



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
DE TECNOLOGÍA DIGITAL



DOCTORADO EN CIENCIAS EN SISTEMAS DIGITALES

**“ESTUDIO DE LA DINÁMICA GLOBAL DE MODELOS MATEMÁTICOS
QUE DESCRIBEN LA EVOLUCIÓN DE UN TUMOR CANCERÍGENO
Y SUS MECANISMOS DE EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M.C. PAUL ANTONIO VALLE TRUJILLO

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. KONSTANTIN E. STARKOV

DR. LUIS NÉSTOR CORIA DE LOS RÍOS

JULIO DEL 2016

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 12:00 horas del día 22 del mes de abril del 2016 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 modelos matemáticos que describen la evolución de un tumor cancerígeno y sus mecanismos de evasión del sistema inmunológico

Presentada por el alumno:

VALLE Apellido paterno	TRUJILLO Apellido materno	PAUL ANTONIO Nombre(s)							
		Con registro: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px 5px;">B</td> <td style="padding: 2px 5px;">1</td> <td style="padding: 2px 5px;">2</td> <td style="padding: 2px 5px;">0</td> <td style="padding: 2px 5px;">8</td> <td style="padding: 2px 5px;">3</td> <td style="padding: 2px 5px;">7</td> </tr> </table>	B	1	2	0	8	3	7
B	1	2	0	8	3	7			

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

Directores de Tesis



DR. KONSTANTIN STARKOV



DR. LUIS NÉSTOR CORIA DE LOS RÍOS



DR. ROBERTO SEPÚLVEDA CRUZ




DR. OSCAR HUMBERTO MONTIEL ROSS




DR. JUAN JOSÉ TAPIA ARMENTA

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES



DRA. MIREYA SARAI GARCÍA VÁZQUEZ





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Tijuana, Baja California, el día **11** del mes **mayo** del año **2016**, el que suscribe **M.C. Paul Antonio Valle Trujillo** alumno del Programa de DOCTORADO EN CIENCIAS EN SISTEMAS DIGITALES con número de registro **B120837**, adscrito al CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE TECNOLOGÍA DIGITAL, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Konstantin Starkov** y el **Dr. Luis Néstor Coria de los Ríos**, cede los derechos del trabajo titulado **“ESTUDIO DE LA DINÁMICA GLOBAL DE MODELOS MATEMÁTICOS QUE DESCRIBEN LA EVOLUCIÓN DE UN TUMOR CANCERÍGENO Y SUS MECANISMOS DE EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO”**, 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 autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección Av. del Instituto Politécnico Nacional 1310, Mesa de Otay, Tijuana, Baja California 22510, México, o a la dirección electrónica: uchiha.pavt@gmail.com y posgrado@citedi.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

PVALLET.

M.C. Paul Antonio Valle Trujillo

Agradecimientos

A mi familia, a mi papá Martín, mi mamá María y mis hermanas Stephanie y Janeth por el apoyo brindado durante estos cuatro años de doctorado, siempre me han apoyado en toda mi trayectoria escolar y profesional.

A mi comité tutorial por sus comentarios y opiniones durante el desarrollo de mi Tesis doctoral, siempre mostraron un interés sincero por mi investigación. Los doctores Roberto Sepúlveda, Oscar Montiel y Juan Tapia han representado un parte fundamental en mi formación como investigador desde el desarrollo de mi maestría.

A mis directores de Tesis los doctores Konstantin Starkov y Luis Coria, muchas gracias por confiar en mí y por permitirme ser su alumno durante todos estos años, ustedes dos son las personas que más admiro tanto en el ámbito profesional como el académico y me siento muy afortunado de poder llamarlos mis profesores y directores. Gracias Dr. Coria por llevarme por este camino desde la ingeniería en el Instituto Tecnológico de Tijuana y gracias Dr. Starkov por abrirme las puertas a su investigación. Gracias a los dos por ayudarme a alcanzar esta meta.

A mis grandes amigos Corina Plata y Schumi Lennon (Rigoberto Alvarado), mi padre me dijo hace muchos años que los verdaderos amigos se cuentan con los dedos de una mano y vaya que tenía razón, me alegra que los tres hayamos seguido este camino y espero que sigamos en esto juntos saben que siempre podrán contar conmigo y sé que yo con ustedes.

Al Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital, CITEDI, y al Instituto Politécnico Nacional, IPN, instituciones que han sido mi segunda casa desde el 2010 cuando comencé el programa de Maestría en Ciencias en Sistemas Digitales, ahora seis años después estoy por concluir el programa de Doctorado, ‘soy Politécnico por convicción y no por circunstancia’.

Finalmente, quiero expresar un sincero agradecimiento a la beca CONACyT 350156 por el apoyo financiero otorgado durante mi formación doctoral y al proyecto CONACyT 219614 ‘Análisis de sistemas con dinámica compleja en las áreas de medicina matemática y física utilizando los métodos de localización de conjuntos compactos invariantes’, este tipo de estímulos forman un pilar fundamental en la educación de todos los mexicanos y del desarrollo de la ciencia en México.

Contenido

Capítulo	Página
Lista de figuras	IV
Lista de tablas	V
Resumen	VI
Abstract	VII
Lista de símbolos	VIII
1. Introducción	1
1.1. Hipótesis	3
1.2. Objetivo general	3
1.3. Objetivos específicos	3
2. Preliminares matemáticos	4
2.1. Ecuación de estado	4
2.2. Espacio de fase	5
2.3. Tipos de conjuntos compactos invariantes	5
2.3.1. Definiciones	5
2.3.2. Conjuntos α -límite y ω -límite	7
2.3.3. Punto de equilibrio	8
2.3.4. Órbita periódica	10
2.3.5. Órbita homoclínica	10
2.3.6. Órbita heteroclínica	11
2.3.7. Ciclo límite	12
2.3.8. Atractor caótico	13
2.4. Localización de conjuntos compactos invariantes	14
2.4.1. Función localizadora	14
2.4.2. Derivada de Lie	14
2.4.3. Localización de conjuntos compactos invariantes para sistemas invariantes en el tiempo	15
2.4.4. Localización de conjuntos compactos invariantes para sistemas variantes en el tiempo	16
2.5. Estabilidad en el sentido de Lyapunov	16
2.5.1. Conceptos básicos	17
2.5.2. Método directo de Lyapunov	18
2.5.3. Método indirecto de Lyapunov	20
2.6. Principio de invariancia de LaSalle	21
2.7. Otras teorías de estabilidad	22
2.7.1. Lema de Pliss	22
2.7.2. Estabilidad en el sentido de Levinson	22
2.7.3. Estabilidad en sistemas cooperativos y competitivos	23
2.8. Positividad en sistemas lineales y no lineales	24
3. Modelizado de sistemas biológicos	25
3.1. Crecimiento exponencial	25
3.2. Decrecimiento exponencial	26
3.3. Crecimiento y decrecimiento exponencial modificado	27
3.4. Crecimiento logístico	29
3.5. Cinemática de Michaelis-Menten	31
4. Sistema de evasión-inmune	32
4.1. Descripción del modelo matemático	32
4.2. Análisis de estabilidad local del punto de equilibrio libre de tumor	34

Contenido (Continuación)

Capítulo	Página
4.3. Localización de conjuntos compactos invariantes	35
4.4. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4$	40
4.5. Implicaciones biológicas	42
4.6. Simulaciones numéricas	44
4.7. Análisis de resultados	46
5. Sistema de cáncer de próstata	48
5.1. Descripción del modelo matemático	48
5.2. Puntos de equilibrio	50
5.3. Estabilidad local de los puntos de equilibrio	51
5.4. Localización de conjuntos compactos invariantes	53
5.5. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^6$	57
5.6. Disipatividad en el sentido de Levinson	58
5.7. Simulaciones numéricas	59
5.8. Análisis de resultados	62
6. Sistema de quimioterapia	64
6.1. Descripción del modelo matemático	64
6.2. Localización de conjuntos compactos invariantes	65
6.3. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4$	70
6.4. Estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor	71
6.5. Simulaciones numéricas	76
6.6. Implicaciones biológicas	78
6.7. Análisis de resultados	78
7. Sistema de quimioinmunoterapia	80
7.1. Descripción del modelo matemático	80
7.2. Localización de conjuntos compactos invariantes	82
7.3. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^6$	88
7.4. Eliminación de la población de células tumorales	91
7.5. Estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor	92
7.6. Simulaciones numéricas	95
7.7. Análisis de resultados	100
8. Conclusiones	101
Bibliografía	103
A. Publicaciones	107
A.1. Publicaciones en memorias de congresos	107
A.2. Publicaciones en revistas arbitradas	107
A.3. Publicaciones en revistas con índice CONACyT	107
A.4. Publicaciones en revistas con índice JCR	107

Lista de figuras

Figura	Página
2.1. Concepto de equilibrio mediante series de tiempo y planos de fase con condiciones iniciales distintas.	9
2.2. Órbita periódica. (a) Plano temporal. (b) Plano de fase.	10
2.3. Plano temporal y plano de fase de una órbita homoclínica (a)-(b) y una heteroclínica (c)-(d).	11
2.4. Plano de fase de un ciclo límite. (a) Estable, (b) Inestable, (c) y (d) Semiestable.	12
2.5. Atractor caótico de Lorenz [30; 31].	13
3.1. Dinámica del crecimiento exponencial.	26
3.2. Dinámica del decrecimiento exponencial.	27
3.3. Dinámica del crecimiento exponencial modificado.	28
3.4. Dinámica del decrecimiento exponencial modificado.	29
3.5. Dinámica del crecimiento logístico.	30
3.6. Dinámica de la ecuación de crecimiento de Michaelis-Menten.	31
4.1. Comparación de las series de tiempo del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) con dos valores diferentes en el parámetro p_1	43
4.2. Dinámica que muestra la convergencia de las trayectorias del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) hacia una órbita periódica dentro del dominio de localización K_{BPID} . (a) Proyección del espacio de fase de las variables w, x, y . (b) Proyección del espacio de fase de las variables x, y, z	45
5.1. Dinámica de las variables $D_m(t)$, $D_C(t)$, $D_R(t)$ y $R(t)$ del sistema de cáncer de próstata, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (5.8).	60
5.2. Dinámica de las variables $V(t)$, $C(t)$ y $P(t)$ del sistema de cáncer de próstata, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (5.8).	61
6.1. Estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor (6.23) del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4).	77
7.1. Dinámica de las variables $T(t)$, $L(t)$ y $N(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 3.320 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen a un punto de equilibrio con carga tumoral alta.	96
7.2. Dinámica de las variables $C(t)$, $M(t)$ y $I(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 3.320 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen a un punto de equilibrio con carga tumoral alta.	97
7.3. Dinámica de las variables $T(t)$, $N(t)$ y $L(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 6.520 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (7.24).	98
7.4. Dinámica de las variables $C(t)$, $M(t)$ y $I(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 6.520 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (7.24).	99

Lista de tablas

Tabla	Página
4.1. Descripción, valores y unidades de los parámetros correspondientes al sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4).	34
5.1. Descripción, valores y unidades de los parámetros del sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7).	49
6.1. Descripción, valores y unidades de los parámetros del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4).	65
7.1. Descripción, valores y unidades de los parámetros correspondientes al sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6).	82

Resumen

En este trabajo se estudia la dinámica global de sistemas biológicos que describen la evolución del cáncer, la respuesta del sistema inmunológico y el efecto producido en el corto y el largo plazo por algunos tratamientos como la inmunoterapia y la quimioterapia. En particular se analizan cuatro modelos matemáticos de sistemas invariantes en el tiempo compuestos por ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden. El primero no considera la aplicación de ningún tratamiento y muestra la evasión inmune de un tumor maligno mediante la producción de la citoquina $TGF - \beta$. El segundo sistema modeliza la acción de una vacuna celular en pacientes con cáncer de próstata. El tercero define el efecto de la quimioterapia tanto en células cancerosas como en células inmuno-efectoras. El cuarto modelo describe la interacción entre células cancerosas, células NK, células efectoras, linfocitos circundantes y los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia.

El análisis se realiza al aplicar el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle. Utilizar en conjunto estos métodos permite realizar conclusiones sobre la estabilidad y la dinámica global de cada sistema bajo estudio. Se definen los límites de un dominio acotado en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes y se determina que dicho dominio es atractivo y positivamente invariante en el ortante no negativo. Adicionalmente, se establecen condiciones suficientes para la eliminación del tumor y para asegurar estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor. Las condiciones calculadas se escriben en función de los parámetros de cada sistema. Todos los resultados obtenidos se ilustran mediante simulaciones numéricas.

La contribución principal de esta investigación consiste en el establecimiento de una base teórica para analizar la dinámica local y global de modelos matemáticos de sistemas biológicos modelizados por ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, en particular de aquellos que describen la evolución del cáncer. Sin embargo, la metodología desarrollada se puede aplicar en cualquier sistema cuya dinámica se localice en el ortante no negativo.

Palabras clave: Ecuación Diferencial Ordinaria, Conjunto Compacto Invariante, Estabilidad, Lyapunov, LaSalle, Cáncer, Quimioterapia, Inmunoterapia, Simulación.

Abstract

In this work we study the global dynamics of biological systems that describe cancer evolution, immune response and the effect of treatments such as chemotherapy and immunotherapy in the short and long term. Particularly we investigate four autonomous systems of first-order ordinary differential equations. The first system shows the tumor-immune evasion due to the $TGF-\beta$ cytokine production. The second system modelize the effect of a cellular vaccine on prostate cancer patients. The third system describes the chemotherapy action on cancer and immune-effector cells. The fourth system is about the interactions of cancer cells, NK cells, effector cells, circulating lymphocytes and the chemotherapy and immunotherapy treatments.

We made the analysis by applying the Localization of Compact Invariant Sets method, Lyapunov Stability Theory and LaSalle's Invariance Principle. The application of these methods allows us to conclude several properties about stability and global dynamics of each system under study, i.e. we define the limits of a polytope in which all compact invariant sets are located and we determine conditions under which this domain is positively invariant in the nonnegative orthant. Further, we establish sufficient conditions for tumor clearance and global asymptotic stability of the tumor-free equilibrium point. All conditions are given in terms of each system's parameters. Finally, we illustrate our results by means of numerical simulations.

The main contribution of this investigation consists in the establishment of a theoretical base to analyze local and global dynamics of mathematical models of biological systems modeled by first order ordinary differential equations, in particular those that describe cancer evolution. Nevertheless, the methodology developed on this research can be applied to any system whose dynamics is located in the nonnegative orthant.

Keywords: Ordinary Differential Equation, Compact Invariant Set, Stability, Lyapunov, LaSalle, Cancer, Chemotherapy, Immunotherapy, Simulation.

