



FACULTAD DE MATEMÁTICAS

*DEPARTAMENTO DE ECUACIONES DIFERENCIALES Y
ANÁLISIS NUMÉRICO*

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**ESTUDIO DE ALGUNOS MODELOS
EN ECUACIONES DIFERENCIALES
RELACIONADOS CON LAS
TERAPIAS Y LAS CÉLULAS MADRES**

Escrito por Manuel Miranda Calixto

*Dirigido por:
Antonio Suárez Fernández*

Índice general

| Capítulos | Página |
|---|-----------|
| Introducción | 7 |
| 1. Modelo de estudio de respuesta inmune | 11 |
| 1.1. Presentación del modelo | 12 |
| 1.2. Análisis teórico del modelo | 14 |
| 1.2.1. Existencia y unicidad | 14 |
| 1.2.2. Puntos críticos | 20 |
| 1.2.3. Estabilidad de los puntos críticos | 22 |
| 1.3. Conclusiones | 24 |
| 1.4. Simulaciones en MatLab | 25 |
| 1.4.1. Puntos críticos | 25 |
| 1.4.2. Aparición del tumor | 26 |
| 1.4.3. Terapia | 28 |
| 1.5. Modelo de respuesta inmune reducido | 29 |
| 2. Modelo de estudio de Células Madres Diferenciadas | 35 |
| 2.1. El Modelo matemático | 35 |
| 2.2. Análisis teórico del modelo | 38 |
| 2.2.1. Existencia y unicidad | 38 |
| 2.2.2. Puntos críticos | 41 |
| 2.2.3. Estabilidad de los puntos críticos | 42 |
| 2.3. Conclusiones | 46 |
| 2.4. Simulaciones en MatLab | 46 |
| 2.4.1. Puntos críticos | 47 |
| 2.4.2. Aparición de células tumorales | 49 |
| 2.4.3. Terapia | 51 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Anexo I. Resultados auxiliares | 53 |
| Anexo II. Scripts de MatLab | 57 |
| Bibliografía. | 67 |

Abstract

The aim of this project is to analyze two models of ordinary differential equations with applications in medicine, particularly in the stem cells behaviour. The first model, introduced by *Vladimir A. Kuznetsov & Mark A. Taylor*, shows the competition between the immune system and cancer stem cells. The second model, introduced by *D. Dingli & F. Michor*, aims to research the behaviour of four types of stem cells: normal stem cells and tumor stem cells in reaction to the same type of cells but differentiated. In the course of this project, we will make a theoretical analysis in both models about the existence and uniqueness of solution, as well as a research of the steady states and their stability. Once we complete the theoretical analysis we will make numerical simulations to corroborate the obtained results and make conclusions for medicine applications.

Introducción

El siguiente trabajo pretende recoger algunos resultados sobre modelos matemáticos que describen el comportamiento de las células cancerígenas presentadas en un tumor que se desarrolla en un cáncer, para derivar en el estudio del problema de un tipo concreto de células madre. Este trabajo está dirigido en un ámbito más matemático que médico, por lo que cualquier concepto biológico se pretenderá definir con detalle para comprensión del lector.

La médula ósea es en el cuerpo humano una gran fuente de células que son claves para que el ser humano mantenga el estado de homeostasis en la circulación de las células en sangre. La homeostasis se define como la capacidad que tiene un organismo, en este caso el cuerpo humano, en mantener una condición de estabilidad frente a todos los cambios en el entorno que este puede sufrir y alterar su estado. Por otro lado, definiremos la hematopoyesis como un proceso por el cual a través de las conocidas células madres se desarrollan los elementos formes de la sangre, es decir, los leucocitos, eritrocitos y las plaquetas. Se estima que la renovación de células en el organismo es de un orden de 10^{12} al día. Tanta cantidad de producción de células eleva el riesgo del desarrollo de mutaciones, y una acumulación considerable de estas mutaciones aumentan la probabilidad de desprenderse en alguna mutación maligna.

Por lo general, las células humanas crecen y se dividen formando células nuevas a medida que el cuerpo las necesita. En el momento que las células normales envejecen o sufren daños, éstas mueren, dando paso a las nuevas células, que reemplazan a las viejas.

Es en este momento cuando se produce el cáncer. Definimos el cáncer

como un crecimiento descontrolado de una parte de células en el cuerpo. Este crecimiento se debe por una parte a la supervivencia de las células viejas cuando deberían morir, y por otra parte a la formación de manera simultánea de nuevas células que no hacen falta en el cuerpo al estar en presencia de las viejas.

El cáncer puede formarse en cualquier tejido del cuerpo. Su desarrollo es debido a un proceso en el cual las células que son normales pasan a transformarse en células cancerígenas. Este proceso se denomina carcinogénesis. La carcinogénesis es formada por los numerosos defectos en el material genético por el que pasan las células de dicho tejido. Existen numerosas causas de formarse un cáncer, entre las cuales se encuentra la constante exposición a radiación ionizante o el tratamiento con productos industriales, como el benceno o el gas radón. Otras causas que aumentan la probabilidad son el consumo de drogas, ya sea alcohol, tabaco y demás, o incluso la elevada ingesta de ciertos alimentos como la carne roja o procesada.

La evolución del cáncer es medida en fases o estadios.

Las distintas fases del cáncer son:

- Fase 0: Se presentan células anormales pero no se han diseminado al tejido cercano. La fase 0 no se consideraría cáncer, aunque puede derivar en uno.
- Fase 1: Hay presencia de un tumor con un tamaño inferior a 2 cm que se encuentra dentro del tejido u órgano afectado.
- Fase 2: El tumor presenta un diámetro mayor de 2 cm, apareciendo ya en zonas epiteliales o externas al tejido u órgano original.
- Fase 3: Cuando el tumor se encuentra en esta fase se consideraría ya detección tardía, puesto que el tumor invade los ganglios cercanos.
- Fase 4: El tumor se encuentra en estado de metástasis. El cáncer se ha extendido por otros ganglios y está presente en varios órganos y tejidos lejos del lugar de inicio.

Cuando el tumor se encuentra en fases bajas, tales como la fase 0,1 ó 2, el tumor puede ser extirpado. Puede darse que no sea posible la extirpación, debido a que el tumor se encuentra en fase 2 ó 3. En

esos casos el cáncer se suele tratar con radioterapia o quimioterapia. En los casos más extremos como la fase 4 ni siquiera puede darse una medida que pueda frenar el tumor, por que el tratamiento que se da es de tipo paliativo.

El trabajo está estructurado en dos capítulos y dos anexos. Dedicaremos cada capítulo a estudiar teóricamente los dos modelos de Ecuaciones Diferenciales usados para comprender el comportamiento de un tumor en un cáncer, para posteriormente realizar varias simulaciones numéricas con el fin de corroborar los resultados teóricos obtenidos.

En el **Capítulo 1** hablaremos del modelo propuesto por *Vladimir A. Kuznetsov* y *Mark A. Taylor* en 1994. Comenzaremos dando una presentación del modelo en cuestión y dividiremos su análisis en dos bloques: el análisis teórico y el numérico.

En el análisis teórico probaremos la existencia y unicidad del sistema para posteriormente estudiar la estabilidad de los puntos críticos del sistema. La estabilidad obtenida dará lugar a unas conclusiones acerca del comportamiento del tumor bajo este modelo. Estas conclusiones se comprobarán en el análisis numérico que se realizará después. En él, usaremos el programa MatLab para resolver el problema numéricamente y estudiar como se comporta la solución cuando nos acercamos a los puntos estacionarios.

En el **Capítulo 2** se hablará del modelo propuesto por *D. Dingli* y *F. Michor* en 2006. Este modelo varía con respecto al anterior en el sentido que aquí se considera el comportamiento de las células madre, que en el caso de ser cancerígenas pueden llegar a alimentar el tumor y resistir las terapias.

El análisis de este modelo es similar al del modelo del Capítulo 1. Realizaremos un análisis teórico acerca de la existencia y unicidad para luego meternos en el estudio de la estabilidad de los puntos estacionarios. Nuevamente esta estabilidad dará una serie de conclusiones que comprobaremos en el estudio numérico de éste. Resolveremos el problema numéricamente y veremos bajo qué condiciones podemos hacer que las células tumorales desaparezcan del organismo.

Finalmente tenemos **dos Anexos** al concluir el trabajo. En el primer anexo incluiremos todos los resultados teóricos adicionales que se han usado a lo largo del desarrollo de este trabajo. Por otro lado el segundo anexo contiene todos los scripts usados en MatLab tanto para resolver ambos modelos como los usados para la aproximación de las soluciones próximas a los puntos estacionarios.

Capítulo 1

Modelo de estudio de respuesta inmune

A pesar de todos los avances en terapias para combatir el cáncer hasta la fecha, es bien sabido que hasta ahora no existe una erradicación completa de éste.

Uno de los problemas que impide el completo triunfo de la medicina contra el cáncer es la existencia de células madre cancerígenas situadas en tumores sólidos. Naturalmente todas las células madre no tienen ese fin. Como prueba de esto tenemos la constante evolución del sistema hematopoyético, que en algunos casos puede prevenir la formación y desarrollo de algún cáncer.

Sólo un pequeño número de células madre puede contribuir de manera activa a este proceso hematopoyético. De esta forma, ese conjunto de células madres puede minimizar el riesgo de transformaciones malignas en el cuerpo, que deriva en la prevención de la formación de algún cáncer como se comentó antes.

Cada vez hay más evidencia que la estructura de los tumores sólidos contiene un pequeño tumor constituido por células madre cancerígenas. Estas células mantienen el crecimiento del tumor, y debido a la constitución de las células madre, estas son muy resistentes a tratamientos de quimioterapia. Esto también se aplica a las células madre tumorales. De esta forma es difícil que un tumor

que se encuentre en fase 2 ó 3 se pueda tratar con eficacia y éste pase a una fase 4, donde ya es irremediable la extirpación del tumor.

Las células madre de hecho son prácticamente insensibles a cualquier terapia que no perjudique en mayor medida la salud del paciente, ya sea la quimioterapia, radioterapia... Esta insensibilidad a la terapia puede ser crítica a la hora de tratar a un paciente.

El estudio que se realizará se centrará en analizar la importancia de eliminar este tipo de células, que conforman aproximadamente el 5% de un tumor sólido. Para ello se planteará un modelo de ecuaciones diferenciales con el fin de estudiarlo y poder llegar a conclusiones aplicadas al nuestro problema de células madre cancerígenas. El modelo además puede aplicarse a cualquier tumor formado por células madre que mantiene el crecimiento de este.

1.1. Presentación del modelo

El siguiente modelo es el propuesto por *Vladimir A. Kuznetsov* y *Mark A. Taylor* [5]. El objetivo de éste es poder estudiar la respuesta de las células que actúan en la respuesta inmune (o células efectoras inmunes) frente al crecimiento de las células tumorales. Para nuestro caso, estudiaremos el modelo aplicado al estudio de células madre normales y tumorales.

