



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE
TECNOLOGÍA DIGITAL



ESTUDIO DE LA DINÁMICA GLOBAL DE UN MODELO DE
TUMOR DE CÁNCER CON INMUNOTERAPIA Y VACUNACIÓN.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS EN SISTEMAS DIGITALES

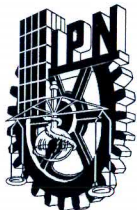
PRESENTA:

M. en C. ANTONIO VILLEGAS ORTIZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE
DR. KONSTANTIN STARKOV

MARZO 2017

TIJUANA, B. C., MÉXICO



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de Tijuana, B.C. siendo las 11:00 horas del día 22 del mes de marzo del 2017 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de CITEDI

para examinar la tesis titulada:

Estudio de la dinámica global de un modelo de tumor de cáncer con inmunoterapia y vacunación.

Presentada por el alumno:

VILLEGAS

Apellido paterno

ORTIZ

Apellido materno

ANTONIO

Nombre(s)

Con registro:

A	1	2	0	8	3	9
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

DOCTORADO EN CIENCIAS EN SISTEMAS DIGITALES

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Director de Tesis

DR. KONSTANTIN STARKOV

DR. LUIS TUPAK AGUILAR BUSTOS

DR. OSCAR HUMBERTO MONTIEL ROSS

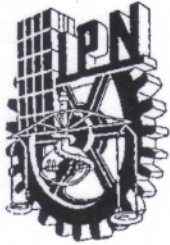
DR. ROBERTO SEPÚLVEDA CRUZ

DR. MOISÉS SÁNCHEZ ADAME

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

DR. JULIO CÉSAR ROLÓN GARRIDO

S.E.P.
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
DE TECNOLOGÍA DIGITAL
DIRECCIÓN



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Tijuana, Baja California, el día 6 del mes de abril del año 2017, el (la) que suscribe Antonio Villegas Ortiz alumno(a) del Programa de DOCTORADO EN CIENCIAS EN SISTEMAS DIGITALES, con número de registro A120839, adscrito(a) al CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE TECNOLOGÍA DIGITAL, manifiesta que es el autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Konstantin Starkov y cede los derechos del trabajo titulado Estudio de la dinámica global de un modelo de tumor de cáncer con inmunoterapia y vacunación, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del (de la) autor(a) y/o director(es) del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a las siguientes direcciones Av. Instituto Politécnico Nacional No. 1310 Col Nueva Tijuana, Tijuana, Baja California, México, correo electrónico de contacto: posgrado@citedi.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Antonio Villegas Ortiz
Nombre y firma del alumno(a)

Agradecimientos

Agradezco primeramente a Dios, por darme la oportunidad de vivir y guiarme durante mis estudios.

A mi esposa e hijo que son mi motivación y motor para seguir ayer, hoy y siempre.

Al Dr. Konstantin Starkov, mi director de tesis, por proporcionarme su tiempo incondicionalmente, por guiarme en todo momento, ayudarme a cumplir mis objetivos, metas y sobre todo por su paciencia y confianza que ha brindado hacia mí.

A los Miembros de la Comisión Revisora por sus consejos y críticas que fortalecieron el proyecto de tesis.

A todos mis Profesores, compañeros y amigos del Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital, CITEDI-IPN, que me han enseñado el valor de hacer las cosas con responsabilidad.

Gracias al CONACYT y al IPN, por brindarme su apoyo económico para el desarrollo de mis estudios.

Finalmente, agradezco profundamente al CITEDI-IPN que me ha abierto las puertas para realizar mis estudios de Doctorado.

Resumen

En este trabajo se estudian algunas características del comportamiento global de un modelo de crecimiento tumoral bajo inmunoterapia de siete dimensiones descrito por Joshi et al. en 2009. Se encontraron las cotas superiores para la dinámica a largo plazo de todos los tipos de poblaciones de células involucradas en este modelo. Algunos límites conservativos se encontraron también. Se demostró la existencia de un dominio acotado invariante positivo. Por último, se mostró que si el parámetro que modela el flujo de células presentadoras de antígeno es muy grande entonces el punto de equilibrio libre de tumor atrae todos los puntos en el ortante positivo. También, se estudiaron algunas propiedades de la dinámica global para un modelo de leucemia linfática crónica descrito por dePillis y Radunskaya en 2013. Se encontraron las cotas superiores de la dinámica a largo plazo de todas las variables y, además, se encontraron todos los límites conservativos del sistema.

Los resultados son contribuciones útiles en el análisis de la dinámica compleja de los sistemas estudiados. En esta Tesis son presentados los análisis de estabilidad de cada sistema, por medio del método indirecto de Lyapunov.

Palabras clave: Conjunto Acotado Positivo Invariante, Función Localizadora, Límites Conservativos, Sistemas Biológicos.

Abstract

In this work we study some features of global behavior of one seven-dimensional tumor growth model under immunotherapy described by Joshi et al. in 2009. We find upper bounds for ultimate dynamics of all types of cells populations involved into this model. A few lower bounds are found as well. Further, we prove the existence of the bounded positively invariant polytope. Finally, we show that if the parameter modeling the flow of antigen presenting cells is very large then the tumor-free equilibrium point attracts all points in the positive orthant. We also analyze some global dynamical properties for a chronic lymphocytic leukemia model described by dePillis and Radunskaya in 2013. We found upper bounds for ultimate dynamics of all variables and also found all conservative bounds for the system.

The results are useful contributions in the analysis of the complex dynamics of the systems studied. In this thesis we present the stability analysis of each system, through the indirect method of Lyapunov.

Keywords: Bounded Positive Invariant Domain, Localizing Function, Conservative Bounds, Biological Systems.

Contenido

Capítulo	Página
Resumen	I
Abstract	II
Lista de Símbolos y Acrónimos	V
Lista de Figuras	VI
1. Introducción	1
1.1. Objetivo General	2
1.2. Objetivos Específicos	2
2. Conjuntos Compactos Invariantes	5
2.1. Modelo Matemático	5
2.1.1. Representación de Estados	5
2.1.2. Plano de Fase	6
2.2. Tipos de Conjuntos	6
2.3. Conjunto Compacto Invariante	7
2.3.1. Punto de Equilibrio	8
2.3.2. Órbitas Periódicas	8
2.3.3. Órbita Homoclínica	9
2.3.4. Órbita Heteroclínica	9
2.3.5. Ciclo Límite	10
2.3.6. Atractor Caótico	11
2.4. Localización de Conjuntos Compactos Invariantes	12
2.5. Función Localizadora	12
2.5.1. Derivada Lie	12
2.6. Teoremas para la Localización de Conjuntos Compactos Invariantes	12
2.6.1. Teorema General	13
2.6.2. Proposición de No Existencia	13
2.6.3. Teorema Iterativo	13
3. Modelo matemático de inmunoterapia	15
3.1. Dominio Compacto de Localización	17
3.2. Límites Conservativos	22
3.3. Existencia de un Dominio Acotado Invariante Positivo en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$	23
3.4. El punto de equilibrio en $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = 0\}$	25
3.4.1. Análisis de estabilidad local para el punto de equilibrio libre de tumor de cáncer	27
3.5. Condiciones sobre s_2 bajo las cuales el sistema (3.1) es asintóticamente estable de manera global	29
3.6. Análisis de dinámica sin tratamientos	32
3.7. Simulación de la dinámica	34
4. Modelo matemático de leucemia linfática crónica	38
4.1. Dominio Compacto de Localización	39
4.2. Límites conservativos	43
4.3. Método iterativo con respecto a los límites definitivos	45
4.4. Punto de equilibrio libre de células infectadas B-CLL	47

Contenido (Continuación)

Capítulo	Página
4.5. Simulación de la dinámica	49
5. Conclusiones	54
5.1. Publicaciones	55
Bibliografía	57

Lista de Símbolos y Acrónimos

\forall	Para todo
\exists	Existe
\in	Pertenece a
\implies	Implica que
\iff	Si y solo si
\cup	Union
\cap	Intersección
sup	Valor supremo
ínf	Valor ínfimo
$\ x\ $	Norma Euclidiana de x
\mathbb{R}_+^n	Conjunto de los números reales no negativos
$A \subset B$	A es subconjunto de B
\dot{x}	Derivada con respecto al tiempo de x
$L_f h$	Derivada de Lie de la función h a lo largo de f
C^∞	Campo vectorial infinitamente diferenciable
$S(h)$	El conjunto $\{x \in \mathbb{R}^n \mid L_f h(x) = 0\}$

Lista de Figuras

Figura	Página
2.1. Órbita Periódica en Plano de Fase	8
2.2. Órbita Homoclínica: (a) Plano de Fase, (b) Representación en el Tiempo.	9
2.3. Órbita Heteroclínica: (a) Plano de Fase, (b) Representación en el Tiempo.	10
2.4. Ciclo Límite: (a) Estable, (b) Inestable, (c) Semi-estable.	10
2.5. Atractor Caótico de Lorenz.	11
3.1. Interacción entre las células efectoras CTL , Tumor y APC	35
3.2. Interacción entre las células tumorales, APC libres de tumor y APC cargadas.	36
3.3. Interacción entre las células complejas CTL -tumorales, $CTL - APC$ y $CTL - CTL$	37
4.1. Interacción entre células $B - CLL$, NK y $CD8^+T$	50
4.2. Interacción entre las células $B - CLL$, NK y $CD4^+T$	51
4.3. Interacción de células $B - CLL$, $CD8^+T$ y $CD4^+T$	52
4.4. Interacción entre las células NK , $CD8^+T$ y $CD4^+T$	53

Capítulo 1

Introducción

Cuando hablamos sobre el cáncer, por lo general se piensa en un grupo de enfermedades con una característica en común, la cual involucra un crecimiento desordenado de células que invaden tejidos y órganos. Un aspecto importante de defensa contra las células tumorales es la inmunoterapia. En los últimos años el estudio de varios investigadores se ha concentrado en la elaboración y análisis de modelos dinámicos no espaciales que describen la interacción del cáncer con el sistema inmune de un paciente tratado con inmunoterapia, ver el artículo de revisión [1] y las referencias citadas en él. Por ejemplo, los modelos matemáticos propuestos en [6], [8], [10] y [21] son considerados en muchos artículos.

El significado de este tipo de análisis se conecta con la importancia de un conocimiento más profundo del mecanismo de la enfermedad del cáncer basados en métodos computacionales eficientes, se puede utilizar para la validación del modelo matemático de crecimiento tumoral en presencia de inmunoterapia en comparación con observaciones clínicas y experimentales, además, puede explorarse en la predicción de la dinámica a largo plazo de los diferentes tipos de células involucradas en el modelo.

Los resultados de este análisis pueden ser aplicados para la optimización de tratamientos de inmunoterapia existentes. Por lo tanto, los parámetros de tratamiento constantes involucrados en el modelo de tumor de cáncer con inmunoterapia pueden ser considerados como constantes de control que influyen en la dinámica a mediano y largo plazo, vease por ejemplo [6], [10], [12] y [25]. En este caso el problema de erradicación tumoral global a largo plazo puede ser propuesto como un problema de estabilización por la aplicación de las constantes de control, ver [29], [32] y [37]. Otros tipos de modelos tratan el cáncer en conjunto con otras enfermedades tales como el VIH, ver [33], algunos modelos implementan la quimioterapia como herramienta para erradicar el cáncer, ver [39].

La solución de este problema se basa en el estudio de condiciones de extrema de primer orden y el uso del teorema iterativo. Las técnicas utilizadas para este análisis han sido desarrolladas y mejoradas por el Dr. Alexander Krishchenko y el Dr. Konstantin Starkov en los últimos años, además de ser un tema de investigación vigente. Algunas contribuciones se pueden consultar en los artículos

[3], [5], [28], [31] y [36] donde se presentan análisis de modelos de sistemas no lineales mediante esta técnica. Además de contribuciones con respecto a la relación entre dominios compactos de localización y dominios de captura y localización de órbitas periódicas se pueden consultar en los artículos [27] y [35].

1.1. Objetivo General

Analizar la dinámica global de un modelo de tumor de cáncer con inmunoterapia y vacunación, simulación de su dinámica y el estudio de sus implicaciones biológicas.

1.2. Objetivos Específicos

1. Localización de los conjuntos compactos invariantes empleando el teorema general, la proposición de no existencia y el teorema iterativo con respecto a conjuntos compactos invariantes.
2. Encontrar los puntos de equilibrio, con enfoque en aquellos libres de tumor y análisis de estabilidad local por medio del método indirecto de Lyapunov.
3. Prueba de existencia de dominio acotado invariante positivo, con base en funciones candidatas para asegurar la permanencia de todas las trayectorias para todo tiempo.
4. Estudio de condiciones de atracción de puntos de equilibrio sin presencia de cáncer basándose en planos invariantes sin células infectadas.
5. Simulaciones numéricas de su dinámica a fin de comprobar nuestros resultados obtenidos tales como localizaciones, BPID, atractividad de puntos de equilibrio.
6. Implicaciones biológicas de los resultados obtenidos para cada modelo bajo estudio.

En el Capítulo 2 se presentan las herramientas matemáticas básicas necesarias para la solución del problema de localización de conjuntos compactos invariantes, además de los teoremas formulados por Krishchenko y Starkov para la solución del problema de localización para un sistema polinomial.

En el Capítulo 3 se presenta un modelo matemático propuesto por Joshi et al. que representa el crecimiento de un tumor pequeño avascular el cual pone en manifiesto una respuesta del sistema inmune del paciente y atrae una población de linfocitos y células presentadoras de antígenos. Este

modelo se define por un sistema de siete ecuaciones diferenciales ordinarias. Basado en este modelo se investigó la dinámica de crecimiento de un tumor inmunogénico en presencia de una respuesta inmune activa. Sin embargo, las implicaciones biológicas en [20] fueron obtenidas con ayuda únicamente de simulaciones numéricas.

Se investigaron algunas propiedades dinámicas globales del modelo hepta-dimensional de crecimiento tumoral de cáncer de [20] con ayuda del método de extrema de localización de conjuntos compactos invariantes, ver por ejemplo [13], [14], [15], [17] y [18]. Un estudio riguroso de la dinámica global para este modelo no se ha realizado, se menciona, además, que el método de localización de conjuntos compactos invariantes como parte de un estudio de dinámica global para modelos de crecimiento tumoral bajo inmunoterapia se ha mostrado recientemente en la literatura, ver [29], [30], [33], [34] y [37].

Es de interés la identificación de los factores que pueden minimizar o maximizar los valores de las cotas superiores e inferiores a largo plazo para cada población de células obtenidas del modelo [20]. Estos factores se introducen como expresiones para las cotas mencionadas en forma de parámetros. La determinación de estos parámetros es de suma importancia para la predicción del comportamiento del modelo a largo plazo. Además, con base en las cotas derivadas para la población celular a largo plazo se describe una propiedad asintótica de las trayectorias del modelo también. Se describe el modelo y se formulan algunas propiedades simples para este modelo. Se deriva un poliedro de localización compacto, se encuentran las cotas superiores para los valores de todo el vector de estados en función del tiempo a largo plazo, con $t \rightarrow \infty$.

Se calculan los límites conservativos (cotas inferiores) para tres componentes del vector de estados, con $t \rightarrow \infty$. Se prueba la existencia de un dominio positivo invariante (BPID) en el ortante positivo. Se muestra que existe un único punto de equilibrio biológicamente factible en el hiperplano libre de tumor y algunas propiedades relacionadas son establecidas. Por último, los valores calculados para el parámetro de suministro s_2 se observa que el punto de equilibrio libre de tumor atrae todas las trayectorias en el ortante positivo.

En el Capítulo 4 se presenta un modelo matemático de leucemia linfática crónica propuesto por L. dePillis y A. Radunskaya [7], el cual, se caracteriza por un exceso en la producción de células blancas (células B) en la sangre, la médula ósea, el bazo y en los ganglios linfáticos. Hasta hace poco, se creía que era una enfermedad de progresión lenta de acumulación anormal de células B que fueron retadas por la inmunoterapia, y no como una enfermedad de proliferación de estas células. Ahora se sabe, que dicha enfermedad es heterogénea en la cual células de diferente funcionalidad pueden

seguir su proliferación, que varía dinámicamente de paciente en paciente. Algunos tratamientos propuestos se pueden encontrar en varias publicaciones [2], [9] y [24]. Se menciona, además, que el método de localización de conjuntos compactos invariantes como parte de un estudio de dinámica global para modelos leucemia se ha mostrado recientemente en la literatura, ver [19].

Se describe el modelo y se formulan algunas propiedades simples para este modelo. Se deriva un poliedro de localización compacto, se encuentran las cotas superiores para los valores de todo el vector de estados en función del tiempo a largo plazo, con $t \rightarrow \infty$. Después, se calculan los límites conservativos (cotas inferiores) de igual manera para todos los componentes del vector de estados, con $t \rightarrow \infty$. Se prueba la existencia de un dominio positivo invariante (BPID) en el ortante positivo.

Las conclusiones del trabajo de tesis de Doctorado se presentan en el Capítulo 6, donde se incluyen para cada modelo biológico analizado.

Capítulo 2

Conjuntos Compactos Invariantes

En este Capítulo se presentan los fundamentos matemáticos necesarios para la comprensión y aplicación del método de localización de conjuntos compactos invariantes a modelos matemáticos de sistemas no lineales invariantes en el tiempo.

2.1. Modelo Matemático

La descripción matemática de las características dinámicas de un sistema se denomina modelo matemático [4], [22].

El principal objetivo de un modelo es resaltar los fenómenos importantes de un sistema dinámico, además debe permitir predecir el comportamiento a corto y largo plazo del sistema de una forma precisa, con lo cual se podrán realizar análisis de las características dinámicas del sistema.

El análisis matemático de los sistemas estudiados en este trabajo estará dirigido a modelos que se describen con ecuaciones diferenciales ordinarias, es decir, que no contienen derivadas parciales lo que implica que la única variable independiente es el tiempo [38].

2.1.1. Representación de Estados

Una forma general de representar un sistema dinámico es por un número n finito de ecuaciones diferenciales de primer orden, que será llamada representación de estados:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n); \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n);\end{aligned}$$

donde \dot{x}_n representa la derivada de x_n con respecto al tiempo, es decir $\dot{x}_n = dx_n/dt$. Las funciones f_1, \dots, f_n son determinadas por el problema que se analiza y las variables x_1, \dots, x_n serán denominadas como variables de estado [11]. Estas variables pueden representar cualquier fenómeno del mundo.

Bajo esta representación el sistema es autónomo o invariante con el tiempo debido a que no muestra una dependencia explícita del tiempo [4], [11], y puede escribirse de manera general como:

$$\dot{x} = f(x). \quad (2.1)$$

donde $x \in \mathbb{R}^n$.

2.1.2. Plano de Fase

Si se sigue el flujo del campo vectorial dado por su velocidad, el plano de fase será trazado por las soluciones $x(t)$ del sistema (2.1). Además, el plano de fase entera es llenado de trayectorias, ya que cada punto puede desempeñar el papel de una condición inicial [38].

2.2. Tipos de Conjuntos

Un conjunto es una colección de objetos, denominados elementos o puntos [4], [11]. Si A es un conjunto y x es un elemento de A , se escribe $x \in A$. Si A y B son conjuntos y cada elemento de A es también un elemento de B , se dice que B incluye a A , es decir, A es un subconjunto de B y se escribe $A \subset B$.

Definición 1. Vecindad

Una vecindad de un punto $x \in S \subset \mathbb{R}^n$ está definida como:

$$N(x, \varepsilon) = \{z \in \mathbb{R}^n : \|z - x\| < \varepsilon\} \quad \forall \varepsilon > 0.$$

Definición 2. Conjunto Abierto

El conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ se dice que es abierto si para cada $x \in S$, se puede encontrar una vecindad $N(x, \varepsilon) \subset S$.