Lista de símbolos

\mathbf{R}	Conjunto de todos los números reales
\mathbf{R}^n	Espacio n -dimensional de números reales
$\mathbf{R}_{+,0}^n$	Conjunto de los números reales en el ortante no negativo
\forall	Para todo
:	Tal que
\exists	Existe
$P : X \rightarrow Y$	La función P mapea el conjunto X al conjunto Y
\in	Pertenece a
\emptyset	Conjunto vacío
\implies	Implica que
\iff	Si y solo si
\cup	Unión
\cap	Intersección
\subset	Subconjunto
∂S	Frontera del conjunto S , donde $S \subset \mathbf{R}^n$
sup	Valor supremo
ínf	Valor ínfimo
Re	Parte real de un número complejo
$\ x\ $	Norma Euclidiana de x
\dot{x}	Derivada con respecto al tiempo de x , $\frac{dx}{dt}$
$h(x)$	Notación empleada para escribir una función localizadora
$L_f h(x)$	Derivada de Lie de la función $h(x)$ a lo largo de $f(x)$
$S(h)$	El conjunto $\{x \in \mathbf{R}^n \mid L_f h(x) = 0\}$
C^∞	Campo vectorial infinitamente diferenciable
$:=$	Se define como
\square	Indica el final de una prueba

Capítulo 1

Introducción

El cáncer es considerado una de las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud [1] en el año 2012 murieron alrededor de 8.2 millones de personas a causa de esta enfermedad, y estimaciones indican que los casos de cáncer aumentarán de 14 millones en el 2012 a 22 millones en las siguientes dos décadas. Aunque México tiene la tasa de mortalidad más baja de América Latina, el cáncer representa la tercera causa de muerte en el país; en el 2011, el 12.07% del total de defunciones se debió a algún tumor maligno [2; 3]. De acuerdo con un estudio realizado por GLOBOCAN [4] los cinco tipos de cáncer que más afectan a los mexicanos son el de próstata, el de mama, el cervicouterino, el de pulmón y el de estómago.

Cáncer es un término utilizado para definir un grupo de más de 100 padecimientos que afectan a una persona en cualquier parte del cuerpo y se caracteriza por un crecimiento anormal de células que han perdido la capacidad de regular su tiempo de vida (apoptosis); este fenómeno les permite crecer más allá de sus límites habituales e invadir tejidos y órganos circundantes formando nuevos focos cancerosos conocidos como tumores malignos. El proceso en el que las células cancerosas se diseminan a través del cuerpo se conoce como metástasis y representa la principal causa de muerte por esta enfermedad [5].

Con el propósito de comprender la compleja dinámica del cáncer, los biólogos y matemáticos han recurrido al modelado matemático como una herramienta para obtener información acerca de la relación entre el crecimiento tumoral, el sistema inmunológico y los efectos producidos por la aplicación de tratamientos como la quimioterapia y la inmunoterapia. Algunos modelos se diseñan con datos experimentales y resultados clínicos. En la literatura se encuentran distintas publicaciones, por ejemplo [6–14].

La Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) es un método que permite analizar la dinámica global de modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden. El método fue propuesto por *Krishchenko* en [15] y optimizado por *Krishchenko* y *Starkov* en [16]. Recientemente se ha utilizado para el análisis de sistemas biológicos [17–24].

El objetivo principal de utilizar el método de LCCI es determinar un dominio en \mathbf{R}^n en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema específico: órbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas; ciclos límite; puntos de equilibrio y atractores caóticos. La importancia del método radica en que el análisis es útil para conocer la dinámica del sistema en el largo plazo; su característica principal consiste en que es un método estrictamente analítico, lo que implica la solución del problema sin la necesidad de integrar numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales.

La LCCI es importante para el análisis de sistemas biológicos que describen la evolución de un tumor maligno debido a que estos sistemas proporcionan información sobre la carga tumoral en un sitio específico del cuerpo, la eficacia del sistema inmunológico y la eficiencia de los tratamientos aplicados. Los límites superiores e inferiores del dominio de localización se expresan mediante desigualdades en función de los parámetros del sistema y tienen un significado biológico acerca de la densidad de las variables del sistema; las cuales pueden ser células cancerosas, células efectoras, la concentración de algún tratamiento o proteínas que estimulan o regulan una respuesta antitumoral por parte del sistema inmunológico.

La contribución de esta investigación es el estudio de algunas características correspondientes a la dinámica global de cuatro modelos matemáticos que describen la evolución de tumores malignos y su interacción con el sistema inmunológico en casos con y sin tratamiento. Mediante el método de LCCI, el Método Directo de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle se determinan límites ínfimos y supremos para todas las variables de cada sistema biológico, se demuestra la existencia de un dominio acotado positivamente invariante y se establecen condiciones suficientes para la eliminación del tumor y la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor.

El documento de Tesis doctoral se organiza como se describe a continuación. En el capítulo 2 se recopila toda la información necesaria para aplicar y comprender el método de LCCI, la teoría de estabilidad en el sentido de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle. En el capítulo 3 se realiza una breve introducción al modelizado matemático de sistemas biológicos y se describen las principales ecuaciones de crecimiento de poblaciones. En el capítulo 4 se muestra el análisis correspondiente a un modelo de evasión-inmune. En el capítulo 5 se presenta el estudio de un sistema de cáncer de próstata. En el capítulo 6 se analiza un modelo matemático de quimioterapia y en el capítulo 7 uno de quimioinmunoterapia. Cabe destacar que todos los resultados obtenidos se ilustran mediante simulaciones numéricas. Finalmente, en el capítulo 8 se escriben las conclusiones de la investigación.

1.1. Hipótesis

El análisis mediante el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle permite determinar condiciones para establecer estabilidad global en modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden que describen la evolución de un tumor maligno.

1.2. Objetivo general

Analizar la dinámica local y global de sistemas que modelizan la evolución de un tumor canceroso y su interacción con el sistema inmunológico, en casos con y sin tratamiento, mediante el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle.

1.3. Objetivos específicos

1. Calcular los límites ínfimos y supremos para las variables de cada sistema biológico.
2. Definir un dominio acotado en el ortante no negativo en el cual se localicen todos los conjuntos compactos invariantes de cada sistema estudiado.
3. Proponer condiciones bajo las cuales el dominio de localización es atractivo y positivamente invariante.
4. Analizar la estabilidad local de los puntos de equilibrio de cada modelo matemático.
5. Establecer condiciones para asegurar la eliminación de la población de células cancerosas.
6. Determinar condiciones para la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor.
7. Ilustrar los resultados obtenidos mediante simulaciones numéricas.
8. Realizar la interpretación biológica de los resultados matemáticos obtenidos.

Capítulo 2

Preliminares matemáticos

En este capítulo se presentan los fundamentos matemáticos necesarios para comprender y aplicar el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle.

2.1. Ecuación de estado

En esta investigación se estudian sistemas dinámicos modelizados mediante un conjunto finito de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden

$$\dot{x}_1 = f_1(t, x_1, \dots, x_n), \quad (2.1)$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}_n = f_n(t, x_1, \dots, x_n), \quad (2.2)$$

donde \dot{x}_i ($i = 1, \dots, n$) representa la derivada de x_i con respecto al tiempo t , es decir $\dot{x}_i = dx_i/dt$. Las funciones f_1, \dots, f_n son determinadas por el problema que se analiza y las variables x_1, \dots, x_n se denominan variables de estado. Usualmente se utiliza la notación en forma de vector escrita de la siguiente forma

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}, \quad f(t, x) = \begin{bmatrix} f_1(t, x) \\ \vdots \\ f_n(t, x) \end{bmatrix},$$

para reescribir el modelo (2.1)-(2.2) como una ecuación diferencial ordinaria n -dimensional de primer orden como se muestra a continuación

$$\dot{x} = f(t, x), \quad (2.3)$$

y esta se conoce como la ‘ecuación de estado’ de un sistema no autónomo, es decir, variante en el tiempo. Si el sistema no muestra una dependencia explícita del tiempo, entonces (2.3) se reescribe de la siguiente manera

$$\dot{x} = f(x), \quad (2.4)$$

y en este caso el sistema se denomina autónomo o invariante en el tiempo [25].

2.2. Espacio de fase

El espacio de fase es un plano n -dimensional también conocido como espacio de estados en el cual se representan visualmente las soluciones de las ecuaciones diferenciales que componen un sistema dinámico de la forma (2.3) o (2.4). Los ejes del plano corresponden a cualquier combinación de las variables del modelo matemático bajo estudio. El espacio de fase bidimensional se denomina ‘plano de fase’.

En la siguiente sección se ilustra en el espacio de fase la dinámica de cada uno de los conjuntos compactos invariantes.

2.3. Tipos de conjuntos compactos invariantes

Los conjuntos compactos invariantes son dinámicas que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema de la forma (2.4) y se clasifican en órbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas; ciclos límite; puntos de equilibrio y atractores caóticos, en esta sección se describen las características de cada uno de ellos.

2.3.1. Definiciones

A continuación se muestran las definiciones necesarias para comprender el concepto de conjunto compacto invariante [25–28].

Definición 2.1. Espacio Euclidiano.

El conjunto de todos los vectores n -dimensionales $x = [x_1, \dots, x_n]^T$, donde x_1, \dots, x_n son números reales, definen el espacio Euclidiano n -dimensional denotado por \mathbf{R}^n . El espacio Euclidiano unidimensional consiste de todos los números reales y se denota por \mathbf{R} .

Definición 2.2. Conjunto en \mathbf{R}^n .

Un conjunto es una colección de objetos denominados elementos o puntos. 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 , y que A es un subconjunto de B y se escribe $A \subset B$.

Un conjunto vacío se define como aquel que no posee ningún elemento y se denota por el símbolo ‘ \emptyset ’. La unión y la intersección de A y B se definen respectivamente por:

$$A \cup B = \{x : x \in A \text{ o } x \in B\},$$

$$A \cap B = \{x : x \in A \text{ y } x \in B\}.$$

Definición 2.3. Normas.

La norma $\|x\|$ de un vector x es un función de valor real con las siguientes propiedades:

- $\|x\| \geq 0$ para todo $x \in \mathbf{R}^n$, con $\|x\| = 0$ si y solo si $x = 0$.

- $\|x + y\| \leq \|x\| + \|y\|$, para todo $x, y \in \mathbf{R}^n$. Esta propiedad se conoce como ‘desigualdad del triángulo’.
- $\|\alpha x\| = |\alpha| \|x\|$, para toda $\alpha \in \mathbf{R}$ y $x \in \mathbf{R}^n$.

Definición 2.4. Vecindad.

Una vecindad ε de un vector $x \in S$ donde $S \subset \mathbf{R}^n$ se define como:

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

Definición 2.5. Frontera o límite.

Un punto p se denomina punto de frontera o punto límite de un conjunto $S \subset \mathbf{R}^n$ si la vecindad de p contiene al menos un elemento de S y otro elemento que no pertenece a S . El conjunto de todos los puntos límite se denomina frontera o límite de S y se denota como ∂S .

Definición 2.6. Cerradura.

La cerradura de un conjunto S se denota por \bar{S} y es la unión de S y su frontera.

Definición 2.7. Complemento.

Un conjunto U es llamado complemento del conjunto S , donde $S \subset \mathbf{R}^n$, si

$$U = \{x \in \mathbf{R}^n \mid x \notin S\}.$$

Definición 2.8. Conjunto abierto.

El conjunto $S \subset \mathbf{R}^n$ se denomina abierto si para cada vector $x \in S$ se puede encontrar una vecindad $N(x, \varepsilon) \subset S$. Un conjunto abierto no contiene ningún punto límite.

Definición 2.9. Conjunto cerrado.

Un conjunto S es cerrado si y solo si su complemento en \mathbf{R}^n es abierto. De manera equivalente S es cerrado si cada secuencia convergente $\{x_i\}$ con elementos en S converge a un punto dentro del mismo conjunto S . Un conjunto cerrado contiene todos sus puntos límite, es decir, tiene una frontera; por lo tanto un conjunto cerrado es igual a su cerradura.

Definición 2.10. Conjunto acotado.

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

$$\|x\| \leq r \quad \forall x \in S.$$

Definición 2.11. Conjunto compacto.

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

Definición 2.12. Conjunto invariante.

Un conjunto $S \subset \mathbf{R}^n$ es invariante con respecto al sistema dinámico (2.4) si cumple con la siguiente propiedad:

$$x(0) \in S \Rightarrow x(t) \in S, \quad \forall t \in \mathbf{R},$$

es decir, si una solución pertenece a S en un instante de tiempo, entonces pertenece a S para todo tiempo futuro y pasado.

Definición 2.13. Conjunto compacto invariante.

Se dice que un conjunto $S \subset \mathbf{R}^n$ es compacto e invariante con respecto al sistema dinámico (2.4) si es cerrado, acotado e invariante.

Definición 2.14. Conjunto positivamente invariante.

El conjunto S es positivamente invariante si

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

Definición 2.15. Conjunto compacto positivamente invariante.

Se dice que un conjunto $S \subset \mathbf{R}^n$ es compacto e invariante con respecto al sistema dinámico (2.4) si es cerrado, acotado y positivamente invariante.

Definición 2.16. Conjunto atractor.

Un conjunto cerrado e invariante $S \subset \mathbf{R}^n$ es llamado conjunto atractor de (2.4) si existe una vecindad ε de S tal que para toda $x \in \varepsilon$, $\phi(x) \subset \varepsilon$ para todo $t \geq 0$ y $\phi(x) \rightarrow S$ cuando $t \rightarrow \infty$.