El modelo en cuestión en su forma simplificada es el siguiente sistema, para $t > 0$

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x, \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy. \end{cases} \quad (1.1)$$

Podemos observar que este sistema comparte cierta similitud con el modelo Presa-Depredador de *Lotka-Volterra*. En efecto, el modelo de *Lotka-Volterra* tiene la forma

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(\alpha_1 - \beta_1 y) & \alpha_1, \alpha_2 \in \mathbb{R}, \beta_1 > 0, \beta_2 < 0 \\ \frac{dy}{dt} = y(\alpha_2 - \beta_2 x) & t > 0. \end{cases} \quad (1.2)$$

El modelo en sí se compone de un sistema diferencial de dos ecuaciones no lineales con dos incógnitas, donde las variables a determinar son $x(t)$ e $y(t)$, que dependen de $t > 0$ que denotará al tiempo. Las variables $x(t)$, $y(t)$ representan la concentración de células inmunes y las células tumorales en el instante t , respectivamente. El sistema a su vez contiene parámetros constantes propios del problema que estamos tratando:

1. La constante σ determina la tasa de afluencia de células inmunes en la región donde el tumor se localiza.
2. Las constantes ρ, η y μ son determinadas por las relaciones bioquímicas entre las células tumorales y las inmunes biológicas de las células tumorales e inmunes. δ denota la tasa de células inmunes que mueren. α es la tasa máxima de crecimiento de células tumorales. Por último el parámetro β^{-1} denota a la máxima capacidad del medio donde las células tumorales de desarrollan. Todos estos parámetros se suponen además positivos.

Las componentes del sistema pueden ser interpretadas de la siguiente forma:

En la primera ecuación

1. $\frac{\rho xy}{\eta + y}$ describe la respuesta inmunitaria de las células inmunes.
2. $-\mu xy$ se encarga de la eliminación de las células inmunes provocada por la aparición de la tumorales.
3. $-\delta x$ describe la muerte natural de las células inmunes.

En la segunda ecuación

1. $\alpha y(1 - \beta y)$ indica el crecimiento logístico que siguen las células tumorales.

2. $-xy$ muestra las muertes de las células inmunes y tumorales.

1.2. Análisis teórico del modelo

Vamos a realizar un análisis teórico de la existencia de solución, así como de los puntos estacionarios y su estabilidad, para luego llegar a conclusiones.

1.2.1. Existencia y unicidad

Escribimos el problema (1.1) de la forma $z' = f(z)$, donde

$$z' = \begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix}, f(z) = \begin{pmatrix} f_1(z) \\ f_2(z) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \\ \alpha y(1 - \beta y) - xy \end{pmatrix}$$

$f(z)$ no está definido cuando $y = -\eta$, pero más adelante veremos como las soluciones son positivas, por lo que esto se puede obviar.

Vamos a considerar la región

$$\Omega = \{(t, x, y) \in [0, +\infty)^3\} \equiv [0, +\infty)^3$$

$f(z)$ verifica que $f \in \mathcal{C}^\infty$, por lo que se deduce rápidamente que $f \in Lip_{loc}(z; \Omega)$. Aplicando el *Teorema de Picard-Lindelöf* (Ver Anexo I) tenemos que existe un $\delta > 0$ tal que el problema

$$\begin{cases} z' = f(z) \\ z(0) = z_0 \equiv (x_0, y_0), (0, z_0) \in \Omega \end{cases} \quad (1.3)$$

tiene una única solución local en el intervalo $I_\delta = [0, 0 + \delta)$, denotada por

$$(I_\delta; \varphi(t, 0, z_0)) \equiv (I_\delta; (x(t), y(t))).$$

Más aún, podemos establecer cotas para las soluciones dadas unas condiciones iniciales. Tenemos pues el siguiente resultado.

Proposición 1.2.1.1. *Para cada $(0, z_0) \in \Omega$, las componentes de $\varphi(t, 0, z_0)$ solución del problema (1.3) son no negativas y permanecen acotadas para todo $t > 0$.*

Demostración: Comenzaremos probando que $x(t)$ e $y(t)$ son no negativas. Para ello nos apoyaremos en las acotaciones dadas por el *Lema de Gronwall* (Ver Anexo I). Para ver la no negatividad de $y(t)$ se tiene lo siguiente

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy$$

luego

$$y' = y(\alpha(1 - \beta y) - x)$$

Esta ecuación tiene como solución

$$y(t) = y_0 \exp \left(\int_0^t (\alpha(1 - \beta y(s)) - x(s)) ds \right) \geq 0.$$

pues es de la forma

$$y' = yA(t)$$

y tiene como solución

$$y(t) = y_0 \exp \left(\int_0^t A(s) ds \right)$$

Análogamente procedemos con la no negatividad de $x(t)$. Tenemos que

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \geq \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \\ &= x \left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta \right) \end{aligned}$$

Repitiendo el mismo razonamiento que con $y(t)$ obtenemos que

$$x(t) \geq x_0 \exp \left(\frac{\rho y(s)}{\eta + y(s)} - \mu y(s) - \delta \right) \geq 0.$$

Veamos ahora que $x(t)$ e $y(t)$ están acotadas superiormente. Comenzaremos con $y(t)$. Tenemos

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy \leq \alpha y(1 - \beta y).$$

La acotación de $y(t)$ se sigue de aplicar el *Lema de comparación* (Ver Anexo I) a las ecuaciones

$$\begin{aligned} y'(t) &= \alpha y(t)(1 - \beta y(t)) - x(t)y(t), \\ y'(t) &= \alpha y(t)(1 - \beta y(t)) \end{aligned}$$

y comprobar que la ecuación

$$y'(t) = \alpha y(t)(1 - \beta y(t))$$

sigue un crecimiento logístico. Esto lo veremos en el lema 1.2.1.1. De esta forma obtendremos que $y(t)$ está acotada por una constante

$$y(t) \leq y^*$$

Dicha constante y^* vendrá dada por

$$y^* = \max\{y_0, \beta^{-1}\}.$$

Basándonos en la acotación

$$y(t) \leq y^*$$

vamos a estimar $x(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \leq \sigma + \frac{\rho}{\eta} xy \\ &\leq \sigma + \frac{\rho}{\eta} xy^*. \end{aligned}$$

La acotación de $x(t)$ se deduce de aplicar el *Lema de comparación* a las ecuaciones

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \\ \frac{dx}{dt} &= \sigma + \frac{\rho}{\eta} xy^*\end{aligned}$$

y estudiar la solución $\psi(t)$ de la segunda ecuación. Se tendría pues que $x(t)$ quedaría acotada por dicha solución $\psi(t)$, que estudiaremos en el lema 1.2.1.2.

Estas acotaciones además nos indican que para cualquier tiempo finito, las componentes de $\varphi(t, 0, z_0)$ permanecen acotadas, por lo que pueden prolongarse indefinidamente sin que ninguna explote. Por tanto la solución $(I_\delta; \varphi(t, 0, z_0))$ está bien definida en el intervalo $[0, +\infty)$. \square

Lema 1.2.1.1. *Se tiene que la ecuación dada por el problema*

$$\begin{cases} y'(t) = \alpha y(1 - \beta y) \\ y(0) = y_0 \end{cases}$$

describe un comportamiento logístico.

Demostración: La ecuación que tenemos no es otra cosa que una EDO de *Bernoulli*, por que podemos resolverla y estudiar su comportamiento global. Tenemos

$$y' = \alpha y(1 - \beta y) = \alpha y - \alpha \beta y^2$$

Consideremos el cambio de variable $z = y^{-1}$

$$\begin{aligned}z' &= -y^{-2}y' = -y^{-2}(\alpha y - \alpha \beta y^2) = -\alpha y^{-1} + \alpha \beta = -\alpha z + \alpha \beta \\ &= -\alpha(z - \beta)\end{aligned}$$

Resolvemos la EDO de variables separables

$$\int_0^t \frac{z'}{z - \beta} ds = -\alpha \int_0^t ds$$

donde admitimos que $z \neq \beta$. El caso $z = \beta$, es decir, $y(t) = \beta^{-1}$ verifica la EDO trivialmente.

Integrando en ambas partes llegamos a que

$$\log \left(\frac{z(t) - \beta}{z(0) - \beta} \right) = -\alpha t$$

Por tanto

$$z(t) = \beta + (z(0) - \beta)e^{-\alpha t}$$

Por lo que deshaciendo el cambio de variable queda

$$y(t) = \left(\beta + \left(\frac{1}{y(0)} - \beta \right) e^{-\alpha t} \right)^{-1}$$

Podemos observar que $y(t)$ sigue un comportamiento logístico. Además se tiene que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} y(t) = \beta^{-1} \equiv cte$$

Luego $y(t)$ está acotada por una constante. □

Lema 1.2.1.2. *El problema de Cauchy*

$$\begin{cases} x'(t) = \sigma + \frac{\rho}{\eta} xy^* \\ x(0) = x_0 \end{cases}$$

tiene a

$$x(t) = -\frac{\sigma\eta}{\rho y^*} + \left(x_0 + \frac{\sigma\eta}{\rho y^*} \right) \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\}$$

como su solución.

Demostración: Estudiemos la solución de

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho}{\eta} xy^*$$

Resolviendo la parte homogénea de la EDO

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\rho}{\eta} xy^*$$

tenemos que

$$x(t) = C \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\}$$

Aplicando el método de variación de constantes de *Lagrange*

$$x(t) = C(t) \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\}$$

Derivando queda

$$C'(t) \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\} + C(t) \frac{\rho y^*}{\eta} \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\} = \sigma + C(t) \frac{\rho y^*}{\eta} \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\}$$

Luego

$$C'(t) = \sigma \exp \left\{ \frac{-\rho y^*}{\eta} t \right\}$$

Si integramos respecto de t queda

$$C(t) = -\sigma \frac{\eta}{\rho y^*} \exp \left\{ \frac{-\rho y^*}{\eta} t \right\} + C$$

Por lo tanto $x(t)$ tiene la forma

$$x(t) = -\sigma \frac{\eta}{\rho y^*} + C \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\}$$

Sustituyendo en los valores iniciales $x(0) = x_0$ tenemos que

$$C = x_0 + \frac{\sigma \eta}{\rho y^*}$$

por lo que la solución de la EDO será

$$x(t) = -\frac{\sigma \eta}{\rho y^*} + \left(x_0 + \frac{\sigma \eta}{\rho y^*} \right) \exp \left\{ \frac{\rho y^*}{\eta} t \right\}.$$

□

1.2.2. Puntos críticos

Para hallar los puntos estacionarios hay que resolver la ecuación $f(z) = 0$. Tenemos

$$\begin{aligned}\sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x &= 0, \\ \alpha y(1 - \beta y) - xy &= 0.\end{aligned}$$

De la primera ecuación sacamos que

$$x = \frac{\sigma}{\frac{-\rho y}{\eta + y} + \mu y + \delta}$$

donde

$$\frac{-\rho y}{\eta + y} + \mu y + \delta \neq 0$$

De la segunda ecuación

$$y = 0 \quad \text{ó} \quad x = \alpha(1 - \beta y)$$

Por lo tanto tenemos dos posibilidades:

1. Si $y = 0$, entonces $x = \frac{\sigma}{\delta}$, lo cual genera el punto crítico

$$P_1 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0 \right).$$

2. Si $x = \alpha(1 - \beta y)$, entonces al sustituirlo en la ecuación

$$\sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x = 0$$

tenemos la siguiente ecuación en y

$$C_3 y^3 + C_2 y^2 + C_1 y + C_0 = 0 \tag{1.4}$$

con

$$\begin{aligned}C_3 &= \mu\beta, \quad C_2 = \beta\delta + \mu\beta\eta - \rho\beta - \mu \\ C_1 &= \frac{\sigma}{\alpha} + \beta\delta\eta + \rho - \mu\eta - \delta, \quad C_0 = \frac{\eta\sigma}{\alpha} - \delta\eta.\end{aligned}$$

Esta ecuación, dependiendo de los valores de los parámetros, tendrá una o varias raíces reales, lo cual repercute en gran medida a la hora de analizar la estabilidad de los puntos críticos.

Este sistema tendrá como mucho 4 puntos críticos. Sin embargo sólo conocemos uno de ellos con certeza. El resto pueden calcularse numéricamente. El punto que podemos conocer es

$$P_1 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0 \right)$$

Igualmente, aunque no podamos calcular las soluciones de la ecuación (1.4), apoyándonos en el *Teorema de Sturm* (Ver Anexo I) podemos dar un criterio para saber cuántas soluciones tendrá dicha ecuación, y por tanto averiguar cuántos puntos críticos tendrá nuestro sistema.