Definición 3. Conjunto Cerrado

Un conjunto S es cerrado si y solo si su complemento en \mathbb{R}^n es abierto. S es cerrado si cada trayectoria $\{x_k\}$ con elementos en S converge a un punto dentro del mismo conjunto S . Donde se entiende que el conjunto B es llamado complemento del conjunto S , $S \subset \mathbb{R}^n$ si:

$$B = \{x \in \mathbb{R}^n \mid x \notin S\}. \quad (2.2)$$

Definición 4. Conjunto Acotado

El conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ será acotado, si existe un número real $r > 0$ tal que:

$$\|x\| < r \quad \forall x \in S. \quad (2.3)$$

Definición 5. Conjunto Compacto

El conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ es compacto si es cerrado y acotado.

Definición 6. Conjunto Invariante

Un conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ es invariante con respecto al sistema dinámico (2.1) si es compacto y cumple la siguiente propiedad:

$$x(0) \in S \quad \Rightarrow \quad x(t) \in S \quad \forall t \geq 0. \quad (2.4)$$

Es decir, S es el conjunto de puntos tales que la solución de (2.1) tiende a S , también es posible definir que para cada trayectoria $x(t)$ que inicia dentro del conjunto S permanecerá ahí para todo $t \geq 0$.

2.3. Conjunto Compacto Invariante

Se dice que un conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ es compacto e invariante con respecto al sistema dinámico (2.1) si es cerrado, acotado e invariante o sea que cumple con (2.2), (2.3) y (2.4). A continuación se describen algunos conjuntos compactos invariantes [4], [11].

2.3.1. Punto de Equilibrio

Un punto $x = x_e$ en el espacio de estados, es un punto de equilibrio del sistema autónomo (2.1) si tiene la propiedad de que si el sistema es iniciado en x_e , permanecerá ahí para todo $t \geq 0$.

Bajo esta definición los puntos de equilibrio de (2.1) son las raíces reales de la ecuación:

$$\dot{x} = f(x_e) = 0;$$

se asume que x_e es un vector constante y por definición es un punto de equilibrio [4], [11].

2.3.2. Órbitas Periódicas

Se dice que el sistema (2.1) tiene soluciones periódicas, vea la Figura 2.1, si para toda t y algún $T > 0$ se cumple la propiedad:

$$x(t + T) = x(t) \quad \forall t \geq 0.$$

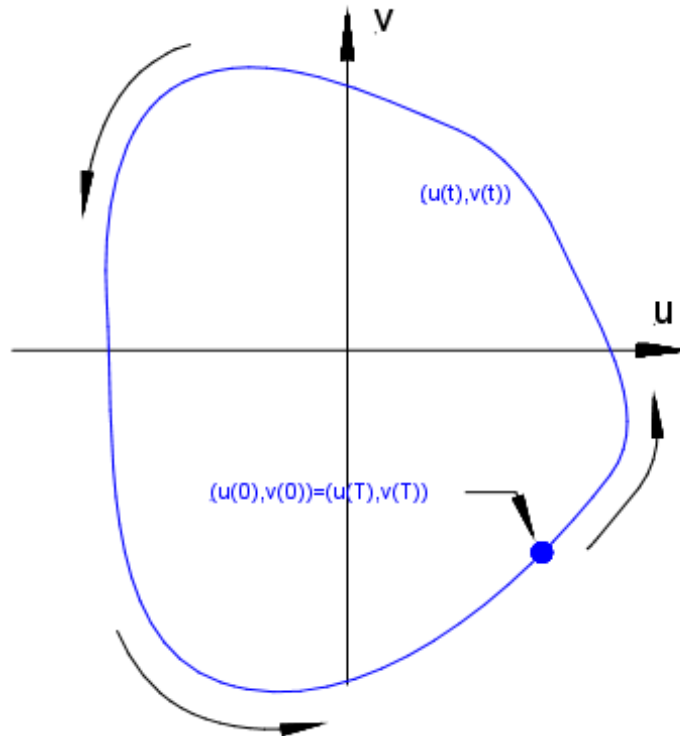


Figura 2.1: Órbita Periódica en Plano de Fase

Una órbita periódica es representada en el plano de fase del sistema (2.1), cuando éste presenta soluciones periódicas [4].

2.3.3. Órbita Homoclínica

Una órbita homoclínica es aquella órbita que inicia y termina en un punto de equilibrio. Nótese que esta órbita no corresponde a soluciones periódicas, debido a que la trayectoria siempre buscará el punto de equilibrio [4], [38]. La Figura 2.2, presenta el plano de fase y la representación en el tiempo de una órbita homoclínica.

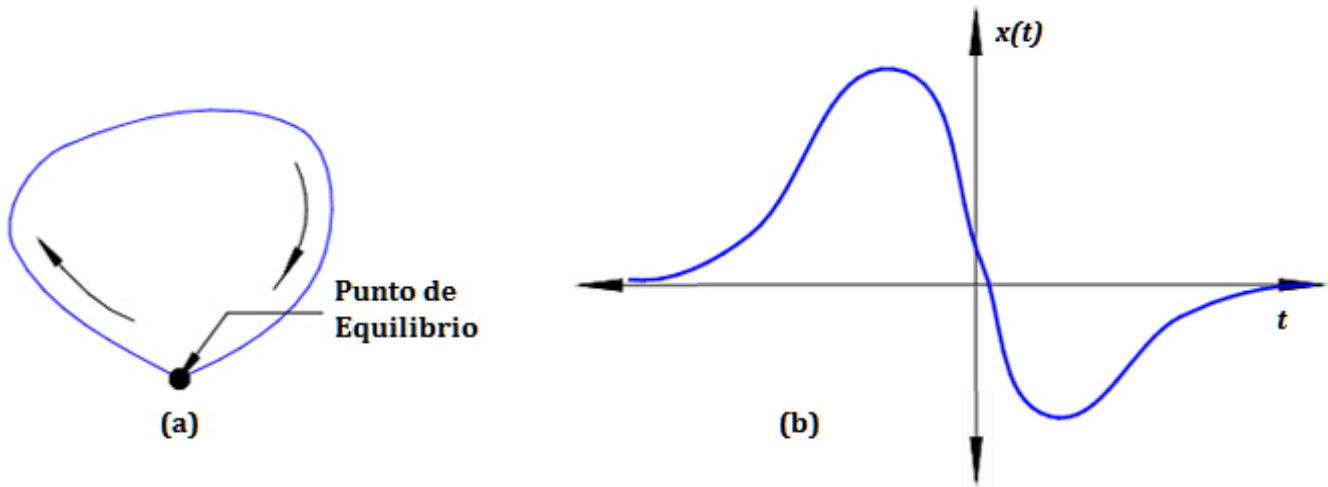


Figura 2.2: Órbita Homoclínica: (a) Plano de Fase, (b) Representación en el Tiempo.

2.3.4. Órbita Heteroclínica

A diferencia de una órbita homoclínica, una órbita heteroclínica toca dos puntos de equilibrio, al igual que las órbitas homoclínicas no se trata de una órbita periódica ya que la trayectoria siempre se estará buscando llegar a un punto de equilibrio. La Figura 2.3, presenta el plano de fase y la representación en el tiempo de una órbita heteroclínica.

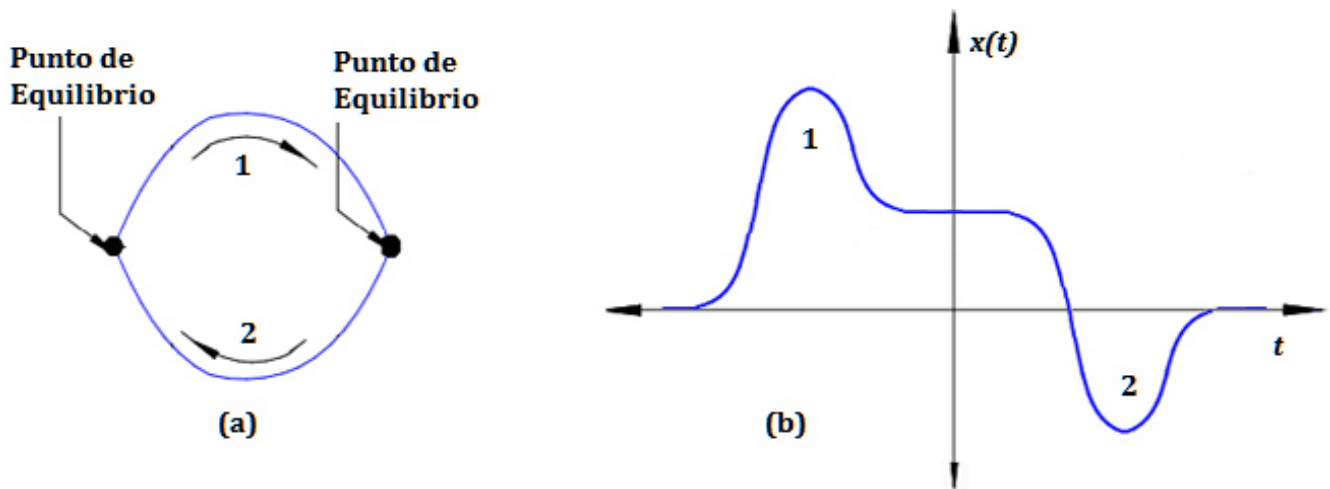


Figura 2.3: Órbita Heteroclínica: (a) Plano de Fase, (b) Representación en el Tiempo.

2.3.5. Ciclo Límite

Al dibujar el plano de fase de un sistema, un ciclo límite es una trayectoria cerrada aislada, refiriéndose esto a que las trayectorias vecinas no son cerradas. Los ciclos límites se presentan bajo ciertas condiciones en los sistemas no lineales [4], [38].

Las trayectorias pueden acercarse o alejarse respecto del ciclo límite, estableciendo así sus características de estabilidad.

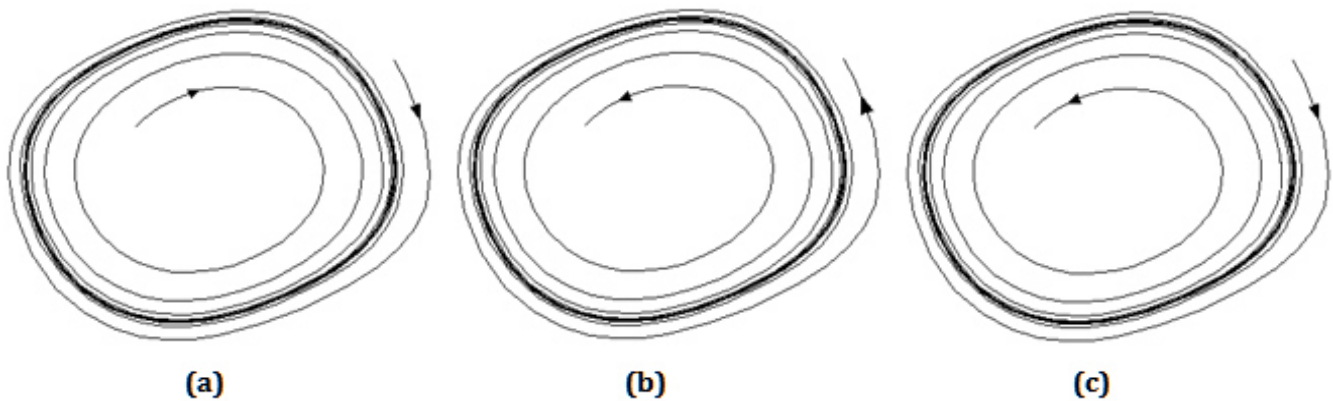


Figura 2.4: Ciclo Límite: (a) Estable, (b) Inestable, (c) Semiestable.

Un ciclo límite estable es aquel en que las trayectorias convergen al ciclo límite independientemente de las condiciones iniciales (exceptuando puntos de equilibrio), Figura 2.4(a). En la Figura

2.4(b) se presenta un ciclo límite inestable, las trayectorias se alejan del ciclo límite. En casos excepcionales se presentan ciclos límites semiestables, algunas trayectorias convergerán hacia el ciclo límite y otras se alejarán del ciclo límite, Figura 2.4(c).

2.3.6. Atractor Caótico

Un sistema no lineal puede tener un comportamiento en estado estacionario más complicado que no se considera en equilibrio, oscilación periódica u oscilación casi periódica. A tal comportamiento por lo general se le denomina caos. Algunos de estos movimientos caóticos expresan aleatoriedad a pesar de la naturaleza determinística del sistema [11].

Un atractor caótico se obtiene cuando se grafica el diagrama de fase del sistema, tal como el que se muestra la Figura 2.5 el atractor caótico del sistema de Lorenz [26], [38].

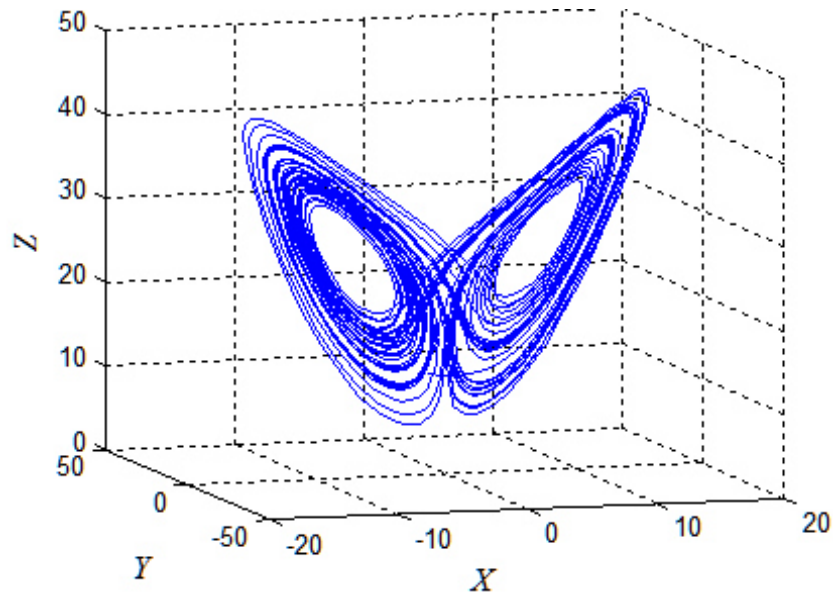


Figura 2.5: Atractor Caótico de Lorenz.

Un atractor caótico por sus características es un conjunto compacto invariante [4].

2.4. Localización de Conjuntos Compactos Invariantes

El término Localización de Conjuntos Compactos Invariantes de acuerdo con [4] se usa para definir la región del espacio de estados donde se encuentran localizados todos los conjuntos compactos invariantes que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema específico, la importancia de ello radica en que este análisis es útil para el conocimiento de la dinámica del sistema a largo plazo.

2.5. Función Localizadora

Dada una función $h \in \mathbb{R}$ se dice que h es una función localizadora si es una expresión algebraica que contiene las variables y parámetros del sistema (2.1), además no es una primera integral, lo cual significa que no es un punto de equilibrio estático del sistema.

2.5.1. Derivada Lie

Dada una función h y una función $f(x) \in \mathbb{R}^n$, la derivada Lie de h con respecto a $f(x)$ se describe como $L_f h$ y está dada por:

$$L_f h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} f(x).$$

Es decir, se obtiene la derivada de h con respecto a las variables del sistema (2.1), [4], [11].

2.6. Teoremas para la Localización de Conjuntos Compactos Invariantes

El método general de conjuntos compactos invariantes para sistemas no lineales fue descrito en [13], [17]. A continuación se describirán los teoremas, notaciones y definiciones básicas usadas durante la solución de problema de localización.

Considerando el sistema no lineal (2.1):

$$\dot{x} = f(x);$$

donde f es un C^∞ ; $x \in \mathbb{R}^n$ es el vector de estados. Sea $h(x)$ una C^∞ en la cual h no es la primera integral de (2.1). Por $h|_B$ se denota la restricción de h en un conjunto $B \subset \mathbb{R}^n$. Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{x \in \mathbb{R}^n \mid L_f h(x) = 0\}$. Ahora se define $h_{\inf} := \inf\{h(x) \mid x \in S(h)\}$; $h_{\sup} := \sup\{h(x) \mid x \in S(h)\}$.

2.6.1. Teorema General

El teorema base para desarrollar la localización de conjuntos compactos invariantes fue obtenido por Krishchenko en 1997 en el artículo [16], se han desarrollado posteriores contribuciones a la optimización del método de localización, pero la base de todas las teorías están dadas en el siguiente:

Teorema 7. *Cada conjunto compacto invariante Γ de (2.1) está contenido en el conjunto de localización*

$$K(h) = \{h_{\inf} \leq h(x) \leq h_{\sup}\}. \quad (2.5)$$

Si se considera la localización de todos los conjuntos compactos invariantes dentro del dominio $U \subset \mathbb{R}^n$ se tiene el conjunto de localización $K(h) \cap U$, con $K(h)$ definida en (2.5).

La función h usada en la declaración de este teorema es llamada función localizadora. Es evidente que si todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en los conjuntos Q_1 y Q_2 , $Q_1; Q_2 \subset \mathbb{R}^n$, entonces estarán localizados también en el conjunto $Q_1 \cap Q_2$.

2.6.2. Proposición de No Existencia

Supóngase que se desea en la localización de todos los conjuntos compactos invariantes en algún subconjunto Q del espacio de estados \mathbb{R}^n . Se formula la siguiente:

Proposición 8. *Si $Q \cap S(h) = \emptyset$ entonces el sistema (2.1) no tiene conjuntos compactos invariantes localizados en Q .*

2.6.3. Teorema Iterativo

Un refinamiento del conjunto de localización $K(h)$ puede realizarse con el uso del teorema iterativo [17] que dice

Teorema 9. Sea $h_m(x)$, $m = 0, 1, 2, \dots$ una secuencia de funciones C^∞ . Los conjuntos

$$K_0 = K(h_0), \quad K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1,m}, \quad m > 0, \quad (2.6)$$

con

$$K_{m-1,m} = \{x : h_{m,\text{inf}} \leq h_m(x) \leq h_{m,\text{sup}}\},$$

$$h_{m,\text{sup}} = \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

$$h_{m,\text{inf}} = \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

contienen cualquier conjunto compacto invariante del sistema 2.1 y

$$K_0 \supseteq K_1 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots$$

Capítulo 3

Modelo matemático de inmunoterapia

Los autores del artículo [20] han derivado un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias el cual describe las interacciones cinéticas entre varias poblaciones celulares.

Ecuación diferencial ordinaria

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= s_1 - d_1x_1 + \frac{r(x_5 + x_6)}{g + x_2} - \alpha_2x_1x_2 + \beta_5x_5 - \alpha_4x_1x_4 + \beta_6x_6 + \beta_7x_7 - 2\alpha_1x_1^2 & (3.1) \\
 \dot{x}_2 &= -\alpha_2x_1x_2 + \beta_8x_5 - k_3x_2x_3 + b_1x_2(1 - b_2x_2) \\
 \dot{x}_3 &= s_2 - d_2x_3 - k_3x_2x_3 + k_4x_4 \\
 \dot{x}_4 &= k_3x_2x_3 - k_4x_4 - \alpha_4x_1x_4 + \beta_4x_6 \\
 \dot{x}_5 &= \alpha_2x_1x_2 - \beta_9x_5 \\
 \dot{x}_6 &= \alpha_4x_1x_4 - \beta_6x_6 \\
 \dot{x}_7 &= \alpha_1x_1^2 - \beta_{10}x_7
 \end{aligned}$$

Para cada una de estas interacciones están involucradas ciertas variables que se describen a continuación:

x_1 representa la población de linfocitos T citotóxicos (CTL);

x_2 son las células de tumor;

x_3 población de células presentadoras de antígenos (APC) libres de tumor;

x_4 población de células APC cargadas de tumor;

x_5 población de células complejas de CTL-tumor;

x_6 población de células complejas de APC-CTL;

x_7 población de células complejas de CTL-CTL;

\tilde{x}_1 células efectoras CTLs desactivadas;

\tilde{x}_2 células de tumor letalmente marcadas (o programadas para lisis);

\tilde{x}_4 células APC cargadas de tumor programadas para lisis.

