

Estudio teórico de un modelo simplificado sobre angiogénesis

M. DELGADO¹, A. SUÁREZ¹,

¹ *Dpto. E.D.A.N., Universidad de Sevilla, Apto. 1160, E-41080 Sevilla.*
E-mails: madelgado@us.es, suarez@us.es.

Palabras clave: Angiogénesis, sistema elíptico, bifurcación.

Resumen

En esta comunicación presentamos un sistema en ecuaciones en derivadas parciales no lineales simplificado que modela un proceso básico en el crecimiento tumores: la angiogénesis. Presentamos resultados de existencia de solución positiva del sistema estacionario en función de los parámetros del sistema.

1. Introducción

La angiogénesis es un proceso fundamental involucrado en el crecimiento de tumores. En dicho proceso el tumor segrega unas sustancias químicas (englobadas en el término TAF) que atraen a las células endoteliales (CE) que están en un vaso sanguíneo cercano. Dichas células endoteliales van creando una red de capilares que si alcanzan al tumor proveen a éste de nuevos nutrientes para seguir creciendo, y en consecuencia con posibilidad de metástasis.

Hay diversos modelos matemáticos para modelar dicho proceso, ver [4]. En esta comunicación iniciamos el estudio teórico de uno de ellos propuesto por Chaplain, ver [5]. Como característica fundamental de este modelo está la inclusión de un término que modela el hecho de que la reproducción de las CE, esencial para la creación de la nueva red vascular, sólo se produce cuando el nivel del TAF supera un cierto valor. Además, está el hecho de que la introducción de TAF en el dominio se produce a través de la pared del tumor, que es donde se produce. Por eso, hemos incorporado al modelo dos dificultades técnicas: la presencia de una función no derivable (ver [3]) y una condición de tipo Fourier para el TAF.

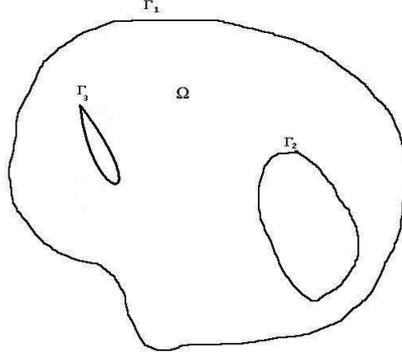


Figura 1: Un ejemplo de dominio Ω .

A continuación presentamos el modelo: vamos a considerar un dominio acotado $\Omega \subset \mathbb{R}^d$, $d \geq 1$, que incluye al tumor y al vaso sanguíneo, y que tiene por tanto tres componentes disjuntas en la frontera:

$$\partial\Omega := \Gamma_1 \cup \Gamma_2 \cup \Gamma_3,$$

donde cada Γ_i es un conjunto cerrado y abierto. Llamemos u y v a la densidad de las CE y a la concentración de TAF, respectivamente. Suponemos que Γ_1 es la exterior, en la que por tanto vamos a suponer $u = v = 0$ sobre Γ_1 . Γ_2 es la frontera del tumor y ahí supondremos $u = 0$ y $\partial v / \partial n = \mu v$ sobre Γ_2 , donde n representa la derivada normal exterior y $\mu \in \mathbb{R}$ como parámetro que indica la cantidad de TAF que segrega el tumor. Por último, en Γ_3 , la frontera del vaso, suponemos que $\partial u / \partial n = \partial v / \partial n = 0$ sobre Γ_3 . En la Figura 1 podemos ver un ejemplo de dominio.

