar que a solución desta ecuación é $x = Ce^{kt}$, onde C é unha constante arbitraria, é dicir, unha función exponencial, de aí que falemos do modelo exponencial de crecemento de Malthus.

No ano 1838, Verhulst, despois de ler o ensaio de Malthus decatouse de que a miúdo

2 CAPÍTULO 1. DÚAS POBOACIÓNS EN COMPETENCIA. MODELO DO CANCRO

non é realista que a poboación creza indefinidamente, pois hai casos onde o número de individuos se estanca. Entón propuxo un novo modelo de crecemento loxístico [20], onde considerou r a taxa de crecemento da poboación e k a capacidade de carga do entorno. Podemos escribir a ecuación que goberna o modelo da forma seguinte:

$$\frac{dx}{dt} = rx\left(1 - \frac{x}{k}\right),$$

é dicir, o crecemento do modelo de Malthus amortíguase cun factor $1 - x/k$, que na práctica debe ser unha cantidade entre 0 e 1.

Despois diso, como ben mencionamos tamén anteriormente, Lotka e Volterra desenvolveron de maneira independente un sistema de ecuacións que describen a relación entre dúas especies que comparten os mesmos recursos [7][21]. Partindo ambos da ecuación anterior, e baseándose no que ocorre nunha reacción química, tanto Lotka como Volterra, axudado este último por un estudo do seu cuñado, o biólogo italiano Umberto D'Ancona (1896-1964), tiveron a idea de aplicarlle a esta ecuación a lei química da acción de masas (que establece a relación entre as masas de reactivos e produtos nun equilibrio químico a unha temperatura determinada). Este modelo, que surxe de xuntar ambos, e que actualmente se coñece co nome de Lotka-Volterra, é o primeiro de moitos modelos de interacción entre especies, e defínese mediante un sistema formado polas seguintes ecuacións diferenciais ordinarias:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= r_1x - a_1xy, \\ \frac{dy}{dt} &= a_2xy - r_2y,\end{aligned}$$

sendo a primeira a ecuación que modela a poboación das presas, e a segunda a de depredadores. Neste caso, x será o tamaño da poboación de presas, y o de depredadores, r_1 e r_2 as taxas de crecemento das presas e dos depredadores, respectivamente, a_1 o éxito na caza do depredador, que afecta á presa, e a_2 o éxito na caza que afecta ó depredador. Na primeira ecuación, as presas teñen un crecemento exponencial, amortiguado pola interacción da caza dos depredadores sobre estas. Na segunda, o crecemento do número de depredadores depende en primeiro lugar da interacción coas presas, e en segundo lugar dun decrecemento exponencial.

Inspirándonos nos modelos vistos anteriormente, e noutros que viñeron despois, podemos centrarnos no modelo que nos ocupa nesta sección, que veremos primeiro aplicado a dúas poboacións xerais, e máis adiante adaptaremos ao caso do cancro,

$$\frac{dx}{dt} = r_1x\left(1 - \frac{x}{k_1}\right) - b_1xy, \tag{1.1}$$

$$\frac{dy}{dt} = r_2y\left(1 - \frac{y}{k_2}\right) - b_2xy. \tag{1.2}$$

Neste caso, en (1.1), r_1 é a taxa de crecemento da especie x , k_1 é a capacidade de carga que limita o seu crecemento, e b_1 é a taxa á que o organismo y mata ó organismo x . De maneira similar sucede na ecuación (1.2). Temos pois dúas poboacións que compiten polo mesmo espazo, e na que ambas poden ser presas ou depredadores. En ambas ecuacións, o primeiro termo da dereita reflicte un crecemento loxístico de cada especie, amortiguado por un segundo termo que reflexa a interacción entre ambas.

Partindo do modelo anterior, imos ver algunhas das súas propiedades, para poder aplicalas despois ao modelo do cancro. A primeira que imos estudar será os puntos de equilibrio e o seu tipo. Para iso temos que ver en que puntos se anulan simultaneamente as ecuacións (1.1) e (1.2).

Para poder estudar todos os puntos de equilibrio do sistema temos que resolver o seguinte sistema de ecuacións alxébricas:

$$r_1x\left(1 - \frac{x}{k_1}\right) - b_1xy = 0,$$

$$r_2y\left(1 - \frac{y}{k_2}\right) - b_2xy = 0.$$

Sacando factor común x da primeira ecuación, e factor común y da segunda ecuación, cun razoamento elemental chegamos aos puntos de equilibrio $(0, 0)$, $(k_1, 0)$ e $(0, k_2)$. O cuarto punto de equilibrio é a solución do seguinte sistema de ecuacións lineais:

$$\frac{r_1}{k_1}x + b_1y = r_1, \tag{1.3}$$

$$b_2x + \frac{r_2}{k_2}y = r_2. \tag{1.4}$$

Empregamos a regra de Cramer para encontrar a súa solución de maneira directa. O determinante do sistema é:

$$D = \begin{vmatrix} \frac{r_1}{k_1} & b_1 \\ b_2 & \frac{r_2}{k_2} \end{vmatrix} = \frac{r_1r_2}{k_1k_2} - b_1b_2 = \frac{r_1r_2}{k_1k_2}(1 - \beta_1\beta_2)$$

onde para abreviar poñemos $\beta_1 = k_1b_1/r_1$, $\beta_2 = k_2b_2/r_2$. Finalmente obtemos que a primeira incógnita vén dada por

$$x = \frac{1}{D} \begin{vmatrix} r_1 & b_1 \\ r_2 & \frac{r_2}{k_2} \end{vmatrix} = \frac{1}{D} \left(\frac{r_1r_2}{k_2} - r_2b_1 \right) = \frac{1}{1 - \beta_1\beta_2} \frac{k_1k_2}{r_1r_2} \left(\frac{r_1r_2}{k_2} - r_2b_1 \right) = \frac{k_1 - k_2\beta_1}{1 - \beta_1\beta_2},$$

e análogamente para a segunda incógnita temos que:

$$y = \frac{k_2 - k_1\beta_2}{1 - \beta_1\beta_2}.$$

4 CAPÍTULO 1. DÚAS POBOACIÓNS EN COMPETENCIA. MODELO DO CANCRO

Imos ver agora de que tipo é cada un dos puntos, sabendo que $(k_1, 0)$ significa que a segunda poboación se extingue, e $(0, k_1)$ correspóndese con unha situación na que a primeira poboación queda extinguida. Empregando a matriz Xacobiana (ver apéndice), podemos observar que o punto $(0, 0)$ é inestable, $(k_1, 0)$ é estable se $k_1 > r_2/b_2$, o que quere dicir que a capacidade de carga do ecosistema para o organismo x ten que ser maior que a tasa que proporciona o cociente entre o crecemento da especie y e a taxa á que o organismo x mata ó organismo y , e $(0, k_2)$ é estable se $k_2 > r_1/b_1$, é dicir, a mesma situación que para o punto anterior, pero intercambiando as especies.

Por último temos o punto estable no que ambas poboacións poden coexistir, que vén dado pola solución do sistema (1.3)-(1.4), é dicir

$$\left(\frac{k_1 - k_2\beta_1}{1 - \beta_1\beta_2}, \frac{k_2 - k_1\beta_2}{1 - \beta_1\beta_2} \right), \quad \text{onde } \beta_i = \frac{k_i b_i}{r_i} (i = 1, 2)$$

Este punto estable é de relevancia biolóxica tan só se as dúas compoñentes son positivas. Iso ocorre tan só se:

$$k_1 - k_2\beta_1 > 0, \quad k_2 - k_1\beta_2 > 0 \quad e \quad 1 - \beta_1\beta_2 > 0, \quad (1.5)$$

ou,

$$k_1 - k_2\beta_1 < 0, \quad k_2 - k_1\beta_2 < 0 \quad e \quad 1 - \beta_1\beta_2 < 0. \quad (1.6)$$

Agora ben, as primeiras condicións (1.5) cúmprense cando

- $k_1 - k_2\beta_1 > 0 \iff k_1 - k_2 \frac{k_1 b_1}{r_1} > 0 \iff k_1 \left(1 - \frac{k_2 b_1}{r_1}\right) > 0 \iff$
 $1 - \frac{k_2 b_1}{r_1} > 0 \iff k_2 > \frac{r_1}{b_1}$
- $k_2 - k_1\beta_2 > 0 \iff k_2 - k_1 \frac{k_2 b_2}{r_2} > 0 \iff k_2 \left(1 - \frac{k_1 b_2}{r_2}\right) > 0 \iff$
 $1 - \frac{k_1 b_2}{r_2} > 0 \iff k_1 > \frac{r_2}{b_2}.$

Un cálculo elemental mostra que en (1.5) a terceira condición verifícase sen hipótesis adicionais. Traballando de maneira análoga en (1.6), obtemos desigualdades análogas pero co signo cambiado. En resumo, chegamos a que as dúas compoñentes serán positivas se

$$k_1 > \frac{r_2}{b_2} \quad e \quad k_2 > \frac{r_1}{b_1}$$

ou

$$k_1 < \frac{r_2}{b_2} \quad e \quad k_2 < \frac{r_1}{b_1}.$$

Así, como conclusión do modelo xeral, podemos dicir que ambas especies coexistirán sempre que a taxa de matanza b_i , sexa maior que r_i/k_j , a taxa de crecemento dividida pola capacidade de carga, tanto para $j = 1, i = 2$ como para $j = 2, i = 1$; ou ben, que sexa menor en ambos casos.

1.1. Modelo matemático do cancro

Partindo do modelo anterior, imos a centrarnos agora en describir e buscar as propiedades dun modelo para o cancro baseándonos nos modelos de dúas poboacións en competencia.

Lembremos que o modelo onde o crecemento loxístico xeneralizado dunha poboación cunha densidade x , cun termo de amortiguación é

$$\frac{dx}{dt} = rx\left(1 - \frac{x}{K}\right) - \mu x$$

onde r é a tasa de crecemento, μ é a tasa de morte e K é a capacidade de carga media determinada polos recursos dispoñibles para a poboación.

O termo $-\mu x$ non pode amortiguar totalmente o termo anterior, porque se fora $\mu > r$, entón $\frac{dx}{dt} + \mu x - rx = -\frac{r}{K}x^2 \leq 0$ sempre. Calcularemos agora a solución desta ecuación seguindo os pasos para resolver unha ecuación diferencial de Bernoulli, por ser da forma

$$\frac{dx}{dt} + P(t)x = Q(t)x^\alpha.$$

onde $P(t) = \mu - r$, $Q(t) = -\frac{r}{K}$ e $\alpha = 2$. Comezamos dividindo a ecuación diferencial entre x^2 e chegamos a

$$\frac{1}{x^2} \frac{dx}{dt} + (\mu - r) \frac{1}{x} = -\frac{r}{K}.$$

Facendo agora o cambio de variable $z = x^{-1}$, entón $\frac{dz}{dt} = \frac{-1}{x^2} \frac{dx}{dt}$. Substituíndo:

$$-\frac{dz}{dt} + (\mu - r)z = -\frac{r}{K},$$

e cambiando de signo

$$\frac{dz}{dt} - (\mu - r)z = \frac{r}{K},$$

onde tanto $\mu - r$ como r/K son constantes. Esta é unha ecuación diferencial lineal, cuxa ecuación homoxénea correspondente é

$$\frac{dz}{dt} - (\mu - r)z = 0,$$

e ten por solución xeral

$$z = Ce^{(\mu-r)t},$$

onde C é unha constante arbitraria. Por outro lado, unha solución particular da ecuación inicial non homoxénea é:

$$z_{part} = \frac{-r}{K(\mu - r)}$$

6 CAPÍTULO 1. DÚAS POBOACIÓNS EN COMPETENCIA. MODELO DO CANCRO

e entón, a solución xeral da ecuación lineal inicial é:

$$z = Ce^{(\mu-r)t} - \frac{r}{K(\mu-r)}.$$

Entón, a solución da ecuación de Bernoulli ven dada por:

$$x = \frac{1}{Ce^{(\mu-r)t} - \frac{r}{K(\mu-r)}}.$$

Así, se $\mu > r$, o denominador é crecente, o que implica que x decrece co tempo. Polo tanto, para que x creza co paso do tempo, temos que ter $\mu > r$. O caso onde $\mu = r$ non pode darse porque neste caso un denominador se anula.

Se dúas poboacións x e y coexisten no mesmo medio e seguen un crecemento loxístico xeneralizado, entón o modelo podería ser

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= r_1x\left(1 - \frac{x+y}{K}\right) - \mu_1x, \\ \frac{dy}{dt} &= r_2y\left(1 - \frac{x+y}{K}\right) - \mu_2y, \end{aligned}$$

onde r_1 e r_2 son as taxas de crecemento das poboacións x e y respectivamente, e μ_1 e μ_2 son as súas respectivas taxas de mortalidade. Supoñemos que as dúas poboacións comparten o mesmo medio, polo tanto, o termo $(x+y)/K$ representa a carga total da poboación $x+y$ no medio de capacidade K . Aplicaremos este modelo ao cancro no tecido humano, onde x representa a densidade de células sanas e y representa a densidade de células canceríxenas no mesmo tecido, coas dúas poboacións competindo polo mesmo espazo.

Dado que as células canceríxenas proliferan máis rápido que as normais, tomamos

$$r_2 > r_1.$$

Por simplicidade, asumimos que $\mu_1 = \mu_2 = \mu$ e tomamos $r_1 > \mu$ para que as dúas poboacións persistan. Asumimos tamén que as condicións iniciais $x(0)$ e $y(0)$ son non negativas. Entón o modelo queda:

$$\frac{dx}{dt} = x\left[r_1\left(1 - \frac{x+y}{K}\right) - \mu\right], \tag{1.7}$$

$$\frac{dy}{dt} = y\left[r_2\left(1 - \frac{x+y}{K}\right) - \mu\right], \tag{1.8}$$

de onde observamos que non pode existir un punto de equilibrio (\bar{x}, \bar{y}) con $\bar{x} > 0$, $\bar{y} > 0$. En efecto, se tal punto existira, entón $(\bar{x} + \bar{y})/k$ sería igual a $1 - \mu/r_1$ e $1 - \mu/r_2$, o cal é imposible.

Agora ben, de maneira inmediata vemos que o punto $(0, 0)$ é un punto de equilibrio con Xacobiano

$$J(0,0) = \begin{pmatrix} r_1 - \mu & 0 \\ 0 & r_2 - \mu \end{pmatrix}.$$

Dado que ambos valores propios son positivos, $(0,0)$ é un nodo inestable (ver apéndice).

Queda entón por considerar os puntos de equilibrio

$$\left(\left(1 - \frac{\mu}{r_1}\right)K, 0 \right) \text{ e } \left(0, \left(1 - \frac{\mu}{r_2}\right)K \right),$$

que son tamén solucións do sistema de ecuacións seguinte

$$x \left[r_1 \left(1 - \frac{x+y}{K} \right) - \mu \right] = 0,$$

$$y \left[r_2 \left(1 - \frac{x+y}{K} \right) - \mu \right] = 0.$$

Calculando o Xacobiano en cada un deles, atopámonos con que o primeiro é inestable, e o segundo estable. Iso significa que o estado no que o corpo está libre de células cancerixenas é inestable, mentras que o estado onde todas as células son cancerixenas é estable. A gráfica (1.1) mostra o retrato de fases [6] do modelo do cancro (1.7)-(1.8).