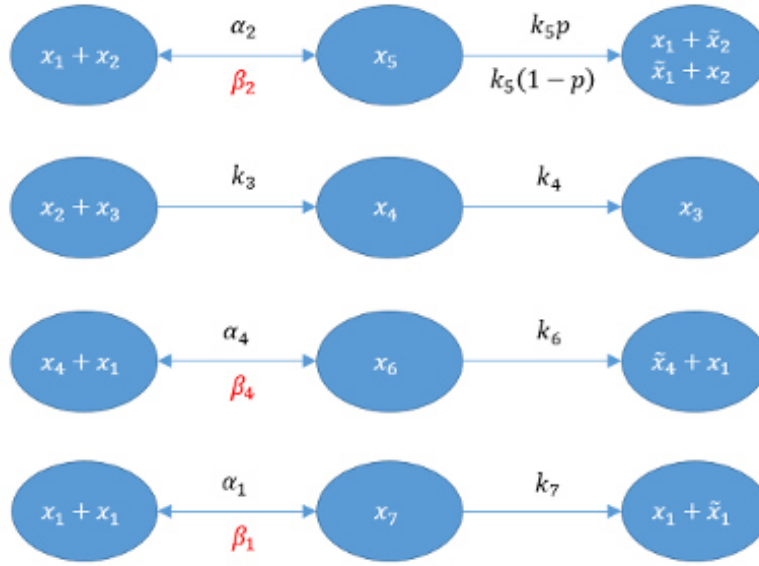


Diagrama esquemático de la interacción entre células efectoras *CTL*, Tumor y *APC*.

Las variables dependientes del tiempo tales como células tumorales y células presentadoras de antígeno que fueron programadas para lisis son consideradas "variables esclavas" de (3.1) y no proporcionan ninguna retroalimentación, de igual forma las células efectoras CTLs desactivadas.

Los parámetros en (3.1) se suponen son positivos. Se describen en términos de parámetros biológicos iniciales del artículo [20]: s_1 representa la tasa "normal" de flujo de linfocitos maduros dentro del tejido; d_1 describe el decaimiento lineal de la población CTL; r y g describen la ley de proliferación de CTL en respuesta del tumor; los parámetros $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_4, \beta_1, \dots, \beta_4, p, k_3, \dots, k_7$ caracterizan la cinética de acción de masas y la interacción Fas/FasL entre las células efectoras, el parámetro $p, 0 < p < 1$, es una probabilidad programada irreversible de la muerte de células de tumor; los parámetros b_1, b_2 definen el crecimiento logístico de la población de células tumorales, el parámetro s_2 modela el flujo de células presentadoras de antígeno dentro del tejido el cual es producido por el sistema inmune del paciente; d_2 refleja el decaimiento lineal de la población de APC debido a la muerte de las mismas. Una descripción detallada con respecto a los parámetros y variables puede consultarse en [20]. Por conveniencia, se introducen los parámetros auxiliares

β_5, \dots, β_9 los cuales se describen a continuación

$$\begin{aligned}
 \beta_5 &= \beta_2 + k_5 p & (3.2) \\
 \beta_6 &= \beta_4 + k_6 \\
 \beta_7 &= 2\beta_1 + k_7 \\
 \beta_8 &= \beta_2 + k_5 (1 - p) \\
 \beta_9 &= \beta_2 + k_5 \\
 \beta_{10} &= \beta_1 + k_7
 \end{aligned}$$

Por F denotamos el campo vectorial del sistema 3.1.

En primer lugar, se describen algunas propiedades simples que pueden ser vistas directamente desde las ecuaciones 3.1:

- 1) el ortante \mathfrak{R}_+^7 es un dominio positivamente invariante;
- 2) el plano $x_2 = x_5 = 0$ es invariante;
- 3) el plano $x_3 = x_4 = x_6 = 0$ es invariante, con $s_2 = 0$.

En 3.1 simulaciones numéricas e interpretaciones biológicas relacionadas con los resultados han sido realizadas con los valores de parámetros

$$\begin{aligned}
 \alpha_1, \alpha_2, \alpha_4 &= 1,3 \times 10^{-7}; \beta_1, \beta_2, \beta_4 = 24 & (3.3) \\
 \beta_5 &= 31,198; \beta_6, \beta_9, \beta_{10} = 31,2; \beta_7 = 55,2 \\
 \beta_8 &= 24,002; s_1, s_2 = 1,36 \times 10^4 \\
 d_1, d_2 &= 0,0412; r = 0,2988 \times 10^8; p = 0,9997 \\
 g &= 2,02 \times 10^7; k_3 = 0,5 \times 10^{-6}; k_4 = 10 \\
 k_5, k_6, k_7 &= 7,2; b_1 = 0,18; b_2 = 2,0 \times 10^{-9}
 \end{aligned}$$

Este conjunto de parámetros es utilizado para garantizar de existencia de los conjuntos de localización.

3.1. Dominio Compacto de Localización

A fin de derivar un conjunto compacto de localización en forma de poliedro, se deben analizar las siguientes funciones localizadoras.

En primer lugar se aplica la siguiente función localizadora $h_1 = x_2 + x_5$. Por lo que se obtiene

$$S(h_1) = \{(\beta_8 - \beta_9)x_5 - k_3x_2x_3 + b_1x_2 - b_1b_2x_2^2 = 0\}.$$

Entonces tenemos que la intersección $S(h_1) \cap \mathfrak{R}_+^7$ esta contenido en el conjunto definido por la siguiente desigualdad

$$(\beta_8 - \beta_9)x_5 + b_1x_2 - b_1b_2x_2^2 \geq 0,$$

y, por consiguiente, en el conjunto definido por

$$(b_1 + \xi)x_2 - b_1b_2x_2^2 \geq \xi \left(x_2 + \frac{k_5p}{\xi}x_5 \right)$$

donde el parámetro $\xi > 0$ se propone. Como resultado el conjunto $S(h_1) \cap \mathfrak{R}_+^7$ esta contenido en el conjunto definido por la siguiente desigualdad

$$\frac{(b_1 + \xi)^2}{4b_1b_2\xi} \geq x_2 + \frac{k_5p}{\xi}x_5. \quad (3.4)$$

Imponiendo la condición $\xi \leq k_5p$ se tiene lo siguiente

$$\frac{(b_1 + \xi)^2}{4b_1b_2\xi} \geq h_1. \quad (3.5)$$

Minimizando el lado izquierdo de (3.5) con respecto a ξ se deriva la siguiente afirmación:

Proposición 10. *Sea*

$$b_1 \leq k_5p \quad (3.6)$$

Entonces todos los conjuntos compactos invariantes contenidos en \mathfrak{R}_+^7 están localizados en el conjunto $K(h_1)$ definido por

$$x_2 + x_5 \leq \frac{1}{b_2}. \quad (3.7)$$

Se indica que la condicion (3.6) se mantiene con los valores de los parámetros (3.2). Abajo se utilizará la notación: $x_{2\text{máx}} := \frac{1}{b_2}$.

Ahora se derivarán las cotas superiores para x_3, x_4, x_6 . En este caso se aplicará la función localizadora $h_2 = q_1x_3 + x_4 + q_2x_6$, con dos parámetros positivos q_1, q_2 por ser definidos.

Entonces el conjunto $S(h_2) \cap \mathfrak{R}_+^7$ esta dado por la siguiente igualdad

$$q_1s_2 - q_1d_2x_3 + k_4(q_1 - 1)x_4 + (\beta_4 - q_2\beta_6)x_6 + k_3(1 - q_1)x_2x_3 + \alpha_4(q_2 - 1)x_1x_4 = 0. \quad (3.8)$$

Después, se supone que

$$q_1 < 1; q_2 < 1. \quad (3.9)$$

Se observa que $S(h_2) \cap \mathfrak{R}_+^7$ esta contenido en el conjunto descrito por la desigualdad

$$q_1 s_2 - q_1 d_2 x_3 + k_4 (q_1 - 1) x_4 + (\beta_4 - q_2 \beta_6) x_6 + k_3 (1 - q_1) x_2 x_3 \geq 0.$$

Este conjunto intersectado con $K(h_1)$ se encuentra contenido en el conjunto definido por la siguiente desigualdad

$$q_1 s_2 - q_1 d_2 x_3 + k_4 (q_1 - 1) x_4 + (\beta_4 - q_2 \beta_6) x_6 + \frac{k_3 (1 - q_1)}{b_2} x_3 \geq 0.$$

Por lo que la intersección $S(h_2) \cap \mathfrak{R}_+^7 \cap K(h_1)$ esta, a su vez, contenida en el conjunto definido por la siguiente desigualdad

$$\begin{aligned} q_1 s_2 &\geq \left(q_1 d_2 + \frac{k_3 (1 - q_1)}{b_2} \right) x_3 + k_4 (q_1 - 1) x_4 + (\beta_4 - q_2 \beta_6) x_6 = & (3.10) \\ \frac{q_1 s_2}{k_4 (q_1 - 1)} &\geq \left(\frac{q_1 d_2 b_2 + k_3 (1 - q_1)}{b_2 k_4 (q_1 - 1)} \right) x_3 + x_4 + \frac{\beta_4 - q_2 \beta_6}{k_4 (q_1 - 1)} x_6 \end{aligned}$$

Ahora consideraremos las dos siguientes desigualdades:

$$\frac{q_1 d_2 b_2 + k_3 (1 - q_1)}{b_2 k_4 (q_1 - 1)} \geq q_1 \quad (3.11)$$

y

$$\frac{(\beta_4 - q_2 \beta_6)}{k_4 (q_1 - 1)} \geq q_2 \quad (3.12)$$

La desigualdad (3.11) es equivalente a

$$q_1^2 + q_1 \frac{k_3 + b_2 d_2 - b_2 k_4}{b_2 k_4} - \frac{k_3}{b_2 k_4} \geq 0. \quad (3.13)$$

La raíz mas grande q_{1+} de (3.13) esta dada por

$$q_{1+} = \frac{b_2 k_4 - b_2 d_2 - k_3}{2b_2 k_4} + \sqrt{\frac{(b_2 k_4 - b_2 d_2 - k_3)^2}{4b_2^2 k_4^2} + \frac{k_3}{b_2 k_4}} > 0$$

y se puede establecer que q_{1+} será siempre menor que 1.

Ahora tomamos la desigualdad (3.12). Se impone la condición en q_1 tal que

$$q_1 > \frac{k_4 - \beta_6}{k_4} \quad (3.14)$$

bajo la cual (3.12) es equivalente a

$$q_2 > \frac{\beta_4}{\beta_6 - k_4 + k_4 q_1} \quad (3.15)$$

y la condición

$$q_1 > \frac{k_4 - k_6}{k_4}$$

bajo la cual el lado derecho de (3.15) es menor a 1. Por lo tanto, al tomar

$$1 > q_1 > \delta := \text{máx} \left\{ q_{1+}; \frac{k_4 - k_6}{k_4} \right\} \quad (3.16)$$

Después, tomando $q_i, i = 1, 2$, cumpliendo (3.9) y (3.16)-(3.15) se deriva de la condición (3.10) que la desigualdad

$$\frac{q_1 s_2}{k_4 (1 - q_1)} \geq h_2$$

se mantiene en el conjunto $S(h_2) \cap \mathfrak{R}_+^7 \cap K(h_1)$.

Tomando

$$\begin{aligned} q_{1*} &= \frac{1}{2} (1 + \delta); \\ q_{2*} &= \frac{1}{2} \left(1 + \frac{\beta_4}{\beta_6 - k_4 + k_4 q_1} \right) \end{aligned}$$

llegamos a la siguiente afirmación:

Proposición 11. *Asumiendo que la desigualdad (3.6) se mantiene. Entonces todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en el conjunto $K(h_2)$ definido por el conjunto*

$$\frac{q_{1*} s_2}{k_4 (1 - q_{1*})} \geq q_{1*} x_3 + x_4 + q_{2*} x_6.$$

El conjunto $K(h_2)$ esta contenido en el poliedro

$$\begin{aligned} 0 &\leq x_3 \leq x_{3\text{máx}} := \frac{s_2}{k_4(1-q_{1*})}; \\ 0 &\leq x_4 \leq x_{4\text{máx}} := \frac{q_{1*}s_2}{k_4(1-q_{1*})}; \\ 0 &\leq x_6 \leq x_{6\text{máx}} := \frac{q_{1*}s_2}{q_{2*}k_4(1-q_{1*})}. \end{aligned}$$

Por último, se derivan las cotas superiores para las densidades x_1 y x_7 . Para este caso se aplicará la función localizadora $h_3 = x_1 + q_3x_7$, con el parámetros positivo q_3 por ser definido. Entonces el conjunto $S(h_3) \cap \mathfrak{R}_+^7$ está dado por la siguiente desigualdad

$$\begin{aligned} 0 &= s_1 - d_1x_1 + \frac{r(x_5 + x_6)}{g + x_2} - \alpha_2x_1x_2 + \beta_5x_5 - \alpha_4x_1x_4 \\ &\quad + \beta_6x_6 + (\beta_7 - q_3(\beta_1 + k_7))x_7 + \alpha_1(q_3 - 2)x_1^2. \end{aligned} \quad (3.17)$$

Se denota el conjunto definido en la fórmula (3.17) por M_1 . Su intersección con el conjunto $K(h_1) \cap K(h_2)$ esta contenido en el conjunto descrito acontinuación

$$(q_3(\beta_1 + k_7) - \beta_7)x_7 + \alpha_1(2 - q_3)x_1^2 + d_1x_1 \leq s_1 + x_{5\text{máx}}(rg^{-1} + \beta_5) + x_{6\text{máx}}(rg^{-1} + \beta_6)$$

Tomando q_3 de tal forma que

$$1 + \frac{\beta_1}{\beta_1 + k_7} < q_3 < 2$$

se tiene que M_1 esta contenido en el dominio M_2 definido por

$$\begin{aligned} 0 &\leq x_1 \leq \sqrt{\frac{A}{(2-q_3)\alpha_1}} - \frac{d_1}{2(2-q_3)\alpha_1}; \\ 0 &\leq x_7 \leq \frac{A}{k_7(q_3-1) - \beta_1(2-q_3)}, \end{aligned}$$

con

$$A := s_1 + \frac{d_1^2}{4(2-q_3)\alpha_1} + x_{5\text{máx}}(rg^{-1} + \beta_5) + x_{6\text{máx}}(rg^{-1} + \beta_6).$$

Ahora nos damos cuenta que

$$\text{máx } h_3|_{K(h_1) \cap K(h_2) \cap M_2} \leq h_{3*} := \sqrt{\frac{A}{(2-q_3)\alpha_1}} - \frac{d_1}{2(2-q_3)\alpha_1} + \frac{Aq_3}{k_7(q_3-1) - \beta_1(2-q_3)}$$

y utilizando la notación $K(h_3) := \{h_3 \leq h_{3*}\}$ se concluye el siguiente teorema.

Teorema 12. *Asumiendo que la condición (3.6) se satisface, entonces todos los conjuntos compactos invariantes contenidos en R_+^7 se encuentran localizados en el conjunto compacto*

$$K_{BPID} := K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3). \quad (3.18)$$

Por lo que en esta sección las cotas superiores para la dinámica a largo plazo de la población celular se han derivado.

3.2. Límites Conservativos

El objetivo de esta sección es el obtener algunos límites conservativos en la forma de parámetros de suministro s_1, s_2 .

Como primer paso, se aplica la función $h_4 = x_3$. Se obtiene que el conjunto $S(h_4) = \{s_2 + k_4x_4 = x_3(d_2 + k_3x_2)\}$. Por lo tanto, la intersección $S(h_4) \cap K(h_1)$ está contenida en el conjunto definido por $s_2 \leq x_3(d_2 + k_3x_{2\text{máx}})$.

Utilizando la cota $x_{2\text{máx}} = 1/b_2$ se obtiene el conjunto de localización

$$K(h_4) = \left\{ x_3 \geq x_{3\text{mín}} := \frac{s_2 b_2}{d_2 b_2 + k_3} \right\}, \text{ con } s_2 > 0.$$

Después, se utiliza la función $h_5 = x_1$. Se deriva que

$$S(h_5) \subset \{s_1 - d_1x_1 - \alpha_2x_1x_2 - \alpha_4x_1x_4 - 2\alpha_1x_1^2 \leq 0\}. \quad (3.19)$$

La raíz mas grande x_{1+} del polinomio cuadrático $2\alpha_1x_1^2 + (d_1 + \alpha_2x_{2\text{máx}} + \alpha_4x_{4\text{máx}})x_1 - s_1$ está dado por

$$x_{1+} = -\frac{d_1 + \alpha_2x_{2\text{máx}} + \alpha_4x_{4\text{máx}}}{4\alpha_1} + \sqrt{\frac{(d_1 + \alpha_2x_{2\text{máx}} + \alpha_4x_{4\text{máx}})^2}{16\alpha_1^2} + \frac{s_1}{2\alpha_1}}$$

y se observa que $S(h_5) \cap K(h_1) \cap K(h_2) \subset \{x_1 \geq x_{1+}\}$. Por lo que $h_{1\text{inf}} = x_{1+}$ y $x_{1\text{mín}} := x_{1+}$.

Por último, se explota la función localizadora $h_6 = x_7$. Se deriva que

$$S(h_6) \subset \left\{ x_7 = \frac{\alpha_1}{\beta_1 + k_7} x_1^2 \right\} \subset \left\{ x_7 \geq \frac{\alpha_1}{\beta_1 + k_7} x_{1+}^2 \right\}.$$

Por lo que $h_{6\text{inf}} = \frac{\alpha_1}{\beta_1 + k_7} x_{1+}^2$ y $x_{7\text{mín}} = \frac{\alpha_1}{\beta_1 + k_7} x_{1+}^2$.

3.3. Existencia de un Dominio Acotado Invariante Positivo en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$

Como modelo de dinámica de interacción real entre sus poblaciones, el sistema de ecuaciones (3.1) debe poseer la propiedad que los valores a largo plazo de todas las trayectorias en dominio biológicamente factible $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ es acotado. En esta sección se probará la existencia de un BPID y se establecerán las cotas para el mismo. Se tiene

Teorema 13. *Sea*

$$rg^{-1} - k_5(1-p) > 0 \quad (3.20)$$

Entonces el sistema (3.1) considerado en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ tiene un dominio acotado positivo invariante.

Se observa que los parámetros del sistema (3.2) satisface dicha desigualdad (3.20).

Prueba. Se aplica la siguiente función

$$V_1 = x_1 + \sum_{s=2}^7 q_s x_s$$

en la cual los parámetros serán positivos y se definirán a continuación.