2.3.2. Conjuntos α -límite y ω -límite

Si se considera un sistema dinámico de la forma (2.4) con $f \in C^1(S)$ donde S es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n y se asume que (2.4) define al sistema dinámico $\phi(t, x)$ en S entonces la función $\phi(\cdot, x) : \mathbf{R} \rightarrow S$ define una curva solución, trayectoria u órbita de (2.4) en S . Por lo tanto, un punto $p \in S$, se denomina punto ω -límite de la trayectoria $\phi(\cdot, x)$ si existe una secuencia $t_n \rightarrow \infty$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \phi(t_n, x) = p.$$

Similarmente, si existe una secuencia $t_n \rightarrow -\infty$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \phi(t_n, x) = q,$$

y el punto $q \in S$ entonces es llamado punto α -límite de la trayectoria $\phi(\cdot, x)$. La colección de todos los puntos ω -límite de una trayectoria Γ es llamada ‘conjunto ω -límite’ y se denota como $\omega(\Gamma)$; de igual forma, la colección de todos los puntos α -límite de una trayectoria Γ es llamada ‘conjunto α -límite’ y se denota como $\alpha(\Gamma)$. Cualquier trayectoria $\Gamma := \alpha(\Gamma) \cup \omega(\Gamma)$ se conoce como conjunto límite de Γ . Con base en estas definiciones se establece lo siguiente:

Teorema 2.1. Vea [28]. *Los conjuntos α y ω -límite de una trayectoria Γ de (2.4) son subconjuntos cerrados de S , y si Γ está contenida en un subconjunto compacto de \mathbf{R}^n entonces $\alpha(\Gamma)$ y $\omega(\Gamma)$ son no vacíos, conectados y subconjuntos compactos de S .*

Teorema 2.2. Vea [28]. *Si p es un punto ω -límite de una trayectoria Γ de (2.4), entonces todos los demás puntos de la trayectoria $\phi(\cdot, p)$ de (2.4) a través del punto p son también puntos ω -límite de Γ , es decir, si $p \in \omega(\Gamma)$ entonces $\Gamma_p \subset \omega(\Gamma)$ y similarmente si $p \in \alpha(\Gamma)$ entonces $\Gamma_p \subset \alpha(\Gamma)$.*

Corolario 2.1. Vea [28]. *$\alpha(\Gamma)$ y $\omega(\Gamma)$ son invariantes con respecto al flujo de ϕ_t de (2.4).*

2.3.3. Punto de equilibrio

Un punto $x = x^* \in S$, donde $S \subset \mathbf{R}^n$, se denomina equilibrio si cumple con la propiedad de que si la condición inicial del sistema es $x(0) = x^*$ entonces $x(t) = x^*$ para todo tiempo. Para un sistema autónomo definido por (2.4) los puntos de equilibrio son las soluciones reales de la siguiente ecuación:

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} = f(x) = 0.$$

Tradicionalmente se supone que el origen del espacio de estados \mathbf{R}^n , esto es $x = 0 \in \mathbf{R}^n$, es un punto de equilibrio de (2.4), si este no es el caso cualquier equilibrio puede trasladarse hacia el origen mediante un cambio de coordenadas o cambio de variable. Suponga que $x^* \neq 0$ es un punto de equilibrio y considere el cambio de variable $y = x - x^*$, la derivada de y está dada por

$$\dot{y} = \dot{x} = f(x) = f(y + x^*) := g(y), \text{ donde } g(0) = 0,$$

en la nueva variable y el sistema tiene el equilibrio en el origen. Una ecuación diferencial puede tener más de un equilibrio o un número infinito de ellos, sin embargo, también ocurre que una ecuación no tiene ningún punto de equilibrio [25–27].

Cualquier punto de equilibrio x^* de (2.4) es su propio conjunto α y ω -límite debido a que $\phi(t, x^*) = x^*$ para todo $t \in \mathbf{R}$. Adicionalmente si una trayectoria Γ de (2.4) tiene un único punto ω -límite x^* entonces por el Corolario 2.1 x^* es un punto de equilibrio [28].

En la Figura 2.1 se ilustra el concepto de punto de equilibrio en el plano temporal y en el plano de fase. En la Figura 2.1.a se muestra la dinámica en el tiempo cuando la condición inicial del sistema es $x(0) = x^*$ y en la Figura 2.1.b se observa el plano de fase correspondiente.

En las Figuras 2.1.c y 2.1.d se grafican respectivamente las series de tiempo y el plano de fase del mismo sistema cuando se utiliza una condición inicial diferente al punto de equilibrio, es decir $x(0) \neq x^*$, en este caso particular el punto de equilibrio es asintóticamente estable por lo tanto la trayectoria converge a x^* y permanece ahí.

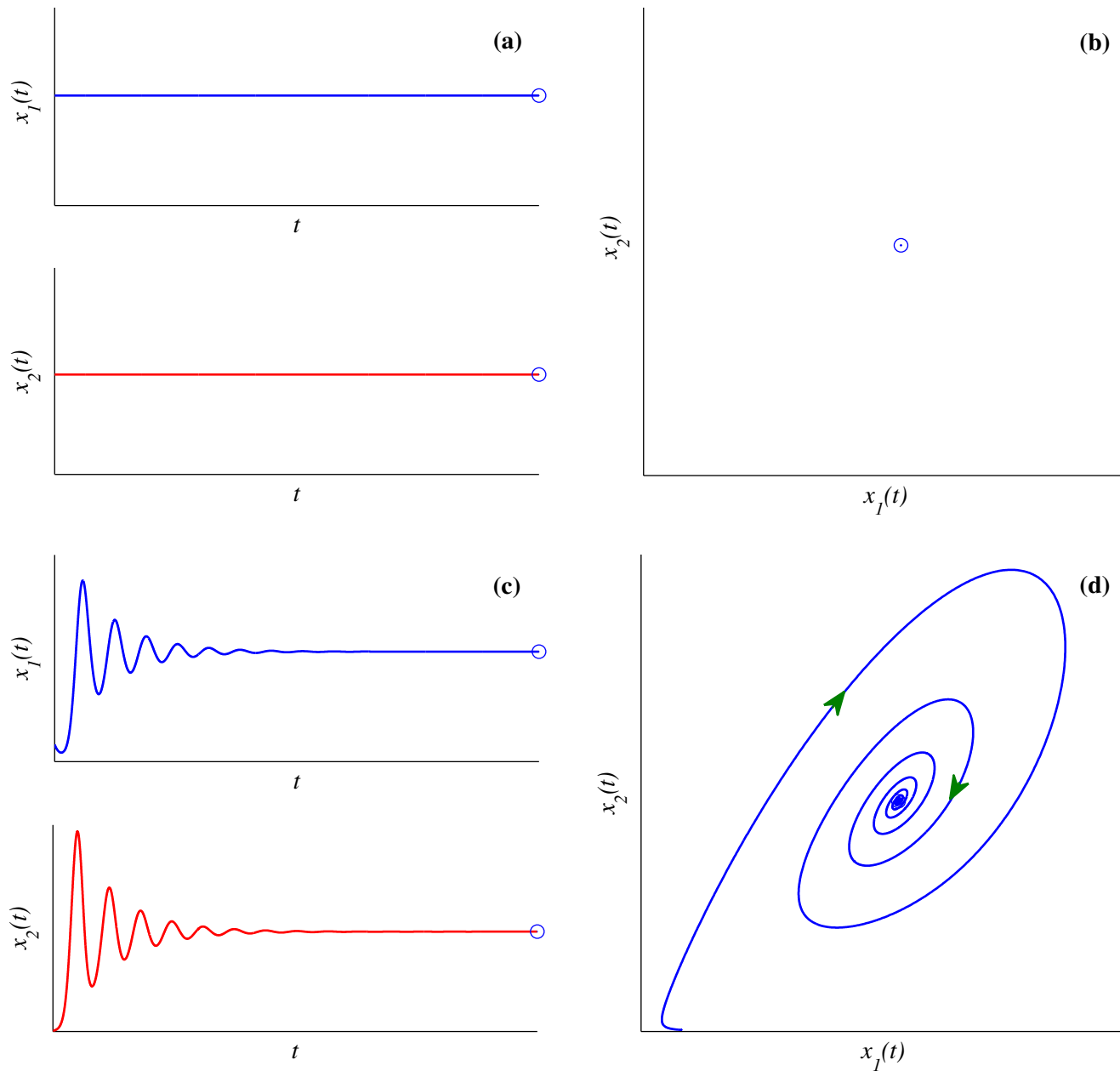


Figura 2.1: Concepto de equilibrio mediante series de tiempo y planos de fase con condiciones iniciales distintas.

2.3.4. Órbita periódica

Una órbita de (2.4) es cualquier solución cerrada que no es un punto de equilibrio. Se dice que una órbita periódica Γ es estable si para cada $\epsilon > 0$ existe una vecindad ε de Γ tal que para toda $x \in \varepsilon$ y $t \geq 0$ entonces la distancia $d(\phi(t, x), \Gamma) < \epsilon$; es inestable si no es estable; y asintóticamente estable si para todos los puntos x en una vecindad U de Γ se cumple lo siguiente

$$\lim_{t \rightarrow \infty} d(\phi(t, x), \Gamma) = 0.$$

Los ciclos del sistema (2.4) corresponden a soluciones periódicas debido a que $\phi(\cdot, x_0)$ define una solución cerrada si y solo si para todo $t \in \mathbf{R}$ se cumple que $\phi(t + T, x_0) = \phi(t, x_0)$ para algún $T > 0$. El valor mínimo de T para el cual la igualdad anterior se cumple se llama período de la órbita periódica $\phi(\cdot, x_0)$ [28]. En la Figura 2.2 se ilustra la dinámica de una órbita periódica en el plano temporal y en el plano de fase, se observa que la órbita describe una trayectoria cerrada.

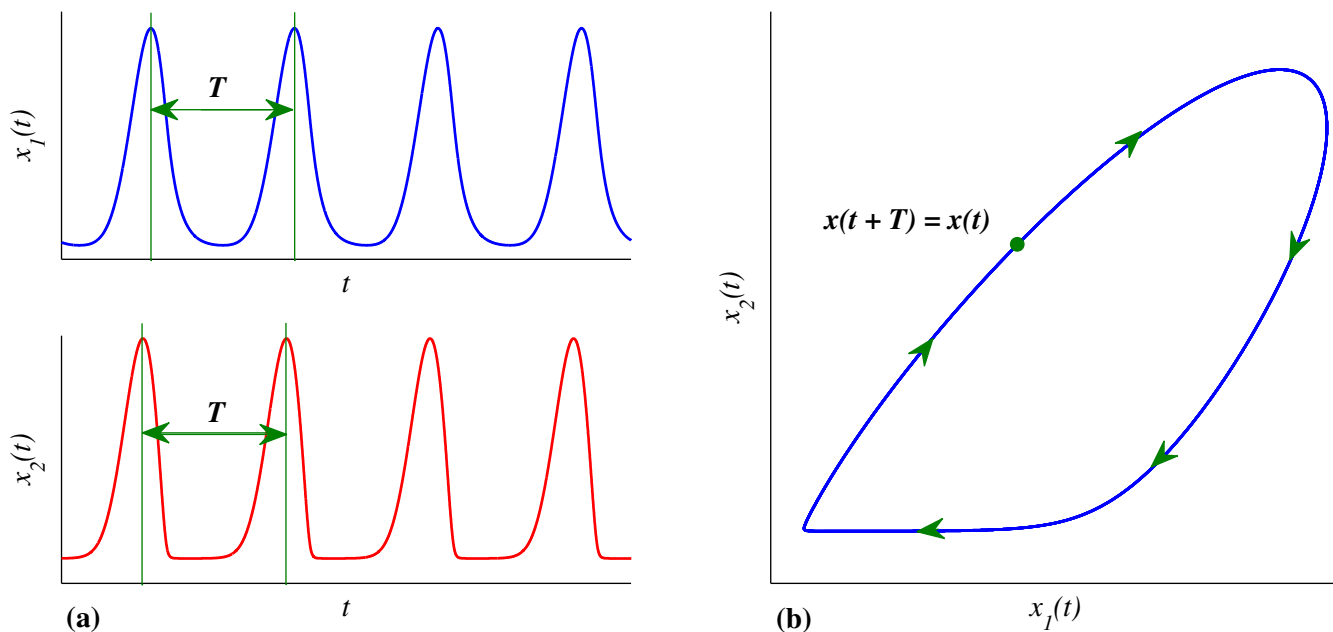


Figura 2.2: Órbita periódica. (a) Plano temporal. (b) Plano de fase.

2.3.5. Órbita homoclínica

Una órbita homoclínica es un conjunto ω -límite que no es una órbita cerrada o un punto de equilibrio [29], sus trayectorias empiezan y terminan en el mismo punto de equilibrio x^* . Estas órbitas son comunes en sistemas conservativos pero raras en otros tipos [30]. En la Figura 2.3 se muestra un ejemplo de la dinámica de una órbita homoclínica en el plano temporal 2.3.a y en el plano de fase 2.3.b.

2.3.6. Órbita heteroclínica

Una órbita heteroclínica es aquella en la cual su conjunto α -límite está dado por un punto de equilibrio x_1^* y su conjunto ω -límite es otro punto de equilibrio x_2^* [28], es decir, la trayectoria de una órbita heteroclínica une a dos puntos de equilibrio, al igual que las órbitas homoclínicas estas son más comunes en sistemas conservativos [30]. En la Figura 2.3 se muestra un ejemplo de la dinámica de una órbita heteroclínica en el plano temporal 2.3.c y en el plano de fase 2.3.d.

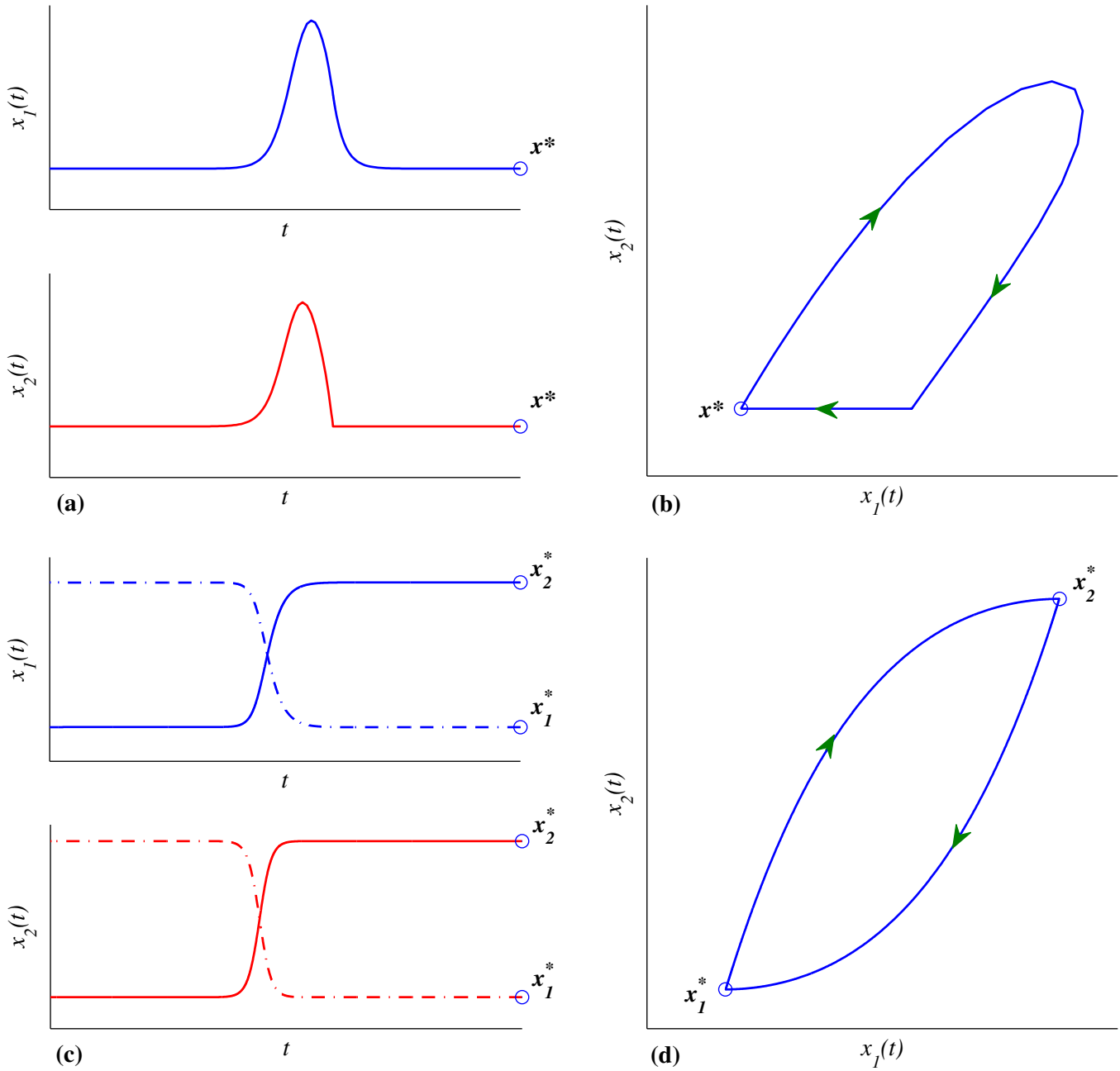


Figura 2.3: Plano temporal y plano de fase de una órbita homoclínica (a)-(b) y una heteroclínica (c)-(d).