Si denotamos por

$$B_1 u := \begin{cases} u & \text{sobre } \Gamma_1, \\ u & \text{sobre } \Gamma_2, \\ \frac{\partial u}{\partial n} & \text{sobre } \Gamma_3, \end{cases} \quad B_2(\mu)v := \begin{cases} v & \text{sobre } \Gamma_1, \\ \frac{\partial v}{\partial n} - \mu v & \text{sobre } \Gamma_2, \\ \frac{\partial v}{\partial n} & \text{sobre } \Gamma_3, \end{cases}$$

el sistema que estudiamos es el siguiente

$$\begin{cases} -\Delta u = \lambda u(1-u)\mathcal{G}(v) & \text{en } \Omega, \\ -\Delta v = -v^2 - cuv & \text{en } \Omega, \\ B_1 u = B_2(\mu)v = 0 & \text{sobre } \partial\Omega, \end{cases} \quad (1)$$

con

$$\mathcal{G}(v) = \begin{cases} 0 & \text{si } v \leq v^*, \\ v - v^* & \text{si } v > v^*, \end{cases}$$

y $\lambda > 0$, $v^* > 0$, $c > 0$. Expliquemos ahora los términos que aparecen en las ecuaciones. Sobre el TAF estamos suponiendo que hay un término logístico que evita su crecimiento incontrolado y un término de competición con las CE con un grado de competición c . Con respecto a las CE estamos suponiendo que éstas no empiezan a reproducirse hasta que el

TAF no ha alcanzado un umbral, en este caso $v^* > 0$. Al alcanzar el TAF este umbral se reproducen siguiendo también un ley logística, con una tasa de crecimiento λ .

En esta comunicación estudiaremos el problema estacionario (1), mostrando condiciones en función de los parámetros del problema que aseguran la existencia de solución no trivial. Es evidente que existe siempre la solución trivial $(0, 0)$; el propósito de este trabajo es estudiar bajo qué condiciones en los parámetros λ y μ existen soluciones no triviales de (1). Para ello, básicamente usaremos el método de bifurcación y propiedades de ciertos problemas de autovalores, que serán recordados en la Sección 2. En la última Sección daremos una interpretación a nuestros resultados.

2. Estudio del sistema

Nuestra intención es estudiar la existencia de soluciones (u, v) clásicas de (1) con $u, v \geq 0$ y no triviales. Es consecuencia del principio del máximo fuerte que si $u \geq 0$ (resp. $v \geq 0$) y no trivial, entonces es positiva en $\Omega \cup \Gamma_3$ (resp. $\Omega \cup \Gamma_2 \cup \Gamma_3$.)

Estudiemos en primer lugar las soluciones semi-triviales. Es claro que cuando $v = 0$, entonces $u = 0$. Veamos lo que ocurre cuando $u = 0$. En este caso, la componente v satisface la siguiente ecuación

$$\begin{cases} -\Delta v = -v^2 & \text{en } \Omega, \\ B_2(\mu)v = 0 & \text{sobre } \partial\Omega. \end{cases} \quad (2)$$

Antes de comenzar con los resultados principales, introducimos alguna notación. Dada $\beta \in (0, 1)$ y funciones $m \in C^\beta(\bar{\Omega})$, $g \in C^{1,\beta}(\Gamma_2)$ y $h \in C^{1,\beta}(\Gamma_3)$, denotaremos por $\lambda_1(-\Delta + m; D, N + g, N + h)$ al primer autovalor del problema

$$\begin{cases} -\Delta\varphi + m\varphi = \lambda\varphi & \text{en } \Omega, \\ \varphi = 0 & \text{sobre } \Gamma_1, \\ \frac{\partial\varphi}{\partial n} + g\varphi = 0 & \text{sobre } \Gamma_2, \\ \frac{\partial\varphi}{\partial n} + h\varphi = 0 & \text{sobre } \Gamma_3. \end{cases} \quad (3)$$