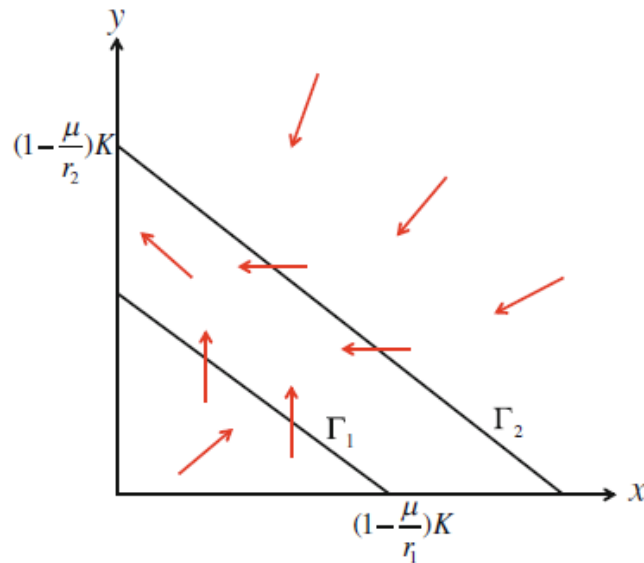


Figura 1.1: Retrato de fases para o modelo do cancro (1.7)-(1.8)

O lugar xeométrico Γ_1 dos puntos tales que o segundo membro da ecuación (1.7) é nulo ven dado por

$$\Gamma_1 : 1 - \frac{x+y}{K} = \frac{\mu}{r_1}$$

e análogamente o lugar xeométrico Γ_2 dos puntos tales que o segundo membro da ecuación (1.8) é nulo ven dado por

$$\Gamma_2 : 1 - \frac{x+y}{K} = \frac{\mu}{r_2}.$$

Como $r_2 > r_1$, Γ_2 está por encima de Γ_1 . Por debaixo de Γ_1 , $\frac{dx}{dt} > 0$, $\frac{dy}{dt} > 0$; por encima de Γ_2 , $\frac{dx}{dt} < 0$, $\frac{dy}{dt} < 0$; e entre Γ_1 e Γ_2 , $\frac{dx}{dt} < 0$ e $\frac{dy}{dt} > 0$. Podemos ver que o punto estable $(0, (1 - \frac{\mu}{r_2})K)$ é globalmente asintóticamente estable (ver apéndice), é dicir, para calquera solución cuxos valores iniciais non sexan iguais a $(0, 0)$ nin a $((1 - \frac{\mu}{r_1})K, 0)$, mantense: $(x(t), y(t)) \rightarrow (0, (1 - \frac{\mu}{r_2})K)$ cando $t \rightarrow \infty$.

É interesante analizar a dinámica do sistema (1.7)-(1.8). Temos

$$\frac{d}{dt} \ln \frac{y}{x} = \frac{d}{dt} (\ln y - \ln x) = \frac{1}{y} \frac{dy}{dt} - \frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = (r_2 - r_1) \left(1 - \frac{x+y}{K}\right). \quad (1.9)$$

Utilizaremos a fórmula anterior para probar o seguinte lema:

Lema 1.1. *Si $x(0) + y(0) < K$ entón para calquera $\epsilon > 0$ suficientemente pequeno, con $x(0) + y(0) < K - \epsilon$, verificase:*

$$x(t) + y(t) < K - \epsilon \quad \forall t > 0, \quad (1.10)$$

Proba.- Procederemos por redución ao absurdo. En efecto, se supoñemos que esta afirmación non é certa, entón, existe un \bar{t} mínimo tal que (1.10) é certo $\forall t < \bar{t}$ pero en $t = \bar{t}$

$$x(\bar{t}) + y(\bar{t}) = K - \epsilon. \quad (1.11)$$

Polo tanto, $x(t) + y(t)$ é crecente en $t = \bar{t}$, e entón

$$\frac{d}{dt} (x(t) + y(t))|_{t=\bar{t}} \geq 0, \quad (1.12)$$

polo que as derivadas primeiras de $x(t)$ e $y(t)$ son maiores ou iguais a cero. Sumando (1.7) con (1.8), evaluadas en $t = \bar{t}$, e tendo en conta (1.11), chegamos a:

$$\frac{d}{dt} (x(t) + y(t))|_{t=\bar{t}} \leq (K - \epsilon)r_1 \left(1 - \frac{K - \epsilon}{K}\right) - \mu x(\bar{t}) + (K - \epsilon)r_2 \left(1 - \frac{K - \epsilon}{K}\right) - \mu y(\bar{t}).$$

Aplicando de novo (1.11):

$$\frac{d}{dt} (x(t) + y(t))|_{t=\bar{t}} \leq (K - \epsilon) \frac{r_1 + r_2}{K} \epsilon - \mu(K - \epsilon) = (K - \epsilon) \left(\frac{r_1 + r_2}{K} \epsilon - \mu \right) < 0$$

tomando $\epsilon < \mu K / (r_1 + r_2)$, o cal é unha contradicción con (1.12). De aí que a afirmación (1.10) sexa válida. \square

É dicir, acabamos de probar que se a poboación total inicial é menor que a capacidade de carga, isto seguirase cumprindo co paso do tempo, ou o que é o mesmo, a poboación total sempre será menor que a capacidade de carga.

Agora ben, substituíndo (1.10) en (1.9)

$$\frac{d}{dt} \ln \frac{y}{x} \geq (r_2 - r_1) \left(1 - \frac{K - \epsilon}{K}\right) = \frac{(r_2 - r_1)\epsilon}{K} := \delta,$$

de onde obtemos que

$$\frac{y(t)}{x(t)} \geq C e^{\delta t},$$

onde C é unha constante arbitraria. Pero xa que, por (1.10), $y(t) < K \forall t > 0$, concluímos que

$$x(t) \leq \frac{K}{C} e^{-\delta t} \rightarrow 0 \quad \text{con } t \rightarrow \infty. \quad (1.13)$$

De (1.8) e (1.13) dedúcese que para calquera $\eta > 0$ pequeno, se $y(t) > (1 - \frac{\mu}{r_2})K + \eta$ e t grande, entón $\frac{dy(t)}{dt} < 0$, mentras que si $y(t) < (1 - \frac{\mu}{r_2})K - \eta$ e t grande, entón $\frac{dy(t)}{dt} > 0$. Polo tanto $y(t) \rightarrow (1 - \frac{\mu}{r_2})K$ con $t \rightarrow \infty$.

Na análise anterior asumimos que $x(0) + y(0) < K - \epsilon$ para algún $\epsilon > 0$ pequeno. Imos demostrar a continuación que podemos obter o mesmo resultado anterior con hipóteses máis débiles.

Teorema 1.2. *O punto de equilibrio onde tan só existen células cancerixenas $(0, (1 - \frac{\mu}{r_2})K)$ é globalmente asintoticamente estable, é dicir, para calquera valor inicial, $x(0) > 0, y(0) > 0$, cúmprese que $x(t) \rightarrow 0$ e $y(t) \rightarrow ((1 - \frac{\mu}{r_2})K)$ cando $t \rightarrow \infty$.*

Proba.- Temos que demostrar que existe un tempo $t = \bar{t}$ tal que

$$x(\bar{t}) + y(\bar{t}) < K - \epsilon, \quad (1.14)$$

entón podemos seguir os argumentos anteriores con $t = \bar{t}$ en lugar de $t = 0$. Para probar (1.14) procederemos unha vez máis por contradicción, supoñendo que se cumpre

$$x(t) + y(t) \geq K - \epsilon \quad \forall t > 0, \quad (1.15)$$

substituíndo a desigualdade anterior na ecuación (1.7) obtemos a desigualdade diferencial

$$\frac{dx}{dt} \leq x \left[r_1 \left(1 - \frac{K - \epsilon}{K}\right) - \mu \right] = x \left(r_1 \frac{\epsilon}{K} - \mu \right) = -\gamma x,$$

onde temos definido

$$\gamma = \mu - r_1 \frac{\epsilon}{K} > 0 \quad \text{si } \epsilon < \frac{\mu K}{r_1}.$$

Polo tanto

$$x(t) \leq x(0) e^{-\gamma t},$$

de modo que $x(t) \rightarrow 0$ cando $t \rightarrow \infty$. Análogamente, $y(t) \rightarrow 0$ cando $t \rightarrow \infty$, e isto é unha contradicción con (1.15). Ademais, polos resultados anteriores, de (1.8) e (1.13) temos que $x(t) \rightarrow 0$ con $t \rightarrow \infty$, e $y(t) \rightarrow (1 - \frac{\mu}{r_2})K$ con $t \rightarrow \infty$. \square

Así, o que ven a reflectir o modelo (1.7)-(1.8) é que, sen tratamento, as células canceríxenas encheran todo o tecido.

1.2. Simulacións numéricas

Imos usar entón o modelo (1.7)-(1.8) para comprobar nun exemplo que, sen tratamento, as células canceríxenas ocuparán todo o tecido.

Empregaremos para iso os seguintes datos sacados de [4]:

$$\mu = 1, \quad r_1 = 1.2, \quad r_2 = 1.4, \quad K = 3, \quad x(0) = 2, \quad y(0) = 1,$$

de modo que $x(t) > y(t)$ para t pequeno. Faremos a simulación para $t > 0$ ata chegar a $t = 60$. Para iso empregamos os seguintes códigos de Matlab [4]:

principal_cancro

```
close all,
clear all,

%% definimos as variabeis globais
global mu r1 r2 K

%% tempo de comezo e de final
t0=0; tfinal=60;

%% parametros
mu=1; r1=1.2; r2=1.4; K=3;

%% condicions iniciais
v0=[2,1]';
[t,v]=ode45('funcion_cancro',[t0,tfinal],v0);
subplot(2,1,1)
plot(t,v(:,1)) %debuxa a evolucion de x
xlabel t, ylabel x
subplot(2,1,2)
plot(t,v(:,2)) %debuxa a evolucion de y
xlabel t, ylabel y
```

funcion_cancro

```

%% funcion a que chama principal_cancro.m
function dy=funcion_cancro(t,v)

%% definimos as variabeis globais
global mu r1 r2 K
dy=zeros(2,1)
dy(1)=y(1)[r1(1-((y(1)+y(2))/K))-mu]
dy(2)=y(2)[r2(1-((y(1)+y(2))/K))-mu]

```

Como ben demostramos anteriormente, nas seguintes gráficas, onde x representa as células normais, e y as células cancerixenas, podemos ver como as células normais acaban por desaparecer e as células cancerixenas acaban por cubrir todo o tecido. É máis, vemos gráficamente que cando $t \rightarrow \infty$ temos que $x(t) \rightarrow 0$ e que

$$y(t) \rightarrow \left(1 - \frac{\mu}{r_2}\right)K = \left(1 - \frac{1}{1.4}\right)3 \approx 0.8571.$$

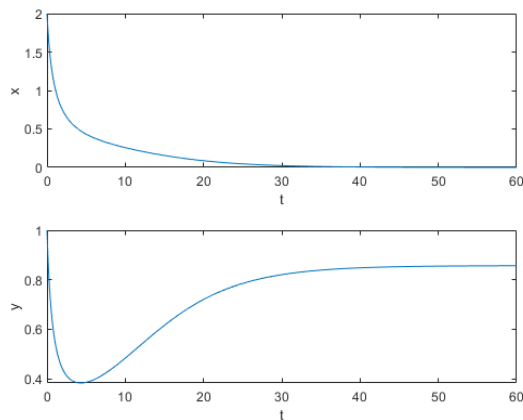


Figura 1.2: Progreso das células normais, x , e cancerixenas, y , sen tratamento.

Podemos comprobar tamén graficamente o que ocorre con uns datos que non cumpren as condicións necesarias para o correcto funcionamento do modelo. Por exemplo, se tomamos

$$\mu = 2, \quad r_1 = 1, \quad r_2 = 0.5, \quad K = 1, \quad x(0) = 2, \quad y(0) = 1,$$

onde $\mu < r_1 < r_2$, ao contrario do que propuxemos no estudo, temos as seguintes gráficas

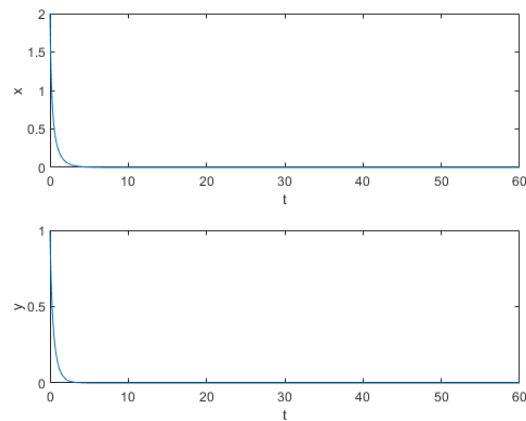


Figura 1.3: Progreso das células normais, x , e cancerixenas, y , sen tratamento.

Podemos ver que a poboación de células se dirixe ao punto de equilibrio inestable $(0, 0)$.

Por último, mostraremos tamén as gráficas cos seguintes datos:

$$\mu = 1, \quad r_1 = 1.2, \quad r_2 = 1.4, \quad K = 3, \quad x(0) = -1, \quad y(0) = 1,$$

onde a condición inicial $x(0)$ é menor que cero.

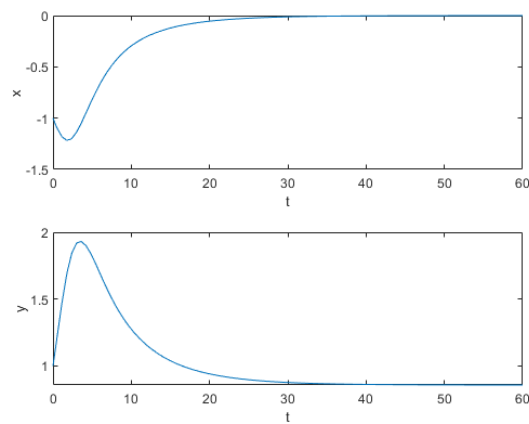


Figura 1.4: Progreso das células normais, x , e cancerixenas, y , sen tratamento.

Ao igual que no caso anterior, a poboación diríxese ao punto inestable $(0, 0)$.

Capítulo 2

Interacción cancro-sistema inmunolóxico

Seguindo agora o capítulo 13 do libro [4], imos ver un modelo sobre o cancro baseado na súa interacción co sistema inmunolóxico, o encargado da defensa natural do corpo contra os axentes infecciosos, como as bacterias ou virus.

Para afrontar este capítulo, imos ampliar un pouco a información sobre o cancro e as súas diferentes etapas. Como xa comentamos anteriormente, chamámoslle tumor ó crecemento anormal de novo tecido con células que crecen máis rápido do normal e non teñen unha función fisiolóxica. Ademais, compiten coas células normais polo espazo e os nutrientes. Cando este crecemento é localizado rapidamente, chámase tumor benigno. Este tipo de tumor non crece de maneira desproporcionada nin agresiva, non invade tecidos adxacentes nin fai metástase a tecidos ou órganos distantes.

Cando o tumor alcanza un tamaño de varios milímetros no tecido, require dunha gran cantidade de nutrientes para poder seguir medrando. Ata chegar a esta etapa, o tumor chámase avascular. Unha vez que o tumor se atopa nesta etapa na que require un novo suministro de nutrientes, intenta inducir a formación de novos vasos sanguíneos, proceso chamado anxioxénesis, e dirixe o seu movemento cara eles. Isto faino segregando un factor de crecemento endotelial vascular (*VEGF* polas súas siglas en inglés, Vascular Endothelial Growth Factor), e, se ten éxito, o tumor convírtese en vascular.