Sea

$$\begin{aligned} S &= C_2C_1 - 9C_3C_0 \\ R &= 2C_2^2 - 6C_1C_3 \\ T &= 2C_2S/R - 3C_3S^2/R^2 - C_1 \end{aligned}$$

Estos valores vienen dados por la sucesión de *Sturm*. El número de puntos críticos dependerá de estos valores y de C_0, C_1 y C_2 . Si PC denota el número de puntos críticos del sistema, tenemos la siguiente tabla

| PC | C_0 | C_1 | C_2 | S | T | R |
|------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | + | + | $\frac{+}{-}$ | $\frac{+}{+}$ | $\frac{+}{+}$ | $\frac{+}{+}$ |
| 2 | - | + | $\frac{+}{-}$ | $\frac{+}{+}$ | $\frac{+}{+}$ | $\frac{+}{+}$ |
| 3 | + | + | $\frac{+}{-}$ | - | + | + |
| 4 | - | + | - | - | + | + |

Como los coeficientes de la tabla dependen todos de los parámetros del sistema, las comprobaciones del número de puntos estacionarios las haremos mediante las simulaciones numéricas.

1.2.3. Estabilidad de los puntos críticos

Para estudiar la estabilidad del punto crítico $P_1 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0\right)$, nos basaremos en el *Teorema de Hartman-Grobman* (Ver Anexo I). Usaremos ese teorema para probar el resultado principal que nos da la estabilidad de nuestro punto crítico.

Proposición 1.2.3.1. *En las condiciones del sistema (1.3) anteriormente planteado, el punto crítico $P_1 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0\right)$ es*

1. *Estable si $\alpha\delta < \sigma$,*
2. *Inestable si $\alpha\delta > \sigma$.*

Demostración: Comenzaremos calculando la matriz Jacobiana de $f(z)$:

$$\mathcal{J} = \frac{\partial(f_1, f_2)}{\partial(x, y)} = \begin{pmatrix} \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta & \frac{\rho x(\eta + y) - \rho xy}{(\eta + y)^2} - \mu x \\ -y & \alpha - 2\alpha\beta y - x \end{pmatrix}$$

donde

$$f_1(x, y) = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x$$

$$f_2(x, y) = \alpha y(1 - \beta y) - xy.$$

Evaluándolo en el punto P_1 nos queda la matriz

$$\mathcal{J}(P_1) = \begin{pmatrix} -\delta & \frac{\rho\sigma - \mu\sigma\eta}{\delta} \\ 0 & \frac{\alpha\delta - \sigma}{\delta} \end{pmatrix}.$$

La estabilidad nos la dará el estudio de sus autovalores:

$$|\lambda I_2 - \mathcal{J}(P_1)| = \begin{vmatrix} \lambda + \delta & \frac{\mu\sigma\eta - \rho\sigma}{\delta\eta} \\ 0 & \lambda - \left(\frac{\alpha\delta - \sigma}{\delta}\right) \end{vmatrix} = 0$$

si y sólo si

$$\lambda = -\delta \quad \text{ó} \quad \lambda = \frac{\alpha\delta - \sigma}{\delta}$$

Como δ es positivo, tenemos que la estabilidad del punto crítico depende del signo del autovalor

$$\lambda = \frac{\alpha\delta - \sigma}{\delta}$$

Más concretamente, la estabilidad sólo depende del numerador, pues el denominador positivo no altera el signo de éste.

Es claro entonces que, aplicando el *Teorema de Hartman-Grobman* el punto crítico será

1. Uniformemente asintóticamente estable si $\alpha\delta < \sigma$,
2. Inestable si $\alpha\delta > \sigma$.

□

Viendo la estabilidad de los puntos críticos, cabe preguntarse también si nuestro modelo poseerá órbitas cíclicas. Veremos que gracias al *Criterio de Dulac-Bendixon* (Ver Anexo I) esto es falso.

Lema 1.2.3.1. *El sistema (1.1) no posee órbitas cíclicas. En consecuencia dicho sistema no poseerá soluciones periódicas.*

Demostración: Como ya hemos mencionado, nos apoyaremos en el *Criterio de Dulac-Bendixon*. Para ello basta considerar la función

$$\Psi = \frac{1}{xy}$$

y calcular

$$\Phi = \frac{\partial}{\partial x} \left(\Psi \frac{dx}{dt} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\Psi \frac{dy}{dt} \right)$$

Se tendrá que

$$\Phi = - \left(\frac{\sigma}{x^2 y} + \frac{\alpha \beta}{x} \right)$$

Como $\sigma, \alpha, \beta > 0$ y x e y se mueven en \mathbb{R}_+^2 , se tiene que

$$\Phi < 0 \quad \forall (x, y) \in \mathbb{R}_+^2.$$

Esto hace que nuestro sistema (1.1) no posea órbitas cíclicas. □

1.3. Conclusiones

La estabilidad de los puntos críticos es clave para determinar el comportamiento de las órbitas de nuestro sistema. Con nuestro punto

$P_1 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0 \right)$ podemos sacar las siguiente conclusiones:

1. Si $\alpha \delta > \sigma$, P_1 es un equilibrio inestable. Esto quiere decir en particular que la variable $y(t)$ se aleja del 0, lo cual indica que aparece una proliferación de células madre tumorales. Luego estas células en este caso han soportado de manera eficaz las terapias aplicadas, por lo que nada impediría que el tumor continuara creciendo.
2. Si $\alpha \delta < \sigma$, P_1 es un equilibrio uniformemente asintóticamente estable, lo cual quiere decir que la variable $y(t)$ comienza a converger a 0, es decir, la concentración de células tumorales empezaría a descender hasta la desaparición de éstas.

El resto de puntos críticos se pueden hallar a través de simulaciones numéricas tal y como se habló anteriormente, y realizar un razonamiento similar.

1.4. Simulaciones en MatLab

Usaremos las simulaciones numéricas de MATLAB para poder comprobar el análisis teórico anterior, además de poder determinar los restantes equilibrios.

Consideremos el siguiente bloque de parámetros:

$\sigma = 0,1181$, $\beta = 0,002$, $\rho = 1,131$, $\eta = 20,19$, $\mu = 0,00311$, $\delta = 0,3743$
y $\alpha = 1,636$

1.4.1. Puntos críticos

Con nuestros datos fijados tenemos que el punto crítico $P_{1_{Bloque}}$ es

$$P_{1_{Bloque}} = (0.3155, 0)$$

Además, si resolvemos las ecuaciones

$$\begin{aligned} x &= \alpha(1 - \beta y) \\ C_3 y^3 + C_2 y^2 + C_1 y + C_0 &= 0 \end{aligned}$$

con

$$\begin{aligned} C_3 &= \mu\beta, \quad C_2 = \beta\delta + \mu\beta\eta - \rho\beta - \mu \\ C_1 &= \frac{\sigma}{\alpha} + \beta\delta\eta + \rho - \mu\eta - \delta, \quad C_0 = \frac{\eta\sigma}{\alpha} - \delta\eta \end{aligned}$$

obtenemos los puntos críticos

$$\begin{aligned} P_{2_{Bloque}} &= (0.1730, 447.1342), \quad P_{3_{Bloque}} = (0.7598, 267.7980), \\ P_{4_{Bloque}} &= (1.6092, 8.1897) \end{aligned}$$

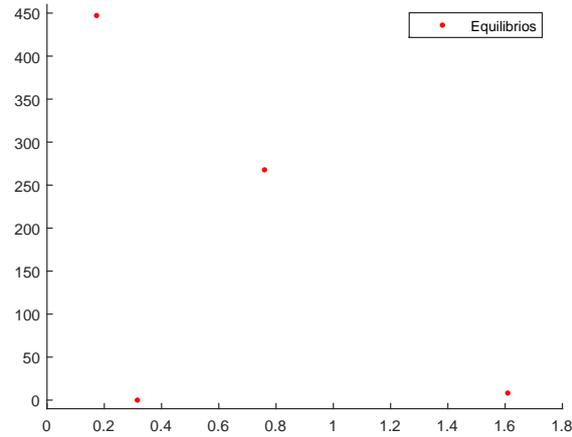
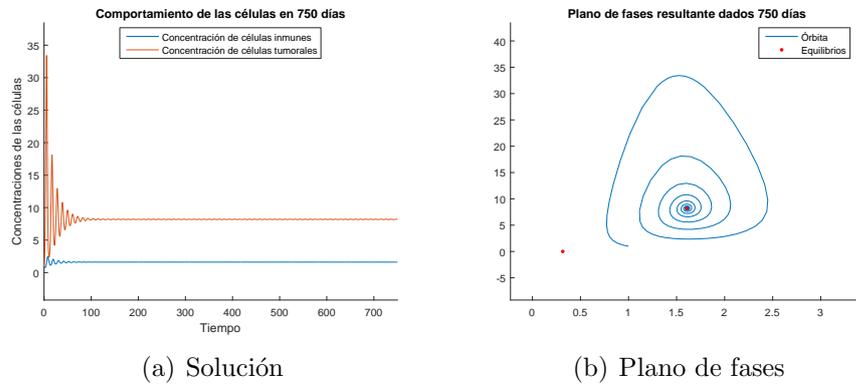


Figura 1.1: Representación de los equilibrios $P_{1Bloque}$, $P_{2Bloque}$, $P_{3Bloque}$ y $P_{4Bloque}$

1.4.2. Aparición del tumor

Veamos cómo reacciona el tumor una vez aparecido en el medio. Usaremos como dato inicial $z_0 = (1, 1)$ en todo el experimento.



(a) Solución

(b) Plano de fases

Figura 1.2: Solución numérica para los parámetros $\sigma = 0,1181$, $\beta = 0,002$, $\rho = 1,131$, $\eta = 20,19$, $\mu = 0,00311$, $\delta = 0,3743$ y $\alpha = 1,636$

En este caso nos estamos moviendo dentro de la condición $\alpha\delta > \sigma$,

por lo que el punto $P_{1_{Bloque}}$ es inestable.

Observamos que a medida que pasa el tiempo el número de células, tanto inmunes como tumorales, tiende a estabilizarse. Más aún, la órbita converge al punto $P_{4_{Bloque}}$, siendo este un equilibrio estable. El punto $P_{4_{Bloque}}$ tiene su segunda componente más grande que la primera, luego aunque la concentración de células se mantenga estable se tiene una mayor proporción de células tumorales que inmunes. En este estado el tumor podría tratarse a tiempo, pues la población de células tumorales permanece en equilibrio.

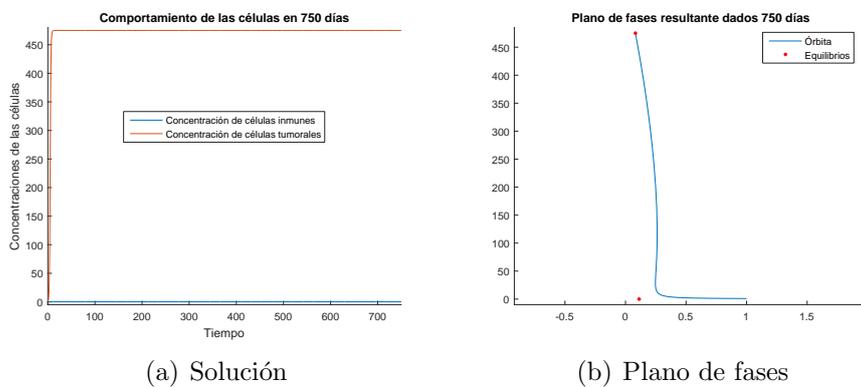


Figura 1.3: Solución numérica variando el dato $\delta = 1,051$

En este caso se ha modificado el dato $\delta = 1,051$. Esto conlleva a aumentar la tasa de eliminación de células inmunes.