Recordemos (ver por ejemplo [1]) que $\lambda_1(-\Delta + m; D, N + g, N + h)$ es creciente en m , g y h separadamente. Por último, si consideramos por ejemplo $g = K$ con K constante se tiene que

$$\begin{aligned} \lim_{K \rightarrow -\infty} \lambda_1(-\Delta + m; D, N + K, N + h) &= -\infty, \\ \lim_{K \rightarrow \infty} \lambda_1(-\Delta + m; D, N + K, N + h) &= \lambda_1(-\Delta + m; D, D, N + h), \end{aligned}$$

donde $\lambda_1(-\Delta + m; D, D, N + h)$ denota el autovalor principal de $-\Delta + m$ con condiciones homogéneas Dirichlet en $\Gamma_1 \cup \Gamma_2$ y Neumann en Γ_3 . Por tanto, como la aplicación $\mu \mapsto \lambda_1(-\Delta; D, N - \mu, N)$ es decreciente, tiende a $-\infty$ cuando $\mu \rightarrow \infty$ y $\lambda_1(-\Delta; D, N, N) > 0$, existe un único $\mu_1 > 0$ tal que

$$\lambda_1(-\Delta; D, N - \mu_1, N) = 0.$$

El siguiente resultado jugará un papel muy importante en el trabajo. Su prueba puede verse en [2], ver también referencias allí para problemas relacionados.

Proposición 2.1 *La ecuación (2) tiene solución positiva si, y sólo si, $\mu > \mu_1$. En caso de que exista, ésta es la única solución positiva de (2). Denotemos a la solución por θ_μ . Además:*

1. *la aplicación $\mu \in (\mu_1, \infty) \mapsto \theta_\mu$ es creciente,*

2.

$$\lim_{\mu \rightarrow \mu_1} \|\theta_\mu\|_\infty = 0, \quad y \quad \lim_{\mu \rightarrow \infty} \|\theta_\mu\|_\infty = \infty,$$

3. *se tiene que $\lim_{\mu \rightarrow \infty} \theta_\mu = z$ en $C^2(\Omega)$ donde z es la solución minimal del siguiente problema*

$$\begin{cases} -\Delta z = -z^2 & \text{en } \Omega, \\ z = 0 & \text{sobre } \Gamma_1, \\ z = \infty & \text{sobre } \Gamma_2, \\ \frac{\partial z}{\partial n} = 0 & \text{sobre } \Gamma_3. \end{cases} \quad (4)$$

Además, se tiene que

$$\theta_\mu \leq z \quad \text{en } \Omega, \text{ para toda } \mu > 0$$

y denotando por $d_2(x) := \text{dist}(x, \Gamma_2)$, se tiene que existe una constante $C > 0$ tal que

$$\lim_{d_2(x) \rightarrow 0} z(x)[d_2(x)]^2 \leq C.$$

Es claro que

$$v \leq \theta_\mu.$$

Por tanto, si $\mu \leq \mu_1$ se tiene que $v = 0$. Supongamos entonces que $\mu > \mu_1$. Gracias a las propiedades de la aplicación $\mu \mapsto \theta_\mu$ existe un único $\mu^* > \mu_1$ tal que

$$\|\theta_{\mu^*}\|_\infty = v^*.$$

Así si $\mu \leq \mu^*$, se tiene que $v \leq \theta_\mu \leq \theta_{\mu^*}$, y por tanto $\mathcal{G}(v) \leq \mathcal{G}(\theta_{\mu^*}) = 0$, y $u = 0$. Luego, a partir de ahora supongamos que $\mu > \mu^*$.

Consideremos ahora el problema de autovalores

$$\begin{cases} -\Delta u = \lambda u \mathcal{G}(\theta_\mu) & \text{en } \Omega, \\ B_1 u = 0 & \text{sobre } \partial\Omega. \end{cases} \quad (5)$$

Observemos que como $\mu > \mu^*$, $\mathcal{G}(\theta_\mu) \geq 0$ y no trivial. Además, λ es un autovalor principal de (5) si y sólo si

$$\lambda_1(-\Delta - \lambda \mathcal{G}(\theta_\mu); D, D, N) = 0.$$

Es conocido que la aplicación $\lambda \mapsto \lambda_1(-\Delta - \lambda \mathcal{G}(\theta_\mu); D, D, N)$ es decreciente, que se va a $-\infty$ cuando λ crece a infinito, y que en $\lambda = 0$ vale $\lambda_1(-\Delta; D, D, N) > 0$. Por tanto, existe un único valor, que llamaremos $\lambda_0(\mu)$, que hace cero la aplicación. Este será el autovalor principal (5).