Como o tumor segue crecendo, algunhas das súas células poden desprenderse e viaxar a outras partes do corpo a través do corrente sanguíneo ou do sistema linfático. Ó tumor que se estendeu dende a ubicación orixinal a outras partes do corpo chámasele cancro metastásico, é o que se coñece como cancro maligno, ou simplemente cancro, aínda que na fala habitual se empreguen indistintamente os termos cancro ou tumor para referirse ao

cancro maligno. É este o estado de cancro que provoca a inmensa maioría de mortes.

Algúns exemplos dos máis de cen tipos diferentes de cancro según o seu tecido de orixe son: os carcinomas, que comezan nas células epiteliais, as células que recubren as superficies do corpo; os sarcomas, que surxen dos tecidos conectivos (fascias), os músculos e a vasculatura (conxunto de vasos sanguíneos do corpo); leucemias, que son o cancro do sistema hematopoiético (células sanguíneas), linfomas, do sistema inmunolóxico, e os retinoblastomas, cancros dos ollos.

Imos profundizar agora un pouco máis nos procesos que sofren os distintos tipos de células involucradas no proceso para poder crear un modelo adecuado. A transformación de células normais en células cancerixenas é debida a mutacións en xenes que regulan o crecemento e os cambios na estrutura ou na función que conducen á súa especialización. No contexto do cancro, estes xenes clasifícanse en oncóxenos, xenes que promoven o crecemento e a reprodución, e os xenes supresores de tumores, que son aqueles que inhiben a división celular e a súa supervivencia. A transformación maligna ocorre cando os oncóxenos se sobreexpresan anormalmente, ou cando os xenes supresores de tumores se volven infraexpresados ou discapacitados. Polo xeral, a transformación dunha célula normal nunha célula cancerixena ocorre despois de non unha, senón de varias mutacións xenéticas.

Comúnmente, crese que a maioría destas mutacións que conducen ao cancro poden ser debidas a diversas condicións como fumar, factores diabéticos, contaminantes ambientais, exposición a radiación e certas infeccións. Tamén existen factores que son hereditarios.

A malignidade do tumor induce, típicamente, unha resposta inmune celular moderada, pero as células cancerixenas tratan de evadir esta resposta inducendo cambios favorábeis no fenotipo das células inmunes. A interacción entre as células cancerixenas e o sistema inmunolóxico é complexa, e afecta á eficacia dos fármacos quimioterápicos. Para determinar a eficacia dos medicamentos contra o cancro, necesitamos desenvolver un modelo matemático de interacción entre as células cancerixenas e o sistema inmune e logo empregalo para avaliar dita eficacia, e será este o obxectivo deste capítulo.

2.1. Modelo matemático do cancro

Imos comezar definindo os distintos tipos de células que interveñen na interacción entre células cancerixenas e non cancerixenas. O primeiro tipo do que falaremos son os macrófagos, onde distinguimos entre dous fenotipos: os macrófagos proinflamatorios $M1$, que producen unha citocina inflamatoria, chamada interleucina $IL-12$, e os macrófagos antiinflamatorios $M2$, que producen unha citocina antiinflamatoria, denominada interleucina $IL-10$. A citocina $IL-12$ activa as células T , encargadas de destruír as células cancerixenas,

mentras que a citocina $IL-10$ ten o efecto contrario, inhibe a súa activación. Para evadir o sistema inmunolóxico, as células canceríxenas producen un factor de crecemento transformante β (chamado $TGF-\beta$, polas súas siglas en inglés, Transforming Growth Factor) que se adhiren á membrana dos macrófagos M_1 e comezan un proceso de transformación que cambia o seu fenotipo a macrófagos M_2 , o que reduce a destrución de células canceríxenas por parte das células T . O seguinte diagrama resume este proceso, onde a punta de frecha quere dicir produción ou activación, e o acabado en raia significa inhihición ou morte.

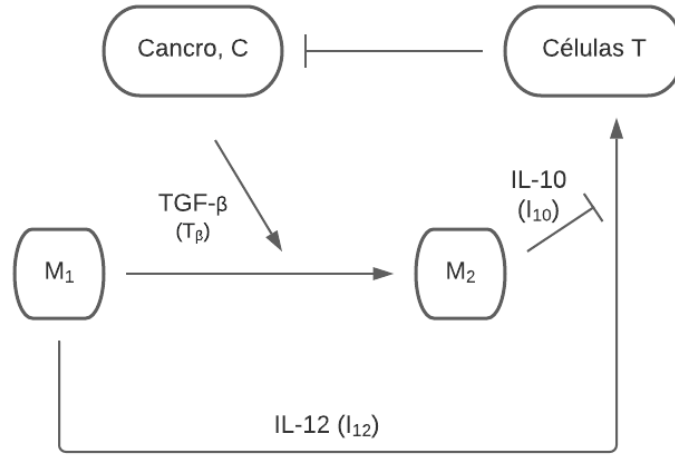


Figura 2.1: Interacción sistema inmunolóxico - cancro

Denotamos por C á cantidade de células canceríxenas, e por M_1 , M_2 , T á cantidade de macrófagos M_1 , M_2 e células T , respectivamente. Baseándonos no proceso descrito anteriormente, podemos escribir as seguintes ecuacións diferenciais para as células

$$\frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C T C, \quad (2.1)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = \kappa_1 - \tilde{\gamma} \frac{T_\beta}{\tilde{K}_1 + T_\beta} M_1 - \mu M_1, \quad (2.2)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \tilde{\gamma} \frac{T_\beta}{\tilde{K}_1 + T_\beta} M_1 - \mu M_2, \quad (2.3)$$

$$\frac{dT}{dt} = \tilde{\kappa}_T \frac{I_{12}}{\tilde{K}_2 + I_{10}} - \mu_T T, \quad (2.4)$$

e, para as citocinas

$$\frac{dI_{12}}{dt} = \lambda_{12}M_1 - \mu_{12}I_{12}, \quad (2.5)$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \lambda_{10}M_2 - \mu_{10}I_{10}, \quad (2.6)$$

$$\frac{dT_\beta}{dt} = \lambda_\beta C - \mu_\beta T_\beta. \quad (2.7)$$

con coeficientes constantes $\lambda_C, \mu_C, \kappa_1, \tilde{\gamma}, \mu, \tilde{K}_1, \tilde{\kappa}_T, \tilde{K}_2, \mu_T, \lambda_{12}, \mu_{12}, \lambda_{10}, \mu_{10}, \lambda_\beta$ e μ_β que asumimos positivos para manter o carácter crecente ou decrecente, según conveña.

Estas ecuacións reflicten os procesos polos que pasan as células das que falamos anteriormente. Na ecuación (2.1) asumimos un crecemento loxístico xeneralizado das células cancerixenas, C , cun factor de crecemento λ_C e a eliminación das células do cancro polas células T a unha taxa μ_C . Na ecuación (2.2) asumimos unha taxa de produción constante κ_1 e taxa de mortalidade μ do macrófago M_1 . T_β cambia o fenotipo de M_1 a M_2 , e isto explica o termo $\tilde{\gamma} \frac{T_\beta}{\tilde{K}_1 + T_\beta} M_1$. O primeiro termo da ecuación (2.3) reflicte, como acabamos de explicar, o cambio de fenotipo de M_1 a M_2 , positivo neste caso por tratarse da ecuación de M_2 , e supoñemos que a taxa de morte μ para os macrófagos M_2 é a mesma que para os macrófagos M_1 . Na ecuación (2.4) o primeiro termo representa a activación das células T por I_{12} , un proceso inhibido por I_{10} que aparece no factor $\frac{1}{\tilde{K}_2 + I_{10}}$, e o segundo termo explica a morte das células T a unha taxa μ_T .

Nas ecuacións (2.5)-(2.7) o primeiro termo do lado dereito é un termo de produción das células correspondentes, e o segundo termo explica a degradación. Simplificamos o modelo (2.5)-(2.7) indicando que a dinámia das citocinas é moito máis rápida que a dinámica das células cancerixenas. Polo tanto, podemos supoñer estados estacionarios nas ecuacións (2.5)-(2.7), é dicir, $\frac{dI_{12}}{dt} = \frac{dI_{10}}{dt} = \frac{dT_\beta}{dt} = 0$ e polo tanto, $I_{12} = cte \times M_1$, $I_{10} = cte \times M_2$ e $T_\beta = cte \times C$. Substituíndo estas relacións nas ecuacións (2.2)-(2.4), o sistema (2.2)-(2.7) redúcese ó sistema de catro ecuacións

$$\frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C T C, \quad (2.8)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = \kappa_1 - \gamma \frac{C}{K_1 + C} M_1 - \mu M_1, \quad (2.9)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \gamma \frac{C}{K_1 + C} M_1 - \mu M_2, \quad (2.10)$$

$$\frac{dT}{dt} = \kappa_T \frac{M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T, \quad (2.11)$$

con coeficientes constantes γ, κ_T e K_1, K_2 , que de novo asumimos positivos pola mesma razón.

Agora ben, un fármaco quimioterapéutico común é o inhibidor TGF- β . O efecto deste fármaco é aumentar μ_β , que aparece na ecuación (2.7), e, polo tanto, diminuir γ . Para determinar si o inhibidor TGF- β pode erradicar o cancro no modelo, imos obter a continuación unhas estimacións sobre a súa solución.

Imos introducir o seguinte teorema, cuxa demostración pódese ver en [4], necesario para demostrar as devanditas estimacións.

Teorema 2.1. *Si unha función $x(t)$ satisfai a inecuación diferencial:*

$$\frac{dx}{dt} + \mu x \leq b \text{ para } t > 0,$$

ou,

$$\frac{dx}{dt} + \mu x \geq b \text{ para } t > 0,$$

onde μ e b son constantes. Entón, existe un $\epsilon > 0$ suficientemente pequeno tal que:

$$x(t) < \frac{b}{\mu} + \epsilon,$$

ou, respectivamente,

$$x(t) > \frac{b}{\mu} + \epsilon.$$

Do teorema anterior, deducimos as estimacións seguintes:

Estimación 1. Para calquera $\epsilon > 0$ suficientemente pequeno, cúmprese a seguinte desigualdade:

$$M_1(t) > \frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} - \epsilon \text{ sendo } t \text{ suficientemente grande,} \quad (2.12)$$

poñamos, $t > T_{1\epsilon}$.

Proba.- De feito, como

$$\frac{C}{K_1 + C} < 1, \quad (2.13)$$

deducimos da ecuación (2.9)

$$\frac{dM_1}{dt} > \kappa_1 - (\gamma + \mu)M_1.$$

De onde, aplicando o teorema (2.1) se sigue a desigualdade (2.12).

Estimación 2. Para calquera $\epsilon > 0$ suficientemente pequeno,

$$M_2(t) < \frac{\gamma\kappa_1}{\mu^2} + \epsilon \text{ sendo } t \text{ suficientemente grande,} \quad (2.14)$$

poñamos, $t > T_{2\epsilon}$.

Proba.- De feito, aplicando (2.13) á ecuación (2.10) obtemos

$$\frac{dM_2}{dt} < \gamma M_1 - \mu M_2.$$

Aplicando de novo (2.13), neste caso á ecuación (2.9) temos

$$\frac{dM_1}{dt} < \kappa_1 - \mu M_1,$$

o que leva, aplicando o teorema (2.1), a

$$M_1(t) < \frac{\kappa_1}{\mu} + \epsilon_1.$$

Substituíndo isto na desigualdade diferencial de M_2 , obtemos

$$\frac{dM_2}{dt} < \frac{\gamma \kappa_1}{\mu} + \gamma \epsilon_1 - \mu M_2,$$

de onde, aplicando de novo o teorema (2.1) obtemos a desigualdade (2.14).

Estimación 3. Para calquera $\epsilon > 0$ suficientemente pequeno, cúmprese a seguinte desigualdade

$$T(t) > \frac{\gamma \kappa_1}{\alpha(\gamma)} - \epsilon \quad \text{para todo } t \text{ suficientemente grande,} \quad (2.15)$$

poñamos, $t > T_{3\epsilon}$, onde

$$\alpha(\gamma) = \frac{1}{\kappa_1} \mu_T (\mu + \gamma) (K_2 + \frac{\gamma \kappa_1}{\mu^2}). \quad (2.16)$$

Proba.- Dividindo a desigualdade (2.12) entre a desigualdade (2.14) previa suma da constante K_2 aos dous membros, obtemos que

$$\frac{M_1}{K_2 + M_2} > \left(\frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} - \epsilon \right) \frac{1}{K_2 + \frac{\gamma \kappa_1}{\mu^2} + \epsilon} \quad (2.17)$$

si $t > T_{1\epsilon} + T_{2\epsilon}$. Denotemos

$$A = K_2 + \frac{\gamma \kappa_1}{\mu^2},$$

sexa

$$f(x) = \frac{1}{x + A},$$

entón

$$f'(x) = -\frac{1}{(x + A)^2}, \quad f''(x) = \frac{2}{(x + A)^3},$$

evaluando en cero

$$f(0) = \frac{1}{A}, \quad f'(0) = -\frac{1}{A^2}, \quad f''(x_i) = \frac{2}{(x_i + A)^3}, \quad x_i \text{ entre } 0 \text{ e } x.$$

Pola fórmula de Taylor

$$f(x) = f(0) + xf'(0) + \frac{x^2}{2}f''(x_i), \quad x_i \text{ entre } 0 \text{ e } x,$$

é dicir,

$$\frac{1}{x+A} = \frac{1}{A} - \frac{x}{A^2} + \frac{x^2}{(x_i+A)^3}, \quad x_i \text{ entre } 0 \text{ e } x,$$

e facendo $x = \epsilon > 0$, entón $x_i > 0$ tamén. Así

$$\frac{\epsilon^2}{(x_i+A)^3} > 0,$$

e deducimos que

$$\frac{1}{A+\epsilon} > \frac{1}{A} - \frac{\epsilon}{A^2} > \frac{1}{A} - \frac{\epsilon}{A} - \frac{\epsilon}{A^2} = \frac{1}{A} - \left(\frac{1}{A} + \frac{1}{A^2}\right)\epsilon = \frac{1}{A} - C_1\epsilon,$$

onde

$$C_1 = \frac{1}{A} + \frac{1}{A^2},$$

tomando ϵ suficientemente pequeno como para que $C_1\epsilon < 1$. Usando isto en (2.17), obtemos

$$\begin{aligned} \frac{M_1}{K_2 + M_2} &> \left(\frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} - \epsilon\right) \left(\frac{1}{A} - C_1\epsilon\right) = \frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} \frac{1}{A} - \left(\frac{\kappa_1 C_1}{\mu + \gamma} + \frac{1}{A}\right)\epsilon + C_1\epsilon^2 > \\ &> \frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} \frac{1}{A} - \left(\frac{\kappa_1 C_1}{\mu + \gamma} + \frac{1}{A}\right)\epsilon > \frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} \frac{1}{A} - C_2\epsilon \end{aligned}$$

onde

$$C_2 = \frac{\kappa_1 C_1}{\mu + \gamma} + \frac{1}{A}.$$

Si substituímos isto na ecuación (2.11), obtemos a desigualdade

$$\frac{dT}{dt} > [\kappa_T \frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} \frac{1}{A} - \kappa_T C_2 \epsilon] - \mu_T T,$$

para $t > T_{1\epsilon} + T_{2\epsilon}$, onde $\frac{1}{\mu_T} \frac{\kappa_1}{\mu + \gamma} \frac{1}{A} = \frac{1}{\alpha(\gamma)}$, pola definición de $\alpha(\gamma)$ (2.16). Deducimos agora, aplicando o teorema (2.1) que

$$T(t) > \frac{\kappa_T}{\alpha(\gamma)} - \frac{1}{\mu_T} \kappa_T C_2 \epsilon - \epsilon$$

si $t - (T_{1\epsilon} + T_{2\epsilon})$ é suficientemente grande, poñamos si $t > T_{3\epsilon}$. A continuación, observamos que dado que ϵ pode tomarse como calquera número positivo pequeno, tamén o poderíamos tomar de maneira que

$$\frac{1}{\mu_T} \kappa_T C_2 \epsilon + \epsilon$$

sexa un número arbitrario pequeno. De aí obtemos que a desigualdade (2.15) verificase con un ϵ pequeno arbitrario sempre que t sexa suficientemente grande.