Entonces, se tiene lo siguiente

$$\begin{aligned} L_f V_1 \leq & s_1 - d_1 x_1 + (rg^{-1} + \beta_5) x_5 + (rg^{-1} + \beta_6) x_6 - \alpha_2 x_1 x_2 - \alpha_4 x_1 x_4 - 2\alpha_1 x_1^2 + \beta_7 x_7 \\ & + q_2 (-\alpha_2 x_1 x_2 + \beta_8 x_5 - k_3 x_2 x_3 + b_1 x_2 - b_1 b_2 x_2^2) + q_3 (s_2 - d_2 x_3 - k_3 x_2 x_3 + k_4 x_4) \\ & + q_4 (k_3 x_2 x_3 - k_4 x_4 - \alpha_4 x_1 x_4 + \beta_4 x_6) + q_5 (\alpha_2 x_1 x_2 - \beta_9 x_5) + q_6 (\alpha_4 x_1 x_4 - \beta_6 x_6) \\ & + q_7 (\alpha_1 x_1^2 - \beta_{10} x_7) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} L_f V_1 \leq & -d_1 x_1 + q_2 b_1 x_2 - q_3 d_2 x_3 + k_4 (q_3 - q_4) x_4 + (\beta_7 - \beta_{10} q_7) x_7 \\ & + (rg^{-1} + \beta_5 + \beta_8 q_2 - \beta_9 q_5) x_5 + (rg^{-1} + \beta_6 + \beta_4 q_4 - \beta_6 q_6) x_6 \\ & + \alpha_1 (q_7 - 2) x_1^2 - q_2 b_1 b_2 x_2^2 + s_1 + q_3 s_2 \\ & + \alpha_2 (-1 - q_2 + q_5) x_1 x_2 + \alpha_4 (-1 - q_4 + q_6) x_1 x_4 + k_3 (-q_2 - q_3 + q_4) x_2 x_3 \end{aligned}$$

En primer lugar, se impone la condición $-1 - q_2 + q_5 = 0$. Después, se se prueba que el siguiente

sistema de desigualdades

$$\begin{aligned}
 rg^{-1} + \beta_5 + \beta_8 q_2 - \beta_9 q_5 &< 0 \\
 rg^{-1} + \beta_6 + \beta_4 q_4 - \beta_6 q_6 &< 0 \\
 -1 - q_4 + q_6 &< 0 \\
 q_7 - 2 &< 0 \\
 \beta_7 - \beta_{10} q_7 &< 0 \\
 -q_2 - q_3 + q_4 &< 0 \\
 q_3 - q_4 &< 0.
 \end{aligned} \tag{3.21}$$

es consistente, con $q_5 = 1 + q_2$. Con este objetivo se argumenta de la siguiente manera:

1) se toma $q_2 > 0$ como sigue

$$q_2 > \frac{rg^{-1} + \beta_5 - \beta_9}{\beta_9 - \beta_8} := \frac{rg^{-1} - k_5(1-p)}{pk_5}$$

el cual es equivalente a la 1ra desigualdad en (3.21);

2) se toma q_4 de la condición

$$q_4 > \frac{r}{gk_6};$$

3) se toma $q_3 > 0$ como sigue

$$q_3 < q_4 < q_2 + q_3;$$

4) se toma $q_6 > 0$ como sigue

$$\frac{r}{g\beta_6} + 1 + \frac{\beta_4}{\beta_4 + k_6} q_4 < q_6 < 1 + q_4;$$

los cuales son equivalentes a la 2da y 3ra desigualdad en (3.21);

5) se toma $q_7 > 0$ como sigue

$$1 + \frac{\beta_1}{\beta_1 + k_7} < q_7 < 2.$$

Esto demuestra la consistencia de (3.21).

Como resultado, se obtiene del sistema de desigualdades (3.21) lo siguiente

$$\begin{aligned}
L_f V_1 \leq & \alpha_1 (q_7 - 2) \left(x_1 - \frac{d_1}{2\alpha_1 (q_7 - 2)} \right)^2 - q_2 b_1 b_2 \left(x_2 - \frac{1}{2b_2} \right)^2 - q_3 d_2 x_3 + x_4 k_4 (q_3 - q_4) \\
& + x_5 (r g^{-1} + \beta_5 + \beta_8 q_2 - \beta_9 q_5) + x_6 (r g^{-1} + \beta_6 + \beta_4 q_4 - \beta_6 q_6) \\
& + x_7 (\beta_7 - q_7 \beta_{10}) + B,
\end{aligned} \tag{3.22}$$

con

$$B := s_1 + q_3 s_2 + \frac{d_1^2}{4\alpha_1 (2 - q_7)} + \frac{q_2 b_1}{4b_2} > 0.$$

Sea $U_1 := \{x \in \mathfrak{R}_{+,0}^7 \mid L_f V_1(x) \geq 0\}$. Por lo tanto en el conjunto $C\{U_1\} \cap \mathfrak{R}_{+,0}^7$ se tiene $L_f V_1 < 0$, y, además, nos damos cuenta que $C\{U_1\} \cap \mathfrak{R}_{+,0}^7$ es un dominio acotado en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$.

Lo anterior significa que eventualmente todas las trayectorias en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ entran en $C\{U_1\} \cap \mathfrak{R}_{+,0}^7$ y permanecen ahí para todo tiempo. La prueba se completa.

Después, se deriva del Teorema 13 que para cada punto $x \in \mathfrak{R}_{+,0}^7$ su conjunto omega-límite $\omega(x)$ no es vacío y es un conjunto compacto invariante, ver [23], §3.2. Ahora por K_{BPID} se denota el conjunto descrito en (3.18). Por lo tanto, $\omega(x) \subset K_{BPID}$ y se concluye que todas las trayectorias en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ entran dentro de K_{BPID} y permanecen ahí.

3.4. El punto de equilibrio en $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = 0\}$

En esta sección se muestra que existe un punto de equilibrio único en $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = 0\}$.

En primer lugar, se tiene que $x_5 = 0$. Se desprende de la 4ta y 6ta ecuaciones de (3.1) que $x_4 = 0$ esto debido a que la otra posible solución no es biológicamente factible.

Después, de la 3ra ecuación se tiene el siguiente valor $x_3 = s_2 d_2^{-1}$ y de la 6ta ecuación se tiene $x_6 = 0$.

De las ecuaciones 1ra y 7ma se tiene

$$x_{1\pm} = \frac{d_1 \beta_{10}}{2\alpha_1 (\beta_7 - 2\beta_{10})} \pm \sqrt{\left(\frac{d_1 \beta_{10}}{2\alpha_1 (\beta_7 - 2\beta_{10})} \right)^2 - \frac{s_1 \beta_{10}}{\alpha_1 (\beta_7 - 2\beta_{10})}}$$

y se tiene la solución factible en x_{1+} , ésto debido a $\beta_7 - 2\beta_{10} = -k_7 < 0$. Además, $x_{1+}(s_1)|_{s_1=0} = 0$; $x_{1-}(s_1) < 0$. Además, se obtiene de la 7ma ecuación que $x_7 = \alpha_1 \beta_{10}^{-1} x_{1+}^2$.

El punto de equilibrio en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ con esas coordenadas que denotadas por $E_* := E_*(s_1, s_2)$; $E_*(0, 0)$ es el origen.

Se denota con $\Pi_{25} = \{x_2 = x_5 = 0\}$ el plano invariante. La restriccion del sistema (3.1) en Π_{25} está dada por las ecuaciones

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= s_1 - d_1x_1 - \alpha_4x_1x_4 + \beta_{11}x_6 + \beta_7x_7 - 2\alpha_1x_1^2 \\
\dot{x}_3 &= s_2 - d_2x_3 + k_4x_4 \\
\dot{x}_4 &= -k_4x_4 - \alpha_4x_1x_4 + \beta_4x_6 \\
\dot{x}_6 &= \alpha_4x_1x_4 - \beta_6x_6 \\
\dot{x}_7 &= \alpha_1x_1^2 - \beta_{10}x_7
\end{aligned} \tag{3.23}$$

con $\beta_{11} := rg^{-1} + \beta_6$. El único punto de equilibrio del sistema (3.23) se obtiene al remover las coordenadas 2da y 5ta en E_* y será denotada por $E_{*,25}$.

Por f se denota el campo vectorial del sistema (3.23) considerado en

$$\mathfrak{R}_{+,0}^5 := \left\{ (x_1, x_3, x_4, x_6, x_7)^T ; x_j \geq 0, j = 1, 3, 4, 6, 7 \right\}.$$

Ahora se formulará la siguiente aserción:

Proposición 14. 1. El sistema (3.23), con $s_1 = s_2 = 0$, es asintóticamente estable con respecto al origen. 2. El sistema (3.23) tiene un dominio BPID en el caso $s_1; s_2 \geq 0, s_1^2 + s_2^2 > 0$.

Prueba. Al explotar la función $V_2 = x_1 + q_1x_3 + q_2x_4 + q_3x_6 + q_4x_7$ se tiene que

$$\begin{aligned}
L_fV_2 &= s_1 + s_2q_1 - d_1x_1 + x_1x_4\alpha_4(q_3 - q_2 - 1) + x_6(\beta_{11} + q_2\beta_4 - q_3\beta_6) \\
&\quad + x_7(\beta_7 - q_4\beta_{10}) + x_1^2\alpha_1(q_4 - 2) - q_1d_2x_3 + x_4k_4(q_1 - q_2).
\end{aligned} \tag{3.24}$$

Se imponen las siguientes condiciones sobre los parámetros $q_i, i = 1, \dots, 4$,

$$\begin{aligned}
q_3 - q_2 - 1 &= 0; \\
\beta_{11} + q_2\beta_4 - q_3\beta_6 &< 0; \\
\beta_7 - q_4\beta_{10} &< 0; \\
q_4 &= 2; \\
q_1 - q_2 &< 0.
\end{aligned}$$

Estas condiciones se mantienen si

$$q_3 > \frac{r}{k_6 g} + 1 \quad (3.25)$$

Por lo tanto, con una elección adecuada de los parámetros $q_i, i = 1, \dots, 4$, se deriva de (3.24) que $L_f V_2 \leq 0$ y $L_f V_2 = 0$ solamente en el origen. Después, $L_f V_2 < 0$ afuera del poliedro

$$\begin{aligned} s_1 + s_2 q_1 \geq & d_1 x_1 + x_1 x_4 \alpha_4 (-q_3 + q_2 + 1) + x_6 (-\beta_{11} - q_2 \beta_4 + q_3 \beta_6) \\ & + x_7 (-\beta_7 + q_4 \beta_{10}) + x_1^2 \alpha_1 (2 - q_4) + q_1 d_2 x_3 + x_4 k_4 (q_2 - q_1) \end{aligned}$$

para $s_1^2 + s_2^2 > 0$ lo cual completa la prueba.

3.4.1. Análisis de estabilidad local para el punto de equilibrio libre de tumor de cáncer

Dada la siguiente ecuación diferencial ordinaria, se procederá a encontrar estabilidad en cierto punto de equilibrio

$$\begin{aligned} 0 &= s_1 - d_1 x_1 + \frac{r(x_5 + x_6)}{g + x_2} - \alpha_2 x_1 x_2 + \beta_5 x_5 - \alpha_4 x_1 x_4 + \beta_6 x_6 + \beta_7 x_7 - 2\alpha_1 x_1^2 \\ 0 &= -\alpha_2 x_1 x_2 + \beta_8 x_5 - k_3 x_2 x_3 + b_1 x_2 (1 - b_2 x_2) \\ 0 &= s_2 - d_2 x_3 - k_3 x_2 x_3 + k_4 x_4 \\ 0 &= k_3 x_2 x_3 - k_4 x_4 - \alpha_4 x_1 x_4 + \beta_4 x_6 \\ 0 &= \alpha_2 x_1 x_2 - \beta_9 x_5 \\ 0 &= \alpha_4 x_1 x_4 - \beta_6 x_6 \\ 0 &= \alpha_1 x_1^2 - \beta_{10} x_7 \end{aligned}$$

se obtiene la matriz Jacobiana

$$\begin{pmatrix} A & B & 0 & -\alpha_4 x_1 & \frac{r}{g + x_2} + \beta_5 & \frac{r}{g + x_2} + \beta_6 & \beta_7 \\ -\alpha_2 x_2 & C & -k_3 x_2 & 0 & \beta_8 & 0 & 0 \\ 0 & -k_3 x_3 & -d_2 - k_3 x_2 & k_4 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_4 x_4 & k_3 x_3 & k_3 x_2 & -k_4 - \alpha_4 x_1 & 0 & \beta_4 & 0 \\ \alpha_2 x_2 & \alpha_2 x_1 & 0 & 0 & -\beta_9 & 0 & 0 \\ \alpha_4 x_4 & 0 & 0 & \alpha_4 x_1 & 0 & -\beta_6 & 0 \\ 2\alpha_1 x_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{10} \end{pmatrix}$$

con los siguientes valores para los parámetros A, B, C

$$\begin{aligned} A &= -d_1 - \alpha_2 x_2 - \alpha_4 x_4 - 4\alpha_1 x_1 \\ B &= -r(x_5 + x_6) \frac{1}{(g + x_2)^2} - \alpha_2 x_1 \\ C &= -\alpha_2 x_1 - k_3 x_3 + b_1 x_2 - 2b_1 b_2 x_2 \end{aligned}$$

se calcula el determinante de la matriz Jacobiana menos la matriz identidad y se iguala a 0

$$\det(J - \lambda I) = 0$$

el punto de equilibrio libre de tumor de cáncer eq_1 con los valores de los parámetros nos resulta

$$\begin{aligned} eq &= \left(\frac{d_1 \beta_{10}}{2\alpha_1 (\beta_7 - 2\beta_{10})} + \sqrt{\left(\frac{d_1 \beta_{10}}{2\alpha_1 (\beta_7 - 2\beta_{10})} \right)^2 - \frac{s_1 \beta_{10}}{\alpha_1 (\beta_7 - 2\beta_{10})}}, 0, \frac{s_2}{d_2}, 0, 0, 0, \frac{\alpha_1}{\beta_{10}} x_{1*}^2 \right) \\ eq &= (2,7502 \times 10^5, 0, 3,3010 \times 10^5, 0, 0, 0, 315,15) \end{aligned}$$

se tiene lo siguiente

$$\begin{pmatrix} -d_1 - 4\alpha_1 x_1 & -\alpha_2 x_1 & 0 & -\alpha_4 x_1 & \frac{r}{g} + \beta_5 & \frac{r}{g} + \beta_6 & \beta_7 \\ 0 & -\alpha_2 x_1 - k_3 x_3 & 0 & 0 & \beta_8 & 0 & 0 \\ 0 & -k_3 x_3 & -d_2 & k_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & k_3 x_3 & 0 & -k_4 - \alpha_4 x_1 & 0 & \beta_4 & 0 \\ 0 & \alpha_2 x_1 & 0 & 0 & -\beta_9 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_4 x_1 & 0 & -\beta_6 & 0 \\ 2\alpha_1 x_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{10} \end{pmatrix}$$

los eigenvalores determinados simbólicamente:

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \sqrt{\alpha_4^2 x_1^2 - 2\alpha_4 \beta_6 x_1 + 2\alpha_4 k_4 x_1 + 4\beta_4 \alpha_4 x_1 + \beta_6^2 - 2\beta_6 k_4 + k_4^2} - \frac{1}{2} k_4 - \frac{1}{2} \beta_6 - \frac{1}{2} \alpha_4 x_1, \\
& -\frac{1}{2} \beta_6 - \frac{1}{2} k_4 - \frac{1}{2} \sqrt{\alpha_4^2 x_1^2 - 2\alpha_4 \beta_6 x_1 + 2\alpha_4 k_4 x_1 + 4\beta_4 \alpha_4 x_1 + \beta_6^2 - 2\beta_6 k_4 + k_4^2} - \frac{1}{2} \alpha_4 x_1, \\
& -d_2, \\
& \frac{1}{2} \sqrt{\alpha_2^2 x_1^2 - 2\alpha_2 \beta_9 x_1 + 2\alpha_2 k_3 x_1 x_3 + 4\beta_8 \alpha_2 x_1 + \beta_9^2 - 2\beta_9 k_3 x_3 + k_3^2 x_3^2} - \frac{1}{2} \beta_9 - \frac{1}{2} \alpha_2 x_1 - \frac{1}{2} k_3 x_3, \\
& -\frac{1}{2} \beta_9 - \frac{1}{2} \sqrt{\alpha_2^2 x_1^2 - 2\alpha_2 \beta_9 x_1 + 2\alpha_2 k_3 x_1 x_3 + 4\beta_8 \alpha_2 x_1 + \beta_9^2 - 2\beta_9 k_3 x_3 + k_3^2 x_3^2} - \frac{1}{2} \alpha_2 x_1 - \frac{1}{2} k_3 x_3, \\
& \frac{1}{2} \sqrt{16\alpha_1^2 x_1^2 - 8\alpha_1 \beta_{10} x_1 + 8\alpha_1 d_1 x_1 + \beta_{10}^2 - 2\beta_{10} d_1 + d_1^2 + 8\beta_7 a_1 x_1} - \frac{1}{2} d_1 - \frac{1}{2} \beta_{10} - 2\alpha_1 x_1, \\
& -\frac{1}{2} \beta_{10} - \frac{1}{2} d_1 - \frac{1}{2} \sqrt{16\alpha_1^2 x_1^2 - 8\alpha_1 \beta_{10} x_1 + 8\alpha_1 d_1 x_1 + \beta_{10}^2 - 2\beta_{10} d_1 + d_1^2 + 8\beta_7 a_1 x_1} - 2\alpha_1 x_1
\end{aligned}$$

utilizando los valores de los parámetros

$$\begin{pmatrix}
-0,18421 & -3,5753 \times 10^{-2} & 0 & -3,5753 \times 10^{-2} & 32,677 & 32,679 & 55,2 \\
0 & -0,2008 & 0 & 0 & 24,002 & 0 & 0 \\
0 & -0,16505 & -0,04120 & 10 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0,16505 & 0 & -10,036 & 0 & 24 & 0 \\
0 & 3,5753 \times 10^{-2} & 0 & 0 & -31,2 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 3,5753 \times 10^{-2} & 0 & -31,2 & 0 \\
7,1505 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -31,2
\end{pmatrix}$$

nos resulta en los siguientes eigenvalores

$$(-0,0412, -0,057468, -0,17314, -9,9955, -31,228, -31,24, -31,327)$$

los cuales son todos negativos, por lo que se puede afirmar estabilidad local en el punto de equilibrio libre de tumor de cáncer.

3.5. Condiciones sobre s_2 bajo las cuales el sistema (3.1) es asintóticamente estable de manera global

Primero, se presenta

Proposición 15. *Asumiendo que*

$$s_2 > \frac{b_1(b_2d_2 + k_3)}{b_2k_3}. \quad (3.26)$$

Entonces todos los conjuntos compactos invariantes en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ están localizados en el conjunto $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = x_5 = 0\}$ de igual manera.

Prueba. Se toma de nuevo la función localizadora $h_1 = x_2 + x_5$. El conjunto $S(h_1)$ está definido por $b_1b_2x_2^2 + k_5px_5 + x_2(k_3x_3 - b_1) = 0$. Después, se observa que $x_{3\text{mín}} > b_1k_3^{-1}$ por debajo de la condición (3.26) de s_2 . Por lo tanto en este caso el conjunto $S(h_1) \cap K(h_4)$ está contenido en el plano $x_2 = x_5 = 0$ y

$$h_1|_{S(h_1) \cap K(h_4)} = 0.$$

La última fórmula implica la aserción deseada. La prueba está completa.