Estudiemos ahora la aplicación $\mu \in (\mu^*, \infty) \mapsto \lambda_0(\mu)$.

Lema 2.2 *Esta aplicación es decreciente, y además*

$$\lim_{\mu \rightarrow \mu^*} \lambda_0(\mu) = \infty, \quad \lim_{\mu \rightarrow \infty} \lambda_0(\mu) = \underline{\lambda} > 0,$$

para un cierto valor $\underline{\lambda}$.

Prueba: Como la aplicación $\mu \mapsto \theta_\mu$ es creciente, sigue que $\lambda_0(\mu)$ es decreciente.

Por otro lado, sabemos que

$$0 = \lambda_1(-\Delta - \lambda_0(\mu)\mathcal{G}(\theta_\mu); D, D, N) \geq \lambda_1(-\Delta - \lambda_0(\mu)\|\mathcal{G}(\theta_\mu)\|_\infty; D, D, N) = \lambda_1(-\Delta; D, D, N) - \lambda_0(\mu)\|\mathcal{G}(\theta_\mu)\|_\infty,$$

y por tanto,

$$\lambda_0(\mu) \geq \frac{\lambda_1(-\Delta; D, D, N)}{\|\mathcal{G}(\theta_\mu)\|_\infty}.$$

Así, $\lambda_0(\mu) \rightarrow +\infty$ cuando $\mu \rightarrow \mu^*$.

Llamemos $\mathcal{H} := \{u \in H^1(\Omega) : u = 0 \text{ en } \Gamma_1 \cup \Gamma_2 \text{ y } \partial u / \partial n = 0 \text{ en } \Gamma_3\}$. Consideremos en \mathcal{H} la norma equivalente a $H_0^1(\Omega)$ y tomemos φ_μ la autofunción asociada a $\lambda_0(\mu)$ con $\|\varphi_\mu\|_{\mathcal{H}} = 1$. Gracias a la caracterización de $\lambda_0(\mu)$ y usando la Proposición 2.1, tenemos que

$$\lambda_0(\mu) = \frac{\int_{\Omega} |\nabla \varphi_\mu|^2}{\int_{\Omega} \mathcal{G}(\theta_\mu) \varphi_\mu^2} = \frac{1}{\int_{\Omega} \mathcal{G}(\theta_\mu) \varphi_\mu^2} \geq \frac{1}{\int_{\Omega} \mathcal{G}(z) \varphi_\mu^2} > 0.$$

Veamos que tiene sentido la última integral. Gracias a la desigualdad de Hardy

$$\int_{\Omega} \mathcal{G}(z) \varphi_\mu^2 = \int_{\Omega} \mathcal{G}(z) d_2^2 \frac{\varphi_\mu}{d_2} \frac{\varphi_\mu}{d_2} \leq C \|\varphi_\mu\|_{\mathcal{H}}^2 \leq C.$$

□

El resultado principal sobre existencia es el siguiente (ver Figura 2):

Teorema 2.3 *Existe un valor $\mu^* > \mu_1$ tal que:*

1. Si $\mu \leq \mu_1$, la única solución de (1) es la trivial.
2. Si $\mu \in (\mu_1, \mu^*)$ existe también la solución $(0, \theta_\mu)$.
3. Supongamos que $\mu > \mu^*$. Entonces, existe solución positiva si, y sólo si, $\lambda > \lambda_0(\mu)$.

Prueba: Vamos a buscar soluciones en el espacio $X = X_1 \times X_2$, con $X_1 := \{u \in C^1(\bar{\Omega}) : u = 0 \text{ sobre } \Gamma_1 \cup \Gamma_2\}$ y $X_2 := \{u \in C^1(\bar{\Omega}) : u = 0 \text{ sobre } \Gamma_1\}$, y consideremos \mathcal{K} el cono de funciones positivas del espacio anterior.