Recordemos que o efecto do fármaco anticancerixeno inhibidor de TGF- β é diminuír o parámetro γ que aparece nas ecuacións (2.10) e (2.16). A máxima eficacia do medicamento (ignorando os efectos secundarios negativos) é cando $\gamma = 0$, de (2.16) obtemos

$$\alpha(0) = \frac{1}{\kappa_1} \mu_T \mu K_2. \quad (2.18)$$

O seguinte teorema da unha condición suficiente baixo a cal o tratamento co inhibidor TGF- β curará o cancro.

Teorema 2.2. *Si $\kappa_T \mu_C > \lambda_C \alpha(\gamma)$ entón $C(t) \rightarrow 0$ cando $t \rightarrow \infty$.*

Proba.- Dando conta de que

$$1 - \frac{C}{C_0} \leq 1,$$

e substituíndo (2.15) na ecuación (2.8), obtemos

$$\frac{dC}{dt} \leq \lambda_C C - \mu_C T C < (\lambda_C - \mu_C \frac{\kappa_T}{\alpha(\gamma)} - \epsilon) C,$$

si $t > T_{3\epsilon}$ e, por hipótese, o segundo membro é máis pequeno que $-\beta C$ para algún $\beta > 0$, sempre que se elixa ϵ o suficientemente pequeno. Resulta que

$$C(t) \leq C(T_{3\epsilon}) e^{-\beta(t-T_{3\epsilon})} \quad t > T_{3\epsilon},$$

polo que $C(t) \rightarrow 0$ cando $t \rightarrow \infty$. \square

O parámetro κ_T en (2.9) depende da forza do sistema inmunolóxico: vendo a ecuación (2.11), chegamos á conclusión de que o incremento deste parámetro está ligado á movilización das células T polos macrófagos para matar as células cancerixenas. O parámetro μ_C depende da eficacia das células T en recoñecer e eliminar as células cancerixenas. Así, en conxunto, o produto $\kappa_T \mu_C$ mide a forza do sistema inmunolóxico na loita contra as células do cancro. A función $\alpha(\gamma)$ depende da eficacia do inhibidor de TGF- β , sendo a máxima eficacia $\alpha(0)$. Polo tanto, o teorema (2.2) dinos que o fármaco por si só non pode garantir a erradicación do cancro: o sistema inmunolóxico debe ser o suficientemente forte como para que

$$\kappa_T \mu_C > \frac{\lambda_C}{\kappa_1} \mu_T \mu K_2, \quad (2.19)$$

de maneira que a hipótese do teorema (2.2) podería satisfacerse baixo tratamento con γ o suficientemente pequeno como para asegurar que o cancro está erradicado. Sen embargo,

observamos que esta hipótese nos da unha condición bastante estricita para a erradicación do cancro; numericamente pódese derivar unha condición suficiente máis axustada á realidade.

Por outro lado, si a desigualdade (2.19) se invirte, entón o teorema (2.2) non pode aplicarse, é dicir, o cancro $C(t)$ pode non desaparecer cando $t \rightarrow \infty$ incluso si $\gamma = 0$ (é dicir, baixo calquera tratamento cun fármaco inhibidor de TGF- β). De feito, si asumimos que

$$\kappa_T \mu_C < \frac{\lambda_C}{\kappa_1} \mu_T \mu K_2. \quad (2.20)$$

e que $\gamma = 0$, de tal maneira que $M_2 = 0$, entón a ecuación (2.10) deixase fora do modelo (non hai conversión de macrófagos $M1$ a macrófagos $M2$ polo que estes últimos desaparecen), e a ecuación (2.9) convírtese en

$$\frac{dM_1}{dt} = k_1 - \mu M_1.$$

Ademais diso, si (2.20) se verifica e γ non é igual a cero pero é suficientemente pequeno, podemos comprobar facendo un estudo máis amplo [4], que existe unha solución única de estado estacionario da forma:

$$(\bar{C} + \mathcal{O}(\gamma), \bar{M}_1 + \mathcal{O}(\gamma), M_2 = \mathcal{O}(\gamma), \bar{T} + \mathcal{O}(\gamma))$$

onde as funcións $\mathcal{O}(\gamma)$ dependen de γ e satisfan $|\mathcal{O}(\gamma)| \leq cte \times \gamma$. Ademais, escribindo explicitamente a matriz Xacobiana neste punto, pódese comprobar que todos os valores propios do polinomio característico son negativos, o que garantiza a estabilidade do punto de equilibrio [4].

2.2. Simulacións numéricas

Imos usar entón o modelo (2.8)-(2.11) para simular canto de efectivo é o medicamento. Empregando os datos de [4]:

$$\begin{aligned} \lambda_C &= 10^{-2}/\text{día}, & \mu_C &= 10^{-5}/\text{célula}/\text{día}, & C_0 &= 10^6 \text{ célula}/\text{cm}^3, \\ \mu &= 0.3/\text{día}, & k_1 &= 3000/\text{cm}^3/\text{día}, & \gamma &= 200/\text{día}, & k_T &= 3300/\text{célula}/\text{día}, \\ & & K_1 &= 0.05C_0, & K_2 &= 10^5 \text{ célula}/\text{cm}^3, & \mu_T &= 0.2/\text{día}. \end{aligned}$$

E as seguintes condicións iniciais:

$$\begin{aligned} C(0) &= 10^2 \text{ célula}/\text{cm}^3, & M_1(0) &= 5 \times 10^4 \text{ células}/\text{cm}^3, \\ M_2(0) &= 0, & T(0) &= 0, \end{aligned}$$

para $0 \leq t \leq 400$ días.

Empregaremos o código Matlab que sigue [4]:

principal_inmunoloxico_cancro

```

close all,
clear all,

global lambda_c C_0 mu_c k_1 gamma K_1 K_2 k_T mu mu_T

%% parametros
lambda_c = 10^(-2); % /dia
mu_c     = 10^(-5); % /celula/dia
C_0      = 10^6;    % /celula/cm^3
mu       = 0.3;    % /dia
k_1      = 3000;   % celula/cm^3/dia
gamma    = 200;    % /dia
mu_T     = 0.2;    % /dia
k_T      = 3300;   % /celula/dia
K_1      = 0.05*C_0; % celula/cm^3
K_2      = 10^5;   % celula/cm^3

%% condiciones iniciais
C  = 10^2;    %celula/cm^3
M_1 = 5*10^4; %celula/cm^3
M_2 = 0;
T  = 0;

z_ini = [C M_1 M_2 T]; %condiciones iniciais
tspan = [0,60];

%% solucionador ODE
[t,z] = ode15s('funcion_inmunoloxico_cancro', tspan,z_ini);

%% debuxo
tvec = {'C', 'M_1', 'M_2', 'T'};
for i = 1 : 4
    subplot(2,2,i)
    plot(t,z(:,i)), hold on
    xlabel('t'), ylabel(tvec(i))
end

funcion_inmunoloxico_cancro

function dz = funcion_inmunoloxico_cancro(t,z)
global lambda_c C_0 mu_c k_1 gamma K_1 K_2 k_T mu mu_T

```

```

dz= zeros(4,1);

C   = z(1);
M_1 = z(2);
M_2 = z(3);
T   = z(4);

dz(1) = lambda_c*C*(1-C/C_)= - mu_c*T*C;
dz(2) = k_1 - gamma*M_1*C/ (K_1+C) - mu*M_1;
dz(3) = gamma*M_1*C/ (K_1+C) - mu*M_2;
dz(4) = k_T*M_1/ (K_2+M_2) - mu_T*T;

```

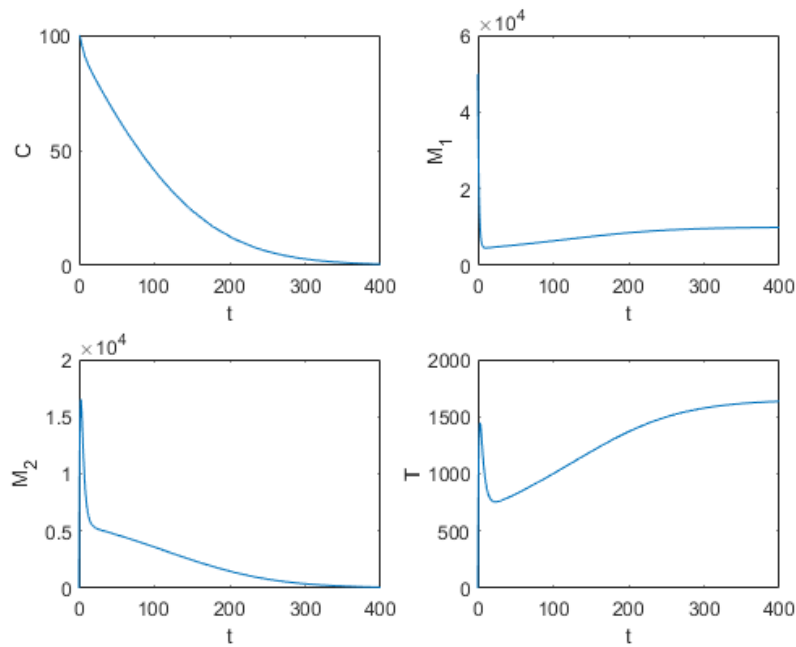


Figura 2.2: Progreso das células do cancro e das que participan na súa eliminación.

Nas gráficas podemos comprobar que se verifican os resultados teóricos anteriormente demostrados. Primeiramente, imos comprobar que os nosos datos cumpren a ecuación (2.19). En efecto

$$k_T \mu_C = 3300 \times 10^{-5} = 0.033$$

$$\frac{\lambda_C}{k_1} \mu_T \mu K_2 = \frac{10^{-2}}{3000} \times 0.2 \times 0.3 \times 10^5 = 0.02$$

o cal podemos ver tamén gráficamente, porque na primeira gráfica, despois dun tempo $t = 400$, as células do cancro desaparecen. Isto é debido a que, ademais de que se cumpre (2.19), γ é o suficientemente pequeno como para que se erradique o cancro. Na segunda

gráfica, onde están representados os macrófagos M_1 , os encargados de producir a citocina inflamatoria $IL-12$, que activa as células T , podemos ver como partindo dun gran número deles, diminuen moi rapidamente. Na gráfica onde están representados os macrófagos M_2 , encargados de producir a citocina antiinflamatoria $IL-10$, vemos que partindo de cero macrófagos, a cantidade destes aumenta moi rapidamente para intentar inhibir a activación das células T . Como o esforzo do sistema inmunolóxico é suficiente para eliminar as células do cancro, estes macrófagos, aínda que máis lentamente do que aumentaron nun primeiro momento, volven a diminuír. Por último, podemos ver como as células T se activan moi rapidamente, e son estas as encargadas de eliminar por completo as células do cancro.

Sen embargo, se cambiamos os datos por uns que non cumpran as condicións necesarias:

$$\begin{aligned} \lambda_C &= 10^2/\text{día}, & \mu_C &= 10^{-6}/\text{célula}/\text{día}, & C_0 &= 10^6 \text{ célula}/\text{cm}^3, \\ \mu &= 0.3/\text{día}, & k_1 &= 2000/\text{cm}^3/\text{día}, & \gamma &= 500/\text{día}, & k_T &= 3300/\text{célula}/\text{día}, \\ & & K_1 &= 0.05C_0, & K_2 &= 10^5 \text{ célula}/\text{cm}^3, & \mu_T &= 0.4/\text{día}, \end{aligned}$$

temos os seguintes resultados onde vemos que agora as células do cancro apenas diminúen. Pasamos de 100 células iniciais a 95, no mesmo período de tempo.

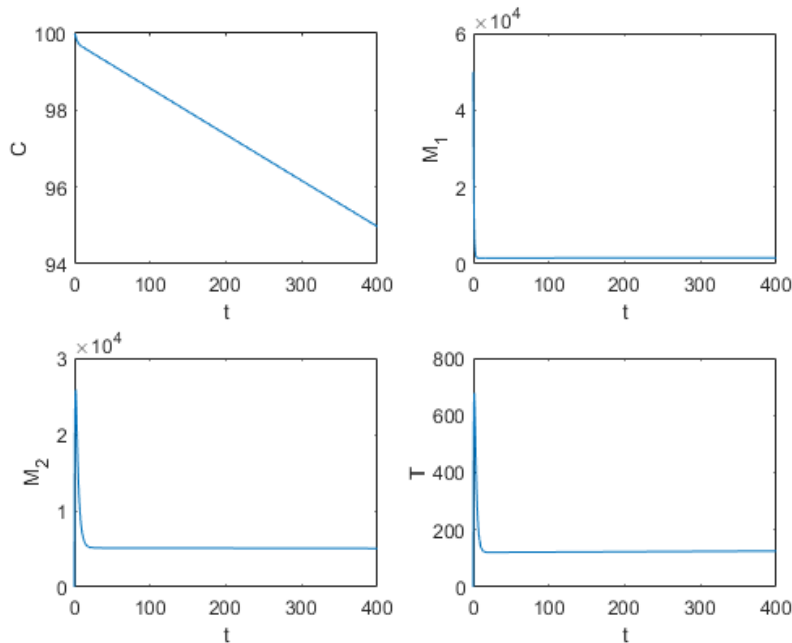


Figura 2.3: Progreso das células do cancro e das que participan na súa eliminación.

Capítulo 3

Terapias do cancro

Existen moitos tipos de tratamentos contra o cancro, dependendo do tipo e o seu grado de avance administraranse uns ou outros. Algunhas persoas simplemente reciben un tratamento, pero na súa maioría, os cancros son tratados cunha combinación destes. Os diferentes tipos de terapias existentes son: a ciruxía, procedemento no que o ciruxano extrae o cancro; radioterapia, na que se empregan altas dosis de radiación para destruír as células cancerixenas e encoller o tumor; quimioterapia, onde se empregan medicamentos para destruír as células cancerixenas; inmunoterapia, na que se axuda ó sistema inmunolóxico a combater o cancro; terapia dirixida, que se enfoca nos cambios que se producen nas células cancerixenas, que é o que as axuda a crecer, dividirse e diseminarse; terapia hormonal, que ralentiza ou detén o crecemento dos cancros de mama ou próstata que empregan hormonas para crecer; transplante de células nai, procedemento que restaura as células nai formadoras de sangue nos pacientes con cancro que foron destruídas por doses moi altas de quimioterapia ou radioterapia; e as probas de biomarcadores, unha forma de buscar xenos, proteínas e outras substancias que poden proporcionar información sobre o cancro. [22].