Notamos que la solución asociada a las células tumorales crece muy rápido a un nuevo equilibrio $P_{2_\delta} = (0.0818, 474.9927)$, siendo este exponencialmente estable. Se observa también que el equilibrio $P_{1_\delta} = (0.1124, 0)$ dado por el nuevo dato de δ es inestable, pues nos estamos moviendo por la condición $\alpha\delta > \sigma$.

El tumor aquí se encuentra en estado de metástasis y sería demasiado tarde frenarlo.

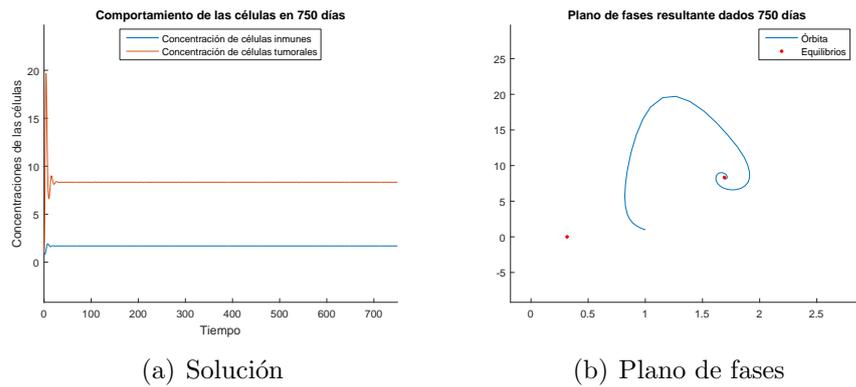


Figura 1.4: Solución numérica variando los datos $\alpha = 2,03$ y $\beta = 0,02$

En esta simulación se han variado el parámetro $\alpha = 2,03$ para aumentar la tasa máxima de crecimiento de células tumorales, y el parámetro $\beta = 0,02$ para disminuir la capacidad máxima del medio donde las células tumorales se desarrollan. Se observa que la órbita converge a un punto de equilibrio $P_{2_{\alpha\beta}} = (1.6917, 8.3323)$. Nos encontramos además en la condición $\alpha\delta > \sigma$, por lo que el punto $P_{1_{\alpha\beta}} = P_{1_{Bloque}}$ sigue siendo inestable. Todo esto nos indica que a pesar de haber disminuido la capacidad del medio de las células tumorales (β), éstas seguirán creciendo hasta llegar a dicha capacidad máxima, aunque ahora lo harán más rápidamente, pues al aumentar α se aumenta la tasa de crecimiento, por lo que el tiempo hasta la metástasis será menor.

1.4.3. Terapia

Para que la terapia tenga éxito la tasa de células tumorales debe descender a cero.

La terapia consiste en inducir al sistema inmune. Para ello lo que haremos será aumentar la tasa de células inmunes donde el tumor se origina, y a su vez conseguir que la tasa de muerte de dichas células disminuya. Con esto se pretende que las células inmunes sobrepasen a las tumorales, dando así una disminución rápida de células tumorales hasta la eliminación del tumor.

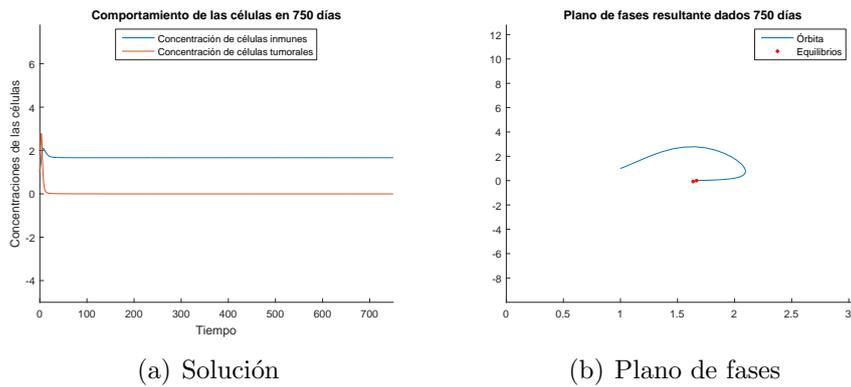


Figura 1.5: Solución numérica variando los datos $\sigma = 0,318$ y $\delta = 0,1908$

Aplicando terapia se observa que la población de células tumorales empiezan a crecer para luego terminar convergiendo a cero. Esta variación en los datos σ y δ hace que estemos en el rango de $\alpha\delta < \sigma$, por lo que nuestro punto $P_{1\sigma\delta} = (1.6667, 0)$ será estable. De hecho la órbita converge a dicho punto.

1.5. Modelo de respuesta inmune reducido

Presentamos a continuación una versión reducida de nuestro modelo (1.1). Esta simplificación se debe a *M. Galach* [4].

El modelo tiene el siguiente esquema

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma + \omega xy - \delta x, \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy. \end{cases} \quad (1.5)$$

donde $x(t), y(t), \alpha, \beta, \delta$ y σ tiene el mismo significado que en el modelo (1.1) y $\omega \in \mathbb{R}$.

Debido al carácter polinómico del sistema (1.5), es claro que existirá una única solución de éste si añadimos la condición inicial

$$(x(0), y(0)) = (x_0, y_0), x_0, y_0 > 0$$

en virtud del *Teorema de Picard-Lindelöf*.

Análogamente al sistema principal, es fácil ver que existen cotas para las soluciones.

Lema 1.5.0.1. *Las soluciones del sistema (1.5) son positivas y permanecen acotadas para cada $t > 0$.*

Demostración: En efecto, es fácil ver que para cada $t > 0$ se tiene que

$$x(t)' \geq \omega x(t)y(t) - \delta x(t)$$

Luego

$$x(t) \geq x_0 \exp \left(\int_0^t (\omega y(s) - \delta) ds \right) \geq 0.$$

La no negatividad de $y(t)$ y su cota superior son la misma que en el sistema (1.1). Esto es, tenemos que

$$0 \leq y(t) \leq y^* = \max \left(y_0, \frac{1}{\beta} \right)$$

Por otro lado tenemos que

$$x(t)' \leq \sigma + x\gamma$$

con

$$\gamma = \begin{cases} \omega y^* - \delta & \text{si } \omega \geq 0 \\ -\delta & \text{si } \omega < 0 \end{cases}$$

Esto hace que

$$x(t) \leq x_0 e^{\gamma t} + \sigma e^{\gamma t} \int_0^t e^{-\gamma s} ds.$$

Por lo tanto $x(t)$ está acotada para cada tiempo finito $t > 0$. □

La principal ventaja que tiene este modelo está en que en este caso se pueden calcular explícitamente los puntos estacionarios. En efecto, si consideramos el sistema

$$\begin{cases} \sigma + \omega xy - \delta x = 0, \\ \alpha y(1 - \beta y) - xy = 0 \end{cases}$$

obtenemos de la primera ecuación que

$$x = \frac{-\sigma}{\omega y - \delta}$$

con

$$\omega y - \delta \neq 0$$

y de la segunda ecuación que

$$y = 0 \text{ ó } x = \alpha(1 - \beta y)$$

Al sustituir $y = 0$ en la primera ecuación obtenemos nuevamente nuestro punto estacionario

$$P_1 = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0 \right)$$

Y si sustituimos $x = \alpha(1 - \beta y)$ en la primera ecuación ahora tendremos un polinomio en la variable y mucho más fácil de resolver

$$\alpha\beta\omega y^2 - \alpha(\beta\delta + \omega)y + (\alpha\delta - \sigma) = 0$$

Si el discriminante

$$\Delta = \alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\sigma\omega > 0$$

existen dos puntos críticos dados por

$$P_2 = \left(\frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) - \sqrt{\Delta}}{2\omega}, \frac{\alpha(\beta\delta\omega) + \sqrt{\Delta}}{2\alpha\beta + \omega} \right)$$

$$P_3 = \left(\frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) + \sqrt{\Delta}}{2\omega}, \frac{\alpha(\beta\delta\omega) - \sqrt{\Delta}}{2\alpha\beta + \omega} \right)$$

Esto nos lleva al siguiente resultado acerca de la estabilidad de los puntos críticos.

Proposición 1.5.0.1. *Se tienen las siguientes condiciones para la estabilidad de los puntos estacionarios del modelo (1.5)*

- Si $\alpha\delta > \sigma$, entonces el punto P_1 es inestable,
- Si $\alpha\delta < \sigma$, el punto P_1 es estable,
- Si $\alpha\delta < \sigma$ y $\omega + \beta\delta < 0$, el punto P_2 es inestable,
- Si $\omega + \beta\delta < 0$ y $\alpha\delta < \sigma$, el punto P_3 es estable,
- Si $\alpha\delta > \sigma$ y $\omega < 0$, el punto P_3 es estable.

Demostración. La estabilidad del punto P_1 ya está calculada. Para estudiar la estabilidad de los otros dos puntos vamos a considerar la matriz jacobiana

$$\mathcal{J} = \begin{pmatrix} \omega y - \delta & \omega x \\ -y & \alpha - 2\alpha\beta y - x \end{pmatrix}$$

y consideremos $\mathcal{J}(P_2)$ y $\mathcal{J}(P_3)$ la matriz jacobiana evaluada en los puntos P_2 y P_3 .

La traza de $\mathcal{J}(P_2)$ es

$$\mathcal{J}(P_2) = \frac{\omega^2 - \omega\beta(\alpha + \delta) - \alpha\beta^2\delta}{2\beta\omega} + \frac{\omega - \alpha\beta}{2\alpha\beta\omega}\sqrt{K}$$

con

$$K = \alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma).$$

Si $\mathcal{J}(P_2) > 0$ entonces el punto P_2 será inestable, esto es cuando

$$\alpha(\omega^2 - \omega\beta(\alpha + \delta) - \alpha\beta^2\delta) > (-\omega + \alpha\beta)\sqrt{K}.$$

Pero esta desigualdad se da cuando $\alpha\delta < \sigma$ y $\omega + \beta\delta < 0$, luego cuando estas dos condiciones se dan tendremos que el punto P_2 es inestable.

Análogamente y debido a la simetría en los puntos P_2 y P_3 tendremos que estudiando la traza de la matriz $\mathcal{J}(P_3)$ obtendremos condiciones para la estabilidad de P_3 , teniendo así que el punto P_3 será estable cuando $\omega + \beta\delta < 0$ y $\alpha\delta < \sigma$, o cuando se de que $\alpha\delta > \sigma$ y $\omega < 0$. \square

Por último cabe destacar que este modelo tampoco posee órbitas cíclicas, cosa que cabría esperarse si el modelo es una reducción de (1.1)

Lema 1.5.0.2. *El modelo (1.5) no posee órbitas cíclicas.*

Demostración. Basta usar de nuevo el *Criterio de Dulac-Bendixon* con la misma función

$$\Psi = \frac{1}{xy}$$

Tenemos que

$$\begin{aligned} \Phi &= \frac{\partial}{\partial x} \left(\Psi \frac{dx}{dt} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\Psi \frac{dy}{dt} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{xy} (\sigma + \omega xy - \delta x) \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{1}{xy} (\alpha y (1 - \beta y) - xy) \right) \\ &= - \left(\frac{\sigma}{x^2 y} + \frac{\alpha \beta}{x} \right) < 0. \end{aligned}$$

Como $\Psi < 0 \forall (x, y) \in \mathbb{R}_+^2$ se tiene que nuestro modelo (1.5) no posee órbitas cíclicas. \square

Capítulo 2

Modelo de estudio de Células Madres Diferenciadas

2.1. El Modelo matemático

El modelo que vamos a considerar ahora es el propuesto por *D. Dingli* y *F. Michor* [3]. Este modelo estudia la evolución de las células madre normales y las tumorales, pero añadiéndole una variante más con el fin de sacar unas conclusiones más exactas. Esta variante tiene en cuenta la auto-renovación de las células madre, que hacen que se dividan en células madre normales y diferenciadas. Este tipo de células son las que están especializadas en realizar una determinada función.