Proposición 16. *1) Cada conjunto compacto invariante localizado en $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = x_5 = 0\}$ está contenido en el conjunto $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = x_4 = x_5 = x_6 = 0\}$ de igual manera. 2) Cada conjunto compacto invariante en $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = x_5 = 0\}$ está contenido en el triángulo plano G definido por*

$$\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = x_4 = x_5 = x_6 = 0\} \cap \left\{ x_3 = \frac{s_2}{d_2} \right\} \cap \left\{ x_1 + 2x_7 \leq \frac{s_1}{m} \right\}$$

de igual manera; aquí $m := \min \left\{ d_1; \frac{k_7}{2} \right\}$

Prueba. 1) Dado que el plano $x_2 = x_5 = 0$ es invariante, se aplican funciones localizadoras para el sistema (3.23). Primero, se explota la función $h_7 = x_4 + x_6$. En este caso $S(h_7) \cap \mathfrak{R}_{+,0}^5 = \{x_4 = x_6 = 0\}$. Por lo tanto $h_7|_{S(h_7)} = 0$ y la prueba de 1) está completa. 2) Se aplica la función $h_4 = x_3$. Entonces

$$S(h_4) \cap \{x_2 = x_4 = x_5 = x_6 = 0\} = \left\{ x_3 = \frac{s_2}{d_2} \right\}$$

y

$$h_4|_{S(h_4) \cap \{x_2=x_4=x_5=x_6=0\}} = \frac{s_2}{d_2}.$$

Entonces todos los conjuntos compactos invariantes localizados en $\mathfrak{R}_{+,0}^7 \cap \{x_2 = x_4 = x_5 = x_6 = 0\}$ están localizados en el conjunto $\left\{ x_3 = \frac{s_2}{d_2} \right\}$ de igual manera. Finalmente, se aplica la función $h_3 = x_1 + 2x_7$. Entonces el conjunto $S(h_3) \cap \{x_2 = x_4 = x_5 = x_6 = 0\}$ está definido por la desigualdad $s_1 - d_1x_1 - k_7x_7 = 0$. Este conjunto está contenido en el conjunto definido por la desigualdad

$s_1 \geq m(x_1 + 2x_7)$. Por lo tanto

$$h_3|_{S(h_3) \cap \{x_2=x_4=x_5=x_6=0\}} \leq \frac{s_1}{m}$$

y la prueba se completa.

Por último, se presenta el siguiente resultado en referencia al comportamiento global del modelo (3.1):

Teorema 17. *Suponga que la condición (3.20) se satisface. Se establece que si el parámetro de suministro s_2 satisface (3.26) entonces todas las trayectorias en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ son atraídas al punto de equilibrio libre de tumor E_* .*

Prueba. De hecho, al usar el Teorema 13, se observa que cada trayectoria en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ tiene un conjunto ω -límite no vacío.

Dado que la condición (3.26) se mantiene se deriva de las Proposiciones 4 y 5 que cada conjunto ω -límite en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ está contenido en el conjunto G . Además, el sistema

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= s_1 - d_1x_1 + \beta_7x_7 - 2\alpha_1x_1^2 \\ \dot{x}_3 &= s_2 - d_2x_3 \\ \dot{x}_7 &= \alpha_1x_1^2 - \beta_{10}x_7 \end{aligned} \tag{3.27}$$

obtenido por la restricción del sistema (3.23) sobre el plano invariante $x_2 = x_4 = x_5 = x_6 = 0$ tiene un punto de equilibrio único E_* el cual es asintóticamente estable y, en virtud del teorema de Bendixon-Dulac, el sistema (3.27) no tiene ni órbitas periódicas ni órbitas homoclínicas. Entonces cualquier conjunto ω -límite en $\mathfrak{R}_{+,0}^7$ es el punto de equilibrio E_* el cual es asintóticamente estable de manera global. La prueba está completa.

Ahora bien, si se calcula la cota en (3.26) la cual sea mayor que 9×10^7 días⁻¹ células, entonces se observa que su valor excede significativamente el valor estimado $s_2 = 1,36 \times 10^4$ días⁻¹ células, ver [20]. Por lo tanto nuestro resultado muestra que el comportamiento del sistema (3.1) para valores muy grandes del parámetro s_2 se vuelve simple: es el modelo asintóticamente global libre de tumor.

3.6. Análisis de dinámica sin tratamientos

Se propondrán funciones localizadoras para los casos especiales en los que no tenemos tratamiento o solo se cuenta con uno de ellos.

1) Caso $s_1 = 0$; $s_2 > 0$, se cumplen todas las cotas superiores, de igual manera el límite conservativo $x_{3\text{mín}}$, para el caso de las cotas inferiores $x_{1\text{mín}}$ y $x_{7\text{mín}}$ el resultado obtenido de localización se vuelve trivial $x_{1\text{mín}}; x_{7\text{mín}} = 0$. A fin de obtener un punto de equilibrio se establece que $x_1 = 0$.

$$\begin{aligned}
 0 &= \frac{r(x_5 + x_6)}{g + x_2} + \beta_5 x_5 + \beta_6 x_6 + \beta_7 x_7 \\
 0 &= \beta_8 x_5 - k_3 x_2 x_3 + b_1 x_2 (1 - b_2 x_2) \\
 0 &= s_2 - d_2 x_3 - k_3 x_2 x_3 + k_4 x_4 \\
 0 &= k_3 x_2 x_3 - k_4 x_4 + \beta_4 x_6 \\
 0 &= -\beta_9 x_5 \\
 0 &= -\beta_6 x_6 \\
 0 &= -\beta_{10} x_7
 \end{aligned}$$

Con lo que se obtiene $x_{5,6,7} = 0$, y el sistema de ecuaciones queda de la siguiente manera

$$\begin{aligned}
 0 &= -k_3 x_2 x_3 + b_1 x_2 (1 - b_2 x_2) \\
 0 &= s_2 - d_2 x_3 - k_3 x_2 x_3 + k_4 x_4 \\
 0 &= k_3 x_2 x_3 - k_4 x_4
 \end{aligned}$$

Con lo que se obtiene $x_4 = \frac{k_3}{k_4} x_2 x_3$

$$\begin{aligned}
 0 &= -k_3 x_2 x_3 + b_1 x_2 (1 - b_2 x_2) \\
 0 &= s_2 - d_2 x_3
 \end{aligned}$$

Con lo que se obtiene $x_3 = \frac{s_2}{d_2}$

$$0 = -k_3 x_2 \frac{s_2}{d_2} + b_1 x_2 (1 - b_2 x_2)$$

Con lo que se obtiene $x_2 = \frac{1}{b_2} \left(1 - s_2 \frac{k_3}{b_1 d_2}\right)$. Por lo que el punto de equilibrio quedará expresado de

la siguiente forma

$$E_0 = \left(0, \frac{1}{b_2} \left(1 - s_2 \frac{k_3}{b_1 d_2} \right), \frac{s_2}{d_2}, s_2 \frac{k_3}{b_2 d_2 k_4} \left(1 - s_2 \frac{k_3}{b_1 d_2} \right), 0, 0, 0 \right)^T$$

2) Caso $s_1 > 0; s_2 = 0$, las localizaciones correspondientes a las cotas superiores x_1, x_2, x_5 se mantienen válidas como en el caso general, mientras que las localizaciones correspondientes a las cotas superiores x_3, x_4, x_6 se invalidan, por lo que se aplica la siguiente función localizadora $h_8 = q_1 x_2 + q_2 x_3 + q_3 x_4 + q_4 x_6$. El conjunto $S(h_8) \cap \mathfrak{R}_{+,0}^7$ está definido por la siguiente igualdad

$$\begin{aligned} 0 = & -x_2^2 q_1 b_1 b_2 + x_2 q_1 b_1 - x_3 q_2 d_2 - x_4 k_4 (q_3 - q_2) + x_5 q_1 \beta_8 - x_6 (q_4 \beta_6 - q_3 \beta_4) \\ & - x_1 x_2 q_1 a_2 - x_2 x_3 k_3 (q_1 + q_2 - q_3) - x_1 x_4 a_4 (q_3 - q_4) \end{aligned}$$

En primer lugar, se impone la condición $q_3 = q_4 = 1$. Después, se tiene $0 < q_2 < q_3 < q_1 + q_2$, que a su vez está contenido en el conjunto $S(h) \cap x_{5\text{máx}} \cap \mathfrak{R}_+^7$ definido por la siguiente desigualdad

$$\begin{aligned} x_2^2 q_1 b_1 b_2 - x_2 q_1 b_1 + x_3 q_2 d_2 + x_4 k_4 (q_3 - q_2) + x_6 q_3 k_6 & \leq q_1 \beta_8 b_2^{-1} \\ x_2^2 q_1 b_1 b_2 - x_2 q_1 b_1 + x_3 q_2 d_2 + x_4 k_4 (1 - q_2) + x_6 k_6 & \leq q_1 \beta_8 b_2^{-1} \end{aligned}$$

completando cuadrados con respecto a x_2 se tiene la siguiente desigualdad

$$x_2 \gamma + x_3 q_2 d_2 + x_4 k_4 (1 - q_2) + x_6 k_6 \leq q_1 \beta_8 b_2^{-1} + \frac{(q_1 b_1 + \gamma)^2}{4q_1 b_1 b_2}$$

con $\gamma > 0$. Minimizando la expresión se tiene lo siguiente

$$\begin{aligned} y &= q_1 \beta_8 b_2^{-1} + \frac{(q_1 b_1 + \gamma)^2}{4q_1 b_1 b_2} \\ y' &= \beta_8 b_2^{-1} + \frac{4q_1 b_1 b_2 (2(q_1 b_1 + \gamma) b_1) - (q_1 b_1 + \gamma)^2 (4b_1 b_2)}{16q_1^2 b_1^2 b_2^2} \\ y' &= \frac{1}{b_2} \left(\beta_8 + \frac{1}{4} b_1 - \frac{1}{4} \frac{\gamma^2}{b_1 q_1^2} \right) \\ 0 &= \frac{1}{b_2} \left(\beta_8 + \frac{1}{4} b_1 - \frac{1}{4} \frac{\gamma^2}{b_1 q_1^2} \right) \\ q_1 &= \frac{\gamma}{\sqrt{b_1 (4\beta_8 + b_1)}} \\ y &= \frac{\gamma}{\sqrt{b_1 (4\beta_8 + b_1)}} \frac{\beta_8}{b_2} + \frac{1}{2} \frac{\gamma}{b_2 \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1}} \left(2\beta_8 + b_1 + \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1} \right) \end{aligned}$$

Con lo que obtenemos las cotas superiores para x_3, x_4, x_6 de la siguiente forma

$$\begin{aligned} 0 &\leq x_3 \leq \frac{1}{q_2 d_2} \left(\frac{\gamma}{\sqrt{b_1(4\beta_8 + b_1)}} \frac{\beta_8}{b_2} + \frac{1}{2} \frac{\gamma}{b_2 \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1}} \left(2\beta_8 + b_1 + \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1} \right) \right) \\ 0 &\leq x_4 \leq \frac{1}{k_4(1 - q_2)} \left(\frac{\gamma}{\sqrt{b_1(4\beta_8 + b_1)}} \frac{\beta_8}{b_2} + \frac{1}{2} \frac{\gamma}{b_2 \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1}} \left(2\beta_8 + b_1 + \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1} \right) \right) \\ 0 &\leq x_6 \leq \frac{1}{k_6} \left(\frac{\gamma}{\sqrt{b_1(4\beta_8 + b_1)}} \frac{\beta_8}{b_2} + \frac{1}{2} \frac{\gamma}{b_2 \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1}} \left(2\beta_8 + b_1 + \sqrt{b_1^2 + 4\beta_8 b_1} \right) \right) \end{aligned}$$

3) Caso $s_1 = s_2 = 0$, de igual manera que el caso $s_2 = 0$ se obtienen las cotas superiores x_3, x_4, x_6 , las cotas x_1, x_2, x_5, x_7 permanecen de igual forma. Con respecto a los límites conservativos se vuelven triviales los tres, $x_{1\text{mín}}, x_{3\text{mín}}, x_{7\text{mín}} = 0$.

3.7. Simulación de la dinámica

A continuación se muestra la interacción de los distintos tipos de células en cuatro vistas del modelo (3.1), por lo que las cotas superiores quedarán establecidas como:

$$\begin{aligned} x_{2\text{máx}} &= x_{5\text{máx}} := \frac{1}{b_2} \approx 2 \times 10^9; \\ x_{2\text{máx}} &= x_{5\text{máx}} \approx 2 \times 10^9. \end{aligned}$$

sin restricción alguna para el caso de la tasa máxima de concentración de células infectadas y de células complejas CTL-tumor.

Para el caso de la población máxima de células presentadoras de antígeno *APC*, células *APC* cargadas y células complejas *APC* – *CTL*, se tiene:

$$\begin{aligned} x_{3\text{máx}} &: = \frac{s_2}{k_4(1 - q_{1*})} \approx 8,5838 \times 10^6; \\ x_{4\text{máx}} &: = \frac{q_{1*} s_2}{k_4(1 - q_{1*})} \approx 8,1 \times 10^5; \\ x_{6\text{máx}} &: = \frac{q_{1*} s_2}{q_{2*} k_4(1 - q_{1*})} \approx 4,2325 \times 10^3. \end{aligned}$$

con las restricciones $\frac{k_4 - k_6}{k_4} < q_1 < 1$, $\frac{\beta_4}{\beta_6 - k_4 + k_4 q_1} < q_2 < 1$, por lo que dicha condición solo sera válida en aquellos casos en los que los valores resultantes respeten el dominio biológicamente factible (descartando valores negativos, imaginarios, etc.).

Para el caso del límite de células efectoras dentro del sistema *CTL* y de las células complejas

$CTL - CTL$ se tiene lo siguiente:

$$\begin{aligned} x_{1\text{máx}} & : = \sqrt{\frac{A}{(2 - q_3) \alpha_1}} - \frac{d_1}{2(2 - q_3) \alpha_1}; \\ x_{1\text{máx}} & \approx 7,1684 \times 10^9; \\ x_{7\text{máx}} & : = \frac{Aq_3}{q_3(\beta_1 + k_7) - \beta_7}; \\ x_{7\text{máx}} & \approx 3,166 \times 10^6. \end{aligned}$$

con las restricciones $1 + \frac{\beta_1}{\beta_1 + k_7} < q_3 < 2$, ésto con el fin de que se cumpla que ambas concentraciones, tanto las células efectoras x_1 y células complejas x_7 .

Las condiciones iniciales del modelo (3.1) fueron en base a la relación entre las muestras realizadas a los pacientes en [20].

Las condiciones iniciales que se utilizaron fueron $x_0 = [3,331 \times 10^5, 2 \times 10^9, 1, 0, 0, 0, 0]^T$.

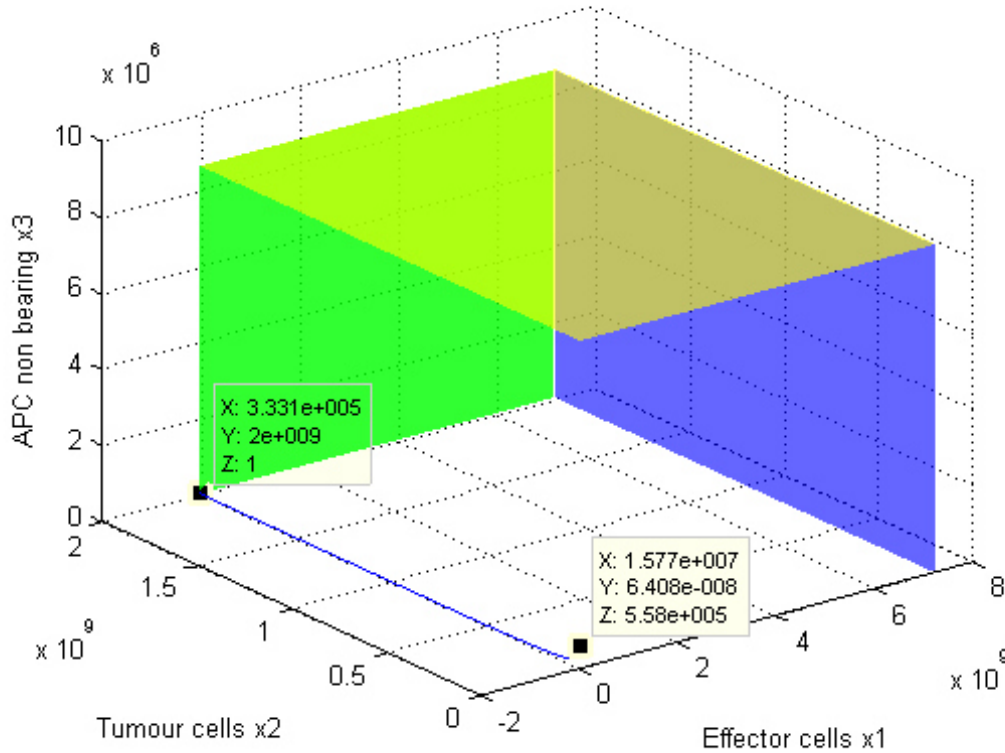


Figura 3.1: Interacción entre las células efectoras CTL , Tumor y APC .

En la Figura 3.1 se muestra la población máxima de células efectoras CTL (plano verde) misma que respeta la condición inicial, se observa una disminución de células infectadas, ésto debido a la

gran proliferación de células presentadoras de antígenos y células efectoras, por lo que todos los conjuntos compactos invariantes se encontrarán dentro del dominio de localización propuesto en (3.7), además, el conjunto BPID el cual contiene todas las trayectorias del sistema (3.1), se puede también derivar el dominio del sistema inmune sobre el antígeno (en este caso cáncer) debido a los parámetros de suministro s_1, s_2 al cumplir las restricciones mencionadas.

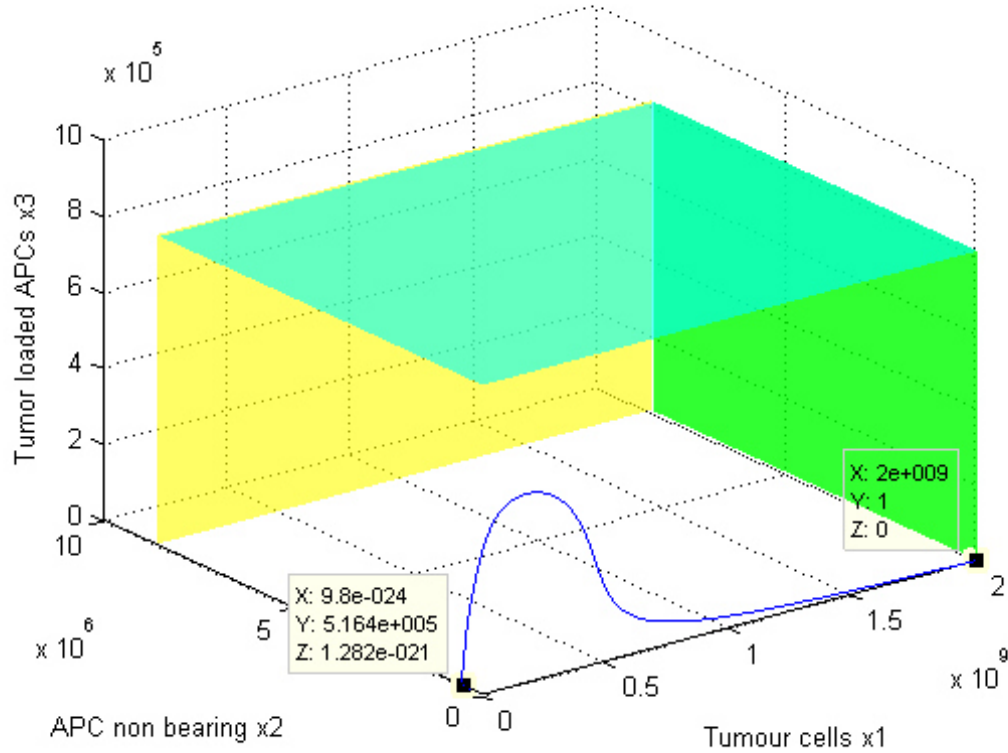


Figura 3.2: Interacción entre las células tumorales, *APC* libres de tumor y *APC* cargadas.