Os resultados dos modelos matemáticos validados por experimentación poden ser moi útiles nos avances das terapias contra o cancro. É por iso que neste capítulo imos a mostrar, seguindo o capítulo 12 do libro *Mathematical modeling of biological processes* [10], a modelación de dous tipos de terapia do cancro, a viroterapia e o tratamento co fármaco *GM-CSF*.

3.1. Viroterapia

A viroterapia é un tipo de terapia dirixida na que se emprega un virus, chamado oncolítico, alterado no laboratorio para encontrar e destruír as células cancerixenas sen dañar as células sanas [22]. Cando se inxecta este virus no tecido cancerixeno, invade

as células canceríxenas, e logo da lisis (deterioro da célula debido a unha lesión na súa membrana exterior), brotan novos virus que infectan ás células veciñas.

Na actualidade, a pesar de conseguir que se produzan centos de virus por cada célula canceríxena infectada, a maioría deles non consiguen erradicar o tumor. Existen evidencias de que a resposta do paciente a unha infección viral activa xoga un papel fundamental na eficacia da viroterapia. De feito, está demostrado que o sistema inmunolóxico destrúe as células infectadas, así como partículas de virus libres, o que permite que o cancro medre.

Para construír un modelo matemático da viroterapia oncolítica, considérase un modelo moi simple do cancro e introdúcense as seguintes variabeis seguindo a notación na referencia [10]. Así designaremos por x a densidade das células canceríxenas, y a densidade das células canceríxenas infectadas, n a densidade de células mortas e v a densidade de partículas de virus libres que non están contidas nas células canceríxenas.

Supoñemos que o tumor é radialmente simétrico, simetría que está definida por un eixo distinto nos seus extremos [31], e denotamos por $u(r, t)$ a velocidade radial, velocidade á que o tumor se acerca ou alonxa da línea visual do observador, de maneira que $u(0, t) = 0$, é dicir, se non hai cancro, a súa velocidade radial será nula, como é evidente. Así, mediante a conservación da densidade, as seguintes ecuación son válidas na rexión tumoral $\{r < R(t)\}$, onde $R(t)$ é o radio do tumor,

$$\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 ux) = \lambda x - \beta xv, \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 uy) = \beta xv - \delta y, \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr}(r^2 un) = \delta y - \mu n, \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} - D \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 \frac{dv}{dr}) = b\delta y - \gamma v. \quad (3.4)$$

Onde

- λ é a tasa de proliferación das células tumorais,
- β é a tasa de infección,
- δ é a tasa de lisis das células infectadas,
- μ a tasa de eliminación das células mortas,
- D o coeficiente de difusión do virus,
- b o tamaño de explosión (brote de novos virus que infectan ás células veciñas) das células infectadas,

- γ a tasa de eliminación do virus.

Asumimos que a densidade de células canceríxenas (sen virus, infectadas, e mortas) é constante, é dicir

$$x(r, t) + y(r, t) + n(r, t) = \theta, \quad (3.5)$$

con θ constante.

Tomando a suma das ecuacións (3.1), (3.2) e (3.3), e aplicando (3.5) obtemos

$$\frac{\theta}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u) = \lambda x - \mu n,$$

ou, aplicando de novo (3.5)

$$\frac{\theta}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u) = \lambda x - \mu(\theta - x - y), \quad (3.6)$$

e podemos reemplazar a ecuación (3.3) por (3.6), de maneira que así desaparece a variable n , a densidade de células mortas, e traballamos con un modelo máis simple.

Para completar o modelo, fixamos condicións de contorno

$$\frac{\partial v}{\partial r}(R(t), t) = 0, \quad t > 0, \quad (3.7)$$

$$\frac{dR}{dt} = u(R(t), t), \quad t > 0, \quad (3.8)$$

e condicións iniciais

$$\begin{aligned} x|_{t=0} &= x_0(r), & y|_{t=0} &= y_0(r), & v|_{t=0} &= v_0(r) & \text{para } r \leq R_0 \\ R_0 &= R(0), & x_0 &\geq 0, & y_0 &\geq 0, & v_0 \geq 0, & x_0 + y_0 \leq \theta. \end{aligned} \quad (3.9)$$

Nótese que non prescribimos condicións de contorno para $r = R(t)$ para x, y, n porque o lugar xeométrico $r = R(t)$ é a curva ó longo da cal as ecuacións (3.1) e (3.2) se convirten en ecuacións diferenciais ordinarias.

Imos introducir agora no modelo o efecto negativo do sistema inmune no crecemento do cancro. Denotamos por $z(r, t)$ a densidade das células inmunes que atacan ás células tumorais infectadas. No lugar da ecuación (3.5) supoñemos

$$x(r, t) + y(r, t) + n(r, t) + z(r, t) = \theta,$$

e as ecuacións (3.2) e (3.4) reemplázanse polas seguintes ecuacións

$$\frac{\partial y}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u y) = \beta x v - \delta y - k z y, \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} - D \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial v}{\partial r}) = b y - \gamma v - k_0 v z$$

onde k é a tasa de morte inmunitaria e k_0 é a tasa de absorción do virus.

Para modelar a dinámica de z é necesario incluír un termo syz onde s é a tasa de estimulación das células infectadas, e o feito de que as células inmunes, por ser citotóxicas, é dicir, poden destruír outras células, teñen unha tasa de limpeza cuadrática wz^2 . Por iso

$$\frac{\partial z}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 uz) = syz - wz^2. \quad (3.11)$$

Dado que a resposta inmune reduce significativamente a eficacia da viroterapia, os investigadores están experimentando con fármacos que inhiban o sistema inmune. Se denotáramos o efecto de tal fármaco por $P(t)z$, entón simplemente precisamos engadir o termo $-P(t)z$ no lado dereito da ecuación (3.11).

3.2. Tratamento con *GM-CSF*

Este modelo está baseado nun tratamento que bloquea o *VEGF* (factor de crecemento endotelial vascular). Lembremos que os macrófagos son células do sistema inmunolóxico que se encontran en abundancia no microambiente dos cancros de mama e outros. Como xa comentamos anteriormente, estes poden ser proinflamatorios ou antiinflamatorios, e o tumor pode inducir a que se volvan antiinflamatorios en caso de que non o sexan, o cal favorece o crecemento do tumor. De feito, os macrófagos antiinflamatorios producen moléculas que bloquean as células T encargadas de matar as células canceríxenas.

No modelo que nos ocupa utilizamos outra propiedade dos macrófagos antiinflamatorios, os cales producen *VEGF*, que estimula a anxioxénesis. O fármaco *GM-CFS* fai que os macrófagos segregen receptores *VEGF* solubles (*sVEGFR-1*) que se unen ó *VEGF* e o neutralizan.

Seguindo as notacións de [10], incluímos no modelo as seguintes variabeis: n , a densidade das células tumorais; h , a concentración de *VEGF*; e , a densidade das células endoteliais; s , a concentración de *sVEGFR-1*; m , a densidade dos macrófagos; e $g(t)$, a concentración do medicamento *GM-CSF*.

Supoñemos, por simplicidade, que a densidade dos macrófagos é constante no espazo e o tempo. Así, na rexión tumoral temos as seguintes ecuacións

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n + \lambda(e)n \left(1 - \frac{n}{n_0}\right) - \mu_n n, \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = D_h \nabla^2 h + \lambda_1 n + \lambda_2 m - \lambda_3 h s - \mu_h h, \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial e}{\partial t} = D_e \nabla^2 e - \operatorname{div}(\chi e \nabla h), \quad (3.14)$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = D_s \nabla^2 s + g(t)m - \lambda_3 h s - \mu_s s, \quad (3.15)$$

onde $g(t)$ representa o efecto do fármaco $GM-CSF$ na produción de $sVEGFR-1$ polos macrófagos.

Nótese que na ecuación (3.12) a taxa de crecemento $\lambda(e)$ representa en realidade un parámetro de dependencia de nutrientes. Así, identificamos a densidade das células endoteliais coa concentración de nutrientes, polo que será natural tomar

$$\lambda(e) = \lambda_0(e - e_0), \tag{3.16}$$

de tal forma que a célula canceríxena se encolle si o nivel endotelial de nutrientes está por debaixo de e_0 .

Na ecuación (3.13) $VEGF$ é segregado tanto polas células canceríxenas como polos macrófagos, e λ_3hs é a neutralización de $VEGF$ ó unirse a $sVEGFR-1$, e na ecuación (3.14) o segundo termo da dereita representa a forza quimiotáctica de $VEGF$ nas células endoteliais.

Consideramos o sistema (3.12)-(3.16) no caso radialmente simétrico, nunha rexión esférica $0 < r < L$. Tomamos as condicións iniciais

$$\begin{aligned} n(r, 0) &= (L^2 - r^2)e^{-r^2}, & h(r, 0) &= 0 \\ e(r, 0) &= e^{-(L-r)^2}, & s(r, 0) &= 0, \end{aligned} \tag{3.17}$$

e as condicións de contorno

$$\begin{aligned} n_r(L, t) &= 0, & h_r(L, t) &= 0, \\ e(L, t) &= L^2, & s_r(L, t) &= 0. \end{aligned} \tag{3.18}$$

Co paso do tempo o tumor avanzará cara $r = L$.

3.3. Simulación numérica do modelo de terapia do cancro

Neste capítulo imos facer un análise numérico do modelo da viroterapia e simulacións numéricas para comprender un pouco máis como funciona.

A presenza dun límite móbil $r = R(t)$ fai que a aplicación dos métodos numéricos sexa complicada. Neste caso, por tratarse dun tumor radialmente simétrico, unha maneira sinxela de solucionar isto é introducir novas variabeis que convirten o dominio en movemento $[0, R(t)]$ nun intervalo fixo $[0, 1]$:

$$\rho = \frac{r}{R(t)} \quad T = t.$$

Polo tanto

$$\frac{\partial}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial T} - \frac{r\dot{R}(t)}{R(t)^2} \frac{\partial}{\partial \rho} = \frac{\partial}{\partial T} - \frac{\rho\dot{R}(t)}{R(t)} \frac{\partial}{\partial \rho}, \quad \frac{\partial}{\partial r} = \frac{1}{R(t)} \frac{\partial}{\partial \rho}.$$

onde se emprega un punto (\dot{R}) para referirse ás derivadas que involucran o tempo. Isto leva a que

$$\begin{aligned} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u f) &= u \frac{\partial f}{\partial r} + \frac{f}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u) = \frac{u}{R(t)} \frac{\partial f}{\partial \rho} + \frac{\lambda x - \mu(\theta - x - y)}{\theta} f, \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial v}{\partial r}) &= \frac{1}{\rho^2 R(t)^2} \frac{1}{R} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho^2 R(t)^2 \frac{1}{R(t)} \frac{\partial v}{\partial \rho}) = \frac{1}{R^2} \frac{\partial^2 v}{\partial \rho^2} + \frac{2}{\rho R(t)^2} \frac{\partial v}{\partial \rho}. \end{aligned}$$

Definindo agora

$$F = \frac{\lambda x - \mu(\theta - x - y)}{\theta},$$

o sistema (3.1)-(3.6) convértese en

$$\frac{\partial x}{\partial T} + \frac{u - \rho\dot{R}(t)}{R(t)} \frac{\partial}{\partial \rho} (x) = \lambda x - \beta x v - F x, \quad (3.19)$$

$$\frac{\partial y}{\partial T} + \frac{u - \dot{R}(t)}{R(t)} \frac{\partial}{\partial \rho} (y) = \beta x v - \delta y - F y, \quad (3.20)$$

$$n = \theta - x - y, \quad (3.21)$$

$$\frac{\partial v}{\partial T} - \left(\frac{\rho\dot{R}(t)}{R(t)} + \frac{2D}{\rho R(t)^2} \right) \frac{\partial v}{\partial \rho} - \frac{D}{R^2} \frac{\partial^2 v}{\partial \rho^2} = b \delta y - \gamma v, \quad (3.22)$$

$$\frac{1}{\rho^2 R} \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho^2 u) = F. \quad (3.23)$$

As condicións de contorno fixas e móbiles son

$$\dot{R}(t) = u(1, t), \quad u(0, t) = 0, \quad \frac{\partial v}{\partial r}(0, t) = 0, \quad e \quad \frac{\partial v}{\partial r}(1, t) = 0.$$

Imos entón facer a análise e as simulacións numéricas cun exemplo. Pretendemos calcular $R(t)$ para $0 < t < T$, $T = 15$ días para o seguinte conxunto de parámetros e datos iniciais,

$$\lambda = 2 \cdot 10^{-2}/\text{h}, \quad \beta = \frac{7}{10} \cdot 10^{-9} \text{ mm}^3/\text{h por virus},$$

$$\delta = \frac{1}{18}/\text{h}; \quad \mu = \frac{1}{48}/\text{h}; \quad D = 3.6 \cdot 10^{-2} \text{ mm}^2/\text{h};$$

$$b = 50 \text{ virus/célula}; \quad \gamma = 2.5 \cdot 10^{-2}/\text{h}; \quad \theta = 10^6 \text{ células/mm}^3$$

$$R(0) = 2 \text{ mm}; \quad x(r, 0) = 0.84 \cdot 10^6 \text{ células/mm}^3; \quad y(r, 0) = 0.1 \cdot 10^6 \text{ células/mm}^3;$$

$$v(r, 0) = A e^{-r^2/4} \text{ células/mm}^3, \quad A = 5 \cdot 10^8.$$

Para resolver o problema numéricamente é preciso ter en conta que os parámetros teñen un rango moi amplo de valores que poden causar problemas. Polo tanto, eliminamos as dimensións do problema seguindo a seguinte escala:

$$\tilde{x} = \frac{x}{\theta}, \quad \tilde{y} = \frac{y}{\theta}, \quad \tilde{v} = \frac{v}{10^2\theta}, \quad \tilde{T} = \frac{T}{10^2h}, \quad \tilde{\rho} = \frac{\rho}{1\text{mm}}, \quad \tilde{u} = 10^2u.$$