El modelo que usaremos para abordar este problema es el que sigue.
Para $t > 0$

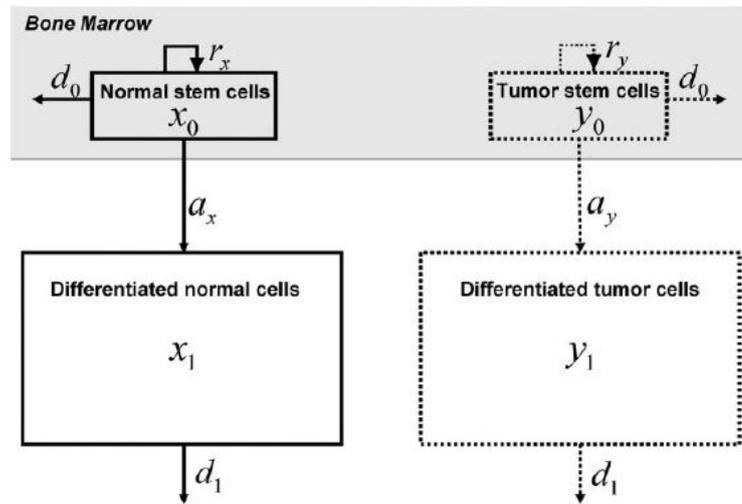


Figura 2.1: Representación del paso de células normales a diferenciadas

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \left(\frac{r_x}{1 + c_x(x + y)} - d_0 \right) x \\ \frac{dX}{dt} = a_x x - d_1 X \\ \frac{dy}{dt} = \left(\frac{r_y}{1 + c_y(x + y)} - d_0 \right) y \\ \frac{dY}{dt} = a_y y - d_1 Y \end{cases} \quad (2.1)$$

El modelo se trata de un sistema diferencial compuesto de cuatro ecuaciones no lineales con cuatro incógnitas, donde las variables a determinar son $x(t)$, $X(t)$, $y(t)$ e $Y(t)$, que representan

1. x y X denota la cantidad de células madre normales y diferenciadas, respectivamente, en el instante t .
2. y e Y denotará por su parte la cantidad de células madre tumorales y células madre tumorales diferenciadas, respectivamente, en el instante t .

El sistema a su vez se compone de varios parámetros que consideraremos positivos. La interpretación que le daremos a dichos

parámetros será la siguiente:

1. r_x y r_y indican la cantidad de división de células madre normales y tumorales por día, respectivamente.
2. d_0 muestra la cantidad de células normales y tumorales que mueren por día. Supondremos que el número de células normales y tumorales que mueren es el mismo.
3. a_x y a_y son el número de células normales y tumorales que pasan a ser diferenciadas por día, respectivamente.
4. d_1 es el número de células diferenciadas, tanto normales como tumorales que mueren al día. Nuevamente al igual que con d_0 , estamos supondremos que dicho número es el mismo. Estas suposiciones se hacen por simplificación.
5. c_x y c_y son parámetros usados para simular el acumulamiento de células en la médula osea.

Las ecuaciones pueden ser interpretadas de la siguiente forma:

1. $\frac{1}{1 + c_x(x + y)} > 0$ es la función que se encarga de hacer que las células madre normales alcancen el estado de homeostasis.
2. $\frac{1}{1 + c_y(x + y)} > 0$ es la función que se encarga de hacer que las células madre tumorales alcancen el estado de homeostasis.
3. El término $\left(\frac{r_x}{1 + c_x(x + y)} - d_0\right)x$ señala el crecimiento de las células madre normales frente al aumento de las tumorales.
4. El término $a_x x - d_1 X$ muestra la regulación que siguen las células madre normales sabiendo que al día llegan a_x células diferenciadas, y de estas mueren d_1 .
5. Una interpretación análoga se le pueden dar a las expresiones $\left(\frac{r_y}{1 + c_y(x + y)} - d_0\right)y$ y $a_y y - d_1 Y$.

El modelo anteriormente descrito se basa en el hecho de producirse r_x divisiones de células madre normales al día. De las x células normales

que se tienen, se producen al día d_0 muertes y un número a_x de las x células pasan a ser diferenciadas. Además de las X células diferenciadas normales, mueren d_1 por día. Análogamente, se sigue el mismo esquema para las células madre tumorales, suponiendo en todo caso que d_0 y d_1 se mantienen también para este tipo de células.

2.2. Análisis teórico del modelo

En esta sección se pretende realizar un análisis teórico del modelo.

2.2.1. Existencia y unicidad

Debido al carácter del sistema, se desconoce una solución general $(x(t), X(t), y(t), Y(t))$ de este.

El sistema (2.1) por su parte puede reescribirse de la forma $z' = f(z)$, con

$$z' = \begin{pmatrix} x'(t) \\ X'(t) \\ y'(t) \\ Y'(t) \end{pmatrix}, f(z) = \begin{pmatrix} f_1(z) \\ f_2(z) \\ f_3(z) \\ f_4(z) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \left(\frac{r_x}{1 + c_x(x + y)} - d_0 \right) x \\ a_x x - d_1 X \\ \left(\frac{r_y}{1 + c_y(x + y)} - d_0 \right) y \\ a_y y - d_1 Y \end{pmatrix}$$

Dado el carácter de $f(z)$, esta presenta discontinuidades cuando

$x + y = \frac{-1}{c_x}, \frac{-1}{c_y}$. Más adelante probaremos que las soluciones son

todas positivas, por lo que por ahora esto puede despreciarse.

Consideramos por tanto la región

$$\Omega = \{(t, x, X, y, Y) \in [0, +\infty)^5\} \equiv [0, +\infty)^5.$$

Este Ω cumple que $f \in Lip_{Loc}(z; \Omega)$ debido a que $f \in C^\infty(\Omega)$, por tanto aplicando el *Teorema de Picard-Lindelöf*, existe un $\delta > 0$ tal que el problema

$$\begin{cases} z' = f(z) \\ z(0) = z_0 \equiv (x_0, X_0, y_0, Y_0), (0, z_0) \in \Omega \end{cases} \quad (2.2)$$

tiene solución única local en el intervalo $I_\delta = [0, 0 + \delta)$, denotada por

$$(I_\delta; \varphi(t, 0, z_0)) \equiv (I_\delta; (x(t), X(t), y(t), Y(t))).$$

Más aún, $\forall (0, z_0) \in \Omega$ condiciones iniciales, podemos dar unas cotas para las soluciones lo que nos puede permitir hablar acerca del comportamiento global. Veamos en el siguiente resultado.

Proposición 2.2.1.1. *Para cada $(0, z_0) \in \Omega$, las componentes de $\varphi(t, 0, z_0)$ solución del problema (2.2) son positivas y permanecen acotadas por funciones exponenciales para todo $t > 0$.*

Demostración: Debido al carácter del sistema (2.1), basta probar el resultado para las dos primeras ecuaciones. Veamos que $x(t)$ es positiva. Tenemos que

$$\frac{dx}{dt} = \left(\frac{r_x}{1 + c_x(x + y)} - d_0 \right) x$$

es decir

$$x'(t) = x(t)A(t)$$

con

$$A(t) = \frac{r_x}{1 + c_x(x + y)} - d_0$$

Por tanto la solución de la ecuación será

$$x(t) = x_0 \exp \left(\int_0^t A(s) ds \right) = x_0 \exp \left(\int_0^t \left(\frac{r_x}{1 + c_x(x(s) + y(s))} - d_0 \right) ds \right).$$

Luego

$$x(t) \geq 0.$$

Veamos una cota superior para $x(t)$. Tenemos que

$$\frac{1}{1 + c_x(x + y)} \leq 1$$

Luego

$$\frac{dx}{dt} = \left(\frac{r_x}{1 + c_x(x + y)} - d_0 \right) x \leq (r_x - d_0)x$$

Es decir,

$$x(t)' \leq (r_x - d_0)x(t)$$

Integrando como en el anterior caso tenemos que

$$\int_0^t \frac{x(s)'}{x(s)} ds = \log \left(\frac{x(t)}{x_0} \right) \leq \int_0^t (r_x - d_0) ds = (r_x - d_0)t$$

Luego

$$x(t) \leq x_0 e^{(r_x - d_0)t}.$$

Veamos que $X(t)$ es positivo. Usaremos para ello el mismo razonamiento que se usó para $x(t)$. Se tiene que

$$\frac{dX}{dt} = a_x x - d_1 X > -d_1 X$$

pues hemos probado ya que $x(t)$ es positivo. Observamos que obtenemos una cota similar a la del razonamiento en $x(t)$. De esto se puede deducir rápidamente que

$$X(t) > X_0 \exp(-d_1 t) \geq 0.$$

Veamos finalmente una cota superior para $X(t)$

$$\frac{dX}{dt} \leq a_x x \leq a_x x_0 \exp \{ (r_x - d_0)t \}$$

Integrando

$$X(t) - X_0 \leq a_x x_0 \int_0^t e^{(r_x - d_0)s} ds$$

La integral anterior queda

$$X(t) - X_0 \leq a_x x_0 \frac{1}{r_x - d_0} \left(e^{(r_x - d_0)t} - 1 \right)$$

Por lo tanto, X queda acotada de la forma

$$X(t) \leq X_0 + \frac{a_x x_0}{r_x - d_0} (\exp \{(r_x - d_0)t\} - 1).$$

Un razonamiento análogo puede hacerse para y e Y quedando que $y(t), Y(t) > 0$ y están acotadas por:

$$\begin{aligned} y(t) &\leq y_0 \exp \{(r_y - d_0)t\} \\ Y(t) &\leq Y_0 + \frac{a_y y_0}{r_y - d_0} (\exp \{(r_y - d_0)t\} - 1) \end{aligned}$$

Con esto hemos obtenido además, que para cualquier tiempo finito, las soluciones permanecen acotadas, lo cual indican que estas se pueden prolongar indefinidamente sin que exploten, por lo que la solución $(I_\delta; \varphi(t, 0, z_0))$ es evidentemente maximal. Queda así concluida la prueba. \square

2.2.2. Puntos críticos

Para hallar los puntos críticos resolvemos la ecuación $f(z) = 0$. Tenemos:

$$\left. \begin{aligned} \left(\frac{r_x}{1 + c_x(x + y)} - d_0 \right) x &= 0 \\ a_x x - d_1 X &= 0 \\ \left(\frac{r_y}{1 + c_y(x + y)} - d_0 \right) y &= 0 \\ a_y y - d_1 Y &= 0 \end{aligned} \right\}$$

Resolviendo el sistema obtenemos los siguientes puntos estacionarios:

$$P_1 = (0, 0, 0, 0), P_2 = (x^*, X^*, 0, 0), P_3 = (0, 0, y^*, Y^*)$$

donde

$$x^* = \frac{1}{c_x} \left(\frac{r_x}{d_0} - 1 \right), \quad X^* = \frac{a_x x^*}{d_1}, \quad y^* = \frac{1}{c_y} \left(\frac{r_y}{d_0} - 1 \right), \quad Y^* = \frac{a_y y^*}{d_1}$$

Luego aparte tenemos el siguiente caso para ver otros puntos críticos. Si $x, y \neq 0$ entonces

$$\begin{cases} r_x = d_0(1 + c_x(x + y)) \\ r_y = d_0(1 + c_y(x + y)) \end{cases}$$

Es decir

$$\begin{aligned} x + y &= \frac{r_x - d_0}{d_0 c_x} = x^*, \\ x + y &= \frac{r_y - d_0}{d_0 c_y} = y^*. \end{aligned}$$

Luego si $x^* = y^*$, el sistema anterior tiene infinitas soluciones

$$(\alpha, x^* - \alpha), \alpha \geq 0.$$

Esto hace que, si definimos ahora

$$X_\alpha^* = \frac{a_x \alpha}{d_1}, \quad Y_\alpha^* = \frac{a_y (y^* - \alpha)}{d_1}$$

entonces el caso $x^* = y^*$ generará infinitos puntos críticos de la forma

$$P^\alpha = (\alpha, X_\alpha^*, x^* - \alpha, Y_\alpha^*), \alpha \geq 0.$$

2.2.3. Estabilidad de los puntos críticos

Vamos a estudiar cómo se comporta la estabilidad local de los puntos estacionarios. Para ello procederemos como en el primer modelo, aunque en este caso la estabilidad es menos clara.