2.3.7. Ciclo límite

Un ciclo límite Γ de un sistema no lineal de la forma (2.4) es el conjunto α u ω -límite de una trayectoria de (2.4) diferente a Γ . Si el ciclo Γ es el conjunto ω -límite de cualquier trayectoria en una vecindad de Γ , entonces se denomina ciclo ω -límite o ‘ciclo límite estable’; por el contrario si Γ es el conjunto α -límite entonces se llama ciclo α -límite o ‘ciclo límite inestable’; y si Γ es el conjunto ω -límite de una trayectoria y el conjunto α -límite de otra entonces se dice que Γ es un ‘ciclo límite semiestable’ [28]. En la Figura 2.4 se ilustran en el plano de fase los tres tipos de ciclos límites que se pueden presentar en un sistema dinámico.

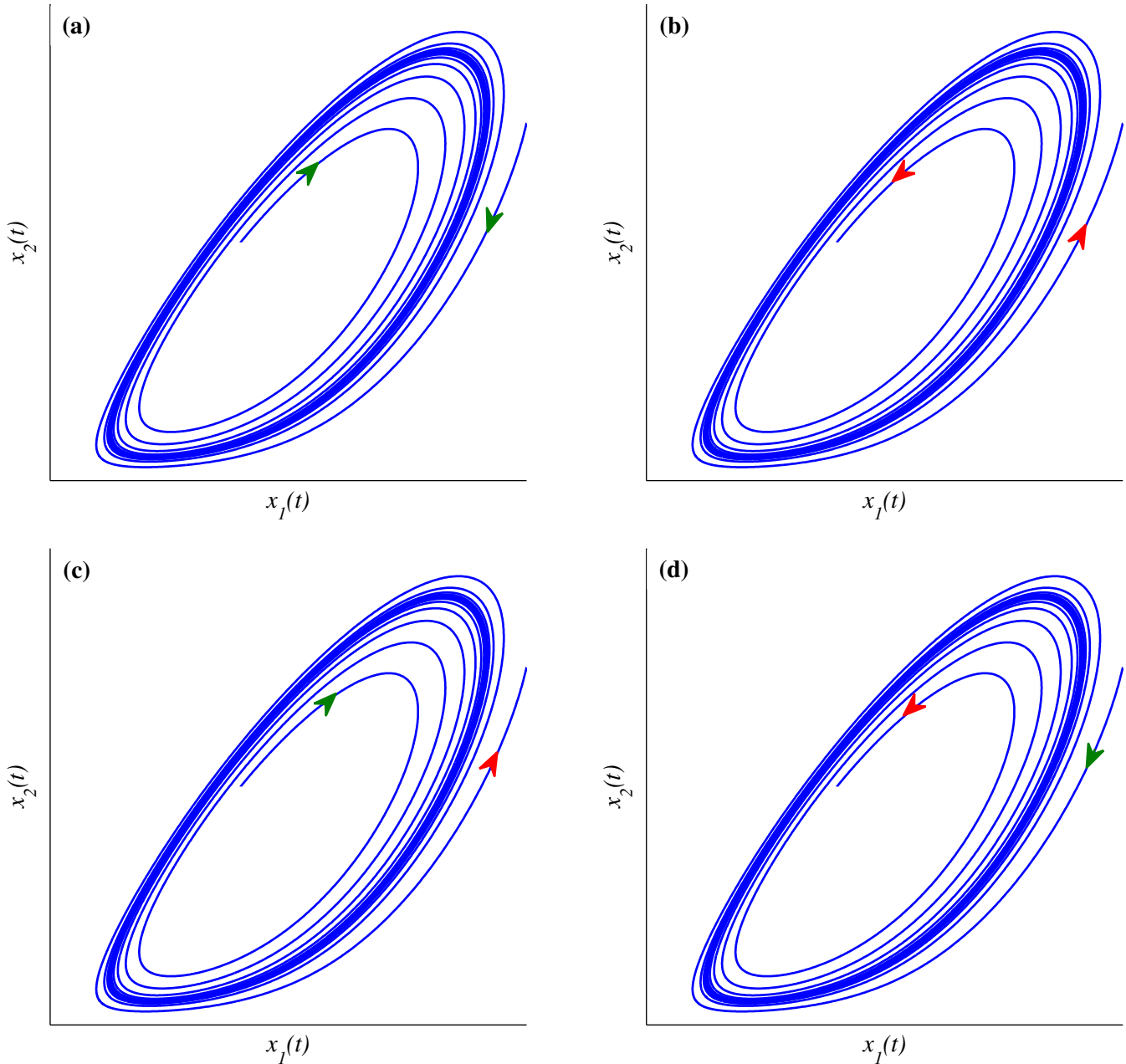


Figura 2.4: Plano de fase de un ciclo límite. (a) Estable, (b) Inestable, (c) y (d) Semiestable.

En otras palabras un ciclo límite es una trayectoria cerrada aislada para el cual las trayectorias vecinas son espirales que se acercan o se alejan de dicho ciclo. Un ciclo límite estable es aquel en que las trayectorias convergen hacia el ciclo límite independientemente de las condiciones iniciales (excepto puntos de equilibrio), un ciclo límite inestable es aquel en el que las trayectorias se alejan de él y en un ciclo límite semiestable algunas trayectorias convergerán hacia el ciclo límite y otras se alejarán. Este comportamiento no se presenta en sistemas lineales [30].

2.3.8. Atractor caótico

Un sistema no lineal puede presentar un comportamiento en estado estacionario más complicado que no se considera equilibrio, oscilación periódica u oscilación casi periódica, tal comportamiento por lo general se denomina caos. Algunos de estos movimientos caóticos expresan aleatoriedad a pesar de la naturaleza determinística del sistema [25]. En la Figura 2.5 se muestra un ejemplo de un atractor caótico en el espacio de estados.

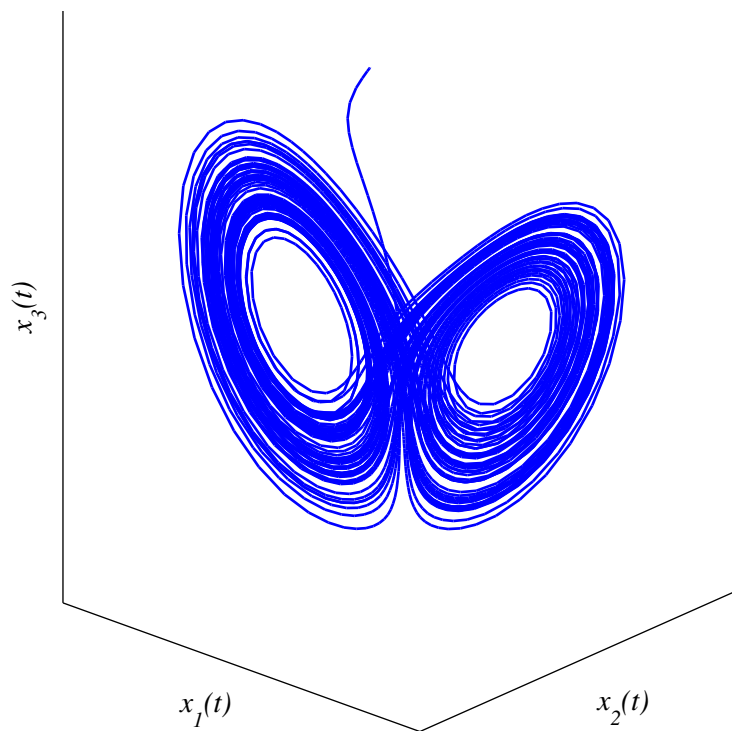


Figura 2.5: Atractor caótico de Lorenz [30; 31].

Un sistema caótico es aquel en el cual sus trayectorias presentan un comportamiento aperiódico en un sistema determinístico que es críticamente sensible a sus condiciones iniciales. El comportamiento aperiódico implica que las trayectorias nunca alcanzan un punto de equilibrio, una órbita periódica o cuasiperiódica cuando $t \rightarrow \infty$. Un sistema determinístico no tiene entradas o parámetros aleatorios. La sensibilidad a las condiciones

iniciales significa que pequeñas diferencias en estas ocasionan una dinámica totalmente diferente en el sistema, es decir, dos trayectorias con condiciones iniciales ligeramente distintas se desviarán exponencialmente una de la otra [27; 29; 30].

2.4. Localización de conjuntos compactos invariantes

El método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) fue propuesto por *Krishchenko* en el 2005 en [15] y optimizado por *Krishchenko* y *Starkov* en [16] para el análisis de sistemas invariantes en el tiempo. En 2008 se extiende el método de LCCI para el análisis de sistemas variantes en el tiempo por *Krishchenko* y *Starkov* en [32] y en [33] por *Kanatnikov* y *Krishchenko*. Este método se utiliza para determinar un dominio en el espacio de estados en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema específico. El espacio de estados se define como \mathbf{R}^n si el sistema es autónomo y $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R} = \{(x, t)\}$ si es no autónomo. La importancia del método radica en que el análisis es útil para conocer la dinámica del sistema en el largo plazo; su característica principal consiste en que es un método estrictamente analítico, lo que implica la solución del problema sin la necesidad de integrar numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales.

2.4.1. Función localizadora

Una función $h(x)$, donde $x \in \mathbf{R}^n$, es una función vectorial continua para un C^∞ y se llama función localizadora si es una expresión que contiene las variables y/o parámetros de un sistema dinámico invariante en el tiempo de la forma (2.4) o variante en el tiempo de la forma (2.3). Si el sistema es no autónomo entonces la función $h(x)$ se define en el espacio $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R} = \{(x, t)\}$. Una función localizadora no es una primera integral, lo cual significa que no es un punto de equilibrio del sistema.

2.4.2. Derivada de Lie

Sea $h(x) : S \rightarrow \mathbf{R}$ una función localizadora continuamente diferenciable definida en un dominio $S \subset \mathbf{R}^n$, su derivada de Lie a lo largo de las trayectorias de (2.4) se denota como $L_f h(x)$ y está dada por

$$L_f h(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} f_i(x) = \left[\frac{\partial h}{\partial x_1}, \frac{\partial h}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial h}{\partial x_n} \right] \begin{bmatrix} f_1(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} = \frac{\partial h}{\partial x} f(x).$$

De manera similar, la derivada de Lie de a lo largo de las trayectorias de (2.3) se denota como $L_f h(x, t)$ y está dada por

$$L_f h(x, t) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} f_i(x, t) = \left[\frac{\partial h}{\partial x_1}, \frac{\partial h}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial h}{\partial x_n} \right] \begin{bmatrix} f_1(x, t) \\ \vdots \\ f_n(x, t) \end{bmatrix} = \frac{\partial h}{\partial x} f(x, t).$$

Las características de una función continuamente diferenciable se describen en la siguiente definición.

Definición 2.17. Función continuamente diferenciable.

Una función $f(x) : \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R}$ se denomina diferenciable en x si el siguiente límite existe

$$f'(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x+h) - f(x)}{h}, \quad (2.5)$$

donde $f'(x)$ se llama derivada de f en x ; consecuentemente una función $f(x) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^m$ se dice que es continuamente diferenciable en el punto x_0 si las derivadas parciales $\partial f_i(x) / \partial x_j$ existen y son continuas en x_0 para $1 \leq i \leq m$ y $1 \leq j \leq n$. Una función es continuamente diferenciable en un conjunto S si y solo si es continuamente diferenciable en cada punto de S .

2.4.3. Localización de conjuntos compactos invariantes para sistemas invariantes en el tiempo

Considerar un sistema no lineal invariante en el tiempo de la forma (2.4), es decir

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

donde f es una función vectorial continua para un C^∞ y $x \in \mathbf{R}^n$ es el vector de estados. Sea $h(x) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$, la cual es llamada función localizadora y no es la primera integral de (2.4), entonces, por $h(x)|_B$ se denota la restricción de $h(x)$ a un conjunto $B \subset \mathbf{R}^n$. Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{x \in \mathbf{R}^n \mid L_f h(x) = 0\}$, donde $L_f h(x)$ es la derivada Lie de (2.4) y se define $h_{\inf} := \inf \{h(x) \mid x \in S(h)\}$; $h_{\sup} := \sup \{h(x) \mid x \in S(h)\}$.

A continuación se definirán el Teorema General de LCCI, una proposición de no existencia de conjuntos compactos invariantes y el Teorema Iterativo.