En la Figura 3.2 se muestra la población máxima de células presentadoras de antígeno tanto libres de tumor como aquellas que están cargadas con el tumor y serán programadas para destrucción de la membrana, se respeta la condición inicial, se observa una disminución de células infectadas, esto debido a la gran proliferación de células presentadoras de antígenos y presentadoras cargadas, por lo que todos los conjuntos compactos invariantes se encontrarán dentro del dominio de localización propuesto en (3.7).

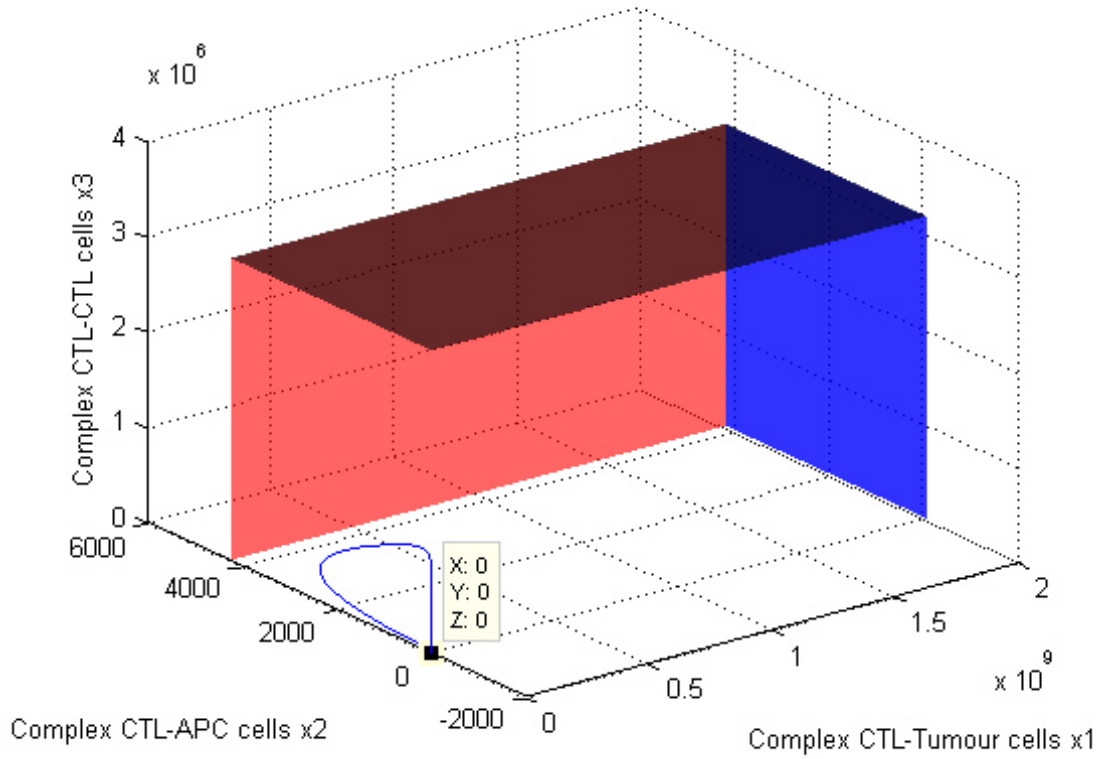


Figura 3.3: Interacción entre las células complejas CTL -tumorales, $CTL - APC$ y $CTL - CTL$.

Por último, en la Figura 3.3 se muestran los límites de células complejas para las tres densidades en cuestión, se observa como parte de la condición inicial y termina en ella, a este conjunto compacto invariante se le conoce como órbita homoclínica, no se tiene un incremento en células tumorales complejas, esto debido a la propagación y proliferación de los tipos de células complejas $CTL - APC$ y $CTL - CTL$, por lo que todos los conjuntos compactos invariantes se encontrarán dentro del dominio de localización propuesto en (3.7).

Capítulo 4

Modelo matemático de leucemia linfática crónica

Los autores del artículo [7] derivaron el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la cinética de las interacciones entre las distintas poblaciones de células:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= b_1 + (r - d_1)x_1 - c_{12}x_1x_2 - c_{13}x_1x_3; \\
 \dot{x}_2 &= b_2 - d_2x_2 - c_{21}x_2x_1; \\
 \dot{x}_3 &= b_3 - d_3x_3 - c_{31}x_3x_1 + ka_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2}x_4; \\
 \dot{x}_4 &= b_4 - d_4x_4 + a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2}x_4.
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

Para este sistema se utiliza la siguiente notación:

x_1 representa las células B de leucemia linfática crónica ($B - CLL$);

x_2 la población de células asesinas naturales (NK);

x_3 son las células T citotóxicas efectoras ($CD8^+T$);

x_4 representa la población de células T ayudantes ($CD4^+T$).

Los parámetros en (4.1) se consideran positivos. Se describen en términos de parámetros biológicos iniciales del artículo [7]: b_1 , b_2 , b_3 y b_4 representa una fuente constante de células $B - CLL$, NK , $CD8^+T$ y $CD4^+T$ respectivamente; $r - d_1$ representa el cambio de densidad dependiente de la población de leucemia; c_{12} , c_{13} representa la pérdida de células de leucemia debido a las interacciones con las células NK y con las células $CD8^+T$; d_2 , d_3 y d_4 representan la tasa de mortalidad y es proporcional a la población existente de NK , $CD8^+T$ y $CD4^+T$ respectivamente; c_{21} , c_{31} representan la desactivación a través del contacto con las células $B - CLL$ de células NK y células $CD8^+T$; ka_4 representa el término de reclutamiento de células T , es una fracción k de las células T ayudantes. Se puede consultar en [7] con respecto a una descripción detallada de las variables del modelo y parámetros.

Se ha realizado en [7] simulación numérica e interpretación biológica relacionada con los valores

de parámetros siguientes:

$$\begin{aligned}
b_1 &= [9, 2370], b_2 = [1, 59, 7, 632], b_3 = [0, 13, 5], b_4 = [3, 9, 16, 9] \\
d_1 &= ,0076, d_2 = ,0159, d_3 = [0, 0, 0675], d_4 = [,00135 - ,0338] \\
c_{12} &= [9,78 \times 10^{-7}, 1,19 \times 10^{-3}], c_{13} = [3,4 \times 10^{-5}, 0,136], k = 0,6 \\
c_{21} &= ,0001, c_{31} = ,001, a_4 = [,00142 - ,0075] \\
r &= 0,00935, s = 10000
\end{aligned} \tag{4.2}$$

Este conjunto de parámetros se utiliza adicionalmente para probar la validez de nuestros conjuntos de localización.

4.1. Dominio Compacto de Localización

A fin de derivar un conjunto compacto de localización en forma de poliedro, se deben analizar las siguientes cuatro funciones localizadoras. A continuación se considera que el cambio de densidad de la población de leucemia es positivo $r > d_1$.

En primer lugar, se propone la siguiente función localizadora $h_1 = x_2$. Por lo que obtenemos el siguiente conjunto

$$S(h_1) = \{b_2 - d_2x_2 - c_{21}x_2x_1 = 0\}$$

entonces se obtiene que la intersección de $S(h_1) \cap \mathfrak{R}_+^4$ está contenida en el conjunto definido por la siguiente desigualdad

$$b_2 - d_2x_2 \geq 0$$

y, por consiguiente, en el conjunto descrito por

$$\frac{b_2}{d_2} \geq h_1$$

Teorema 18. *Todos los conjuntos compactos invariantes contenidos en \mathfrak{R}_+^4 se localizan en el conjunto $K(h_1)$ definido por*

$$x_2 \leq x_{2\text{máx}} := \frac{b_2}{d_2}. \tag{4.3}$$

A continuación se utilizará la notación $x_{2\text{máx}} := b_2/d_2$.

Ahora derivamos los límites superiores de células ayudantes $CD4^+T$. Para este caso, se aplicará

la función localizadora $h_2 = x_4$.

Entonces el conjunto $S(h_2) \cap \mathfrak{R}_+^4$ esta dado por la siguiente igualdad

$$S(h_2) = \left\{ b_4 - d_4 x_4 + a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2} x_4 = 0 \right\}$$

se observa que la expresión $x^2/(s + x^2)$ está restringida en el rango $[0, 1)$ en sus valores máximos y mínimos posibles. Por lo que la intersección $S(h_2) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap x_{1\text{máx}}$ está contenida en el conjunto definido por la siguiente desigualdad

$$b_4 - d_4 x_4 + \alpha_4 x_4 \geq 0$$

Proposición 19. *Sea la tasa de mortalidad de células ayudantes mayor a la tasa de reclutamiento*

$$d_4 > \alpha_4. \quad (4.4)$$

por consiguiente, el conjunto descrito a continuación si (4.4) se mantiene

$$\frac{b_4}{d_4 - \alpha_4} \geq h_2$$

Entonces todos los conjuntos compactos invariantes contenidos en \mathfrak{R}_+^4 están localizados en el conjunto $K(h_2)$ definido por

$$x_4 \leq x_{4\text{máx}} := \frac{b_4}{d_4 - \alpha_4} \quad (4.5)$$

El conjunto $K(h_2)$ está contenido en

$$0 \leq x_4 \leq x_{4\text{máx}} := \frac{b_4}{d_4 - \alpha_4}$$

El siguiente paso consiste en derivar la cota superior para la densidad de células citotóxicas $CD8^+T$. Por lo que se utilizará la función localizadora $h_3 = x_3$. Entoces el conjunto $S(h_2) \cap \mathfrak{R}_+^4$ está dado por la siguiente igualdad

$$S(h_3) = \left\{ b_3 - d_3 x_3 - c_{31} x_3 x_1 + k a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2} x_4 = 0 \right\}$$

Por lo que la intersección $S(h_3) \cap \mathfrak{R}_+^4$ está contenida en el conjunto descrito a continuación

$$b_3 - d_3 x_3 + k a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2} x_4 \geq 0$$

$$d_3 x_3 \leq b_3 + k a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2} x_4$$

la intersección con la tasa máxima de células infectadas $S(h_3) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap x_{1\text{máx}} \cap S(h_2)$ está contenida en el siguiente conjunto

$$x_3 \leq \frac{b_3 + k a_4 x_{4\text{máx}}}{d_3}$$

y, por consiguiente, en el conjunto definido por

$$\frac{b_3}{d_3} + \frac{k a_4}{d_3} \frac{b_4}{d_4 - \alpha_4} \leq h_3$$

Proposición 20. *Si la condición (4.4) se mantiene, entonces todos los conjuntos compactos invariantes contenidos en \mathfrak{R}_+^4 están localizados en el conjunto $K(h_3)$ definido a continuación*

$$x_3 \leq \frac{b_3}{d_3} + \frac{k a_4}{d_3} \frac{b_4}{d_4 - \alpha_4}.$$

El conjunto $K(h_3)$ está contenido en

$$0 \leq x_3 \leq x_{3\text{máx}} := \frac{b_3}{d_3} + \frac{k a_4}{d_3} \frac{b_4}{d_4 - \alpha_4}$$

Como último paso, se derivan las cotas superiores para la concentración de células infectadas $B-CLL$. Se aplicará la función localizadora $h_4 = x_1 - \frac{c_{12}}{c_{21}} x_2 - \frac{c_{13}}{c_{31}} x_3 + \frac{c_{13}}{c_{31}} k x_4$, se calcula su derivada Lie

$$\begin{aligned} L_f h_4 &= b_1 + \frac{c_{13}}{c_{31}} b_4 - \frac{c_{12}}{c_{21}} b_2 - \frac{c_{13}}{c_{31}} b_3 - \frac{c_{13}}{c_{31}} d_4 x_4 \\ &\quad + (r - d_1) x_1 + \frac{c_{12}}{c_{21}} d_2 x_2 + \frac{c_{13}}{c_{31}} d_3 x_3 \end{aligned}$$

después, se divide toda la ecuación entre el binomio $r - d_1$ esto para dejar al término x_1 sin factores,

con la condición $r > d_1$, por lo que la intersección $S(h_4) \cap \mathfrak{R}_+^4$ está contenida en el conjunto

$$\begin{aligned} & x_1 + \frac{1}{r - d_1} \left(\frac{c_{12}}{c_{21}} d_2 x_2 + \frac{c_{13}}{c_{31}} d_3 x_3 - \frac{c_{13}}{c_{31}} d_4 x_4 \right) \\ &= \left(\frac{c_{12}}{c_{21}} b_2 + \frac{c_{13}}{c_{31}} b_3 - b_1 - \frac{c_{13}}{c_{31}} b_4 \right) \frac{1}{r - d_1} \end{aligned}$$

los términos constantes se agrupan en un nuevo parámetro σ .

$$\begin{aligned} \sigma & : = \left(\frac{c_{12}}{c_{21}} b_2 + \frac{c_{13}}{c_{31}} b_3 - b_1 - \frac{c_{13}}{c_{31}} b_4 \right) \frac{1}{r - d_1} \\ \sigma & > 0 \end{aligned}$$

con el fin de obtener nuestra función localizadora se agregan al conjunto $S(h_4) \cap \mathfrak{R}_+^4$ los siguientes términos

$$\begin{aligned} & x_1 - \frac{c_{12}}{c_{21}} x_2 - \frac{c_{13}}{c_{31}} x_3 + \frac{c_{13}}{c_{31}} k x_4 \\ & + \left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{12}}{c_{21}} d_2 + \frac{c_{12}}{c_{21}} \right) x_2 \\ & + \left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{13}}{c_{31}} d_3 + \frac{c_{13}}{c_{31}} \right) x_3 \\ & + \left(-\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{13}}{c_{31}} d_4 - \frac{c_{13}}{c_{31}} k \right) x_4 \\ & = \sigma \end{aligned}$$

con esto se logra tener nuestra función localizadora h_4 al lado derecho de la igualdad

$$\begin{aligned} & h_4 \\ & + \left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{12}}{c_{21}} d_2 + \frac{c_{12}}{c_{21}} \right) x_2 \\ & + \left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{13}}{c_{31}} d_3 + \frac{c_{13}}{c_{31}} \right) x_3 \\ & - \left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{13}}{c_{31}} d_4 + \frac{c_{13}}{c_{31}} k \right) x_4 \\ & = \sigma \end{aligned}$$

si la restricción $r > d_1$ se cumple se puede asegurar que $\left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{12}}{c_{21}} d_2 + \frac{c_{12}}{c_{21}} \right) > 0$ y $\left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{13}}{c_{31}} d_3 + \frac{c_{13}}{c_{31}} \right) >$

0 si los retiramos de la ecuación se tendrá la siguiente desigualdad

$$h_4 - \left(\frac{1}{r - d_1} \frac{c_{13}}{c_{31}} d_4 + \frac{c_{13}}{c_{31}} k \right) x_4 \leq \sigma$$

se trabaja sobre la intersección $S(h_4) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap x_{4\text{máx}}$ con la tasa máxima de células ayudantes $x_{4\text{máx}} = \frac{b_4}{d_4 - a_4}$ con la restricción $d_4 > a_4$ y $\frac{1}{r - d_1} d_4 + k > 0$.

$$\begin{aligned} h_4 &\leq \sigma + \frac{c_{13}}{c_{31}} \left(\frac{1}{r - d_1} d_4 + k \right) x_4 \\ &\leq \sigma + \frac{c_{13}}{c_{31}} \left(\frac{1}{r - d_1} d_4 + k \right) x_{4\text{máx}} \end{aligned}$$

de nuestra función localizadora se despeja la variable que representa las células infectadas x_1 , se elimina x_4 y en el caso de x_2, x_3 se utiliza la intersección $S(h_4) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap \{x_2 \leq x_{2\text{máx}}; x_3 \leq x_{3\text{máx}}\}$.

$$x_1 \leq x_{1\text{máx}} := \sigma + \frac{c_{13}}{c_{31}} \left(\frac{1}{r - d_1} d_4 + k \right) x_{4\text{máx}} + \frac{c_{12}}{c_{21}} x_{2\text{máx}} + \frac{c_{13}}{c_{31}} x_{3\text{máx}}$$

con $d_4 > a_4$ y $r > d_1$.

Teorema 21. *Si la condición (4.4) se cumple. Entonces todos los conjuntos compactos invariantes contenidos en \mathfrak{R}_+^4 están contenidos en el conjunto compacto*

$$K_{BPID} := K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3) \cap K(h_4) \quad (4.6)$$

4.2. Límites conservativos

El objetivo de esta sección es el obtener los límites conservativos para todas las variables de estado involucradas en el sistema (4.1). Primero, se aplica la función localizadora $h_5 = x_1$. Se obtiene el siguiente conjunto $S(h_5) = \{b_1 = (d_1 - r + c_{12}x_2 + c_{13}x_3)x_1\}$. Trabajando en la intersección $S(h_5) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap K(h_1) \cap K(h_3)$ la cual está contenida en el conjunto definido por $b_1 = (d_1 - r + c_{12}x_2 + c_{13}x_3)x_1$. Por lo que se deriva el siguiente conjunto de localización

$$K(h_5) = \left\{ x_1 \geq x_{1\text{mín}} := \frac{b_1}{d_1 - r + c_{12}x_{2\text{máx}} + c_{13}x_{3\text{máx}}} \right\}$$

con la restricciones $r > d_1 + c_{12}x_{2\text{máx}} + c_{13}x_{3\text{máx}}$ y $d_4 > \alpha_4$.

Después, se aplica la función localizadora $h_6 = x_2$. Se obtiene el siguiente conjunto $S(h_6) =$

$\{b_2 = (d_2 + c_{21}x_1)x_2\}$. La intersección $S(h_6) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap K(h_4)$ está contenida en el conjunto descrito por $b_2 = (d_2 + c_{21}x_1)x_2$. Por lo que se deriva el conjunto de localización

$$K(h_6) = \left\{ x_2 \geq x_{2\text{mín}} := \frac{b_2}{d_2 + c_{21}x_{1\text{máx}}} \right\}$$

con $\sigma = \left(\frac{c_{12}}{c_{21}}b_2 + \frac{c_{13}}{c_{31}}b_3 - b_1 - \frac{c_{13}}{c_{31}}b_4 \right) \frac{1}{r-d_1} > 0$ y con las restricciones $r > d_1$ y $d_4 > \alpha_4$.

El siguiente paso consiste en derivar la cota inferior de las células ayudantes $CD4^+T$. En este caso se aplica la función localizadora $h_7 = x_4$. Se deriva que el conjunto $S(h_7) \cap \mathfrak{R}_+^4$ estará contenido en

$$\begin{aligned} & \left\{ x_4 \left(d_4 - a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2} \right) = b_4 \right\} \subset \\ & \left\{ x_4 = b_4 \left(d_4 - a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2} \right)^{-1} \right\} \subset \\ & x_4 \geq b_4 \left(d_4 + a_4 \left(\frac{s}{s + x_{1\text{mín}}^2} - 1 \right) \right)^{-1} \end{aligned}$$

Utilizando las cotas superiores e inferiores para $S(h_7) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap K(h_5)$. Por lo tanto, el conjunto de localización $K(h_7) = \{x_4 \geq x_{4\text{mín}}\}$

$$K(h_7) = \left\{ x_4 \geq x_{4\text{mín}} := b_4 \left(d_4 + a_4 \left(\frac{s}{s + x_{1\text{mín}}^2} - 1 \right) \right)^{-1} \right\}$$

con las restricciones $r > d_1$ y $d_4 > \alpha_4$.