Proposición 2.2.3.1. *Dadas las condiciones de nuestro sistema (2.2) planteado, se tienen las siguientes condiciones de estabilidad de los puntos críticos P_1, P_2 y P_3 :*

1. P_1 es estable si y sólo si $r_x, r_y < d_0$,
2. P_2 es estable si y sólo si $r_x, r_y > d_0$,
3. P_3 es estable si y sólo si $d_0 < r_y$ y $c_y(r_x - d_0) < -c_x(d_0 - r_y)$.

Demostración. En virtud del *Teorema de Hartman-Grobman*, nos basta calcular la matriz Jacobiana de $f(z)$ evaluada en los puntos críticos para estudiar la estabilidad local de ellos. Tenemos pues que

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_f &= \frac{\partial(f_1, f_2, f_3, f_4)}{\partial(x, X, y, Y)} \\ &= \begin{pmatrix} a_{11} & 0 & a_{13} & 0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & a_{33} & 0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

con

$$\begin{aligned} a_{11} &= \frac{r_x(1 + c_x(x + y)) - xr_xc_x}{(1 + c_x(x + y))^2} - d_0 \\ a_{33} &= \frac{r_y(1 + c_y(x + y)) - yr_yc_y}{(1 + c_y(x + y))^2} - d_0 \\ a_{13} &= \frac{-xr_xc_x}{(1 + c_x(x + y))^2} \\ a_{31} &= \frac{-yr_yc_y}{(1 + c_y(x + y))^2} \end{aligned}$$

Evaluando la matriz en los puntos críticos tenemos las

correspondientes matrices:

$$\mathcal{J}(P_1) = \begin{pmatrix} r_x - d_0 & 0 & 0 & 0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r_y - d_0 & 0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_1 \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{J}(P_2) = \begin{pmatrix} \frac{d_0}{r_x}(d_0 - r_x) & 0 & \frac{d_0}{r_x}(d_0 - r_x) & 0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{33}^2 & 0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_1 \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{J}(P_3) = \begin{pmatrix} a_{11}^3 & 0 & 0 & 0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ \frac{d_0}{r_y}(d_0 - r_y) & 0 & \frac{d_0}{r_y}(d_0 - r_y) & 0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_1 \end{pmatrix}$$

donde

$$a_{33}^2 = -\frac{d_0(c_x d_0 - c_y d_0 + c_y r_x - r_y c_x)}{c_x d_0 - c_y d_0 + c_y r_x}$$

$$a_{11}^3 = \frac{d_0(c_x d_0 - c_y d_0 + c_y r_x - r_y c_x)}{c_y d_0 - c_x d_0 + r_y c_x}$$

La matriz Jacobiana evaluada en el punto P^α tiene una estructura más compleja

$$\mathcal{J}(P^\alpha) = \begin{pmatrix} \frac{\alpha d_0^2 c_x}{r_x} & 0 & \frac{\alpha d_0^2 c_x}{r_x} & 0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ a_{31}^\alpha & 0 & a_{33}^\alpha & 0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_1 \end{pmatrix}$$

donde

$$a_{31}^\alpha = -\frac{(-d_0 + r_x - \alpha c_x d_0)r_x c_x d_0 c_y}{(c_x d_0 - c_y d_0 + c_y r_x)^2}$$

$$a_{33}^\alpha = -\frac{d_0(c_x^2 d_0^2 - 2c_x d_0^2 c_y + 2c_x d_0 c_y r_x + c_y^2 d_0^2 - 2c_y^2 d_0 r_x)}{(c_x d_0 - c_y d_0 + c_y r_x)^2}$$

$$+ \frac{c_y^2 r_x^2 - r_y c_x^2 d_0 - r_y c_x^2 c_y \alpha d_0}{(c_x d_0 - c_y d_0 + c_y r_x)^2}$$

Debido a la complejidad de la matriz Jacobiana de P^α , la estabilidad de dicho punto crítico se comprobará mediante las simulaciones numéricas.

Para ver la estabilidad hay que estudiar los autovalores de las tres matrices.

Las matrices $\mathcal{J}(P_1)$ y $\mathcal{J}(P_3)$ son triangulares inferiores, por lo que sus autovalores son los elementos de la diagonal

$$\begin{aligned} sp(\mathcal{J}(P_1)) &= \{\lambda_{11} = r_x - d_0, \lambda_{12} = -d_1, \lambda_{13} = r_y - d_0, \lambda_{14} = -d_1\} \\ sp(\mathcal{J}(P_3)) &= \left\{ \lambda_{31} = a_{11}^3, \lambda_{32} = -d_1, \lambda_{33} = \frac{d_0}{r_y}(d_0 - r_y), \lambda_{34} = -d_1 \right\} \end{aligned}$$

Por otro lado, la matriz $\mathcal{J}(P_2)$ no es triangular, aunque si desarrollamos el determinante por la cuarta columna obtenemos que igualmente el determinante es el producto de los elementos de la diagonal, por lo que sus autovalores son también los elementos de la diagonal.

$$sp(\mathcal{J}(P_2)) = \left\{ \lambda_{21} = \frac{d_0}{r_x}(d_0 - r_x), \lambda_{22} = -d_1, \lambda_{23} = a_{33}^2, \lambda_{24} = -d_1 \right\}$$

Ahora bien, aplicando el *Teorema de Hartman-Grobman*, para que haya estabilidad en los puntos críticos los autovalores de $\mathcal{J}(P_1)$, $\mathcal{J}(P_2)$ y $\mathcal{J}(P_3)$ tienen que tener parte real negativa. En vista de las desigualdades que se forman se tiene que las condiciones necesarias y suficientes para que los equilibrios sean estables son las siguientes:

1. P_1 es estable si y sólo si $r_x, r_y < d_0$,
2. P_2 es estable si y sólo si $r_x, r_y > d_0$,
3. P_3 es estable si y sólo si $d_0 < r_y$ y $c_y(r_x - d_0) < -c_x(d_0 - r_y)$.

□

2.3. Conclusiones

La inestabilidad de los tres puntos estacionarios se pueden interpretar dando varias observaciones:

1. El punto $P_1 = (0, 0, 0, 0)$ moviéndonos dentro del rango de la estabilidad podemos asegurar que si la solución del problema (2.2) se encuentra cerca de éste entonces convergerá a él. Esto indica que en este caso las células tanto normales como tumorales tenderán a extinguirse, dando lugar a la muerte del paciente. Si por el contrario nos movemos dentro del rango de inestabilidad tendríamos que la solución escaparía del punto P_1 , por lo que no podremos afirmar a priori si el paciente se encuentra en algún estadio avanzado del cáncer.
2. El punto $P_2 = (x^*, X^*, 0, 0)$ es el que nos interesa. Al movernos en el rango de estabilidad tendremos la garantía de que la solución converja a dicho punto. Esto hará que la tasa de células tumorales descienda a cero mientras que la tasa de células normales se mantenga en un equilibrio. De esta forma la terapia aplicada habría tenido éxito y se podría eliminar el tumor del sistema.
3. El punto $P_3 = (0, 0, y^*, Y^*)$ nos interesará que sea inestable, pues de lo contrario la solución convergerá al punto, dando así una tasa de células normales que desciende a cero y una tasa de células tumorales que convergen a un equilibrio. Esto significaría la muerte del paciente. Si logramos que este punto sea inestable al menos podremos asegurar que la tasa de células normales no descienda a cero, por lo que se podría tratar al paciente para poder salvarlo a tiempo.

2.4. Simulaciones en MatLab

Vamos a estudiar el comportamiento de las soluciones por medio de simulaciones numéricas para comprobar que se verifica el análisis

teórico.

Consideraremos el siguiente conjunto de parámetros:

$$\begin{aligned} r_x &= 0,005, r_y = 0,0115, d_0 = 0,002, d_1 = 0,213, \\ a_x &= a_y = 1,065 \cdot 10^7, c_x = 0,75 \cdot 10^{-4}, c_y = 0,38 \cdot 10^{-4} \end{aligned}$$

2.4.1. Puntos críticos

De partida podemos comprobar que si el dato inicial de nuestro sistema es algún equilibrio se tiene que efectivamente la solución de nuestro sistema permanece constante. En nuestro caso, con los datos dados tenemos que

$$x^* = 2 \cdot 10^4, X^* = 10^{12}, y^* = 1,25 \cdot 10^5, Y^* = 6,25 \cdot 10^{12}$$

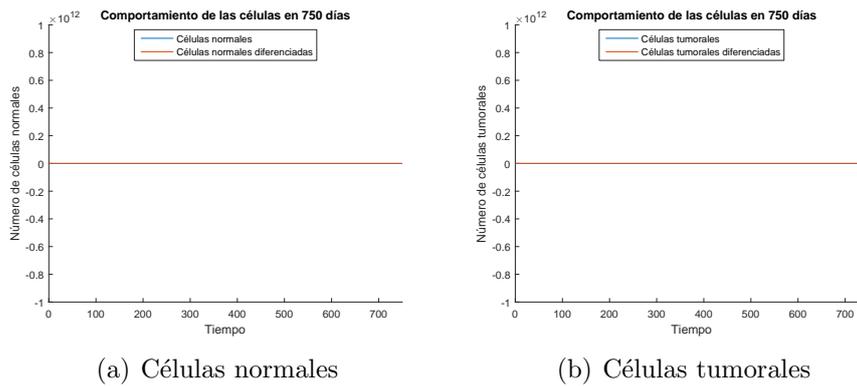


Figura 2.2: Representación del equilibrio $P_{1Bloque} = (0, 0, 0, 0)$ usando como dado inicial el punto $z_0 = (0, 0, 0, 0)$

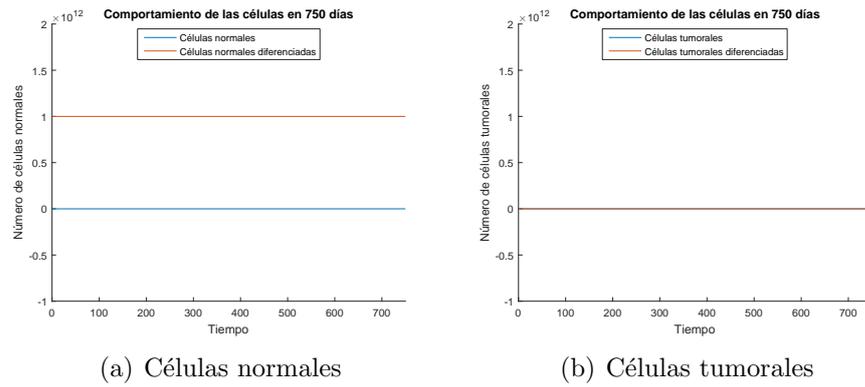


Figura 2.3: Representación del equilibrio $P_{2Bloque} = (x^*, X^*, 0, 0)$ usando como dado inicial el punto $z_0 = (x^*, X^*, 0, 0)$