Teorema 2.3. Vea [16]. *Cada conjunto compacto invariante Γ de (2.4) está contenido en el conjunto de localización*

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

Si se considera la localización de todos los conjuntos compactos invariantes dentro del dominio $U \subset \mathbf{R}^n$ se tiene el conjunto de localización $K(h) \cap U$, con $K(h)$ definida en el Teorema 2.3. Suponga que todos los conjuntos compactos invariantes correspondientes a (2.4) están localizados en dos conjuntos cualesquiera llamados Q_1 y Q_2 , donde $Q_1, Q_2 \subset \mathbf{R}^n$, entonces también estarán localizados en el conjunto $Q_1 \cap Q_2$. Ahora, si se desea determinar la localización de todos los conjuntos compactos invariantes en algún subconjunto Q del espacio de estados \mathbf{R}^n , entonces se formula lo siguiente

Proposición 2.1. Vea [16]. *Si $Q \cap S(h) = \emptyset$ entonces el sistema (2.4) no tiene conjuntos compactos invariantes localizados en Q .*

Un refinamiento del conjunto de localización $K(h)$ se realiza con el uso del Teorema Iterativo que establece lo siguiente

Teorema 2.4. Vea [16]. Sea $h_m(x), m = 0, 1, 2, \dots$ una secuencia de funciones de clase infinitamente diferenciables. Los conjuntos

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

con

$$\begin{aligned} K_{m-1,m} &= \{x : h_{m,\text{inf}} \leq h_m(x) \leq h_{m,\text{sup}}\}, \\ h_{m,\text{sup}} &= \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \\ h_{m,\text{inf}} &= \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \end{aligned}$$

contienen cualquier conjunto compacto invariante del sistema (2.4) y

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

2.4.4. Localización de conjuntos compactos invariantes para sistemas variantes en el tiempo

Considerar un sistema no lineal variante en el tiempo de la forma (2.3), es decir

$$\dot{x} = f(x, t),$$

donde f es una función vectorial continua para un C^∞ y $x \in \mathbf{R}^n \times \mathbf{R} = \{(x, t)\}$ es el vector de estados. Sea $h(x) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$, la cual es llamada función localizadora y no es la primera integral de (2.3), entonces, por $h(x)|_B$ se denota la restricción de $h(x)$ a un conjunto $B \subset \mathbf{R}^n$. Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{(x, t) \in \mathbf{R}^n \times \mathbf{R} \mid L_f h(x, t) = 0\}$, donde $L_f h(x, t)$ es la derivada Lie de (2.3). Ahora, sea $\lambda(x, t) = x$ y $S(h) = \lambda(S(h))$ esto implica que $x \in S(h)$ y si $t \in \mathbf{R}$ existe de tal forma que $(x, t) \in S(h)$ entonces se define $h_{\text{inf}} := \inf \{h(x) \mid x \in S(h)\}$; $h_{\text{sup}} := \sup \{h(x) \mid x \in S(h)\}$, por lo tanto se establece lo siguiente

Teorema 2.5. Vea [32]. Cada conjunto compacto invariante Γ de (2.3) está contenido en el conjunto de localización

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

2.5. Estabilidad en el sentido de Lyapunov

Los métodos directo e indirecto de Lyapunov se utilizan para analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio, en particular del origen del espacio de estados $x = 0 \in \mathbf{R}^n$. Un punto de equilibrio x^* de (2.4) es estable si cualquier trayectoria con condiciones iniciales cercanas permanece cerca de él y asintóticamente estable si las trayectorias tienden hacia el punto cuando $t \rightarrow \infty$. En esta sección se presentan los teoremas

de estabilidad de Lyapunov los cuales proporcionan condiciones suficientes para establecer estabilidad y estabilidad asintótica de manera local o global.

2.5.1. Conceptos básicos

Para aplicar el método directo de Lyapunov es necesario elaborar una ‘función candidata de Lyapunov’ la cual debe ser definida positiva; el tipo de estabilidad que se determina dependerá del signo de la derivada de esta función. El método indirecto de Lyapunov se utiliza para analizar la estabilidad local del equilibrio, dicha estabilidad se determina al calcular los valores propios de la matriz Jacobiana correspondiente al sistema. A continuación se muestran las condiciones que debe cumplir una función para definir su signo de manera local o global, y se describe el procedimiento para calcular los valores propios de una matriz cuadrada [25; 26; 34].

Definición 2.18. Signo de una función.

Una función $V(x)$ es definida positiva si satisface los siguientes criterios

$$V(0) = 0,$$

y

$$V(x) > 0 \forall x \neq 0.$$

Si la función $V(x)$ cumple con lo siguiente

$$V(0) = 0,$$

y

$$V(x) \geq 0 \forall x \neq 0,$$

entonces se dice que es semidefinida positiva. La función $V(x)$ es negativa definida o negativa semidefinida si $-V(x)$ es respectivamente positiva definida o positiva semidefinida. Si $V(x)$ no tiene un signo definido entonces se denomina función indefinida.

Definición 2.19. Función localmente definida positiva.

Una función continua $V : D \rightarrow \mathbf{R}$, donde $D \subset \mathbf{R}^n$, es localmente definida positiva si

$$V(0) = 0,$$

y

$$V(x) > 0 \forall x \in D, x \neq 0.$$

Definición 2.20. Función globalmente definida positiva.

Una función continua $V : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ es globalmente definida positiva si

$$V(0) = 0,$$

y

$$V(x) > 0 \forall x \neq 0.$$

Ahora se presentan dos definiciones necesarias para aplicar el método indirecto de Lyapunov.

Definición 2.21. Matriz Jacobiana.

Para una función continuamente diferenciable dada por $f(x) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^m$ la matriz Jacobiana A es un arreglo $m \times n$ definido por la siguiente expresión

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m(x)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_m(x)}{\partial x_n} \end{bmatrix} = \frac{\partial f(x)}{\partial x}, \quad (2.6)$$

cuyo elemento en la i -ésima fila y j -ésima columna está dado por $\partial f_i(x) / \partial x_j$. Si (2.6) es una matriz cuadrada $n \times n$ entonces $f(x) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ y su determinante se conoce como ‘Jacobiano’.

Definición 2.22. Valores propios.

Los valores propios de una matriz A cuadrada $n \times n$ se denotan por $\lambda_i, i = 1, \dots, n$, y son aquellos valores que satisfacen la siguiente igualdad:

$$\det(A - \lambda I) = 0, \quad (2.7)$$

donde λ es una matriz diagonal e I es la matriz identidad, ambas cuadradas de $n \times n$. Adicionalmente, si todos los valores propios satisfacen $\text{Re } \lambda_i < 0$, A se denomina ‘matriz Hurwitz’ o matriz estable.

Definición 2.23. Matriz triangular.

Una matriz triangular es una matriz cuadrada $n \times n$ de la forma

$$A_L = \begin{bmatrix} l_{11} & 0 & \cdots & 0 \\ l_{21} & l_{22} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ l_{n1} & l_{n2} & \cdots & l_{nn} \end{bmatrix} \quad \text{o} \quad A_U = \begin{bmatrix} u_{11} & u_{12} & \cdots & u_{1n} \\ 0 & u_{22} & \cdots & u_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & u_{nn} \end{bmatrix},$$

donde A_L se denomina triangular inferior y A_U triangular superior. Las características principales de una matriz triangular consisten en que su determinante es el producto de los elementos de su diagonal y sus valores propios están dados por cada uno de los elementos de su diagonal.

2.5.2. Método directo de Lyapunov

Lyapunov mostró que un cierto tipo de funciones pueden ser utilizadas para determinar la estabilidad de un punto de equilibrio [25]. Sea $V(x) : D \rightarrow \mathbf{R}$ una función candidata de Lyapunov continuamente diferenciable

definida en el dominio $D \subset \mathbf{R}^n$ el cual contiene al origen. La derivada de $V(x)$ a lo largo de las trayectorias de (2.4) se denota como $\dot{V}(x)$ y está dada por

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(x) = \left[\frac{\partial V}{\partial x_1}, \frac{\partial V}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial V}{\partial x_n} \right] \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} = \frac{\partial V}{\partial x} f(x).$$

La derivada de $V(x)$ depende de las ecuaciones que componen el modelo matemático, por lo cual $\dot{V}(x)$ será diferente para cada sistema. Si $\phi(t, x)$ es la solución de (2.4) que comienza en la condición inicial x en el tiempo $t = 0$, entonces

$$\dot{V}(x) = \frac{d}{dt} V(\phi(t, x))|_{t=0},$$

por lo tanto, si $\dot{V}(x)$ es negativa, entonces V decrecerá a lo largo de las trayectorias de (2.4). A continuación se muestran los teoremas de estabilidad en el sentido de Lyapunov.

Teorema 2.6. Vea [25]. Si $x = 0$ es un punto de equilibrio del sistema (2.4), $D \subset \mathbf{R}^n$ es un dominio que contiene a $x = 0$ y $V : D \rightarrow \mathbf{R}$ es una función continuamente diferenciable tal que

$$V(0) = 0 \text{ y } V(x) > 0 \text{ en } D - \{0\}, \quad (2.8)$$

y

$$\dot{V}(x) \leq 0 \text{ en } D, \quad (2.9)$$

entonces, $x = 0$ es estable. Adicionalmente, si

$$\dot{V}(x) < 0 \text{ en } D - \{0\}, \quad (2.10)$$

entonces, $x = 0$ es asintóticamente estable.

Una ‘función de Lyapunov’ es una función continuamente diferenciable que satisface los criterios (2.8) y (2.9). El origen es un equilibrio estable si existe una función de Lyapunov cuya derivada es negativa semidefinida y asintóticamente estable si su derivada es negativa definida. El Teorema 2.6 se utiliza para demostrar estabilidad local en un dominio $D \subset \mathbf{R}^n$, si se quiere demostrar estabilidad en todo el espacio de estados \mathbf{R}^n , es decir, que la trayectoria $\phi(t, x)$ se acerca al origen cuando $t \rightarrow \infty$ sin importar cuán grande es $\|x\|$, entonces la función candidata de Lyapunov debe cumplir también con el criterio de la siguiente definición.

Definición 2.24. Función radialmente desacotada.

Una función continua $V : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ es radialmente desacotada si

$$V(x) \longrightarrow \infty \text{ cuando } \|x\| \rightarrow \infty.$$

Entonces, el teorema de estabilidad asintótica global en el sentido de Lyapunov establece lo siguiente:

Teorema 2.7. Vea [25]. Si $x = 0$ es un punto de equilibrio del sistema (2.4) y $V : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ es una función continuamente diferenciable tal que

$$V(0) = 0,$$

$$V(x) > 0 \quad \forall \quad x \neq 0,$$

$$V(x) \longrightarrow \infty \quad \text{cuando} \quad \|x\| \rightarrow \infty,$$

$$\dot{V}(x) < 0 \quad \forall \quad x \neq 0;$$

entonces, $x = 0$ es global asintóticamente estable.

Si el origen $x = 0$ es un punto de equilibrio global asintóticamente estable de (2.4), entonces debe ser el único punto de equilibrio. Los teoremas de estabilidad de Lyapunov se aplican sin la necesidad de resolver las ecuaciones diferenciales del sistema (2.4). Sin embargo, no existe un método explícito para encontrar funciones candidatas de Lyapunov. También es importante mencionar que el hecho de que no se pueda encontrar una función candidata de Lyapunov que satisfaga los requisitos de estabilidad o estabilidad asintótica no implica que el equilibrio tenga que ser necesariamente inestable, solo significa que no se puede determinar estabilidad en el sentido de Lyapunov.

2.5.3. Método indirecto de Lyapunov

Si el origen es un punto de equilibrio de un sistema no lineal de la forma (2.4), entonces la dinámica del sistema alrededor de este punto se puede aproximar en una pequeña vecindad mediante linealización. Este proceso convierte el sistema $\dot{x} = f(x)$ en uno de la forma

$$\dot{x} = Ax, \tag{2.11}$$

donde

$$A = \left. \frac{\partial f(x)}{\partial x} \right|_{x=0},$$

es decir, A es la matriz Jacobiana de $f(x)$ evaluada en el origen. El siguiente teorema se conoce como el método indirecto de Lyapunov y establece condiciones bajo las cuales se concluye estabilidad local del origen del sistema no lineal (2.4) al investigar la estabilidad del origen del sistema lineal (2.11).

Teorema 2.8. Vea [25]. Sea $x = 0$ un punto de equilibrio del sistema no lineal (2.4) donde $f(x) : D \rightarrow \mathbf{R}^n$ es una función continuamente diferenciable y D es una vecindad del origen, entonces

1. El origen de (2.4) es local asintóticamente estable si $\text{Re} \lambda_i < 0$ para todos los valores propios de A de (2.11).

2. El origen de (2.4) es inestable si $\operatorname{Re} \lambda_i > 0$ para uno o más valores propios de A de (2.11).

Si inicialmente se tiene un sistema lineal invariante en el tiempo de la forma (2.11) entonces el siguiente teorema permite establecer la estabilidad asintótica global del origen.

Teorema 2.9. Vea [25]. *El punto de equilibrio $x = 0$ de $\dot{x} = Ax$ es global asintóticamente estable si y solo si A es una matriz Hurwitz, es decir, todos los valores propios de A satisfacen $\operatorname{Re} \lambda_i < 0$.*

2.6. Principio de invariancia de LaSalle

El Principio de Invariancia de LaSalle es un criterio que permite establecer estabilidad asintótica global en sistemas dinámicos invariantes en el tiempo cuando no se puede concluir esto mediante una función de Lyapunov debido a que la derivada de $V(x)$ resulta negativa semidefinida, es decir $\dot{V}(x) \leq 0$, entonces de acuerdo con el Teoremas 2.6 solo se concluye estabilidad global. Sin embargo, si se logra demostrar que ninguna trayectoria puede permanecer en los puntos donde $\dot{V}(x) = 0$, excepto en $x = 0$, entonces el origen es asintóticamente estable [25]. Para establecer el Teorema de Invariancia de LaSalle es necesario presentar el siguiente lema.

Lema 2.1. Vea [25]. *Si una solución $x(t)$ de (2.4) es acotada y pertenece a $D \subset \mathbf{R}^n$, para $t \geq 0$, entonces su $\omega(\Gamma)$ es un conjunto no vacío, compacto e invariante. Además, $x(t)$ tiende a $\omega(\Gamma)$ cuando $t \rightarrow \infty$.*

El lema anterior se complementa con la Definición 2.15 y el Teorema 2.1. Ahora, se presenta el Teorema de LaSalle.