Por último, se analiza la función $h_8 = x_3$. Se obtiene que la intersección $S(h_8) \cap \mathfrak{R}_+^4$ estará contenida en

$$\begin{aligned} & \left\{ x_3 (d_3 + c_{31}x_1) = b_3 + ka_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2} x_4 \right\} \subset \\ & \left\{ x_3 (d_3 + c_{31}x_1) \geq b_3 + ka_4 \left(1 - \frac{s}{s + x_{1\text{mín}}^2} \right) x_{4\text{mín}} \right\} \subset \\ & \left\{ x_3 \geq \frac{b_3 + ka_4 \left(1 - \frac{s}{s + x_{1\text{mín}}^2} \right) x_{4\text{mín}}}{d_3 + c_{31}x_{1\text{máx}}} \right\} \end{aligned}$$

Utilizando las cotas superiores e inferiores para $S(h_8) \cap \mathfrak{R}_+^4 \cap K(h_4) \cap K(h_5) \cap K(h_7)$. Por lo tanto,

el conjunto de localización $K(h_8) = \{x_3 \geq x_{3\text{mín}}\}$

$$K(h_8) = \left\{ x_3 \geq x_{3\text{mín}} := \frac{b_3 + ka_4 \left(1 - \frac{s}{s+x_{1\text{mín}}^2}\right) x_{4\text{mín}}}{d_3 + c_{31}x_{1\text{máx}}} \right\}$$

con las restricciones $r > d_1$, $d_4 > \alpha_4$ y $r > d_1 + c_{12}x_{2\text{máx}} + c_{13}x_{3\text{máx}}$.

4.3. Método iterativo con respecto a los límites definitivos

Se han derivado las cotas superiores e inferiores para todas las variables del sistema (4.1), el siguiente objetivo es disminuir dichas cotas aplicando el teorema iterativo (2.6).

a) Al aplicar la función localizadora $h_1 = x_2$ se tiene sobre el conjunto $S(h_1)$

$$x_2 \leq x_{2\text{máx}}^{(1)} := \frac{b_2}{d_2 + c_{21}x_{1\text{mín}}} < x_{2\text{máx}} \quad (4.7)$$

b) Al aplicar la función localizadora $h_2 = x_4$ se tiene sobre el conjunto $S(h_2)$

$$x_4 \leq x_{4\text{máx}}^{(1)} := b_4 \left(d_4 - a_4 \left(1 - \frac{s}{s + x_{1\text{máx}}^2} \right) \right)^{-1} < x_{4\text{máx}} \quad (4.8)$$

c) Al aplicar la función localizadora $h_3 = x_3$ se tiene sobre el conjunto $S(h_3)$

$$x_3 \leq x_{3\text{máx}}^{(1)} := \frac{b_3 + ka_4 \left(1 - \frac{s}{s + x_{1\text{máx}}^2} \right) x_{4\text{máx}}^{(1)}}{d_3 + c_{31}x_{1\text{mín}}} < x_{3\text{máx}} \quad (4.9)$$

d) Al aplicar la función localizadora $h_4 = x_1$ se tiene sobre el conjunto $S(h_4)$

$$x_1 \leq x_{1\text{máx}}^{(1)} := \sigma + \frac{c_{13}}{c_{31}} \left(\frac{1}{r - d_1} d_4 + k \right) x_{4\text{máx}} + \frac{c_{12}}{c_{21}} x_{2\text{máx}} + \frac{c_{13}}{c_{31}} x_{3\text{máx}} - \frac{c_{13}}{c_{31}} k x_{4\text{mín}} < x_{1\text{máx}} \quad (4.10)$$

con $\sigma = \left(\frac{c_{12}}{c_{21}} b_2 + \frac{c_{13}}{c_{31}} b_3 - b_1 - \frac{c_{13}}{c_{31}} b_4 \right) \frac{1}{r - d_1} > 0$.

e) Al aplicar la función localizadora $h_5 = x_1$ se tiene sobre el conjunto $S(h_5)$

$$x_{1\text{mín}}^{(1)} := b_1 \left(d_1 - r + c_{12}x_{2\text{máx}}^{(1)} + c_{13}x_{3\text{máx}}^{(1)} \right)^{-1} \leq x_{1\text{mín}} \quad (4.11)$$

f) Al aplicar la función localizadora $h_6 = x_2$ se tiene sobre el conjunto $S(h_6)$

$$x_{2\text{mín}}^{(1)} := b_2 \left(d_2 + c_{21} x_{1\text{máx}}^{(1)} \right)^{-1} \leq x_{2\text{mín}} \quad (4.12)$$

g) Al aplicar la función localizadora $h_7 = x_4$ se tiene sobre el conjunto $S(h_7)$

$$x_{4\text{mín}}^{(1)} := b_4 \left(d_4 - a_4 \left(1 - \frac{s}{s + x_{1\text{mín}}^{2(1)}} \right) \right)^{-1} \leq x_{4\text{mín}} \quad (4.13)$$

h) Al aplicar la función localizadora $h_8 = x_3$ se tiene sobre el conjunto $S(h_8)$

$$x_{3\text{mín}}^{(1)} := \frac{b_3 + k a_4 \left(1 - \frac{s}{s + x_{1\text{mín}}^{2(1)}} \right) x_{4\text{mín}}^{(1)}}{d_3 + c_{31} x_{1\text{máx}}^{(1)}} \leq x_{3\text{mín}} \quad (4.14)$$

Ahora utilizando $x_{1\text{mín}}^{(1)}$ en lugar de $x_{1\text{mín}}$ en (4.7) se obtiene $x_{2\text{máx}}^{(2)} < x_{2\text{máx}}^{(1)}$. Después utilizando $x_{1\text{máx}}^{(1)}$ en lugar de $x_{1\text{máx}}$ en (4.8) se obtiene $x_{4\text{máx}}^{(2)} < x_{4\text{máx}}^{(1)}$. Siguiente, utilizando $x_{1\text{mín}}^{(1)}$, $x_{1\text{máx}}^{(1)}$ y $x_{4\text{máx}}^{(1)}$ en lugar de $x_{1\text{mín}}$, $x_{1\text{máx}}$ y $x_{4\text{máx}}$ en (4.9) se obtiene $x_{3\text{máx}}^{(2)} < x_{3\text{máx}}^{(1)}$. Adicionalmente, utilizando $x_{2\text{máx}}^{(1)}$, $x_{3\text{máx}}^{(1)}$, $x_{4\text{mín}}^{(1)}$ y $x_{4\text{máx}}^{(1)}$ en lugar de $x_{2\text{máx}}$, $x_{3\text{máx}}$, $x_{4\text{mín}}$ y $x_{4\text{máx}}$ en (4.10) se obtiene $x_{1\text{máx}}^{(2)} < x_{1\text{máx}}^{(1)}$. Con respecto a los límites conservativos se puede aplicar el mismo método, utilizando $x_{2\text{máx}}^{(2)}$ y $x_{3\text{máx}}^{(2)}$ en lugar de $x_{2\text{máx}}^{(1)}$ y $x_{3\text{máx}}^{(1)}$ en (4.11) se obtiene $x_{1\text{mín}}^{(2)} > x_{1\text{mín}}^{(1)}$. Después utilizando $x_{1\text{máx}}^{(2)}$ en lugar de $x_{1\text{máx}}^{(1)}$ en (4.12) se obtiene $x_{2\text{mín}}^{(2)} > x_{2\text{mín}}^{(1)}$. Siguiente, utilizando $x_{1\text{mín}}^{(2)}$ en lugar de $x_{1\text{mín}}^{(1)}$ en (4.13) se obtiene $x_{4\text{mín}}^{(2)} > x_{4\text{mín}}^{(1)}$. Por último, utilizando $x_{1\text{mín}}^{(2)}$, $x_{1\text{máx}}^{(2)}$ y $x_{4\text{mín}}^{(2)}$ en lugar de $x_{1\text{mín}}^{(1)}$, $x_{1\text{máx}}^{(1)}$ y $x_{4\text{mín}}^{(1)}$ en (4.14) se obtiene $x_{3\text{mín}}^{(2)} > x_{3\text{mín}}^{(1)}$.

Aplicando la misma secuencia a los límites definitivos obtenidos previamente, se derivan las secuencias de convergencia de límites definitivos: 4 secuencias decrecientes

$$\left\{ x_{j\text{máx}}^{(m)} \right\}_{m=1,2,\dots} ; j = 1, 2, 3, 4,$$

y 4 secuencias crecientes

$$\left\{ x_{j\text{mín}}^{(m)} \right\}_{m=1,2,\dots} ; j = 1, 2, 3, 4,$$

Al utilizar los valores de parámetros (4.2) se tienen los resultados para cada una de las variables, comparando las localizaciones previas $x_{i\text{máx}}$ contra la localización por el método iterativo $x_{i\text{máx}}^{(1)}$ y

$x_{i\text{máx}}^{(2)}$, de igual manera se proporciona el porcentaje de mejora (reducción).

célula	sup	$x_{i\text{máx}}$	$x_{i\text{máx}}^{(1)}$	%	$x_{i\text{máx}}^{(2)}$	%
<i>NK</i>	x_2	290	205,03	29,30	131,15	36,03
<i>CD4⁺T</i>	x_4	792,99	792,99	00,00	792,99	00,00
<i>CD8⁺T</i>	x_3	262,87	89,035	66,13	20,447	77,03
<i>B - CLL</i>	x_1	871690	833200	04,41	824070	01,09

a continuación se muestran los resultados explícitos de los límites conservativos utilizando los valores de parámetros (4.2) mostrando su porcentaje de mejora (incremento):

célula	ínf	$x_{i\text{mín}}$	$x_{i\text{mín}}^{(1)}$	%	$x_{i\text{mín}}^{(2)}$	%
<i>NK</i>	x_2	0,052888	0,05533	04,62	0,055943	01,01
<i>CD4⁺T</i>	x_4	641	739,58	15,38	788,96	06,67
<i>CD8⁺T</i>	x_3	0,0083391	0,0099718	19,58	0,010714	07,44
<i>B - CLL</i>	x_1	65,898	192,59	192,25	810,79	320,55

4.4. Punto de equilibrio libre de células infectadas B-CLL

A fin de encontrar el punto de equilibrio libre de tumor del sistema (4.1), la tasa constante de células *B - CLL* será $b_1 = 0$ y se tendrá la siguiente ecuación

$$\begin{aligned}
 0 &= (r - d_1)x_1 - c_{12}x_1x_2 - c_{13}x_1x_3; \\
 0 &= b_2 - d_2x_2 - c_{21}x_2x_1; \\
 0 &= b_3 - d_3x_3 - c_{31}x_3x_1 + ka_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2}x_4; \\
 0 &= b_4 - d_4x_4 + a_4 \frac{x_1^2}{s + x_1^2}x_4.
 \end{aligned}$$

Paso 1. Se despeja x_1 del primer renglón

$$0 = x_1 (r - d_1 - c_{12}x_2 - c_{13}x_3)$$

se tienen dos casos para cumplir dicha ecuación

$$0 = x_1$$

$$0 = r - d_1 - c_{12}x_2 - c_{13}x_3$$

es de interés encontrar un punto de equilibrio libre de células $B - CLL$ (x_1) por lo que se tomará el caso $x_1 = 0$, nuestro sistema de ecuaciones se reescribe de la siguiente manera

$$\begin{aligned} 0 &= 0 \\ 0 &= b_2 - d_2x_2; \\ 0 &= b_3 - d_3x_3; \\ 0 &= b_4 - d_4x_4. \end{aligned}$$

Paso 2. Se despeja x_2 en el segundo renglón.

$$x_2 = \frac{b_2}{d_2}$$

Paso 3. Se despeja x_3 en el tercer renglón.

$$x_3 = \frac{b_3}{d_3}$$

Paso 4. Se despeja x_4 en el cuarto renglón.

$$x_4 = \frac{b_4}{d_4}$$

Paso 5. El punto de equilibrio encontrado es el siguiente

$$x_* = \left(0, \frac{b_2}{d_2}, \frac{b_3}{d_3}, \frac{b_4}{d_4} \right)^T$$

Paso 6. Se procederá a analizar estabilidad en el punto de equilibrio x_* . La matriz Jacobiana es la siguiente.

$$J = \begin{pmatrix} r - d_1 - c_{12}x_2 - c_{13}x_3 & -c_{12}x_1 & -c_{13}x_1 & 0 \\ -c_{21}x_2 & -d_2 - c_{21}x_1 & 0 & 0 \\ -c_{31}x_3 + 2ka_4x_4s\frac{x_1}{s+x_1^2} & 0 & -d_3 - c_{31}x_1 & ka_4\left(1 - \frac{s}{s+x_1^2}\right) \\ 2a_4x_4s\frac{x_1}{s+x_1^2} & 0 & 0 & -d_4 + a_4\left(1 - \frac{s}{s+x_1^2}\right) \end{pmatrix}$$

se sustituyen los valores de x_* en la matriz J

$$\begin{pmatrix} r - d_1 - c_{12}\frac{b_2}{d_2} - c_{13}\frac{b_3}{d_3} & 0 & 0 & 0 \\ -c_{21}\frac{b_2}{d_2} & -d_2 & 0 & 0 \\ -c_{31}\frac{b_3}{d_3} & 0 & -d_3 & ka_4 \\ 0 & 0 & 0 & -d_4 \end{pmatrix}$$

se calcula el determinante de la matriz Jacobiana menos la matriz identidad y se iguala a 0

$$\det(J - \lambda I) = 0$$

los eigenvalores determinados simbólicamente:

$$\left(-d_3, -d_4, -d_2, -\frac{1}{d_2 d_3} (d_1 d_2 d_3 - r d_2 d_3 + b_2 d_3 c_{12} + b_3 d_2 c_{13}) \right)$$

se tiene la siguiente condición

$$r d_2 d_3 > d_1 d_2 d_3 + b_2 d_3 c_{12} + b_3 d_2 c_{13} \quad (4.15)$$

Proposición 22. *Si la condición (4.15) se mantiene, entonces el punto de equilibrio x_* es localmente estable.*

4.5. Simulación de la dinámica

A continuación se muestra la interacción de los distintos tipos de células en cuatro vistas del modelo (4.1), por lo que las cotas superiores quedarán establecidas como:

$$\begin{aligned} x_{2\text{máx}} & : = \frac{b_2}{d_2} \\ x_{2\text{máx}} & : = 290. \end{aligned}$$

sin restricción alguna para el caso de la tasa máxima de concentración de células NK .

Para el caso de la población máxima de células ayudantes $CD4^+T$, se tiene:

$$\begin{aligned} x_{4\text{máx}} & : = \frac{b_4}{d_4 - \alpha_4} \\ x_{4\text{máx}} & : = 792,99. \end{aligned}$$

con la restricción $d_4 > \alpha_4$, por lo que dicha condición solo será válida en aquellos casos en que la tasa de mortalidad de células ayudantes sea mayor a la tasa de reclutamiento de células T .

Para la población límite de células efectoras $CD8^+T$, se tiene

$$x_{3\text{máx}} : = \frac{b_3 + ka_4x_{4\text{máx}}}{d_3}$$

$$x_{3\text{máx}} : = 262,87$$

por lo que, de igual manera, la condición solo será válida en aquellos casos en los que la tasa de mortalidad de células ayudantes sea mayor a la tasa de reclutamiento de células T .

Las condiciones iniciales del modelo (4.1) fueron en base a la relación entre las muestras realizadas a los pacientes en [7]. Dado que los parámetros se muestran en modo de intervalos, se decidió por utilizar la marca de cada intervalo como valor fijo.

Las condiciones iniciales utilizadas fueron $x_0 = [1000, 184, 250, 0]^T$.

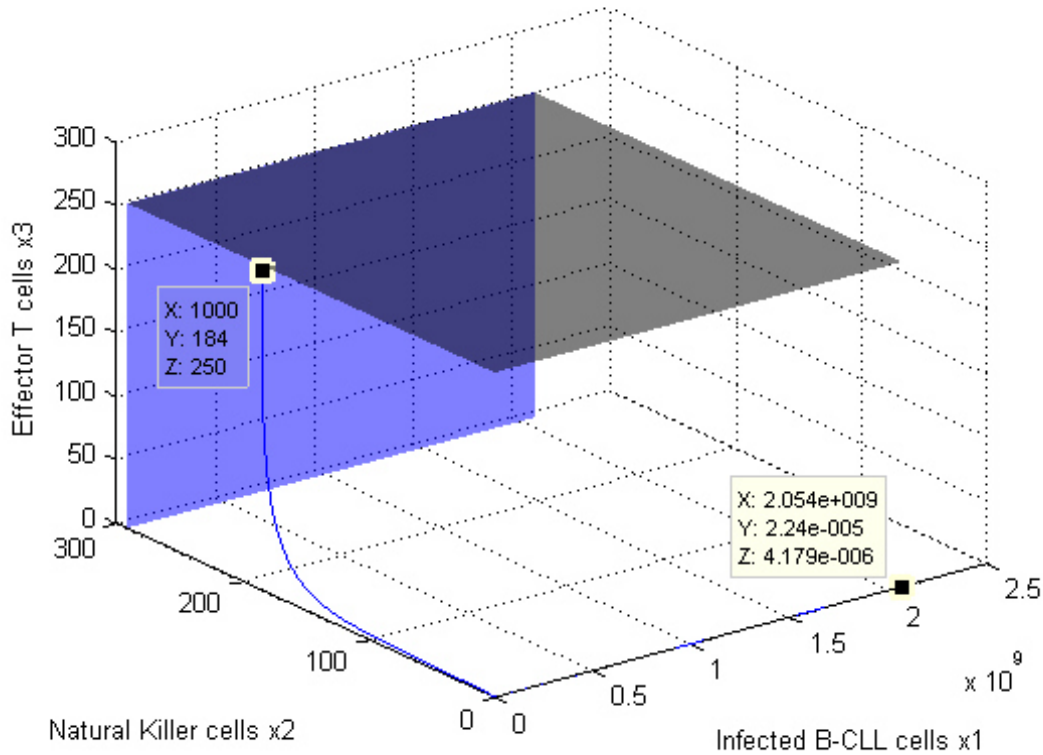


Figura 4.1: Interacción entre células $B - CLL$, NK y $CD8^+T$

En la Figura 4.1 se observa que la población máxima de células NK (plano azul) coincide con

la condición inicial para la tasa máxima de células NK , dado que dicha tasa disminuye, por lo que todos los conjuntos compactos invariantes se encontrarán dentro del dominio de localización propuesto en (4.3), además, se observan las localizaciones de las cotas superiores $K(h_1) \cap K(h_3)$. La dinámica que se muestra, nos indica que existe un decrecimiento de las células NK , ésto debido a la presencia de las células $B - CLL$, las células infectadas presentan un incremento considerable, esto comprueba la superioridad de células infectadas con respecto a la población de células NK , mismas que se ven debilitadas a medida que la tasa de células infectadas prolifera.