Como $v \leq \theta_\mu$, sigue que

$$\begin{aligned} 0 &= \lambda_1(-\Delta - \lambda(1-u)\mathcal{G}(v); D, D, N) > \lambda_1(-\Delta - \lambda\mathcal{G}(v); D, D, N) \\ &\geq \lambda_1(-\Delta - \lambda\mathcal{G}(\theta_\mu); D, D, N), \end{aligned} \tag{6}$$

y por tanto $\lambda > \lambda_0(\mu)$.

Como las funciones de reacción no son derivables, no podemos usar directamente el método de bifurcación, así aproximaremos la función \mathcal{G} por una familia $\mathcal{G}_\varepsilon(s)$ de funciones derivables, crecientes en s , decrecientes en ε , $\mathcal{G}_\varepsilon(0) = 0$ y tal que $\mathcal{G}_\varepsilon \rightarrow \mathcal{G}$ uniformemente cuando $\varepsilon \downarrow 0$.

Consideremos ahora los problemas aproximados

$$\begin{cases} -\Delta u = \lambda u(1-u)\mathcal{G}_\varepsilon(v) & \text{en } \Omega, \\ -\Delta v = -v^2 - cuv & \text{en } \Omega, \\ B_1 u = B_2(\mu)v = 0 & \text{sobre } \partial\Omega. \end{cases} \quad (7)$$

Obsérvese que $(0,0)$ es solución de (7) y que la única solución semi-trivial es $(0, \theta_\mu)$. Denotemos $\lambda_\varepsilon(\mu) := \lambda_0(\mathcal{G}_\varepsilon(\theta_\mu))$ el primer autovalor de

$$-\Delta u = \lambda u \mathcal{G}_\varepsilon(\theta_\mu) \quad \text{en } \Omega, \quad B_1 u = 0 \quad \text{sobre } \partial\Omega.$$

Es claro

$$\lambda_\varepsilon(\mu) \rightarrow \lambda_0(\mu) \quad \text{cuando } \varepsilon \rightarrow 0.$$

Podemos ahora aplicar el Teorema 4.1 of [7] y concluir la existencia de un continuo $\mathcal{C}_\varepsilon \subset \mathbb{R} \times \text{int}(\mathcal{K})$ de soluciones positivas de (7) bifurcando de la solución semi-trivial $(0, \theta_\mu)$ en $\lambda = \lambda_\varepsilon(\mu)$, y tal que \mathcal{C}_ε es no acotado en $\mathbb{R} \times \text{int}(\mathcal{K})$.

Acotemos las soluciones en $L^\infty(\Omega)$. Sea (u, v) una solución de (7), como $v \leq \theta_\mu$, tenemos acotada la función v . Por otro lado, sea $\Omega_1 := \{x \in \Omega : u(x) > 1\}$ y supongamos que $\Omega_1 \neq \emptyset$, y sea $w := u - 1$. Entonces

$$\begin{cases} -\Delta w \leq 0 & \text{en } \Omega_1, \\ w \leq 0 & \text{sobre } \partial\Omega_1 \cap (\Omega \cup \Gamma_1 \cup \Gamma_2), \\ \frac{\partial w}{\partial n} \leq 0 & \text{sobre } \partial\Omega_1 \cap \Gamma_3. \end{cases}$$

Sigue ahora por el principio del máximo que el máximo de w se alcanza en $\partial\Omega_1 \cap \Gamma_3$ y que en tal punto $\partial w / \partial n > 0$ (ver Lema 3.4 en Gilbarg-Trudinger [6]), lo que es un absurdo con $\partial w / \partial n \leq 0$. Con lo que $\Omega_1 = \emptyset$.

Así, para cualquier solución (u, v) de (7) tenemos

$$u \leq 1 \quad \text{y} \quad v \leq \theta_\mu, \quad (8)$$

y por tanto (u, v) está acotada en $L^\infty(\Omega)$ y, por la regularidad elíptica, en X . Por otro lado, repitiendo el razonamiento de (6), podemos mostrar que para $\lambda \leq \lambda_\varepsilon(\mu)$ el problema (7) no tiene solución positiva.