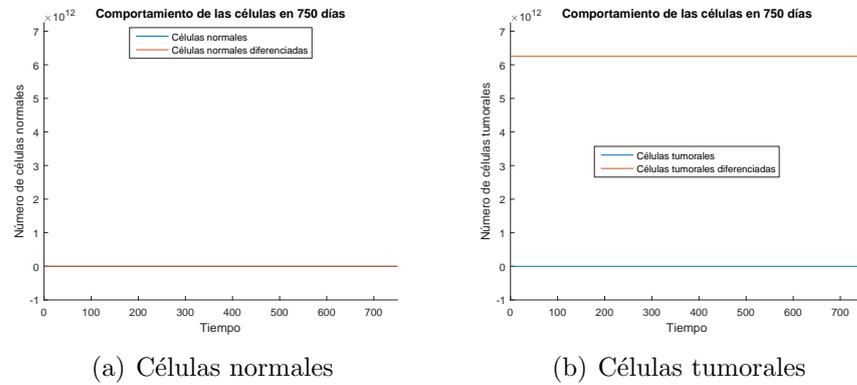


Figura 2.4: Representación del equilibrio $P_{3Bloque} = (0, 0, y^*, Y^*)$ usando como dado inicial el punto $z_0 = (0, 0, y^*, Y^*)$

Podemos observar que los puntos $P_{1Bloque}$, $P_{2Bloque}$ y $P_{3Bloque}$, con

$$x^* = 2 \cdot 10^4, \quad X^* = 10^{12}, \quad y^* = 1,25 \cdot 10^5, \quad Y^* = 6,25 \cdot 10^{12}$$

son equilibrios de nuestro sistema.

2.4.2. Aparición de células tumorales

Realizaremos la simulación con los siguientes datos iniciales

$$\begin{cases} x(0) = 2 \cdot 10^4 \\ X(0) = 10^{12} \end{cases} \quad \begin{cases} y(0) = 1 \\ Y(0) = 0 \end{cases}$$

Y mantendremos estos datos en todos los apartados.

Cabe destacar que en vista de los datos que disponemos nos encontramos en el rango donde P_2 y P_3 son estables y P_1 inestable.

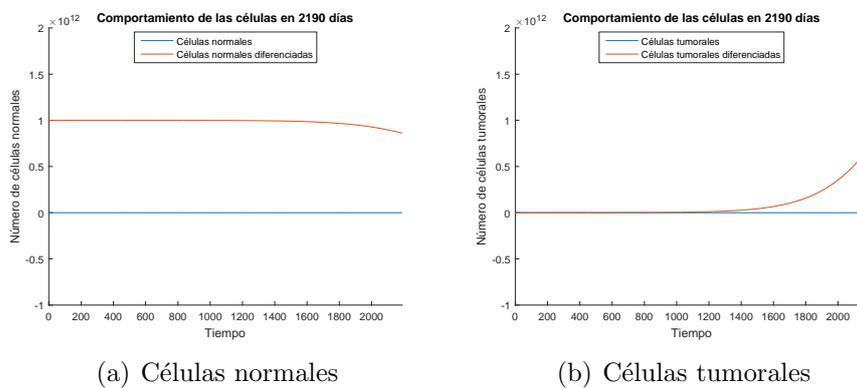


Figura 2.5: Solución numérica tras 2190 días (6 años)

Tras 6 años se puede detectar un crecimiento en la tasa de células tumorales, así como un decrecimiento en la tasa de células normales. En este tiempo el tumor se está formando. De todas formas el crecimiento del tumor es bastante lento, por lo que se podría tratar a tiempo, pues en su posible detección el tumor puede encontrarse aún en fase 1. Todo esto recordemos que es posible aunque se parta de una única célula tumoral, resaltando así la importancia la detección a tiempo.

En simulación de la Figura 2.6 se ha aumentado un poco el parámetro r_y , es decir, se ha aumentado la cantidad de división de células tumorales por día. Observamos así que a pesar de que el aumento es muy bajo, en los 6 años de observación el tumor se ha expandido

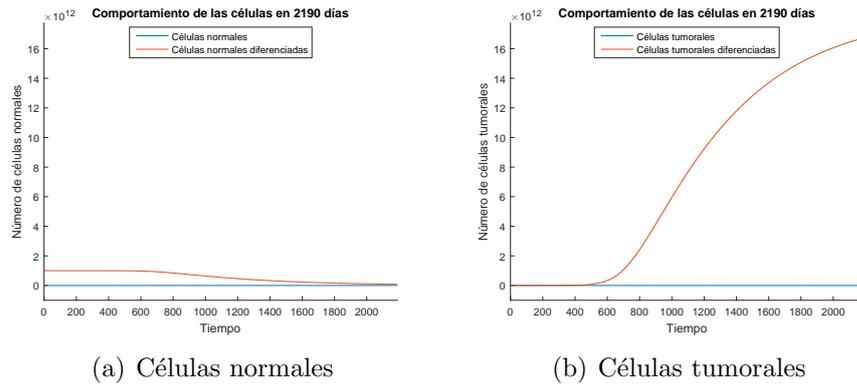


Figura 2.6: Solución numérica variando el parámetro $r_y = 0,03$

con mucha rapidez. Esto tiene sentido, pues variando ese parámetro estaríamos dentro del rango de P_3 estable.

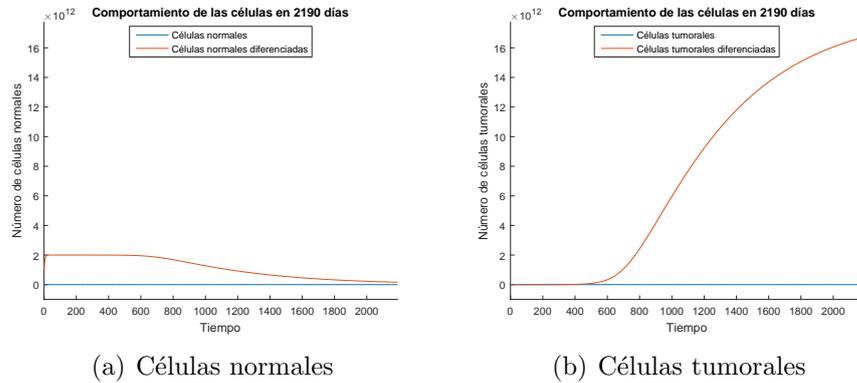


Figura 2.7: Solución numérica variando los parámetros $r_y = 0,03$ y $a_y = 2,130 \cdot 10^7$

En la Figura 2.7 se muestra a pesar de aumentar la tasa de células normales que pasan a ser diferenciadas, el crecimiento del tumor no se ve nada afectado. El paciente podría entrar en estado de metástasis (o estadio 4). En esta fase el cáncer se extiende y la terapia que se aplique puede resultar ineficiente por lo que habría que tratar al paciente con un tratamiento paliativo. Esto es debido a que nos movemos en el rango de P_3 estable, pues r_y mantiene el mismo valor y las condiciones de estabilidad de los puntos no dependen de a_y .

2.4.3. Terapia

La terapia aplicada tendrá éxito cuando la división de células normales consiga ser más grande que la división de células tumorales, es decir, cuando $r_x > r_y$. Variando estos parámetros podemos ver como influye la terapia en el paciente.

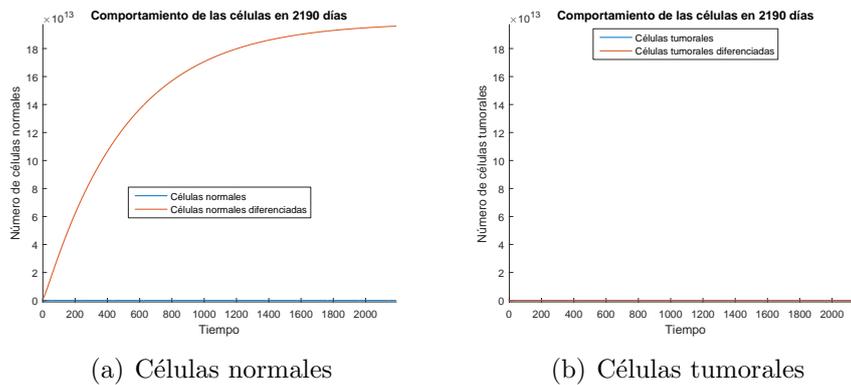


Figura 2.8: Solución numérica para los parámetros $r_x = 0,3$, y $r_y = 0,0115$

En la Figura 2.8 se ha modificado los parámetros r_x y r_y para representar el estado de terapia. Observamos que hay una proliferación de células normales frente a las tumorales, que descienden a cero. Se produce así un éxito en la terapia y el cáncer puede eliminarse. Los datos indican además que efectivamente nos estamos acercando al punto P_2 que es estable pues $r_x, x_y > d_0$

Anexo I. Resultados auxiliares

Trataremos en este anexo el plasmar todos los resultados auxiliares que han servido para el desarrollo de este trabajo.

Teorema de Picard-Lindelöf

Sea $f \in \mathcal{C}^0(\Omega; \mathbb{R}^N) \cap Lip_{loc}(y, \Omega)$. Entonces existe un δ_0 y una única función $\phi : (t_0 - \delta_0, t_0 + \delta_0) \rightarrow \mathbb{R}^N$ que es solución del problema de *Cauchy*

$$\begin{cases} y' = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0. \end{cases}$$

Además $\delta_0 = \min\{a, \frac{b}{M}, \frac{1}{L_k}\}$, donde $a, b > 0$ son constantes tales que

1. $K = [t_0 - a, t_0 + a] \times \overline{B}(y_0, b) \subset \Omega$,
2. $M = \max_K |f|$,
3. L_k es la constante de *Lipschitz* de f en K .

Lema de Gronwall

Sean $u \in \mathcal{C}^1(t_0, \beta)$ y $k \in \mathcal{C}^0(t_0, \beta)$ tal que

$$u'(t) \leq k(t)u(t) \quad \forall t \in [t_0, \beta),$$

entonces

$$u(t) \leq u(t_0) \exp \left(\int_{t_0}^t k(s) ds \right) \quad \forall t \in [t_0, \beta).$$

Lema de comparación

Sean φ_f y φ_g las dos soluciones de los problemas de *Cauchy*

$$(PC)_f \begin{cases} y' = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases} \quad (PC)_g \begin{cases} y = g(t, y) \\ y(t_0) = y_0^* \end{cases}$$

donde $f, g : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^{N+1}$, con $f, g \in \mathcal{C}^0(\Omega) \cap Lip_{loc}(y; \Omega)$ y $t \in [t_0, T]$, con $T \leq +\infty$. Entonces, si $f(t, y) \leq g(t, y) \quad \forall (t, y) \in \Omega$ e $y_0 \leq y_0^*$, se tiene que $\varphi_f(t) \leq \varphi_g(t) \quad \forall t \in [t_0, T]$.