Obtemos así as seguintes ecuacións:

$$\frac{\partial \tilde{x}}{\partial \tilde{T}} + \frac{\tilde{u} - \rho \dot{R}(\tilde{T})}{R(\tilde{T})} \frac{\partial}{\partial \tilde{\rho}} \tilde{x} = \tilde{\lambda} \tilde{x} - \tilde{\beta} \tilde{x} \tilde{v} - \tilde{F} \tilde{x}, \quad (3.24)$$

$$\frac{\partial \tilde{y}}{\partial \tilde{T}} + \frac{\tilde{u} - \rho \dot{R}(t)}{R(t)} \frac{\partial}{\partial \tilde{\rho}} (\tilde{y}) = \tilde{b} \tilde{x} \tilde{v} - \tilde{\delta} \tilde{y} - \tilde{F} \tilde{y}, \quad (3.25)$$

$$\frac{\partial \tilde{v}}{\partial \tilde{T}} - \left(\frac{\tilde{\rho} \dot{R}(t)}{R(t)} + \frac{2\tilde{D}}{\tilde{\rho} R(t)^2} \right) \frac{\partial \tilde{v}}{\partial \tilde{\rho}} - \frac{\tilde{D}}{R^2} \frac{\partial^2 \tilde{v}}{\partial \tilde{\rho}^2} = b \tilde{\delta} \tilde{y} - \tilde{\gamma} \tilde{v}, \quad (3.26)$$

$$\frac{1}{\tilde{\rho}^2 R} \frac{\partial}{\partial \tilde{\rho}} (\tilde{\rho}^2 \tilde{u}) = \tilde{v}, \quad (3.27)$$

onde

$$F = \tilde{\lambda} \tilde{x} - \tilde{\mu} (1 - \tilde{x} - \tilde{y}).$$

As condicións de contorno en $\tilde{\rho} = 0$ e $\tilde{\rho} = 1$ son

$$\dot{\tilde{R}}(\tilde{t}) = u(1, \tilde{t}), \quad u(0, \tilde{t}) = 0, \quad \frac{\partial v}{\partial \tilde{\rho}}(0, \tilde{t}) = 0, \quad \text{e} \quad \frac{\partial v}{\partial \tilde{\rho}}(1, \tilde{t}) = 0,$$

e os parámetros que empregaremos para probar o código serán, seguindo [10]:

$$\tilde{\lambda} = 2, \quad \tilde{\beta} = 0.07; \quad \tilde{\delta} = \frac{100}{18}; \quad \tilde{\mu} = \frac{100}{48}; \quad \tilde{D} = 3.6;$$

$$b = 50 \text{ virus/célula}; \quad \tilde{\gamma} = 2.5; \quad \tilde{R}(0) = 2; \quad x(r, 0) = 0.84; \quad y(r, 0) = 0.1;$$

$$v(r, 0) = Ae^{-r^2/4}, \quad A = 5.$$

Denotemos a solución numérica no n -ésimo paso por

$$(X^n, Y^n, V^n, U^n, R^n).$$

Empregaremos o método Adams-Bashforth [3] para avanzar no tempo. Para calcular a solución no $(n+1)$ -ésimo paso, o esquema emprega a solución tanto no n -ésimo paso coma no $(n-1)$ -ésimo paso. Aplicando entón o método Adams-Bashforth a

$$\dot{R}(\tilde{t}) = u(1, \tilde{t})$$

obtemos

$$R^{n+1} = R^n + \frac{\nabla t}{2} (3U^n - U^{n-1}).$$

A continuación, a ecuación de tipo hiperbólico, por exemplo, (3.19), resólvese con un esquema dos denominados en inglés “leap-frog integration” [14]:

$$\frac{X_j^{n+1} - X_j^{n-1}}{2\nabla t} + A_j^n \frac{X_{j+1}^n - X_{j-1}^n}{2\nabla \rho} = \lambda X_j^n - \beta X_j^n V_j^n - F_j^n X_j^n.$$

Nos dous extremos, a ecuación convírtese na seguinte ecuación diferencial ordinaria

$$\frac{X_j^{n+1} - X_j^{n-1}}{2\nabla t} = \lambda X_j^n - \beta X_j^n V_j^n - F_j^n X_j^n.$$

Un problema común asociado a este método é que aplicado a ecuacións non lineais, vólvese inestable debido a que os puntos de malla están completamente desacoplados [10]. Por sorte, esta inestabilidade pódese arreglar acoplando dúas mallas a través do promedio simple no tempo

$$X_j^n = \frac{1}{2}(X_j^{n+1} + X_j^{n-1}),$$

que mantén a precisión de segunda orde no método. O mesmo esquema emprégase para a ecuación (3.20). Para calcular U^{n+1} , usamos a regra do trapecio

$$\rho_{j+1}^2 U_{j+1}^{n+1} - \rho_j^2 U_j^{n+1} = \frac{R^{n+1}}{2} \nabla \rho [\rho_{j+1}^2 F_{j+1}^{n+1} + \rho_j^2 F_j^{n+1}].$$

Finalmente, tratamos a ecuación parabólica (3.22). Escribimos a ecuación na forma

$$\frac{\partial v}{\partial T} + A_1 \frac{\partial v}{\partial \rho} + A_2 \frac{\partial^2 v}{\partial \rho^2} = RHS.$$

e empregamos para a súa resolución o esquema

$$\frac{3V_j^{n+1} - 4V_j^n + V_j^{n-1}}{2\nabla t} + (A_1)_j^{n+1} \frac{V_{j-1}^{n+1} - V_{j-1}^{n+1}}{2\nabla \rho} + (A_2)_j^{n+1} \frac{V_{j+1}^{n+1} - 2V_j^{n+1} + V_{j-1}^{n+1}}{(\nabla \rho)^2} = (RHS)_j^{n+1}.$$

Esta ecuación discretizada pódese escribir na forma

$$b_j V_{j-1}^{n+1} + d_j V_j^{n+1} + a_j V_{j+1}^{n+1} = S_j, \quad j = 1, 2, \dots, J,$$

que é un sistema de ecuacións lineais con matriz tridiagonal que debemos resolver.

Imos agora entón a mostrar os códigos e as figuras para resolver o problema en Matlab seguindo [10]. O primeiro algoritmo que imos amosar trátase dunha función necesaria para poder implementar o resto dos códigos. Esta función resolve a ecuación matricial $Ax = b$ mediante eliminación gaussiana, onde A é a matriz tridiagonal, con d a diagonal, l a diagonal inferior e u a superior; así, d terá n elementos, e l e u , $n - 1$ elementos cada unha.

Función tridiagSolve

```
function x=tridiagSolve(l, d, u, b)
n=length(d);
%ceros debaixo da diagonal
for i=2:n
ratio=l(i-1)/d(i-1);
d(i)=d(i)-ratio*u(i-1); b
(i)=b(i)-ratio*b(i-1);
end
x=zeros(n,1);
x(n)=b(n)/d(n);
% substituto inverso para resolver
for i=n-1:-1:1
x(i)=(b(i)-u(i)*x(i+1))/d(i);
end
x = x;
end
```

Algoritmo Viroterapia

```
N = 48+1; % numero de puntos en x
dx = 1/(N-1);
xx = (0:(N-1))*dx;
dt = 0.5*(dx)^2;
Tmax = 15*24/100;
max_iter = ceil(Tmax/dt)+1;
dt = Tmax/(max_iter-1);
t = (0:(max_iter-1))*dt;
R = zeros(1,max_iter);
U = zeros(N,1); X = zeros(N,1); Y = zeros(N,1); V = zeros(N,1);
U1 = zeros(N,1); X1 = zeros(N,1); Y1 = zeros(N,1); V1 = zeros(N,1);
U2 = zeros(N,1); X2 = zeros(N,1); Y2 = zeros(N,1); V2 = zeros(N,1);
lambda = 2.0;
plot_iter = 0;
col = 'bgrcmbybgrcm';
for burst = [25 50 100 150 200];
plot_iter = plot_iter+1;
beta = 0.07*burst; D = 3.6; delta = 100/18; gamma = 2.5; mu = 100/48; theta = 1;
% inicializacion
R(1) = 2; %mm en t=0
% primeira iteracion
iter = 1;
X(:) = 0.84; Y(:) = 0.10; a = 5; V(:) = (a*exp(-xx.^2/4));
U(1) = 0;
```

```

for i = 1:N-1
Fp = (lambda*X(i+1)-mu*(theta-X(i+1)-Y(i+1)))/theta;
Fm=(lambda*X(i)-mu*(theta-X(i)-Y(i)))/theta;
U(i+1) =
(xx(i)^2*U(i)+R(iter))/2*dx*(xx(i+1)^2*Fp+xx(i)^2*Fm)/(xx(i+1)^2);
end
R(iter+1) = R(iter)+dt*(U(N));

for i = 1:N
A = (U(i)-xx(i)*U(N))/R(iter+1);
F = (lambda*X(i)-mu*(theta-X(i)-Y(i)))/theta;
if i==1 | i==N
X1(i) = X(i)+ dt*(lambda*X(i)-beta*V(i)*X(i)-F*X(i));
Y1(i) = Y(i)+ dt*(beta*V(i)*X(i)-delta*Y(i)-F*Y(i));
else
X1(i) = X(i) - dt*A*(X(i)-X(i-1))/dx+dt*(lambda*X(i)-beta*V(i)*X(i)-F*X(i));
Y1(i) = Y(i) - dt*A*(Y(i)-Y(i-1))/dx+dt*(beta*V(i)*X(i)-delta*Y(i)-F*Y(i));
end
end
U1(1) = 0;
for i = 1:N-1
Fp = (lambda*X1(i+1)-mu*(theta-X1(i+1)-Y1(i+1)));
Fm = (lambda*X1(i)-mu*(theta-X1(i)-Y1(i)));
U1(i+1) = (xx(i)^2*U1(i)+R(iter+1))/2*dx*(xx(i+1)^2*Fp+xx(i)^2*Fm)/(xx(i+1)^2);
end
A1 = -(xx.*U1(N)/R(iter+1)+2*D./(R(iter+1)^2)./xx);
A1(1) = 0;
A2 = -D./R(iter+1)^2;
S = 2*V+2*delta*dt*Y1;
L1 = 2*dt/dx/dx*(A2)-dt/dx*A1;
D1 = (2-4*dt/dx^2*A2+2*gamma*dt)*ones(N,1);
UU1 = 2*dt/dx^2*A2+dt/dx*A1;
L1(N) = 4*dt/dx/dx*(A2)-dt/dx*A1(N);
UU1(1) = 4*dt/dx^2*A2+dt/dx*A1(1);
V1 = tridiagSolve(L1(2:N), D1(1:N), UU1(1:N-1), S);

for iter = 2:max_iter-1
if mod(iter,20)==0
figure(1); plot(xx,X1,xx,Y1,xx,U1,xx,V1)
legend('X','Y','U','V')
title(['T = ' num2str((iter-1)*dt) ' R = ' num2str(R(iter))]); drawnow
end
R(iter+1) = R(iter)+0.5*dt*(3*U1(N)-U(N));
for i = 1:N
A = (U1(i)-xx(i)*U1(N))/R(iter+1);
F = (lambda*X1(i)-mu*(theta-X1(i)-Y1(i)));
if (i==1) | (i==N)
X2(i) = X(i)+ 2*dt*(lambda*X1(i)-beta*V1(i)*X1(i)-F*X1(i));
Y2(i) = Y(i)+ 2*dt*(beta*V1(i)*X1(i)-delta*Y1(i)-F*Y1(i));
V2(i) = (4*V1(i)-V(i)+ 2*dt*delta*Y2(i))/(3+2*gamma*dt);

```

```

else
X2(i) = X(i) - 2*dt*A*(X1(i+1)-X1(i-1))/2/dx+2*dt*(lambda*X1(i)-beta*V1(i)*X1(i)-F*
    X1(i));
Y2(i) = Y(i) - 2*dt*A*(Y1(i+1)-Y1(i-1))/2/dx+2*dt*(beta*V1(i)*X1(i)-delta*Y1(i)-F*
    *Y1(i));
end
end
U2(1) = 0;
for i = 1:N-1
Fp = (lambda*X2(i+1)-mu*(theta-X2(i+1)-Y2(i+1)))/theta;
Fm = (lambda*X2(i)-mu*(theta-X2(i)-Y2(i)))/theta;
U2(i+1) =
(xx(i)^2*U2(i)+R(iter+1)/2*dx*(xx(i+1)^2*Fp+xx(i)^2*Fm))/(xx(i+1)^2);
end
A1 = -(xx.*U2(N)/R(iter+1)+2*D./(R(iter+1)^2)./xx); A1(1) = 0; A2 =
-D./R(iter+1)^2;
S = 4*V1-V+2*delta*dt*Y2; L1 = 2*dt/dx/dx*A2-dt/dx*A1;
D1 = (3-4*dt/dx^2*A2+2*gamma*dt)*ones(N,1);
UU1 = 2*dt/dx^2*A2+dt/dx*A1; L1(N) = 4*dt/dx/dx*(A2)-dt/dx*A1(N);
UU1(1) = 4*dt/dx^2*A2+dt/dx*A1(1);
V2 = tridiagSolve(L1(2:N), D1(1:N), UU1(1:N-1), S);
X = X1;Y = Y1;U = U1;V = V1; X1 = X2;Y1 = Y2;U1 = U2;V1 = V2;
if mod(iter,50) == 0
X1 = 0.5*(X+X2); Y1 = 0.5*(Y+Y2); U1 = 0.5*(U+U2); V1 = 0.5*(V+V2);
end
end
figure(2);hold on; plot(t*100/24,R,col(plot_iter));title('R')
save(['burst_' num2str(burst) '.mat'])
end

```

Na primeira figura mostrase X a densidade de células cancerixenas, Y a densidade de células cancerixenas infectadas polo virus, U a velocidade radial, e V a densidade de virus libres. Executando o código en Matlab, podemos ver que conforme vai aumentando o tempo T , o radio do tumor R vai diminuindo considerablemente, asi como o número de virus e de células cancerixenas infectadas polo virus ou non. Na segunda podemos ver a diminución do radio do tumor en 15 días.

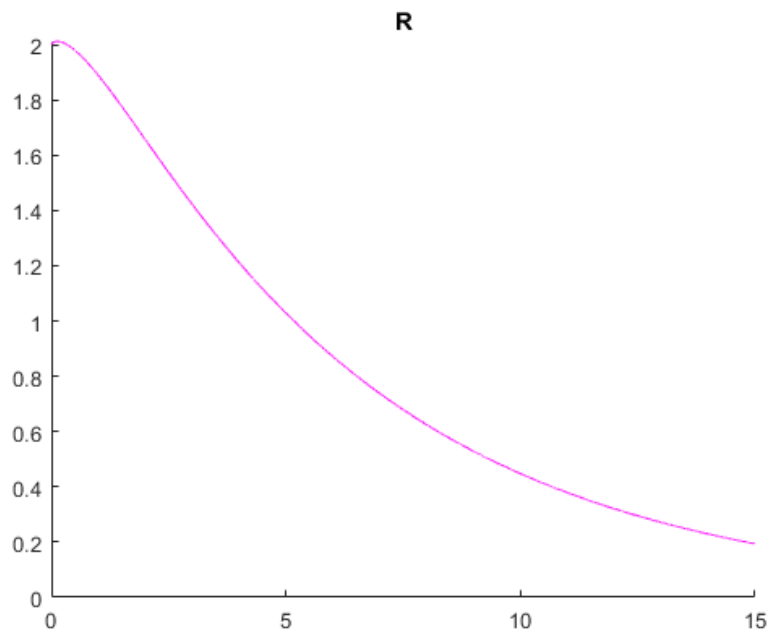
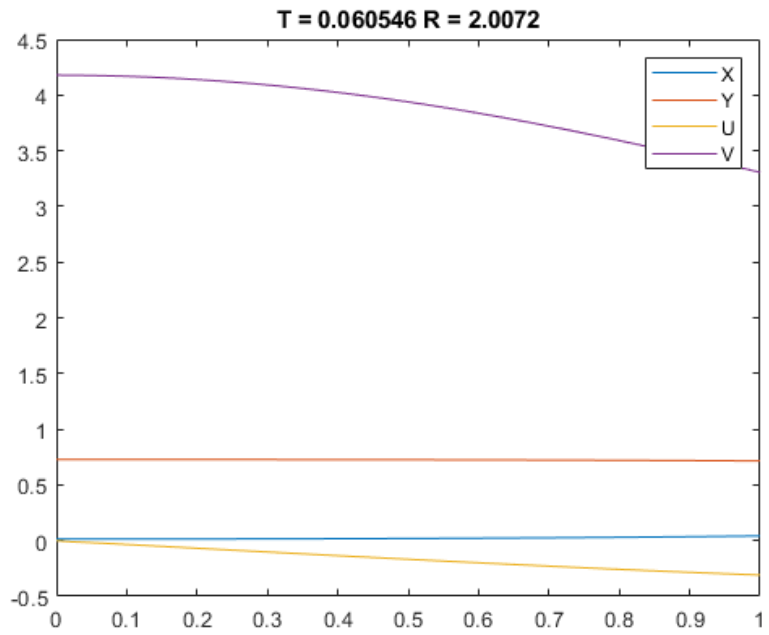


Figura 3.1: Diminución do radio do cancro en 15 días.