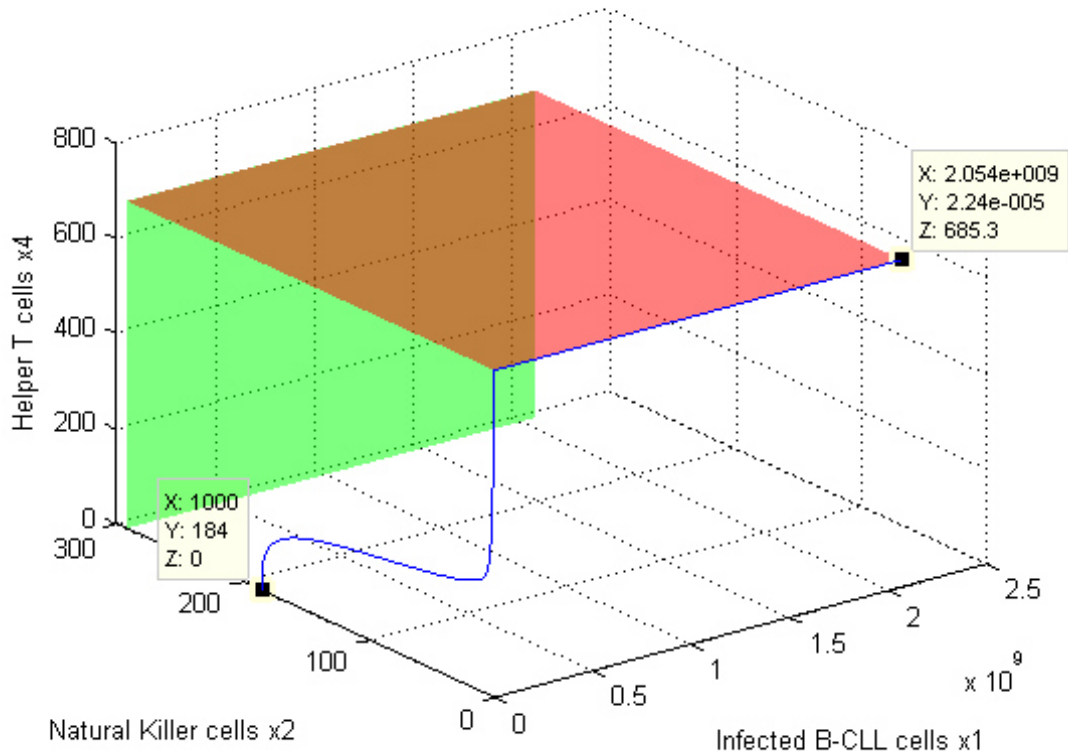


Figura 4.2: Interacción entre las células $B - CLL$, NK y $CD4^+T$.

En la Figura 4.2 se observa el rol de las células ayudantes $CD4^+T$, las cuales se encargan de marcar a las células infectadas para que estas puedan ser objetivo de las células efectoras, también se muestra que dicha población de células aumenta rápidamente, esto por la gran cantidad de células infectadas B, la tasa máxima de población de células ayudantes no considera la condición inicial en pacientes enfermos, esto debido a la restricción $d_4 > \alpha_4$ no siempre se cumple, se presentan las localizaciones de las cotas superiores $K(h_1) \cap K(h_2)$. La dinámica de las células ayudantes llega a cierto nivel de proliferación hasta la tasa máxima que existe (supremo), por lo que (4.5) se cumple

que todos los conjuntos compactos invariantes se encuentran localizados en el dominio presentado, bajo la condición en la que la tasa de mortalidad de células ayudantes sea mayor a la tasa de reclutamiento de células T.

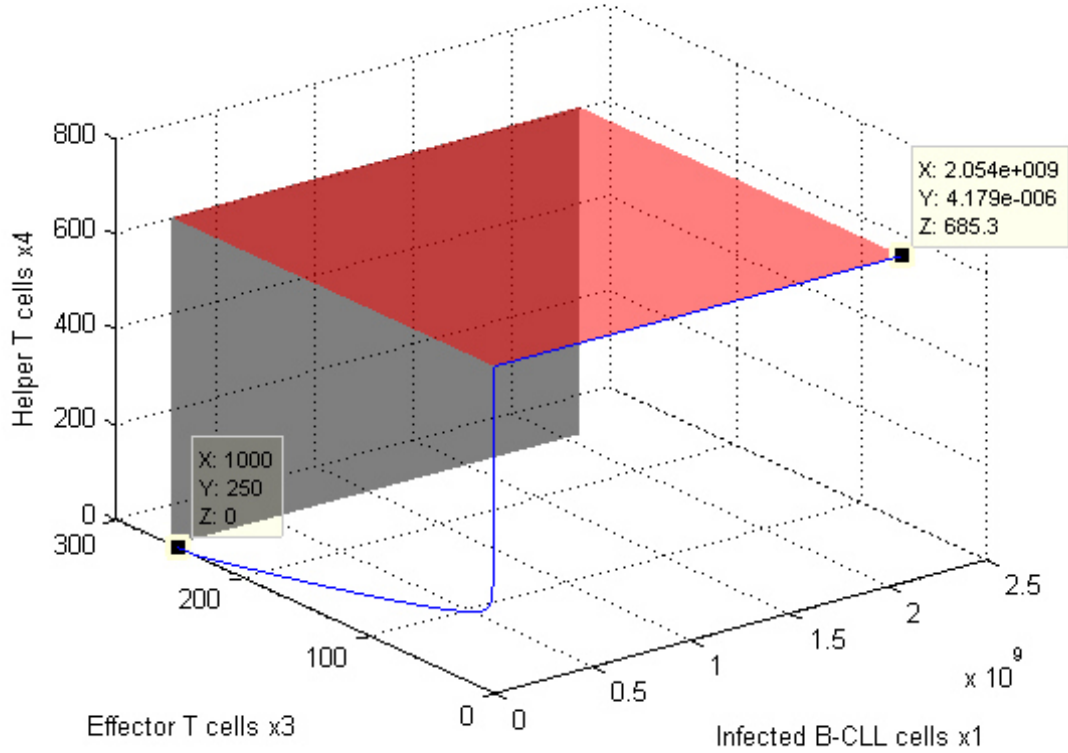


Figura 4.3: Interacción de células $B - CLL$, $CD8^+T$ y $CD4^+T$.

En la Figura 4.3 se presenta principalmente la misión de las células efectoras $CD8^+T$, la cual se encarga de eliminar las células infectadas B, se observa que la población máxima de células efectoras es válida para el caso de pacientes saludables y una porción de los pacientes enfermos la cual tiene un límite de $7,5 \times 10^4$, esto debido a la restricción que existe con respecto a la tasa de mortalidad de células ayudantes mencionada anteriormente. Se muestran los límites superiores $K(h_2) \cap K(h_3)$. Se muestra como la tasa de células efectoras decrece y siempre cumple la condición de que todos los conjuntos compactos invariantes dentro del dominio de localización propuesto en (4.5), bajo la condición previamente discutida.

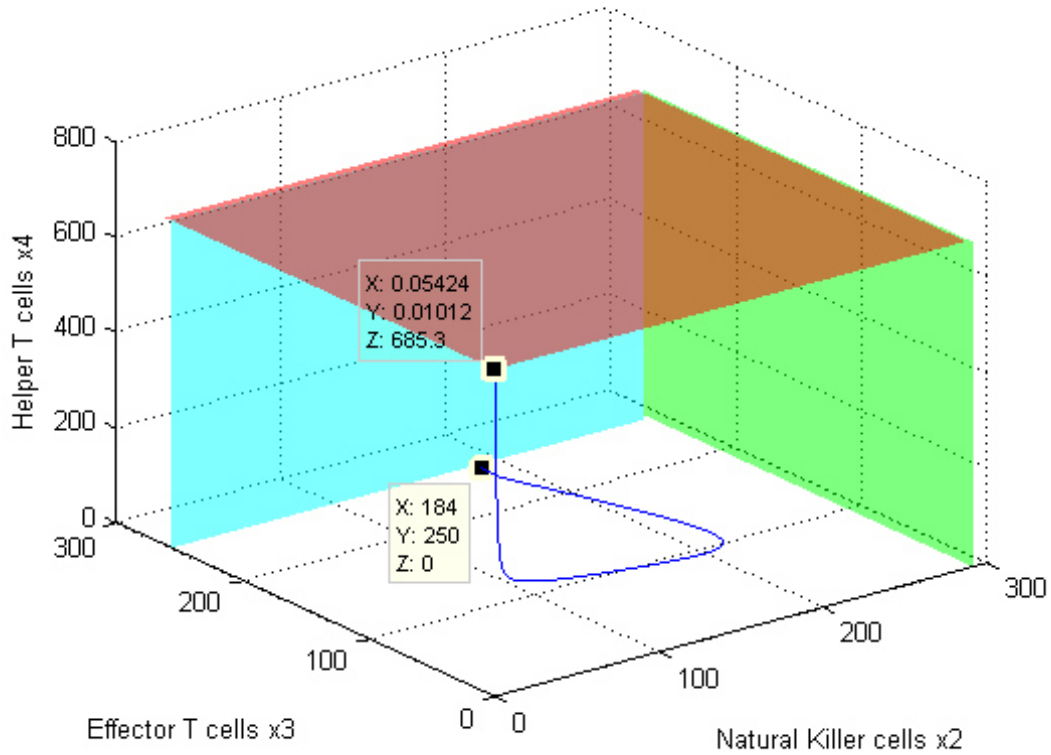


Figura 4.4: Interacción entre las células NK , $CD8^+T$ y $CD4^+T$.

Por último, en la Figura 4.4 se observa la dinámica del sistema inmune, la manera en que nuestro cuerpo trata de contrarrestar la población de células infectadas B , dado que la proliferación de células infectadas B es mayor con respecto a los otros tres tipos de células, trae por consecuencia un crecimiento considerable de células ayudantes $CD4^+T$, y tanto las células NK como las células efectoras disminuyen su tasa de crecimiento y llegan a un equilibrio, a consecuencia del crecimiento de células ayudantes, se cuenta con más células infectadas marcadas, por lo que la tasa de células efectoras y NK se ve disminuida hasta cierto nivel mínimo poblacional. Se presenta al conjunto acotado positivamente invariante K_{BPID} , el cual contiene las cotas superiores $K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3) \cap K(h_4)$, y nos indica que la población de células del sistema inmune tendrá su dinámica contenida dentro del conjunto compacto invariante presentado del sistema (4.1).

Capítulo 5

Conclusiones

Se mostró de manera significativa como el método de localización puede aplicar en casos multi-dimensionales, se consideraron siete variables de estado en el modelo de inmunoterapia y cuatro en el modelo de leucemia.

Se investigaron rigurosamente varias propiedades de dinámica a largo plazo para el modelo de crecimiento de tumor tratado con inmunoterapia hepta-dimensional creado en [20]. Se derivaron cotas superiores a largo plazo para todos los componentes del vector de estados del modelo (3.1).

Se encontraron las fórmulas explícitas para los límites conservativos $x_{1\text{mín}}, x_{3\text{mín}}, x_{7\text{mín}}$ las cuales corresponden a células T efectoras CTL, células presentadoras de antígenos APC libres de tumor y células complejas CTL-CTL respectivamente. Se demostró la existencia de un dominio acotado positivo e invariante (BPID) para cualquier punto tomado desde el dominio tanto la dinámica inmediata como a largo plazo satisfacen el límite del conjunto BPID por lo que el comportamiento correspondiente a la población de células infectadas, las células complejas CTL-tumor y otras poblaciones celulares involucradas en este modelo son predecibles en su totalidad.

Se mostró la existencia de un punto de equilibrio libre de tumor E_* único, el cual está contenido en el conjunto localizado en $E_* = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7)^T$ con $x_2 = 0; x_j \geq 0, j = 1, 3, \dots, 7.$, esto debido a que el sistema (3.1) restringido en el plano invariante libre de tumor y células complejas tumorales $x_2 = x_5 = 0$ es asintóticamente estable cuando los parámetros de suministro no existen ($s_1 = s_2 = 0$), y en el caso que dichos parámetros existen ($s_1; s_2 \geq 0, s_1^2 + s_2^2 > 0$) se tiene un dominio acotado positivamente invariante BPID. Se demostró que para un valor muy grande del parámetro s_2 la dinámica del modelo (3.1) en el ortante positivo es simple: el punto de equilibrio libre de tumor E_* atrae globalmente todas las semitrayectorias positivas en el ortante positivo.

Se estudiaron los diferentes casos en los cuales se cuenta con solo un tratamiento s_1 o s_2 y el caso sin tratamiento, encontrando las cotas superiores para todas las variables del modelo (3.1).

Los resultados del análisis del modelo (3.1) pueden proporcionar el método de tratamiento del paciente basado en este modelo, así como del propio modelo. Es de interés esencial el estudio de la dinámica global del modelo (3.1) en un dominio biológicamente factible en un espacio vectorial

paramétrico con base en los parámetros estudiados (3.2).

Se investigó adicionalmente el modelo de leucemia linfática crónica de cuatro dimensiones creado en [7]. Se derivaron los límites superiores a largo plazo para todas las variables involucradas en el sistema (4.1). Adicionalmente, se derivaron los límites explícitos para la tasa conservativa a largo plazo, mismas que nos afirman la no mortalidad de todas las variables de estado en cuestión. También, se presenta la dinámica del sistema y el dominio acotado positivamente invariante BPID.

Adicionalmente se empleó el método iterativo, con el cual se logró delimitar tanto las cotas superiores (reducirlas) como los límites conservativos (incrementarlas), se presentaron dos iteraciones en las cuales se logró una delimitación considerable.

Los resultados obtenidos muestran una predicción de la dinámica del sistema a largo plazo, por lo que la población de las distintas concentraciones celulares se verá limitada por cada una de las cotas encontradas, con sus restricciones mencionadas.

El análisis exhaustivo de los sistemas biológicos permite la aplicación de resultados por especialistas en el área, que puede ser tema de investigación futura.

Los sistemas biológicos por sus características presentan una forma diferente de análisis, este trabajo servirá como referencia para la aplicación de los métodos de localización en sistemas de este tipo. El análisis de estabilidad estableció algunos puntos de equilibrio estables para los sistemas bajo estudio.

5.1. Publicaciones

K Starkov, A Villegas. On some dynamical properties of one seven-dimensional cancer model with immunotherapy. *International Journal of Bifurcations and Chaos* 24, Vol 02, Num1450020, 2014.

A Villegas, K Starkov. Estudio de la dinámica global de un sistema biológico multidimensional de crecimiento de tumor de cáncer. *Congreso Internacional de Investigación Tijuana CI2T 15. Revista Aristas: Investigación Básica y Aplicada*, Vol 4, Num 7:90-95, 2015.

A Villegas, K Starkov. Global dynamics of one chronic lymphocytic leukemia model. 2015 *International Conference on Mechatronics, Electronics and Automotive Engineering*, Vol 978, Num 01:211-216, 2015.

A Villegas, K Starkov. Análisis del dominio invariante positivo para un modelo de leucemia

linfática crónica. Congreso Internacional de Investigación Tijuana CI2T 16. Revista Aristas: Investigación Básica y Aplicada, Vol 5, Num 9:61-67, 2016 ISSN: 2007-9478.

Bibliografía

- [1] R Elftimie JL Bramson and DJD Earn. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 73:2–32, 2011.
- [2] F Caligaris-Cappio and RD Favera. Chronic lymphocytic leukemia. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 294, 2005.
- [3] KE Starkov L Coria and L Aguilar. On synchronization of chaotic systems based on the thau observer design. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 17:17–25, 2012.
- [4] LN Coria. *Localización de Conjuntos Compactos Invariantes para Sistemas Físicos y Electromecánicos y sus Aplicaciones*. PhD thesis, CITEDI-IPN, 2009.
- [5] LN Coria and KE Starkov. Bounding a domain containing all compact invariant sets of the permanent-magnet motor systems. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 14:3879–3888, 2009.
- [6] L dePillis and A Radunskaya. The dynamics of the optimally controlled tumor model: a case study. *Math. Compt. Model*, 37:1221–1244, 2003.
- [7] LG dePillis and A Radunskaya. B cell chronic lymphocytic leukemia a model with immune response. *Discrete and Continuous Dynamical System series B*, 18, 2013.
- [8] A d’Onofrio. A general framework for modeling tumor-immune system competition and immunotherapy: Mathematical analysis and biomedical inferences. *Physica D*, 208:220–235, 2008.
- [9] MJ Keating N Chiorazzi B Messmer RN Damle SL Allen KR Rai et al. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *American Society of Hematology*, 153:153–175, 2013.
- [10] J Arciero T Jackson and D Kirschner. A mathematical model of tumor-immune evasion and sirna treatment. *Discrete Continuous Dynamical Systems Ser B*, 4:39–58, 2004.
- [11] HK Khalil. *Nonlinear Systems*. Prentice Hall, segunda edición edition, 1996.

- [12] D Kirschner and J Panetta. Modelling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37:235–252, 1998.
- [13] A Krishchenko and KE Starkov. Estimation of the domain containing all compact invariant sets of a system modeling the amplitude of a plasma instability. *Physics Letters A*, 267:65–72, 2007.
- [14] A Krishchenko and KE Starkov. Localization of compact invariant sets of nonlinear time-varying systems. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 18(15):1599–1604, 2008.
- [15] A Krishchenko and KE Starkov. Localization analysis of compact invariant sets of multidimensional nonlinear systems and symmetrical prolongations. *Communications on Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 15:1159–1165, 2010.
- [16] AP Krishchenko. Estimation of domains with cycles. 1997, 34 Computers Math Applications.
- [17] AP Krishchenko and KE Starkov. Localization of compact invariant sets of the lorenz system. *Physics Letters A*, 353:383–388, 2006.
- [18] AP Krishchenko and KE Starkov. Dynamical analysis of raychaudhuri equations based on the localization method of compact invariant sets. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 24:1450136 (10 pages), 2014.
- [19] AP Krishchenko and KE Starkov. On the global dynamics of a chronic myelogeneous leukemia model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 33:174–183, 2016.
- [20] B Joshi X Wang S Banerjee H Tian A Matzavinos and MAJ Chaplain. On immunotherapies and cancer vaccination protocol: A mathematical modelling approach. *Journar of Theoretical Biology*, 259:820–827, 2009.
- [21] FÑani and HI Freedman. A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, 163:159–199, 2000.
- [22] K Ogata. *Ingeniería de Control Moderna*. Prentice Hall, 1ra edicion edition, 1980.
- [23] L Perko. Differential equations and dynamical systems. *New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag*, 2nd edition, 1996.

- [24] N Chiorazzi KR Rai and M Ferrarini. Mechanism of disease: Chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 352:804–815, 2005.
- [25] S Bunimovich-Mendrazitsky E Shochat and L Stone. Mathematical model of bcg immunotherapy in superficial bladder cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69:1849–1870, 2007.
- [26] JC Sprott. *Chaos and time-series analysis*. Oxford, second edition edition, 2004.
- [27] KE Starkov. Bounds for the domain containing all compact invariant sets of the system modeling dynamics of acoustic gravity waves. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 19(10):3425–3432.
- [28] KE Starkov. Periodic orbits and 10 cases of unbounded dynamics for one hamiltonian system defined by the conformally coupled field. *Physics Letters A*, 379:1337–1341, 2015.
- [29] KE Starkov and L Coria. Global dynamics of the kirschner-panetta model for the tumor immunotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 14:1425–1433, 2013.
- [30] KE Starkov and D Gamboa. Localization of compact invariant sets and global stability in analysis of one tumor growth model. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 37:2854–2863, 2014.
- [31] KE Starkov and A Krishchenko. Localization of periodic orbits of polynomial systems by ellipsoidal estimates. *International Journal Chaos, Solitons and Fractals*, 25:981–988, 2005.
- [32] KE Starkov and AP Krishchenko. On the global dynamics of one cancer tumor growth model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 19:1486–1495, 2014.
- [33] KE Starkov and C Plata-Ante. On the global dynamics of the cancer aids-related mathematical mode. *Kybernetika*, 50:563–579, 2014.
- [34] KE Starkov and A Pogromsky. Global dynamics of the owen-sherratt model describing the tumor-macrophage interactions. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 23:1350020 9 pages, 2013.
- [35] KE Starkov and KK Starkov. Localization of periodic orbits of the rössler system under variation of its parameters. *International Journal Chaos, Solitons and Fractals*, 33:1445–1449, 2007.

- [36] KE Starkov and KK Starkov. Bounds for the set containing all compact invariant sets of the linearly coupled laser system. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 18(4):1211–1217, 2008.
- [37] KE Starkov and A Villegas. On some dynamical properties of a seven-dimensional cancer model with immunotherapy. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 24:1450020 (11 pages), 2014.
- [38] SH Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Perseus Books Publishing, 1994.
- [39] P Valle and KE Starkov. Global stability and tumor clearance conditions for a cancer chemotherapy system. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 40:206–215, 2016.