Teorema de Sturm

Sea $f : (a, b) \rightarrow \mathbb{R}$ una función polinómica, con $-\infty \leq a < b \leq \infty$. Se considera la sucesión finita

$$(f_0(x), f_1(x), \dots, f_r(x)), \quad r \in \mathbb{Z}, r \geq 1$$

construida de la siguiente forma

- $f_0(x) := f(x)$,
- $f_1(x) := f'(x)$,
- Hacemos $f_0(x) = c_1(x)f_1(x) + r_1(x)$, el algoritmo de división entre $f_0(x)$ y $f_1(x)$. Definimos

$$f_2(x) := -r_1(x).$$

- En general, dados $f_i(x)$ y $f_{i+1}(x)$, si $f_{i+1}(x) \in \mathbb{R}$ paramos. En caso contrario, hacemos

$$f_i(x) = c_{i+1}(x)f_{i+1}(x) + r_{i+1}(x),$$

el algoritmo de división entre $f_i(x)$ y $f_{i+1}(x)$. Definimos

$$f_{i+2}(x) := -r_{i+1}(x)$$

Esta sucesión es la que se conoce como *Sucesión de Sturm*.

Dado $\alpha \in [a, b]$ tal que $f(\alpha) \neq 0$, se define $\nu(\alpha)$ como el número de variaciones de signo en la *Sucesión de Sturm*

$$(f_0(\alpha), f_1(\alpha), f_2(\alpha), \dots, f_r(\alpha))$$

en la que omitiremos los ceros que puedan aparecer.

Tenemos entonces que si $f(x)$ no se anula en los extremos del intervalo (a, b) , se tiene que el número de raíces de $f(x)$ en dicho intervalo es

$$\nu(a) - \nu(b).$$

Teorema de Hartman-Grobman

Sea $y' = f(y)$, $f : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$ un sistema autónomo y \mathcal{J} la matriz Jacobiana de $f(y)$. Sea y_0 un punto crítico del sistema y consideremos $\mathcal{J}(y_0)$ la matriz Jacobiana evaluada en y_0 . Denotemos por $\{\lambda_i\}_{1 \leq i \leq N} \subset \mathbb{C}$ al conjunto de autovalores de $\mathcal{J}(y_0)$. Se tiene entonces que

1. y_0 es uniformemente asintóticamente estable si y sólo si $\Re(\lambda_i) < 0$ para todo $1 \leq i \leq N$,
2. y_0 es inestable si y sólo si existe algún $1 \leq i \leq N$ tal que $\Re(\lambda_i) > 0$.

Criterio de Dulac-Bendixson

Dado un sistema autónomo plano

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f_1(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = f_2(x, y) \end{cases}$$

definida sobre una región $\Omega \in \mathbb{R}^2$ simplemente conexa. Si existe una función $\varphi(x, y) \in \mathcal{C}^1(\Omega)$ tal que la expresión

$$\frac{\partial(\varphi f)}{\partial x} + \frac{\partial(\varphi f)}{\partial y}$$

y tiene el mismo signo en casi todo Ω , es decir, es distinto de cero, entonces el sistema anterior no posee órbitas cíclicas dentro de Ω .

Anexo II. Scripts de MatLab

Este anexo contiene todos los scripts que se han empleado en las simulaciones numéricas de los dos modelos estudiados a lo largo del trabajo.

Modelo de estudio de respuesta inmune

Función Equilibrios

```
function [P] = Equilibrios(s,b,r,e,m,d,a)
% La función Equilibrios calcula por un lado las
% soluciones de la ecuación en y
%
%  $(m*b)*y^3 + (-m+b*(m*e+d-r))*y^2 +$ 
%  $(s/a+r-m*e+d*e*b-d)*y + (e*(s/a-d))$ 
%
% correspondiente a la componente segunda de los
% equilibrios, y por otro lado los representa todos,
% incluyendo el punto (s/d,0) ya calculado en el
% análisis teórico.
% Las variables de entrada son los parámetros de la
% ecuación.
%
% Datos de interés.
%
% s = 0.1181
% b = 0.002
```

```

% r = 1.131
% e = 20.19
% m = 0.00311
% d = 0.3743
% a = 1.636
%
C0 = e*(s/a-d);           % Calculamos los
                          % coeficientes del
C1 = s/a+r-m*e+d*e*b-d; % polinomio en y.
C2 = -m+b*(m*e+d-r);
C3 = m*b;

Raices = roots([C3,C2,C1,C0]); % Calculamos el
                               % conjunto de raíces
                               % del polinomio.

% El comando roots devuelve tanto las raíces reales
% como las imaginarias, por lo que una vez calculadas
% debemos separar las imaginarias y quedarnos con las
% reales.
R = [];
for i=1:length(Raices)      % De manera recursiva
                           % almacenamos en un
                           % vector todas las
                           % raíces reales del
                           % polinomio.
    if (imag(Raices(i))== 0)
        R = [R,Raices(i)];
    else
        R = R;
    end
end

% Una vez calculadas las raíces, calculamos la componente
% primera asociada a cada raíz para construir los
% equilibrios totales.
% Recordemos que la relación que se tenía era que
%
% x=a*(1-b*y)

```

```

%
f = @(x) a*(1-b*x);           % Representamos la
                               % función que a cada
                               % raíz del polinomio
                               % anterior le asocia
                               % su componente
                               % primera del
                               % equilibrio.

P = [s/d, 0];                 % Añadimos como caso
                               % base el equilibrio
                               % calculado en el
                               % análisis teórico.

for i=1:(length(R))          % Almacenamos en un
                               % vector todos los
P = [P;[f(R(i)),R(i)]];      % puntos críticos
                               % finales.

end
P;

```

Función KT

```

function KT(z0,T)
% Función que dados (z0,T) con z0 un vector de datos
% iniciales y T un tiempo, resuelve el sistema
% diferencial
%
% |  $x' = s + ((r*x*y)/(e+y)) - m*x*y - d*x$ 
% |  $y' = a*y*(1-b*fy) - x*y$ 
% |  $z(0) = (x(0),y(0)) = z0, \quad t \text{ en } [0,T]$ 
%
% donde
% s,b,r,e,m,d,a son constantes positivas.

% Datos de interés.
%
```

```

% s = 0.1181
% b = 0.002
% r = 1.131
% e = 20.19
% m = 0.00311
% d = 0.3743
% a = 1.636
s = 0.1181;
b = 0.002;
r = 1.131;
e = 20.19;
m = 0.00311;
d = 0.3743;
a = 1.636;

% Construimos las funciones que definen el sistema
% diferencial.
f1 = @(t,x) s+((r*x(1).*x(2))./(e+x(2)))-m*x(1)*x(2)-d*x(1);
f2 = @(t,x) a*x(2).*(1-b*x(2))-x(1).*x(2);

f = @(t,x) [f1(t,x);f2(t,x)];          % Función del
                                       % sistema.

[t,y] = ode45(f,[0,T],z0)             % Resolvemos el
                                       % sistema
                                       % numéricamente.

% Dibujamos a continuación las gráficas de las
% soluciones.
%
% Soluciones del sistema diferencial.
close all
hold on
plot(t,y(:,1))
plot(t,y(:,2))
axis([0,T,min(min(y))-5,max(max(y))+5])
legend('Concentración de células inmunes',...
'Concentración de células tumorales','location','best')

```

```

xlabel('Tiempo')
ylabel('Concentraciones de las células')
title(['Comportamiento de las células en ',num2str(T), ' días'])
%
% Dibujaremos también el plano de fases junto con
% los puntos de equilibrio para estudiar como se
% comporta la estabilidad de los puntos calculados
% numéricamente, pues en el análisis teórico no
% podíamos afirmar nada.

[P] = Equilibrios(s,b,r,e,m,d,a)

% Cargamos los puntos de equilibrio mediante la
% función
% Equilibrios(s,b,r,e,m,d,a)
% calculada en el anterior Script.
%
% Representación del plano de fases.
%
figure (2)
hold on
plot(y(:,1),y(:,2))
plot(P(:,1),P(:,2),'r.','MarkerSize',10)
axis([min(y(:,1))-1,max(y(:,1))+1,min(min(y))-10,max(max(y))+10])
legend('Órbita','Equilibrios','location','best')
title(['Plano de fases resultante dados ',num2str(T), ' días'])

```

Modelo de estudio de Células Madres Diferenciadas

Función DM

```

function DM(z0,T)
% Función que dados (z0,T) con z0 un vector de
% datos iniciales y T un tiempo, resuelve el
% sistema diferencial

```

```

% | x' = (rx*phi-d0)*x
% | X' = ax*x-d1*X
% | y' = (ry*psi-d0)*y
% | Y' = ay*y-d1*Y
% | z(0) = (x(0),X(0),y(0),Y(0)) = z0,    t en [0,T]
%
% donde
% phi = 1/(1+cx*(x+y))
% psi = 1/(1+cy*(x+y))
% rx, ry, d0, d1, ax, ay, cx, cy constantes
% positivas.

% Datos de interés
%
% rx=0.005
% ry=0.0115
% d0=0.002
% d1=0.213
% ax=1065.e4
% ay=1065.e4
% cx=75.e-6
% cy=38.e-6
%
rx=0.005;
ry=0.0115;
d0=0.002;
d1=0.213;
ax=1065.e4;
ay=1065.e4;
cx=75.e-6;
cy=38.e-6;                                % Añadimos las
                                           % constantes.

phi = @(t,x) 1./(1+cx*(x(1)+x(3)));        % Definimos las
                                           % funciones phi
                                           % y psi.
psi = @(t,x) 1./(1+cy*(x(1)+x(3)));

```

```

fx = @(t,x) (rx*phi(t,x)-d0)*x(1);    % Se definen las
                                        % funciones que
fX = @(t,x) ax*x(1)-d1*x(2);          % forman el
                                        % sistema
                                        % diferencial.
fy = @(t,x) (ry*psi(t,x)-d0)*x(3);
fY = @(t,x) ay*x(3)-d1*x(4);

f = @(t,x) [fx(t,x);fX(t,x);fy(t,x);fY(t,x)]; % Función
                                                % del
                                                % sistema.

[t,y] = ode45(f,[0,T],z0)                % Resolvemos el
                                        % sistema
                                        % numéricamente.

% Dibujamos las gráficas de las soluciones.
%
% Soluciones que representan las células normales y
% normales diferenciadas.
close all
hold on
plot(t,y(:,1))
plot(t,y(:,2))
axis([0,T,min(min(y))-1.e12,max(max(y))+1.e12])
legend('Células normales','Células normales diferenciadas','location',...
'best')
xlabel('Tiempo')
ylabel('Número de células normales')
title(['Comportamiento de las células en ',num2str(T), ' días'])
%
% Soluciones que representan las células tumorales y
% tumorales diferenciadas.
figure(2)
hold on
plot(t,y(:,3))
plot(t,y(:,4))
axis([0,T,min(min(y))-1.e12,max(max(y))+1.e12])

```

```
legend('Células tumorales','Células tumorales diferenciadas','location',  
'best')  
xlabel('Tiempo')  
ylabel('Número de células tumorales')  
title(['Comportamiento de las células en ',num2str(T), ' días'])
```


Bibliografía

- [1] ALCALÁ, D. *Células madre cancerígenas*. Rev. Cent. Dermatol. Pascua, Vol. 24 Núm. 2 (2015).
- [2] CONSTANTINO, C., SALGUERO, E. *Un modelo sobre el crecimiento tumoral*. Fac. Mat. Dep. EDAN. Universidad de Sevilla (2016).
- [3] DINGLI, D., MICHOR, F. *Successful therapy must eradicate cancer stem cells*. <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2006-0136> (2006).
- [4] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-immune system competition - the effect of time delay*. Int. J. Appl. Math. Comput. Sci., 13, pp 395-406 (2003).
- [5] KUZNETSOV, V.A., TAYLOR, M.A., MAKALKIN, I.A., PERELSON, A.S. *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis*. Math. Biol., Vol. 56 (1994).
- [6] SILVA, A. *Células madre del cáncer*. <http://analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/945/933> (2009).