Conclusións

No primeiro capítulo vimos un modelo do cancro baseado no modelo depredador-presa. Para iso, consideramos as células normais e canceríxenas como dúas poboacións en competencia deste tipo. Como conclusión observamos que, sen tratamento, as células canceríxenas acabarán por encher todo o tecido.

No seguinte capítulo estudamos a interacción entre as células do cancro e o sistema inmunolóxico, o encargado da defensa natural do corpo contra os axentes infecciosos. Obtendo as condicións que debe exercer o sistema inmunolóxico sobre o cancro para que así este poida ser erradicado baixo tratamento co fármaco anticanceríxeno inhibidor de TGF- β . De non cumprirse esas condicións, o cancro pode non desaparecer baixo tratamento cun fármaco deste tipo.

Por último, modelamos dous tipos de terapias do cancro, a viroterapia e o tratamento co fármaco *GM-CSF*. E fixemos simulacións numéricas do caso da viroterapia para poder ver como afectaría este tratamento.

Apéndice

Ecuacións diferenciais

Lembraremos aquí a teoría das ecuacións diferenciais necesaria para o tratamento dos modelos presentados ao longo do traballo. Para iso, seguiremos a estrutura do libro *Introduction to mathematical biology* [4] para as tres primeiras seccións; e a obra *Introducción a las Ecuaciones en Derivadas Parciales (EDP's)* [18] para proporcionar información sobre as ecuacións en derivadas parciais na última sección.

Ecuación diferencial de primeira orde

As ecuacións diferenciais de primeira orde (EDO's) teñen a forma

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t) \quad (1)$$

onde $f(x, t)$ é unha función dada. De feito, existen numerosas solucións deste tipo, pero a solución será única si preescribimos unha condición inicial

$$x(t_0) = x_0 \quad (2)$$

para os valores x_0 e y_0 . O conxunto das ecuacións (1)-(2) denomínase problema de valor inicial.

Existen diferentes tipos de ecuacións diferenciais que se poden resolver explícitamente

- **Ecuacións lineais**

$$\frac{dx}{dt} + p(t)x = g(t)$$

onde $p(t)$ e $g(t)$ son funcións de t .

- **Separación de variabeis**

$$\frac{dx}{dt} = g(x)h(t).$$

▪ **Ecuacións homoxéneas**

$$\frac{dx}{dt} = g\left(\frac{x}{t}\right).$$

▪ **Ecuacións de Bernoulli**

$$\frac{dx}{dt} + P(t)x = Q(t)t^\alpha,$$

onde $P(t)$ e $Q(t)$ son funcións continuas nun intervalo aberto $(a, b) \subseteq \mathbb{R}$ con $\alpha \in \mathbb{R}$.

Existencia de solucións

O seguinte teorema afirma que o problema de valor inicial (1)-(2) ten unha solución única

Teorema 1. *Sexa $f(x, t)$ unha función continuamente diferenciable nun dominio que contén ao punto (x_0, t_0) . Entón, o problema de valor inicial (1)-(2) ten unha solución única $x = x(t)$ para t nalgún intervalo que contén ao punto $t = t_0$.*

Estaremos particularmente interesados na ecuación diferencial (1), onde f é independente de t , é dicir

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \tag{3}$$

e $f(x)$ é continuamente diferenciable para todo x . Neste caso, o teorema anterior pode ser extendido da seguinte maneira

Teorema 2. *A solución do problema de valor inicial (3)-(2) existe para todo t positivo sempre que $x(t)$ permanezca acotado.*

A solución de (3)-(2) tamén pode continuar ata $t < 0$, pero novamente tan só mentras $x(t)$ permanezca acotado. A miúdo, á solución de (3), $x(t)$ para $0 \leq t < \infty$, chámase traxectoria.

Equilibrio e estabilidade

Si x_0 é un punto tal que $f(x_0) = 0$, entón a única de solución de (3)-(2) é claramente $x(t) = x_0$. A este punto x_0 chámase punto de equilibrio, estado estable ou punto estacionario. Pola fórmula de Taylor,

$$f(x) = f(x_0) + f'(x_0)(x - x_0) + (x - x_0)\epsilon(x - x_0),$$

onde $\epsilon(x - x_0) \rightarrow 0$ si $x \rightarrow x_0$.

Supoñamos que x_0 é un punto de equilibrio tal que $f'(x_0) < 0$. Establecendo $y = x - x_0$ e empregando a ecuación (3), temos entón

$$\frac{dy}{dt} = f'(x_0)y + y\epsilon(y),$$

onde $\epsilon(y) \rightarrow 0$ si $y \rightarrow 0$.

Si $|y|$ é o suficientemente pequeno como para que $|\epsilon(y)| < \frac{1}{2}|f'(x_0)|$, entón, para $y > 0$,

$$\frac{dy}{dt} < f'(x_0)y + \frac{1}{2}|f'(x_0)|y = f'(x_0)y - \frac{1}{2}f'(x_0)y = \frac{1}{2}f'(x_0)y.$$

de modo que

$$\frac{dy}{dt} < 0 \quad \text{se } y > 0$$

e $y = y(t)$ aumenta cara $y = 0$. De maneira similar

$$\frac{dy}{dt} > 0 \quad \text{se } y < 0,$$

de modo que $y = y(t)$ aumenta cara $y = 0$.

Polo tanto, cando $f(x_0) < 0$, a solución $x(t)$, comezando cerca de x_0 , móvese cara x_0 cando t aumenta, de feito, $x(t) \rightarrow x_0$ cando $t \rightarrow \infty$. Polo tanto, chamaremos a x_0 un punto de equilibrio estable (ou máis precisamente, equilibrio asintoticamente estable). Do mesmo modo, se

$$f(x_0) > 0$$

entón as solucións que se inician preto de x_0 alónxanse de x_0 , sempre que estén dentro dunha pequena distancia de x_0 . Chamamos entón a tal punto x_0 un punto de equilibrio inestable.

Un punto estable x_0 denomínase globalmente (asintoticamente) estable se $x(t) \rightarrow x_0$ para calquera traxectoria $x(t)$ cuxo valor inicial $x(0)$ non é un punto estable.

Sistemas de dúas ecuacións diferenciais lineais

Ecuacións diferenciais lineais de segunda orde

Considerando unha ecuación diferencial de segunda orde

$$a \frac{d^2x}{dt^2} + b \frac{dx}{dt} + cx = 0 \tag{4}$$

onde a, b, c son constantes reais e $a \neq 0$. A solución xeral ven dada por

$$x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} \quad c_1, c_2 \text{ constantes,} \tag{5}$$

onde λ_1, λ_2 son as solucións da ecuación cuadrática

$$a\lambda^2 + b\lambda + c = 0,$$

a saber,

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2a}(-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}) \tag{6}$$

sempre que $\lambda_1 \neq \lambda_2$. Si $\lambda_1 = \lambda_2 = \frac{-b}{2a}$, entón, como se ve fácilmente, $te^{\lambda_1 t}$ é outra solución de (4), e a solución xeral de (3) é

$$x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 t e^{\lambda_1 t}. \quad (7)$$

Podemos empregar a solución xeral para resolver a ecuación (3) suxeita a condicións iniciais

$$x(0) = \alpha, x'(0) = \beta. \quad (8)$$

De feito, se $\lambda_1 \neq \lambda_2$ entón c_1 e c_2 determínanse unívocamente resolvendo as ecuacións

$$c_1 + c_2 = \alpha, \quad \lambda_1 c_1 + \lambda_2 c_2 = \beta,$$

e a solución ven dada por

$$c_1 = \frac{\alpha \lambda_2 - \beta}{\lambda_2 - \lambda_1}, \quad c_2 = \frac{\beta - \alpha \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1}.$$

Si $\lambda_1 = \lambda_2$, entón

$$c_1 = \alpha \quad \text{e} \quad c_2 = \beta - \lambda_1 \alpha.$$

Si $b^2 - 4ac$ é negativo, entón λ_1 e λ_2 son números complexos,

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2a}(-b \pm i\sqrt{4ac - b^2}) = \mu \pm i\nu \quad (9)$$

e

$$e^{\lambda_{1,2} t} = e^{\mu t}(\cos \nu t \pm \text{sen } \nu t).$$

Entón, a solución xeral de valor real pódese escribir da forma

$$x(t) = c_1 e^{\mu t} \cos \nu t + c_2 e^{\mu t} \text{sen } \nu t. \quad (10)$$

Si poñemos

$$y = \frac{dx}{dt},$$

entón a ecuación (3) pódese escribir como un sistema de ecuacións diferenciais lineais,

$$\frac{dx}{dt} = y, \quad \frac{dy}{dt} = -\frac{c}{a}x - \frac{b}{a}y. \quad (11)$$

De (6) deducimos que si $\lambda_1 \neq \lambda_2$ entón a solución xeral deste sistema é

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} \\ \lambda_1 e^{\lambda_1 t} \end{pmatrix} + c_2 \begin{pmatrix} e^{\lambda_2 t} \\ \lambda_2 e^{\lambda_2 t} \end{pmatrix}.$$

Se λ_1, λ_2 son números complexos, entón, por (10), a solución xeral de valor real é

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} e^{\mu t} \cos \nu t \\ e^{\mu t}(\mu \cos \nu t - \nu \text{sen } \nu t) \end{pmatrix} + c_2 \begin{pmatrix} e^{\mu t} \text{sen } \nu t \\ e^{\mu t}(\mu \text{sen } \nu t - \nu \cos \nu t) \end{pmatrix}.$$

Sistemas lineais

Necesitaremos algúns conceptos básicos da álgebra lineal. Primeiro recordaremos que, para calquera matriz cadrada de orde dous

$$A = \begin{pmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} \end{pmatrix}$$

defínese o determinante de A por

$$\det A = \begin{vmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} \end{vmatrix} = \alpha_{11}\alpha_{22} - \alpha_{12}\alpha_{21}.$$

Consideramos un sistema lineal

$$\alpha_{11}x_1 + \alpha_{12}x_2 = b_1, \alpha_{21}x_1 + \alpha_{22}x_2 = b_2, \quad (12)$$

onde $A = (\alpha_{ij})$ é unha matriz dada. Desexamos ter unha solución única (x_1, x_2) para calquera vector (b_1, b_2) . Os seguintes teoremas daránnos unha resposta.

Teorema 3. *Si $\det A \neq 0$ entón para calquera vector (b_1, b_2) existe unha solución única do sistema (12), e está dada por*

$$x_1 = \frac{\begin{vmatrix} b_1 & \alpha_{12} \\ b_2 & \alpha_{22} \end{vmatrix}}{\det A}, \quad x_2 = \frac{\begin{vmatrix} \alpha_{11} & b_1 \\ \alpha_{21} & b_2 \end{vmatrix}}{\det A},$$

en particular, si $b_1 = b_2 = 0$ entón a única solución é $x_1 = x_2 = 0$.

Teorema 4. *Si $\det A = 0$ entón o sistema homoxéneo*

$$\begin{aligned} \alpha_{11}x_1 + \alpha_{12}x_2 &= 0 \\ \alpha_{21}x_1 + \alpha_{22}x_2 &= 0 \end{aligned}$$

ten solucións distintas de cero, polo tanto, si a única solución do sistema homoxéneo é $x_1 = x_2 = 0$ entón $\det A = 0$.

Nesta sección consideramos un sistema xeral de ecuación diferencial con coeficientes constantes

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2, \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2. \end{aligned} \quad (13)$$

Motivado polo caso especial do sistema (11) intentaremos encontrar unha solución da forma

$$x_1 = \nu_1 e^{\lambda t} \quad x_2 = \nu_2 e^{\lambda t},$$

onde os coeficientes ν_1, ν_2 deben determinarse a partir das ecuacións

$$\begin{aligned} a_{11}\nu_1 + a_{12}\nu_2 &= \nu_1\lambda, \\ a_{21}\nu_1 + a_{22}\nu_2 &= \nu_2\lambda. \end{aligned}$$

Podemos reescribir este sistema en forma de matriz

$$\begin{pmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \nu_1 \\ \nu_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (14)$$

ou $(A - \lambda I)\nu = 0$, onde

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}, \quad I = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \nu = \begin{pmatrix} \nu_1 \\ \nu_2 \end{pmatrix}.$$

Polos teoremas (3) e (4), existe unha solución ν distinta de cero si e só si λ satisfai a ecuación característica

$$\det(A - \lambda I) = 0. \quad (15)$$

Unha solución λ de (15) chámase valor propio de A e un vector correspondente v é chamado vector propio. A ecuación (15) pódese escribir explicitamente como

$$\lambda^2 - \lambda(a_{11} + a_{22}) + (a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}) = 0. \quad (16)$$

Se os dous valores propios λ_1, λ_2 son diferentes, entón, dado $x = (x_1, x_2)$, a solución xeral do sistema (12) é

$$x(t) = c_1 w_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 w_2 e^{\lambda_2 t}, \quad (17)$$

onde w_1, w_2 son os vectores propios correspondentes a λ_1, λ_2 , respectivamente. Máis precisamente

Teorema 5. *Si $\lambda_1 \neq \lambda_2$ entón, para calquera valor inicial*

$$x(0) = b, \quad \text{onde } b = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \end{pmatrix}, \quad (18)$$

hai unha solución única de (13), (18) da forma (17).

Consideramos a continuación o caso onde λ_1 é un número complexo, $\lambda_1 = \mu + i\nu$. Entón as compoñentes do vector propio w_1 tamén son números complexos. Pero estamos interesados tan só nas solucións de valor real. Polo tanto, para construír solucións de valor real, escribimos

$$w_1 e^{\lambda_1 t} = \begin{pmatrix} v_{11} + i v_{12} \\ v_{21} + i v_{22} \end{pmatrix} e^{\mu t} (\cos \nu t + i \operatorname{sen} \nu t), \quad (19)$$

onde v_{ij} son números reais. Observamos que o número complexo conxugado $w_1 e^{\lambda_1 t}$ tamén é unha solución de (13) e, polo tanto, tamén o son as partes real e imaxinaria de (19). Síguese que

$$w_1 = e^{\mu t} \begin{pmatrix} v_{11} \cos vt - v_{12} \sin vt \\ v_{21} \cos vt - v_{22} \sin vt \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad w_2 = e^{\mu t} \begin{pmatrix} v_{11} \sin vt - v_{12} \cos vt \\ v_{21} \sin vt - v_{22} \cos vt \end{pmatrix} \quad (20)$$

son dúas solucións.

Teorema 6. *As dúas solucións w_1 e w_2 son linealmente independentes.*

Deste teorema síguese que calquera solución de (13) é unha combinación lineal das dúas solucións en (20).