Teorema 2.10. Vea [25]. *Sea $\Omega \subset D$ un conjunto compacto positivamente invariante con respecto a (2.4), $V : D \rightarrow \mathbf{R}$ una función continuamente diferenciable tal que $\dot{V}(x) \leq 0$ en Ω , E el conjunto de todos los puntos en Ω donde $\dot{V}(x) = 0$ y M el conjunto compacto invariante más grande en E , entonces, cualquier solución que comience en Ω tiende a M cuando $t \rightarrow \infty$.*

Khalil muestra en §4.2 en [25] la siguiente prueba al Teorema 2.10. Sea $x(t)$ una solución de (2.4) que comienza en Ω , $\dot{V}(x) \leq 0$ en Ω , $V(x(t))$ una función decreciente de t , $V(x)$ continua en el conjunto compacto Ω y acotada por debajo. Entonces, $V(x(t))$ tiene un límite a cuando $t \rightarrow \infty$. Cabe destacar que el conjunto ω -límite $\omega(\Gamma)$ está en Ω porque este es un conjunto cerrado y para cualquier $p \in \omega(\Gamma)$ existe una secuencia t_n con $t_n \rightarrow \infty$ y $x(t_n) \rightarrow p$ cuando $n \rightarrow \infty$. Por continuidad de $V(x)$, $V(p) = \lim_{n \rightarrow \infty} V(x(t_n)) = a$, por lo tanto, $V(x) = a$ en $\omega(\Gamma)$ y ya que éste es un conjunto invariante, $\dot{V}(x) = 0$ en $\omega(\Gamma)$. En consecuencia se tiene lo siguiente:

$$\omega(\Gamma) \subset M \subset E \subset \Omega.$$

Ahora, ya que $x(t)$ es acotada y tiende a $\omega(\Gamma)$ cuando $t \rightarrow \infty$, entonces, $x(t)$ tiende a M cuando $t \rightarrow \infty$. La diferencia de los teoremas de estabilidad en el sentido de Lyapunov y el Teorema de LaSalle es que no se requiere que la función $V(x)$ sea positiva definida. Adicionalmente, la construcción del conjunto Ω no tiene que estar ligada a la función $V(x)$. Sin embargo, si se tiene que $V(x)$ es positiva definida entonces el Teorema 2.10 se extiende al siguiente corolario.

Corolario 2.2. Vea [25]. Si $x = 0$ un punto de equilibrio de (2.4), $V : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ continuamente diferenciable, radialmente desacotada y positiva definida tal que $\dot{V}(x) \leq 0$ para toda $x \in \mathbf{R}^n$, además sea $S = \{x \in \mathbf{R}^n \mid \dot{V}(x) = 0\}$ y al suponer que ninguna solución, que no sea la trivial $x(t) \equiv 0$, permanece en S entonces el origen es global asintóticamente estable.

2.7. Otras teorías de estabilidad

En esta sección se presentan tres teorías de estabilidad que son útiles en el análisis de la dinámica global de sistemas compuestos por ecuaciones diferenciales ordinarias.

2.7.1. Lema de Pliss

Un sistema dinámico continuo en el tiempo descrito por un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias de la forma

$$\dot{x} = Ax + \phi(x), \quad (2.12)$$

donde A es una matriz cuadrada $n \times n$ y $\phi : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ es una función continua. Adicionalmente se asume que la matriz A es estable, es decir, todos sus valores propios tienen parte real negativa, entonces *Boichenko et al.* [35] presentan el siguiente resultado conocido como Lema de Pliss.

Lema 2.2. Vea [35]. Si un sistema dinámico es descrito por (2.12) donde $\phi(x)$ es acotada en \mathbf{R}^n , entonces dicho sistema es disipativo.

Este lema permite determinar el comportamiento de un sistema a partir de la estructura de sus ecuaciones de estado.

2.7.2. Estabilidad en el sentido de Levinson

Para un sistema dinámico de la forma (2.4) donde $f : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ es una función continuamente diferenciable, *Boichenko et al.* [35] presentan la siguiente definición y proposición para definir la estabilidad en el sentido de Levinson.

Proposición 2.2. Vea [35]. *El sistema dinámico (2.4) es disipativo en el sentido de Levinson si existe un valor $r > 0$ tal que para cada $p \in \mathbf{R}^n$ se cumple que*

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} |\phi^t(p)| < r.$$

Proposición 2.3. Vea [35]. *El sistema dinámico (2.4) es disipativo en el sentido de Levinson si y solo si existe un conjunto acotado $D \subset \mathbf{R}^n$ tal que este atrae cualquier punto en \mathbf{R}^n .*

Si un sistema dinámico es disipativo en el sentido de Levinson con D como su región de disipatividad, entonces cualquier atractor Λ de dicho sistema satisface la inclusión $\Lambda \subset D$ [35]. Si un sistema es disipativo en el sentido de Levinson esto implica que cualquier trayectoria con condiciones iniciales dentro de la región de disipatividad no divergirá cuando $t \rightarrow \infty$.

2.7.3. Estabilidad en sistemas cooperativos y competitivos

Existen dos tipos de sistemas que se consideran estables debido a la estructura de sus ecuaciones de estado. Un sistema dinámico invariante en el tiempo de la forma (2.4), es decir

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

donde f es una función vectorial continua para un C^∞ y donde $x \in \mathbf{R}^n$ es el vector de estados, se denomina cooperativo o competitivo si cumple con alguna de las siguientes definiciones [36].

Definición 2.25. Sistema cooperativo.

El sistema (2.4) se denomina cooperativo si todos los elementos de su matriz Jacobiana, excepto los de su diagonal, son no negativos, es decir

$$\frac{\partial f_i(x)}{\partial x_j} \geq 0 \quad \forall i \neq j.$$

Definición 2.26. Sistema competitivo.

El sistema (2.4) es llamado competitivo si todos los elementos de su matriz Jacobiana, excepto los de su diagonal, son no positivos, es decir

$$\frac{\partial f_i(x)}{\partial x_j} \leq 0 \quad \forall i \neq j.$$

Ahora, para sistemas cooperativos o competitivos el siguiente corolario permite establecer convergencia para las trayectorias de sus soluciones.

Corolario 2.3. Vea [36]. *Sea $\{\phi_t\}$ la solución en \mathbf{R}^2 de un sistema cooperativo o competitivo para el cual el cuadrante $\mathbf{R}_{+,0}^2$ es positivamente invariante, entonces cualquier trayectoria cerrada $[0, \infty) \rightarrow \mathbf{R}_{+,0}^2$ converge.*

Si un sistema de la forma (2.4) es competitivo o cooperativo y además tiene un único punto de equilibrio, entonces el corolario anterior permite establecer la estabilidad asintótica global de dicho punto. Ahora, si un sistema es cooperativo en \mathbf{R}^n y posee un único punto de equilibrio entonces el siguiente teorema permite concluir estabilidad asintótica global.

Teorema 2.11. Vea [37]. *Considerar un sistema de la forma (2.4) y suponer que las siguientes asepciones se cumplen*

1. *El sistema (2.4) es cooperativo en \mathbf{R}^n o $\mathbf{R}_{+,0}^n$.*
2. *El sistema (2.4) tiene un único punto de equilibrio en \mathbf{R}^n o $\mathbf{R}_{+,0}^n$.*
3. *Cada semi-trayectoria positiva del sistema (2.4) tiene una cerradura compacta en \mathbf{R}^n o $\mathbf{R}_{+,0}^n$.*

Entonces el equilibrio es global asintóticamente estable.

2.8. Positividad en sistemas lineales y no lineales

Un sistema dinámico de la forma (2.4), es decir

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

donde f es una función vectorial continua para un C^∞ y donde $x \in \mathbf{R}^n$, se denomina positivo si para cualquier condición inicial en el ortante no negativo $\mathbf{R}_{+,0}^n$ la trayectoria de su solución permanece en $\mathbf{R}_{+,0}^n$ para todo tiempo futuro [38; 39].

Para un sistema lineal continuo e invariante en el tiempo descrito por ecuaciones de estado de la forma

$$\dot{x} = Ax + b, \tag{2.13}$$

donde A es una matriz cuadrada $n \times n$ y $b \in \mathbf{R}$, el siguiente teorema permite demostrar formalmente si un sistema lineal es positivo.

Teorema 2.12. Vea [38]. *El sistema lineal (2.13) es positivo si y solo si la matriz A es Metzler, es decir, todos sus elementos excepto los de su diagonal son no negativos $[a_{ij} \geq 0, \forall (i, j), i \neq j]$ y $b \geq 0$.*

Para el caso de un sistema no lineal continuo e invariante en el tiempo descrito por ecuaciones de estado de la forma (2.4) el siguiente lema proporciona una condición suficiente y necesaria para establecer la positividad de su dinámica.

Lema 2.3. Vea [39]. *El sistema no lineal (2.4) es positivo si y solo si la siguiente condición se satisface*

$$\forall x \in \partial\mathbf{R}_{+,0}^n : x_i = 0 \Rightarrow f_i(x) \geq 0.$$

Capítulo 3

Modelizado de sistemas biológicos

Los sistemas del mundo real pueden ser modelizados para entender su estructura y funcionamiento mediante el registro de datos experimentales. Un modelo matemático es una representación formal y simplificada que describe la evolución en el tiempo de un sistema dinámico.

El modelizado de sistemas biológicos implica la necesidad de representar y resolver problemas complejos generados por la característica fundamental de la materia viva, es decir, su necesidad de supervivencia. Para comprender este comportamiento es necesario analizar las variables y los parámetros que componen las ecuaciones de estado de los modelos matemáticos.

En este capítulo se muestran las ecuaciones de crecimiento fundamentales para el modelizado matemático de sistemas biológicos, en particular de aquellos que describen el desarrollo del cáncer, su interacción con el sistema inmunológico y el efecto de tratamientos como la quimioterapia e inmunoterapia. Adicionalmente, se resuelven las ecuaciones diferenciales de cada una de las leyes de crecimiento para calcular sus límites inferior y superior e ilustrar su dinámica con respecto al tiempo en el corto y el largo plazo, esta información resulta útil al momento de proponer funciones localizadoras y analizar la dinámica local y global de cualquier sistema.

3.1. Crecimiento exponencial

La ley de crecimiento exponencial es la manera más simple de modelizar la evolución de un tumor y ha tenido un papel importante en el campo de la quimioterapia. Varias investigaciones han demostrado que se presenta en diferentes tipos de leucemias y linfomas. Aunque ha sido documentada en algunos casos de tumores sólidos no se considera aplicable durante periodos de tiempo muy largos [40]. Fue formulada en 1956 por *Collins et al.* como se presenta a continuación

$$\frac{dx}{dt} = kx, \quad (3.1)$$

donde x es el número de células tumorales en un instante de tiempo y $k > 0$ es una constante de proporcionalidad.

La solución de la ecuación (3.1) con la condición inicial $x = x_0$ en $t = 0$, vea [41], está dada por

$$x(t) = x_0 e^{kt}, \quad (3.2)$$

cuya dinámica se ilustra en la Figura 3.1 para tres valores distintos de k y la condición inicial $x(0) = 1$, además se observa que cuando el valor de k incrementa la tasa de crecimiento también aumenta y que la función (3.2)

tiene el siguiente límite inferior

$$x(t) \geq x_0,$$

para $t \geq 0$.

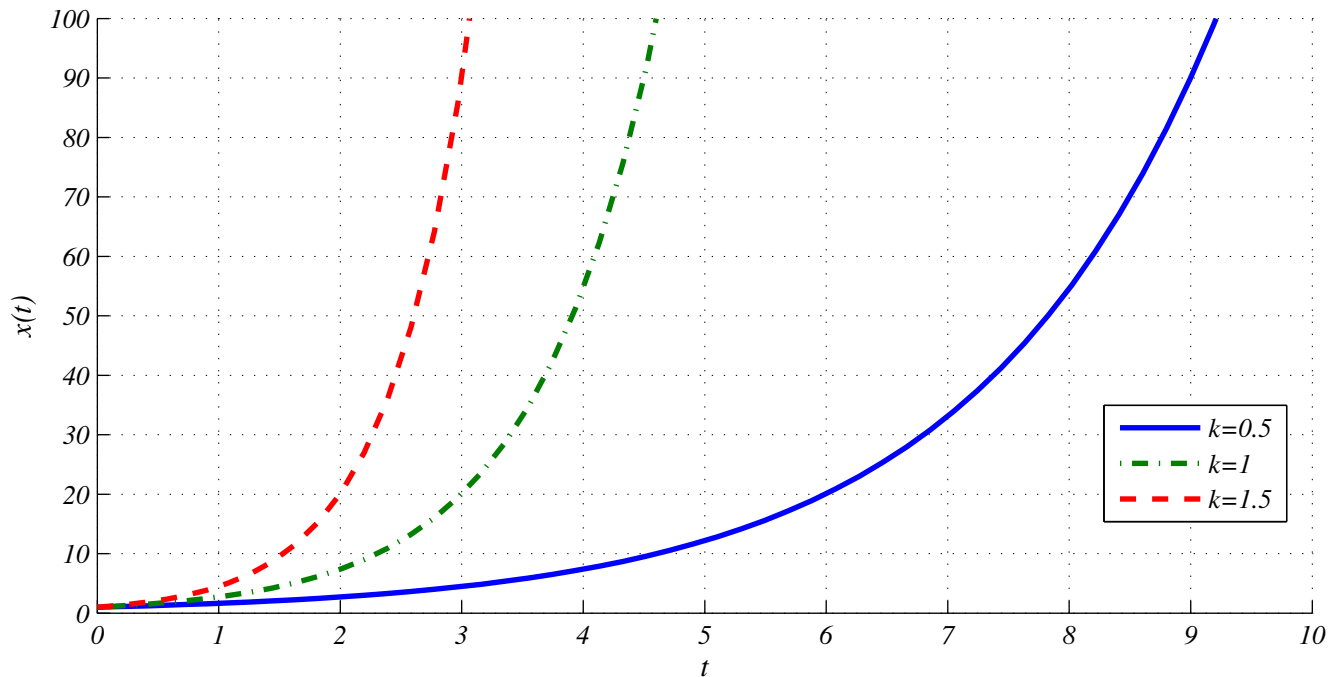


Figura 3.1: Dinámica del crecimiento exponencial.

La mayoría de los tumores siguen un patrón de crecimiento particular, crecen rápidamente en el inicio y eventualmente alcanzan un tamaño máximo, es esta característica por la cual la ley de crecimiento exponencial falla en modelizar la dinámica de una neoplasia maligna *in vivo*.

3.2. Decrecimiento exponencial

La ley de decrecimiento exponencial se formula mediante la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{dx}{dt} = -kx, \quad (3.3)$$

donde $k > 0$ es denominada como una constante de proporcionalidad y x suele representar la concentración de algún tratamiento o el efecto producido por este en células tumorales o células inmunes en un instante de tiempo determinado [41].

La solución de la ecuación (3.3) con la condición inicial $x = x_0$ en $t = 0$ está dada por

$$x(t) = x_0 e^{-kt}, \quad (3.4)$$

y su dinámica se ilustra en la Figura 3.2 para tres valores distintos de k y la condición inicial $x(0) = 1$, también se observa que la tasa de decrecimiento aumenta con el valor de k y que la función (3.4) tiene los siguientes

límites

$$0 < x(t) \leq x_0,$$

para $t \geq 0$.