Así, si denotamos por Π la proyección de $\mathbb{R} \times X$ sobre \mathbb{R} , esto es, $\Pi(\lambda, u) = \lambda$, se tiene que $\Pi(\mathcal{C}_\varepsilon) = (\lambda_\varepsilon(\mu), +\infty)$.

Ahora aplicaremos el siguiente resultado topológico (ver Teorema 9.1 en [8]):

Lema 2.4 *Sea A_n una sucesión de conexos y cerrados conjuntos en un espacio métrico completo X tal que $\liminf A_n \neq \emptyset$, y $\cup_n A_n$ relativamente compacto. Entonces, $\limsup A_n$ es un conjunto no vacío, conexo y cerrado.*

Consideremos el espacio métrico X y una sucesión $\varepsilon_n \rightarrow 0$. Sea \mathcal{C}_n el conexo obtenido anteriormente para $\varepsilon = \varepsilon_n$. Vamos a mostrar que \mathcal{C}_n satisface las hipótesis del Lema 2.4. Primero observemos que como $\lambda_{\varepsilon_n}(\mu) \rightarrow \lambda_0(\mu)$, entonces es claro que $\liminf \mathcal{C}_n \neq \emptyset$. Además, gracias a las cotas a priori (8), $\cup_n \mathcal{C}_n$ es relativamente compacto. En efecto, si $(\lambda_k, u_k, v_k) \in \cup_n \mathcal{C}_n$ es una sucesión acotada en $\mathbb{R} \times X$, entonces gracias a (8) y la teoría de regularidad elíptica obtenemos que (λ_k, u_k, v_k) es acotada en $\mathbb{R} \times [W^{2,p}(\Omega)]^2$ para toda $p > 1$. Así, pasando al límite obtenemos que es convergente en $\mathbb{R} \times X$.

Por lo tanto, concluimos que

$$\mathcal{C} := \limsup \mathcal{C}_n$$

es un conjunto conexo, cerrado y no vacío. Usando ahora un argumento estándar, se puede mostrar que los elementos de \mathcal{C} son soluciones de (1).

Probaremos que \mathcal{C} no degenera, esto es, que \mathcal{C} no degenera al eje $\lambda = \lambda_0(\mu)$, o las soluciones $(0, \theta_\mu)$ o $(0, 0)$.

Primero, observemos que en $\lambda = \lambda_0(\mu)$ el continuo no puede degenerar ya que (1) no tiene solución para $\lambda = \lambda_0(\mu)$.

Supongamos que para una sucesión de soluciones $(\lambda_n, u_n, v_n) \in \mathcal{C}_n$ de (1) se tiene que $(\lambda_n, u_n, v_n) \rightarrow (\bar{\lambda}, 0, 0)$, con $\bar{\lambda} > \lambda_0(\mu)$. Definamos

$$U_n = \frac{u_n}{\|u_n\|_\infty}.$$

Entonces, se tiene que

$$-\Delta U_n = \lambda_n U_n (1 - u_n) \mathcal{G}_{\varepsilon_n}(v_n),$$

y por tanto $-\Delta U = 0$ in Ω , $B_1 U = 0$ sobre $\partial\Omega$, y $\|U\|_\infty = 1$, una contradicción.

Análogamente, si $(\lambda_n, u_n, v_n) \in \mathcal{C}_n$ es tal que $(\lambda_n, u_n, v_n) \rightarrow (\bar{\lambda}, 0, \theta_\mu)$ con $\bar{\lambda} > \lambda_0(\mu)$, entonces

$$-\Delta U = \bar{\lambda} U \mathcal{G}(\theta_\mu),$$

y por tanto $\bar{\lambda} = \lambda_0(\mu)$, de nuevo una contradicción.