Ó escribir as raíces λ_1, λ_2 de (16) na forma (6) ou (9), vemos que $\text{Re } \lambda_1 < 0$ e $\text{Re } \lambda_2 < 0$ si e só si

$$\begin{aligned} \text{tr } A &\equiv a_{11} + a_{22} < 0, \\ \det A &\equiv a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0. \end{aligned}$$

Si $\lambda_1 = \lambda_2$, ademais da solución $w_1 e^{\lambda_1 t}$ do sistema (13) onde w_1 é un autovector de (14), hai outra solución da forma $w_1 t e^{\lambda_1 t} + \hat{w}_2 e^{\lambda_1 t}$ onde \hat{w}_2 é un vector propio. Establecendo $w_2 = w_1 + \hat{w}_2$, a solución xeral do sistema (13) é

$$x(t) = c_1 w_1 t e^{\lambda_1 t} + c_2 w_2 e^{\lambda_1 t}.$$

Puntos de equilibrio

Denotamos un punto variable no plano por $x = (x_1, x_2)$. O punto $x = 0$ chámase punto de equilibrio do sistema (13), xa que a solución $x(t)$ con $x(0) = 0$ é $x(t) \equiv 0$. Definimos o espazo de fases para o sistema (13) como (x_1, x_2) -espazo, e queremos debuxar o retrato das traxectorias $(x(t), t > 0)$ neste espazo cerca de $x = 0$, polo menos, cualitativamente. Este retrato dependerá dos valores propios λ_1, λ_2 .

As figuras (2)(B) e (2)(E) demostran que cando ambos valores propios teñen partes reais negativas, todas as traxectorias converxen a $x = 0$; decimos que $x = 0$ é un equilibrio estable (ou, máis precisamente, un equilibrio asintoticamente estable). Por outro lado, cando polo menos un dos autovalores teñen parte real positiva, sempre hai traxectorias que se alonxan de $x = 0$, incluso si comezan inicialmente próximas a $x = 0$, decimos entón que $x = 0$ é un equilibrio inestable. As figuras (2)(A) e (2)(D) son inestables, polo que todas as traxectorias que parten de $x(0) = 0$ van ata o infinito, mentres que no caso do punto de silla da figura (2)(C), todas as traxectorias menos dúas van cara o infinito. No caso, bastante excepcional, no que os dous valores propios son números imaxinarios puros, as traxectorias son todas periódicas, e $x = 0$ chámase punto central, (2)(F).

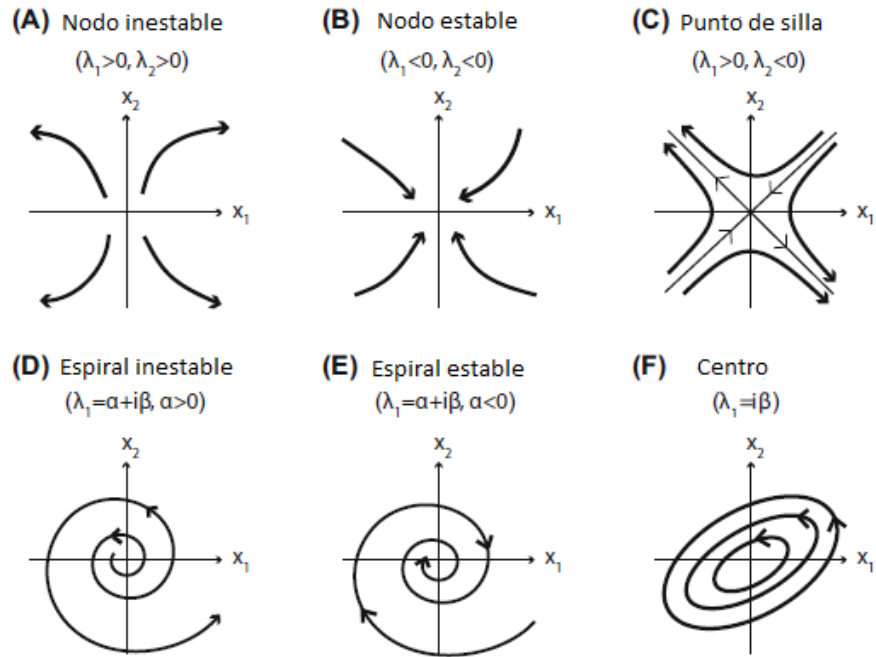


Figura 2: Retrato de fases do sistema (12).

Para resolver unha ecuación lineal non homoxénea

$$s \frac{d^2 x}{dt^2} + b \frac{dx}{dt} + cx = f(t)$$

con unha función dada $f(t)$, primeiro precisamos encontrar unha solución especial \tilde{x} e, logo, a solución xeral é a suma de \tilde{x} e a solución xeral da ecuación homoxénea. O mesmo procedemento se aplica ós sistemas lineais non homoxéneos.

Sistemas de dúas ecuacións diferenciais

Imos estudar sistemas xerais de dúas ecuacións diferenciais de primeira orde,

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2), \quad \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2) \quad (21)$$

onde $f_1(x_1, x_2), f_2(x_1, x_2)$ son funcións dadas, non necesariamente lineais. Un punto (a, b) tal que

$$f_1(a, b) = 0, \quad f_2(a, b) = 0.$$

chámase punto de equilibrio, punto estacionario ou punto estable do sistema (21). A liña nula x_1 é a curva que consta dos puntos que satisfan a ecuación

$$f_1(x_1, x_2) = 0.$$

De maneira similar, a línea nula x_2 é a curva que consta dos puntos que satisfan a ecuación

$$f_2(x_1, x_2) = 0.$$

Os puntos de equilibrio do sistema (21) son os puntos onde as dúas líneas nulas se intersecan. Para ter unha idea de cómo se comportan as traxectorias cerca dun punto estacionario (a, b) , precisamos linealizar o sistema.

Establecemos

$$X_1 = x_1 - a, \quad X_2 = x_2 - b.$$

Entón, pola fórmula de Taylor, para $i = 1, 2$

$$f_i(x_1, x_2) = f_i(a + X_1, b + X_2) = f_i(a, b) + \frac{\partial f_i}{\partial x_1} X_1 + \frac{\partial f_i}{\partial x_2} X_2 + \text{termos de orde superior},$$

onde abreviamos

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_1} = \frac{\partial f_i}{\partial x_1}(a, b), \quad \frac{\partial f_i}{\partial x_2} = \frac{\partial f_i}{\partial x_2}(a, b).$$

Si definimos

$$a_{ij} = \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(a, b)$$

entón o sistema (21) ten a forma

$$\frac{dX_i}{dt} = a_{i1}X_1 + a_{i2}X_2 + \text{termos de orde superior} \quad (i = 1, 2)$$

onde X_1, X_2 están próximos a 0. Polo tanto, as traxectorias de (a, b) espérase que se comporten dunha maneira similar á das traxectorias de

$$\frac{dX_i}{dt} = a_{i1}X_1 + a_{i2}X_2, \quad i = 1, 2. \quad (22)$$

En consecuencia disto, o punto de equilibrio (a, b) de (21) dise que é **asintóticamente estable** (ou, brevemente, **estable**) se o punto de equilibrio $x = 0$ de (22) é asintóticamente estable, é dicir, se as partes reais dos valores propios da matriz $A = a_{ij}$ son negativas. Un punto de equilibrio que non é estable dise que é **inestable**.

Concluimos que o punto de equilibrio (a, b) do sistema (21) é estable si e só si as seguintes desigualdades se manteñen en (a, b) :

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2} < 0, \quad \frac{\partial f_1}{\partial x_1} \frac{\partial f_2}{\partial x_2} - \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \frac{\partial f_2}{\partial x_1} > 0,$$

é dicir, a traza de $(\frac{\partial f_i}{\partial x_j}) < 0$ e o determinante de $(\frac{\partial f_i}{\partial x_j}) > 0$. A matriz $(\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(a, b))$ chámase **matriz Xacobiana** no punto de equilibrio (a, b) .

Ecuaciones en derivadas parciais

Chamamos ecuación diferencial en derivadas parciais (EDP) á ecuación da forma

$$F(x_1, x_2, \dots, x_n, u, \frac{\partial u}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial u}{\partial x_n}, \dots, \frac{\partial^m u}{\partial^{k_1} x_1 \partial^{k_2} x_2 \dots \partial^{k_n} x_n}) = 0 \quad (23)$$

que permite conectar as variabeis independentes $x_i, \forall i = 1, 2, \dots, n$, a función que se busca e as súas derivadas parciais. Cúmplese que: $k_i, \forall i = 1, 2, \dots, n$ son enteiros non negativos tales que: $k_1 + k_2 + \dots + k_n = m$. A función F é a función prefixada dos seus argumentos.

Chámase orde dunha EDP á orde superior das derivadas parciais que figuran na ecuación. Empréganse as notacións

$$u_x \equiv \frac{\partial u}{\partial x}, \quad u_y \equiv \frac{\partial u}{\partial y}, \quad u_{xx} \equiv \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad \dots$$

Dada a EDP definida en (23) de orden m , chámase solución de dita EDP en certa rexión D de variación das $x_i, \forall i = 1, 2, \dots, n$ a unha función calquera $u = u(x_1, x_2, \dots, x_n) \in C^m(D)$ (conxunto das funcións continuas na rexión D xunto con todas as derivadas de ata orde m incluídas), tal que ó substituír u , e as súas derivadas en (23), a última se converte na identidade respecto a $x_i, \forall i = 1, 2, \dots, n$ na rexión D .

Dada unha EDP de orde n , unha solución que conteña n funcións arbitrarias chámase solución xeral, e calquera solución obtida desta solución xeral por seleccións particulares das funcións arbitrarias chámase solución particular. En moitas ocasións precisamos determinar solucións de EDP's que satisfagan condicións dadas.

Notación

Nas ecuacións diferenciais en derivadas parciais é moi común denotar as derivadas parciais empregando subíndices:

$$u'_x = \frac{\partial u}{\partial x}, \quad u''_{xy} = \frac{\partial^2 u}{\partial y \partial x} = \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)$$

Especialmente na física matemática, soese preferir o operador nabla (que en coordenadas cartesianas se escribe como $\nabla = (\partial_x, \partial_y, \partial_z)$ para as derivadas parciais e un punto (\dot{u}) para as derivadas que involucran o tempo.

Ecuacións en derivadas parciais lineais

A ecuación en derivadas parciais chámase lineal, si esta é lineal respecto á función buscada e todas as súas derivadas que forman parte da ecuación. En caso contrario, chámase non lineal.

A EDP lineal de segunda orde para a función de dúas variabeis independentes x e y no caso xeral ten a forma

$$A(x, y) \frac{\partial^2 u(x, y)}{\partial x^2} + 2B(x, y) \frac{\partial^2 u(x, y)}{\partial x \partial y} + C(x, y) \frac{\partial^2 u(x, y)}{\partial y^2} + a(x, y) \frac{\partial u(x, y)}{\partial x} + b(x, y) \frac{\partial u(x, y)}{\partial y} + c(x, y) u(x, y) = f(x, y), \quad (24)$$

sendo $A(x, y), B(x, y), C(x, y), a(x, y), b(x, y), c(x, y)$ funcións das variabeis x e y nunha rexión $D \subset \mathbb{R}^2$, e a función incógnita $u = u(x, y)$.

Se $f(x, y) = 0$ en $D \subset \mathbb{R}^2$, a ecuación (24) chámase homoxénea.

Dada a EDP de segunda orde (24) nunha certa rexión contida D en \mathbb{R}^2 (plano OXY), dise que é unha función

- **Hiperbólica** en , si $\delta = B^2 - AC > 0$ en D ,
- **Parabólica** en , si $\delta = B^2 - AC = 0$ en D ,
- **Elíptica** en , si $\delta = B^2 - AC < 0$ en D .

Bibliografía

- [1] Armitage, Peter and Doll, Richard *The Age Distribution of cancer and a multi-stage theor of carcinogenesis*, 1954.
- [2] Bernoulli, Daniel *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir*. Histoire de l'Acad., Roy. Sci.(Paris) avec Mem, Des Math. And Phis., Mem, 1-45, 1760.
- [3] Butcher, John Charles and Goodwin, Nicolette *Numerical methods for ordinary differential equations* Wilwy Online Library, 2, 2008.
- [4] Chou, Ching-Shan and Friedman, Avner, *Introduction to Mathematical Biology*. Springer, 2008.
- [5] Díaz, José and Álvarez, Elena, *Breve historia de las biomatemáticas en los siglos XX y XXI*. Inventio, la génesis de la cultura universitaria en Morelos 4(7): 61–68. 2008.
- [6] Di Prima, Boyce and Boyce, W *Ecuaciones diferenciales y problemas con valores en la frontera* Limusa, Grupo Noriega Editores, 2000.
- [7] Dublin, Loots I and Lotka, Alfred J *On the true rate of natural increase: As exemplified by the population of the United States, 1920* Journal of the American statistical association, Taylor & Francis Group, 20(151): 305-339, 1925.
- [8] Euler, Leonhard *Découverte d'un nouveau principe de mécanique*. Mémoires de l'académie des sciences de Berlin, 185-217, 1752.
- [9] Fibonacci, Leonardo, *Liber abacci*. 1202.
- [10] Friedman, Avner and Kao, Chiu-Yen *Mathematical modeling of biological processes*, Springer, 2014.
- [11] Gómez Gómez, Marta *Modelos matemáticos en oncología. Simulación numérica (traballo fin de grao)*. Universidad Zaragoza, 2014

- [12] Lindstrom, Mary J and Bates, Douglas M *Nonlinear mixed effects models for repeated measures data*, Biometrics, JSTOR, 673-687, 1990.
- [13] Malthus, Thomas R *An essay on the theory of population*, Oxford: Oxford University Press, 1798.
- [14] Morton, K.W., Mayers, D. F. *Numerical solution of Partial Differential Equations* Cambridge University Press, 2, 2005.
- [15] Ozores, Antón Lombardero, *Un vistazo a la Biomatemática*. Números: Revista de didáctica de las matemáticas, Sociedad Canaria Isaac Newton de Profesores de Matemáticas, 86: 29–38. 2014.
- [16] Rashevsky, Nicolas and others *Mathematical biophysics*, University of Chicago Press, 1938.
- [17] Ribba, Benjamin and Kaloshi, Gentian and Peyre, Mathieu and Ricard, Damien and Calvez, Vincent and Tod, Michel and Čajavec-Bernard, Branka and Idbaih, Ahmed and Psimaras, Dimitri and Dainese, Linda and others *A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy*, Clinical Cancer Research, AACR, 18(18): 5071-5080, 2012.
- [18] Romero, Sixto e J.Moreno, Francisco e M.Rodríguez, Isabel *Introducción a las Ecuaciones en Derivadas Parciales (EDP's)* Universidad de Huelva, 2001.
- [19] Turing, Alan M *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 237(641): 37-72, 1952.
- [20] Verhulst, Pierre-François *Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement* Corresp. Math. Phys., 10: 113-126, 1838.
- [21] Volterra, Vito *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi* Società anonima tipografica "Leonardo da Vinci", 1926.
- [22] <https://www.cancer.gov/>
- [23] <http://www.ecologia.unam.mx/web/index.php/investigacion/ecologia-evolutiva>
- [24] https://www.icmat.es/newsletter/2015/eighth_es.pdf
- [25] <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

- [26] https://es.wikipedia.org/wiki/Biologia_matematica
- [27] https://es.wikipedia.org/wiki/Biologia_de_sistemas
- [28] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Biomathematique>
- [29] https://en.wikipedia.org/wiki/Mathematical_and_theoretical_biology
- [30] https://es.wikipedia.org/wiki/Neurociencia_computacional
- [31] [https://es.wikipedia.org/wiki/Simetria_radial_\(Biologia\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Simetria_radial_(Biologia))