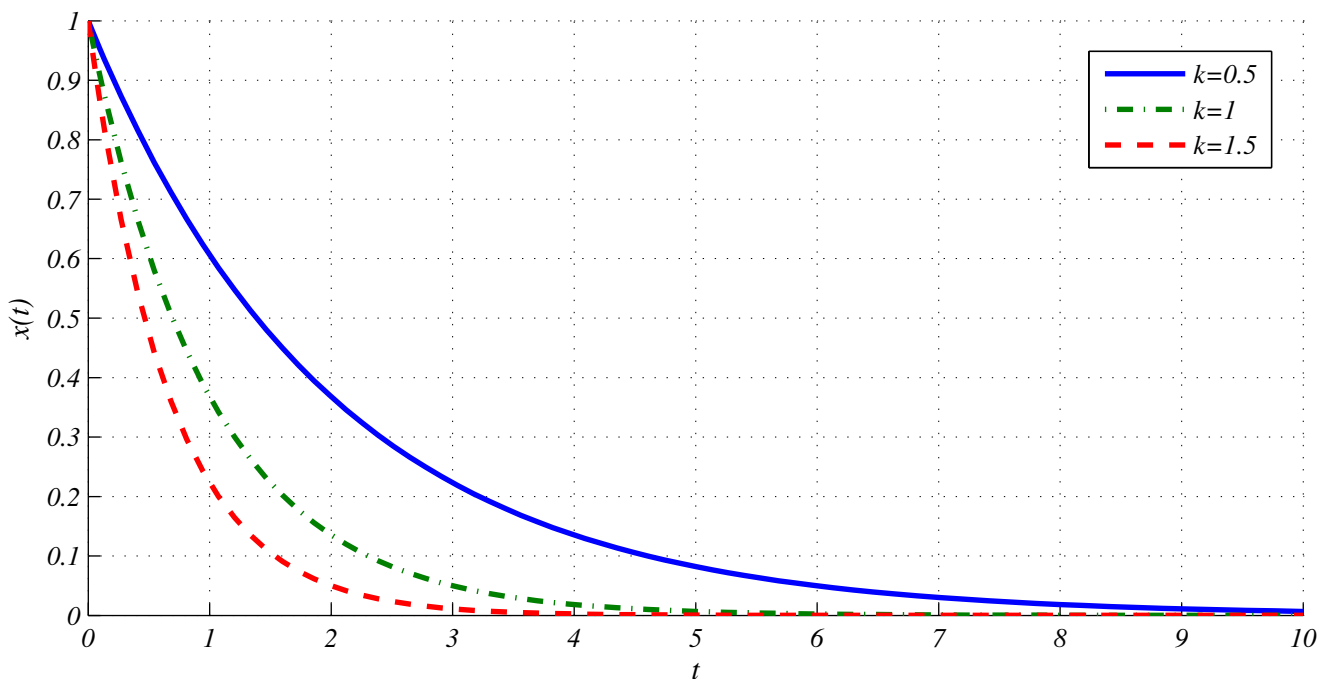


Figura 3.2: Dinámica del decaimiento exponencial.

La manera más común de utilizar la ley de decaimiento exponencial es en conjunto con la ley de crecimiento logístico para modelizar el efecto que causan las células efectoras y la quimioterapia en la evolución de un tumor.

3.3. Crecimiento y decaimiento exponencial modificado

La ley de decaimiento exponencial (3.3) se modifica como se muestra a continuación para modelizar la dinámica en el cuerpo humano de distintos tratamientos como la quimioterapia e inmunoterapia

$$\frac{dx}{dt} = X - kx, \quad (3.5)$$

donde $k > 0$ es una constante de decaimiento, $X \geq 0$ representa la administración constante de algún tratamiento. La ecuación (3.5) tiene un único punto de equilibrio dado por

$$x_1^* = \frac{X}{k}, \quad (3.6)$$

el cual es global asintóticamente estable, esto se concluye al realizar un cambio de variable y aplicar el método directo de Lyapunov.

Al solucionar mediante el método de separación de variables la ecuación diferencial (3.5) con la condición inicial $x = x_0$ en $t = 0$ se obtiene lo siguiente

$$x(t) = \frac{X}{k} - \left(\frac{X}{k} - x_0 \right) e^{-kt}, \quad (3.7)$$

y se observa que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_1^* = \frac{X}{k}.$$

Ahora, si satisface la condición

$$\frac{X}{k} > x_0, \quad (3.8)$$

la función (3.7) tiene los límites

$$x_0 \leq x(t) < \frac{X}{k},$$

para $t \geq 0$ y se establece la ley de crecimiento exponencial modificado con la cual se modeliza normalmente la concentración del tratamiento de quimioterapia. En la Figura 3.3 se ilustra el comportamiento de la función (3.7) cuando se cumple (3.8), se utilizan tres valores distintos de k , $X = 1$ y la condición inicial $x(0) = 0$.

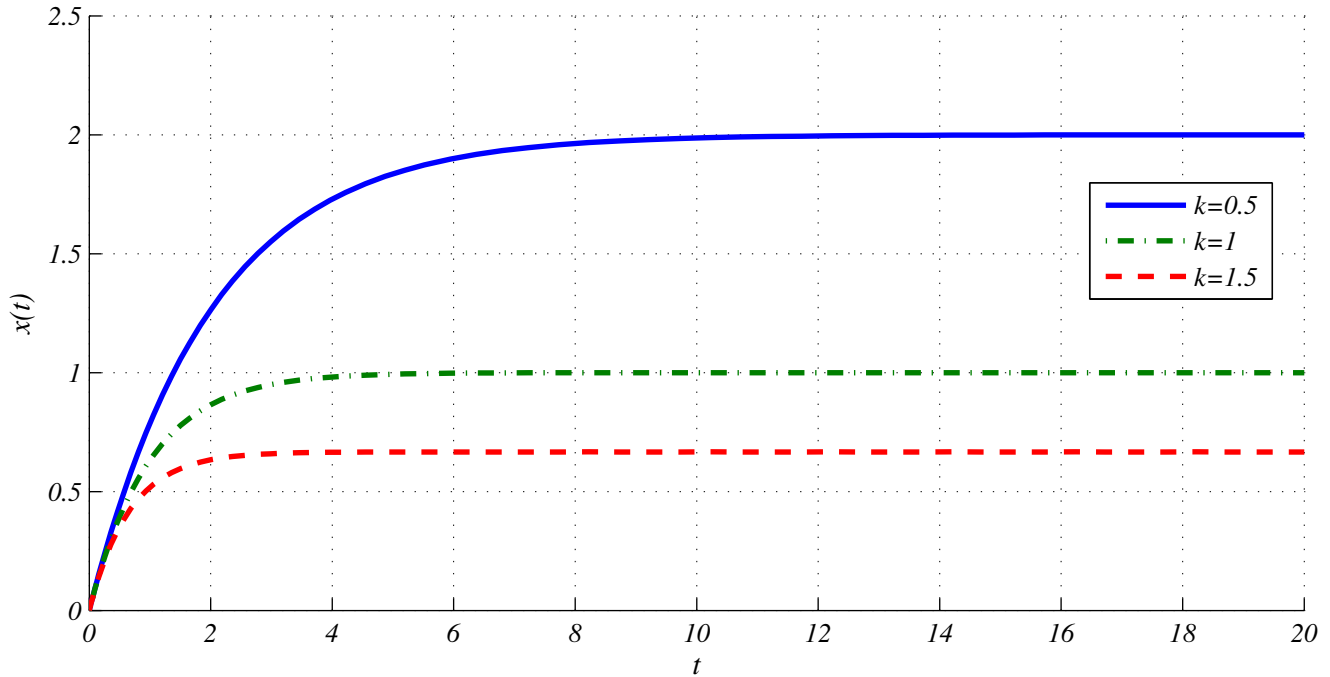


Figura 3.3: Dinámica del crecimiento exponencial modificado.

Si se tiene el caso contrario, es decir

$$\frac{X}{k} < x_0, \quad (3.9)$$

entonces la función (3.7) tiene los límites

$$\frac{X}{k} < x(t) \leq x_0,$$

para $t \geq 0$ y se determina la ley de decrecimiento exponencial modificado la cual suele describir la dinámica de la inmunoterapia. En la Figura 3.4 se muestra la gráfica de la función (3.7) cuando se satisface (3.9), se toman tres valores distintos de k , $X = 1$ y la condición inicial $x(0) = 2.5$.

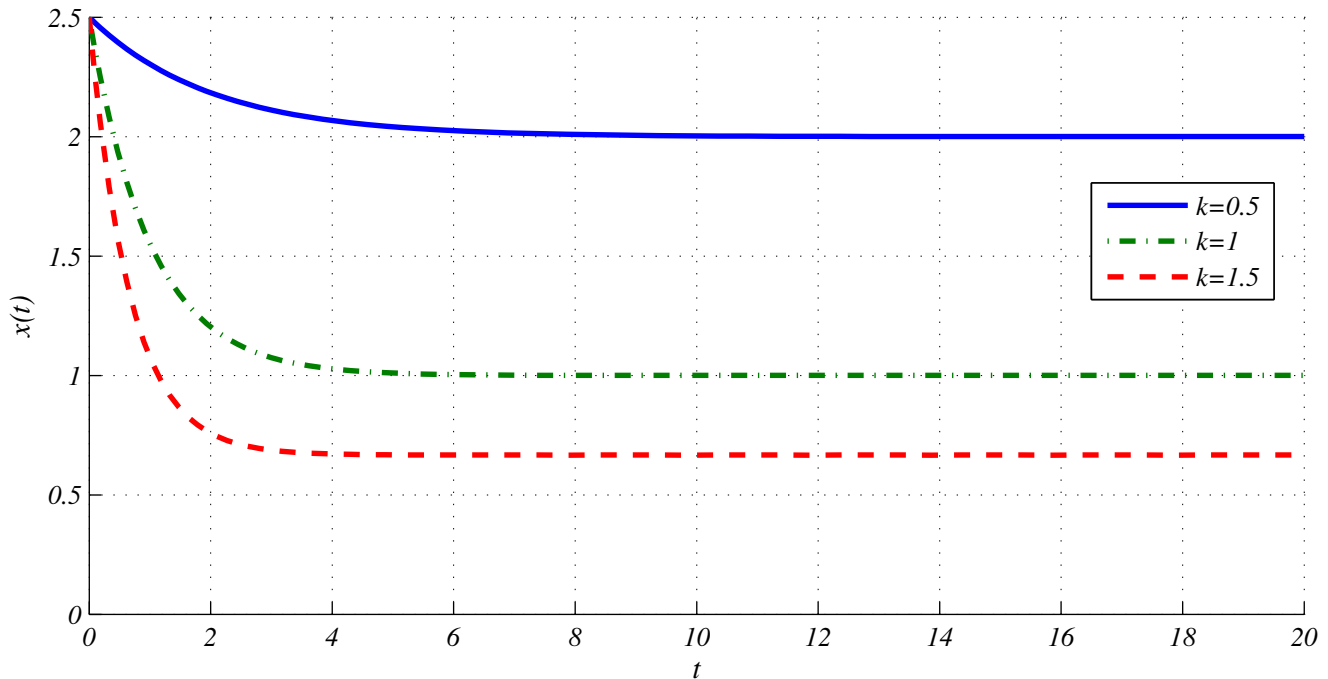


Figura 3.4: Dinámica del decrecimiento exponencial modificado.

3.4. Crecimiento logístico

En 1838 *Pierre Verhulst* utilizó por primera vez la ecuación logística para describir el crecimiento de una población y aunque esta ley de crecimiento fue redescubierta en varias ocasiones por distintos investigadores a través de los años [42], no fue hasta 1923 que *T.B. Robertson* la aplicó para modelizar la dinámica de un tumor [40] y desde entonces ha sido una ecuación fundamental en el diseño de modelos matemáticos del cáncer.

La ley de crecimiento logístico establece que en un espacio finito existe un límite superior para el número de organismos que lo pueden ocupar ya que los recursos disponibles en el ambiente afectan directamente al desarrollo de la población, esta ley se formula mediante la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{dx}{dt} = kx(1 - bx), \quad (3.10)$$

donde k es la tasa de crecimiento intrínseco de la población y b^{-1} representa su capacidad de carga máxima [40–42]. Al realizar unos cálculos de rutina se determina que la ecuación logística (3.10) tiene los siguientes dos puntos de equilibrio

$$x_1^* = 0, \quad (3.11)$$

$$x_2^* = \frac{1}{b}, \quad (3.12)$$

de los cuales al analizar su estabilidad local se establece que x_1^* es localmente inestable y x_2^* es local asintóticamente estable. Si el modelo (3.10) es utilizado para describir el desarrollo del cáncer entonces x_1^* y x_2^* se denominan respectivamente ‘punto de equilibrio libre de tumor’ y ‘punto de equilibrio con carga tumoral máxima’.

Al solucionar la ecuación (3.10) con la condición inicial $x(0) = x_0$ se obtiene la siguiente función

$$x(t) = \frac{x_0 e^{kt}}{bx_0(e^{kt} - 1) + 1}, \quad (3.13)$$

y se observa que

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} x(t) = x_1^* = 0 \quad \text{y} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_2^* = \frac{1}{b},$$

por lo tanto, se concluye que la función (3.13) tiene los siguientes límites para $t \in R$

$$0 < x(t) < \frac{1}{b},$$

y si $t \geq 0$ entonces se tiene que

$$x_0 \leq x(t) < \frac{1}{b}.$$

En la Figura 3.5 se ilustra la dinámica de la ecuación de crecimiento logístico (3.13) para tres valores distintos de k , $b = 1/10$ y la condición inicial $x(0) = 1$.