3. Interpretación de los resultados

Para interpretar los resultados, fijemos uno de los parámetros y moveremos el otro. Para ello es importante observar la Figura 2 donde hemos representado las regiones establecidas en el Teorema 2.3.

1. Supongamos que fijamos $0 < \lambda \leq \underline{\lambda}$. En este caso, para cualquier valor de μ no hay solución positiva de (1), de hecho, sólo existe la solución trivial si $\mu \leq \mu_1$ y la semi-trivial de la forma $(0, \theta_\mu)$ si $\mu > \lambda_1$. Así, si la tasa de crecimiento de las CE es pequeña, no ocurre la angiogénesis independientemente del valor de μ , es decir independientemente del TAF que segregue el tumor.
2. Supongamos que $\lambda > \underline{\lambda}$. En este caso, existe $\mu_0 > \mu^* > \mu_1$ tal que $\lambda = \lambda_0(\mu_0)$. Así, si $\mu \leq \mu_1$ la única solución es la trivial, si $\mu \in (\mu_1, \mu_0)$ además existe la solución semi-trivial $(0, \theta_\mu)$. En ambos casos, tampoco ocurre la angiogénesis. Es decir, si el TAF que genera el tumor no es mucho, la angiogénesis no ocurre. En cambio, si $\mu > \mu_0$ existe una solución positiva del sistema (1) y por tanto la angiogénesis ocurre; esto es, si el tumor segregaba suficiente TAF la angiogénesis se lleva a cabo.

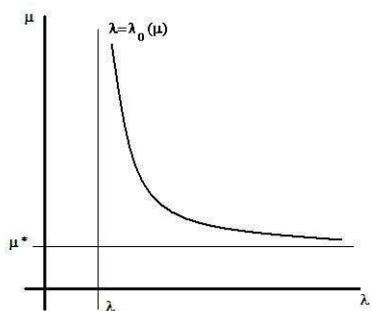


Figura 2: Regiones de existencia en el plano $\lambda - \mu$.

3. En [3] se consideraba un sistema similar con condiciones de contorno Dirichlet homogéneas, pero con una función de reacción $\mu v - v^2 - cuv$ en el TAF, que podría modelar tipos de cáncer difusos, en los que las células cancerígenas se encuentran diseminadas en el órgano y la introducción de TAF se hace en todo él. En este caso, para cualquier $\lambda > 0$ teníamos que existía un valor μ_0 para el cual si $\mu > \mu_0$ se producía la angiogénesis.

Nota 3.1 De forma similar que en [3] se puede probar que hay un único estado de coexistencia si c es pequeño.

Agradecimientos

Trabajo financiado por los proyectos MTM2006-07932 del MEC, y FQM-131 y FQM-520 de la Junta de Andalucía.

Referencias

- [1] S. Cano-Casanova y J. López-Gómez. *Properties of the principal eigenvalues of a general class of non-classical mixed boundary value problems*. J. Differential Equations **178** (2002), 123–211.
- [2] M. Delgado y A. Suárez. *Study of an elliptic system arising from angiogenesis with chemotaxis and flux at the boundary*. Sometido a publicación.
- [3] M. Delgado y A. Suárez. *Positive solutions of a system arising from angiogenesis*. Sometido a publicación.
- [4] N. V. Mantzaris, S. Webb y H. G. Othmer. *Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis*. J. Math. Biol. **49** (2004), 111–187.
- [5] M. A. J. Chaplain. *Avascular growth, angiogenesis and vascular growth in solid tumours: the mathematical modelling of the stages of tumor development*. Math. Comput. Modelling **23** (1996), 47–87.
- [6] D. Gilbarg y N. S. Trudinger. *Elliptic Partial Differential Equations of Second Order*, Springer, Berlin, 1983.
- [7] J. López-Gómez. *Nonlinear eigenvalues and global bifurcation: Application to the search of positive solutions for general Lotka-Volterra reaction-diffusion systems with two species*. Diff. Int. Eqns., **7** (1994), 1427–1452.
- [8] G. T. Whyburn, *Topological Analysis*, Princeton, 1955.