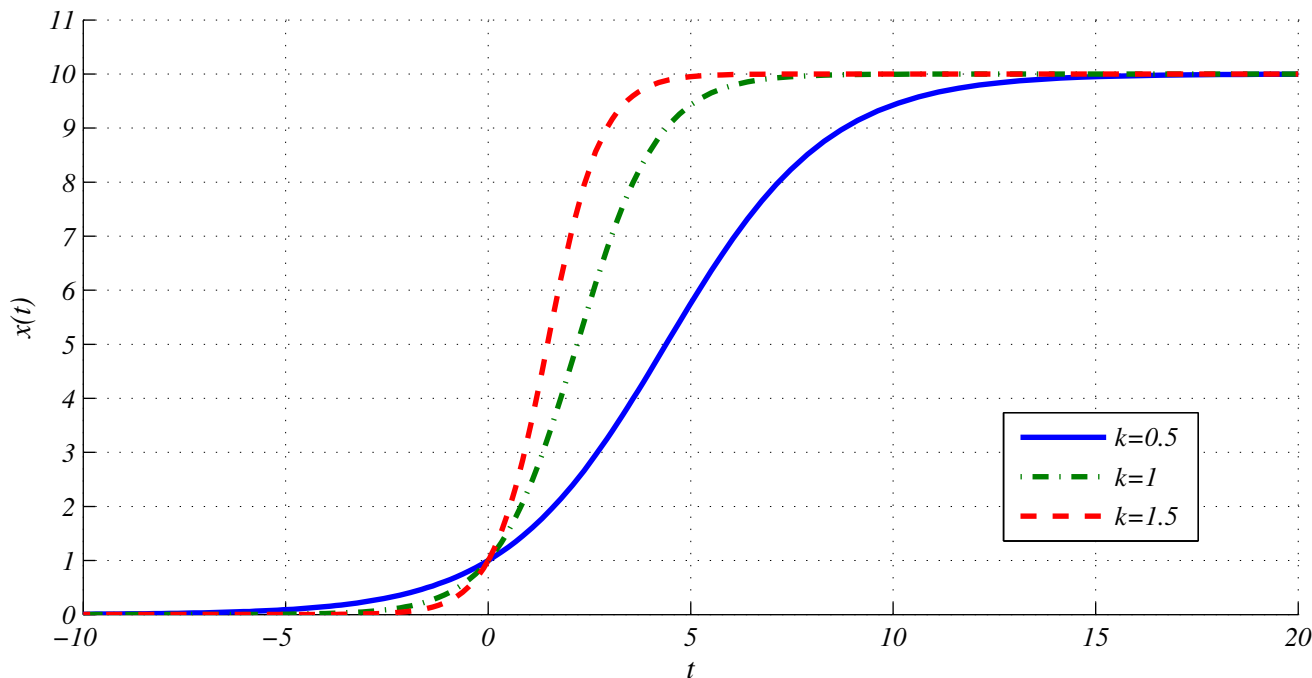


Figura 3.5: Dinámica del crecimiento logístico.

En esta investigación se analizan tres modelos matemáticos que describen la evolución del cáncer mediante la ley de crecimiento logístico.

3.5. Cinemática de Michaelis-Menten

La tasa a la que un órgano metaboliza y excreta un fármaco está limitada por el flujo sanguíneo que recibe, este proceso ha demostrado una dinámica de primer orden cuando se aplican tratamientos en dosis terapéuticas, es decir, la cantidad que se metaboliza o excreta en un instante de tiempo determinado es directamente proporcional a la concentración del fármaco en la circulación sistémica en ese momento, dicho comportamiento se conoce como la cinemática de Michaelis-Menten, la cual se presenta mediante la siguiente ecuación

$$V(x) = \frac{V_{\text{máx}}x}{k+x}, \quad (3.14)$$

donde $V_{\text{máx}}$ es la tasa máxima de eliminación del tratamiento, k es la concentración del fármaco en la cual la tasa de eliminación es $V_{\text{máx}}/2$, x es la concentración del tratamiento en el plasma y $V(x)$ es la tasa de eliminación [43]. En la Figura 3.6 se ilustra la dinámica de la ecuación (3.14) en el intervalo $x \in [0, 5]$ para tres valores distintos de k y $V_{\text{máx}} = 1$.

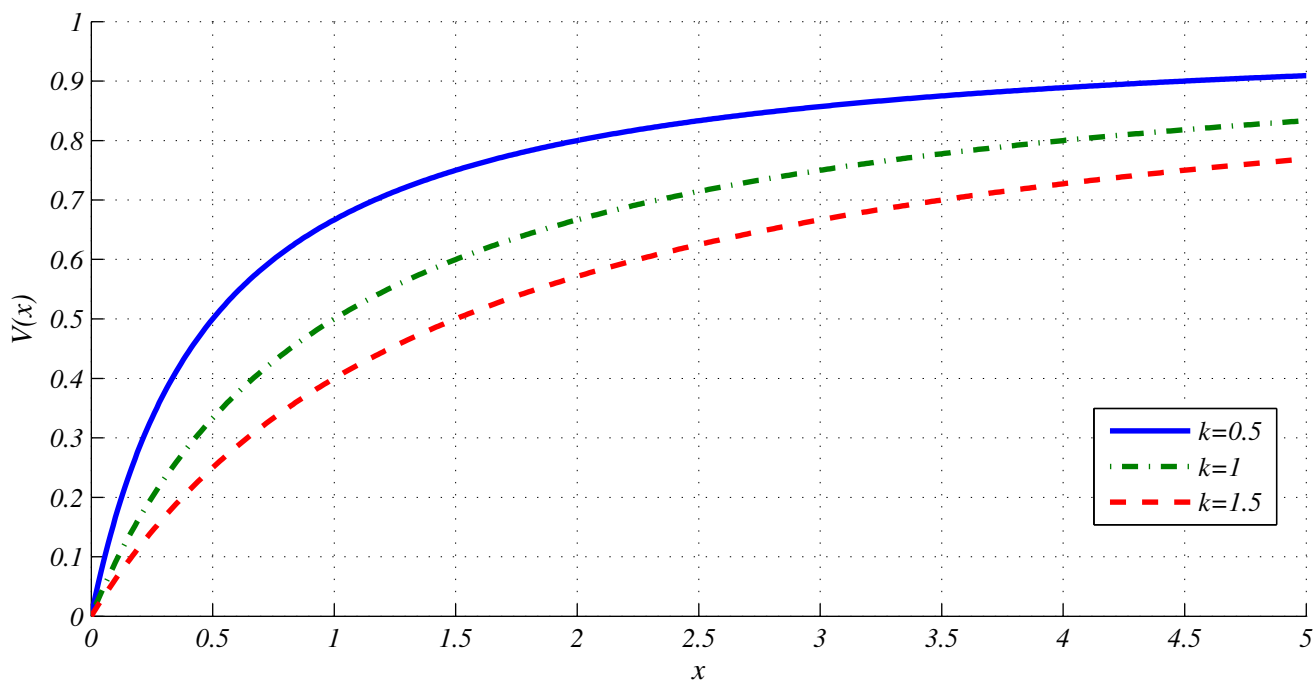


Figura 3.6: Dinámica de la ecuación de crecimiento de Michaelis-Menten.

La ecuación de crecimiento de Michaelis-Menten se utiliza como un término de saturación para describir el efecto producido por un tratamiento o por una población sobre el desarrollo de otra. Esta ecuación se encuentra presente en los cuatro modelos matemáticos que se mostrarán en los siguientes capítulos.

Capítulo 4

Sistema de evasión-inmune

En este capítulo se estudia la dinámica global del modelo de evasión-inmune presentado por *Arciero, Jackson y Kirschner* en [6], el cual describe la interacción entre células efectoras, células cancerosas y las citoquinas $IL-2$ y $TGF-\beta$ en el sitio del tumor. El sistema modeliza distintos comportamientos, como puntos de equilibrio, órbitas periódicas y ciclos límite estables. Al utilizar el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes se logra definir un dominio en el espacio de estados donde se localizan todas las dinámicas que exhibe el modelo de evasión-inmune. La localización de dicho dominio es importante debido a que proporciona información sobre la salud del individuo en el corto y el largo plazo. Los límites de tal dominio representan los valores mínimos y máximos de las variables de estado y se expresan mediante desigualdades algebraicas dadas por una combinación de los parámetros del sistema. Adicionalmente, mediante una función candidata de Lyapunov se demuestra que la región de localización es un dominio positivamente invariante, esto que permite asegurar que dada cualquier condición inicial las trayectorias del sistema no divergen. Finalmente, se presentan simulaciones numéricas y se realiza un análisis de las posibles implicaciones biológicas de los resultados obtenidos.

4.1. Descripción del modelo matemático

En esta sección se presenta el estudio de la dinámica global del modelo matemático de evasión-inmune presentado por *Arciero, Jackson y Kirschner* en [6]. Este sistema modeliza el desarrollo de un tumor maligno y su interacción con el sistema inmunológico mediante las siguientes cuatro ecuaciones diferenciales:

$$\dot{w} = \frac{p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} - \mu_3 w, \quad (4.1)$$

$$\dot{x} = \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \left(\frac{xz}{g_1 + z} \right) \left(p_1 - \frac{q_1 w}{g_2 + w} \right), \quad (4.2)$$

$$\dot{y} = ry \left(1 - \frac{y}{b} \right) - \frac{axy}{g_2 + y} + \frac{p_2 w y}{g_3 + w}, \quad (4.3)$$

$$\dot{z} = \frac{p_3 xy}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} - \mu_2 z. \quad (4.4)$$

La ecuación (4.1) representa la tasa de cambio de la citoquina supresora $TGF-\beta$. El primer término representa la producción de la $TGF-\beta$ por parte del tumor con una tasa máxima dada por el parámetro p_4 , el parámetro τ_c^2 representa el valor crítico en el cual la población de las células tumorales es lo suficientemente grande y sufren ausencia de oxígeno, por lo cual el tumor comienza a aumentar la producción de la $TGF-\beta$ para

estimular el proceso de angiogénesis. El último término de la ecuación representa la velocidad de disminución de la $TGF - \beta$ en forma natural.

La ecuación (4.2) describe el reclutamiento de células efectoras al sitio del tumor. El primer término representa la habilidad del sistema inmune para reconocer células tumorales y reclutar células efectoras, es decir células T; esta habilidad es disminuida por la producción de la citoquina $TGF - \beta$ y el parámetro de inhibición γ . El segundo término representa la pérdida de células efectoras por muerte celular. El tercer término asevera que la proliferación de células efectoras es dependiente de la presencia de la citoquina $IL - 2$ y disminuye cuando la $TGF - \beta$ se encuentra presente en el sitio del tumor, con p_1 como la máxima tasa de proliferación de células efectoras y q_1 el máximo efecto anti-proliferativo de la $TGF - \beta$.

La ecuación (4.3) modeliza el desarrollo del tumor canceroso. El primer término representa la dinámica del crecimiento del tumor en forma logística, con una tasa intrínseca dada por r y una capacidad de carga tumoral b en ausencia de células efectoras y la citoquina $TGF - \beta$. El segundo término representa la eliminación de células tumorales debido a la acción del sistema inmunológico, el parámetro a determina la fuerza de la respuesta inmune hacia las células tumorales. El tercer término representa un aumento extra en el crecimiento del tumor debido a la producción de la $TGF - \beta$; en la presencia de esta citoquina el tumor podría exceder su capacidad de carga, el parámetro p_2 determina la tasa máxima del aumento en la proliferación de células tumorales.

La ecuación (4.4) define la cinética de la citoquina $IL - 2$. El primer término representa la producción de la $IL - 2$ a una tasa máxima dada por el parámetro p_3 , esta es estimulada por la interacción entre las células efectoras y tumorales. La presencia de la $TGF - \beta$ en el sitio del tumor inhibe la producción de la $IL - 2$, el parámetro α es una medida de inhibición. El último término de la ecuación representa la velocidad de disminución de la $IL - 2$ en forma natural.

La característica principal del modelo matemático es que toma en consideración que el tumor secreta la citoquina $TGF - \beta$, la cual es uno de los principales factores que impide el combate de dicho tumor por el sistema inmunológico; a continuación se describen sus principales efectos:

- Contrarrestar las propiedades inmuno-estimuladoras de la $IL - 2$.
- Prevenir la detección del tumor por parte del sistema inmune.
- Inhibir la activación y expansión de las células T citotóxicas y células B.
- Reducir la expresión de antígenos en las células cancerosas.

Adicionalmente, la citoquina $TGF - \beta$ posee propiedades angiogénicas lo que beneficia el desarrollo y metástasis de los tumores malignos [5; 6].

La descripción y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 4.1, la estimación de los valores es presentada en [11] por *Kirschner y Panetta* y en [6] por *Arciero, Jackson y Kirschner*.

Parámetro	Descripción	Valores y unidades
p_4	Tasa de producción máxima de la $TGF - \beta$	$0 - 3 \times 10^8 \frac{pg}{l \times días}$
τ_c	Término de acumulación crítica de células tumorales	$1 \times 10^6 \frac{células}{ml}$
μ_3	Vida media de la $TGF - \beta$	10 días^{-1}
c	Antigenicidad	$0 - 0.035 \text{ días}^{-1}$
γ	Parámetro de inhibición de antígenos por la $TGF - \beta$	$10 \frac{l}{pg}$
μ_1	Tasa de muerte de las células inmunes	0.03 días^{-1}
g_1	Saturación media del término de proliferación: p_1	$2 \times 10^7 \frac{pg}{l}$
p_1	Tasa de proliferación de las células efectoras	0.1245 días^{-1}
q_1	Tasa máxima del efecto de anti-proliferación producido por la $TGF - \beta$	0.1121 días^{-1}
q_2	Saturación media del término de anti-proliferación: q_1	$2 \times 10^6 \frac{pg}{l}$
r	Tasa de crecimiento intrínseco del cáncer	0.18 días^{-1}
b	Carga tumoral máxima	$1 \times 10^9 \frac{células}{ml}$
a	Fuerza inmunológica contra el cáncer	1 día^{-1}
g_2	Saturación media del término de eliminación: a	$1 \times 10^5 \frac{células}{ml}$
p_2	Tasa máxima de aumento de la proliferación de células tumorales	0.27 días^{-1}
g_3	Saturación media del término de proliferación: p_2	$2 \times 10^7 \frac{pg}{ml}$
p_3	Tasa de producción de la IL-2	$5 \frac{pg}{células \times día}$
g_4	Saturación media del término de producción: p_3	$1 \times 10^3 \frac{células}{ml}$
α	Párametro de inhibición de la IL-2 por la $TGF - \beta$	$1 \times 10^{-3} \frac{l}{pg}$
μ_2	Vida media de la IL-2	10 días^{-1}

Tabla 4.1: Descripción, valores y unidades de los parámetros correspondientes al sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4).

La dinámica del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) se encuentra localizada en el ortante no negativo:

$$\mathbf{R}_{+,0}^4 := \{w \geq 0, x \geq 0, y \geq 0, z \geq 0\}.$$

4.2. Análisis de estabilidad local del punto de equilibrio libre de tumor

En esta sección se determina la estabilidad local del único punto de equilibrio libre de tumor del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) dado por

$$(w^*, x^*, y^*, z^*) = (0, 0, 0, 0), \quad (4.5)$$

vea [6]. Para esto, se calcula la matriz Jacobiana del sistema y se evalúa en el punto de equilibrio, es decir $J|_{(w^*, x^*, y^*, z^*)}$ y se tiene que

$$J|_{(w^*, x^*, y^*, z^*)} = \begin{bmatrix} -\mu_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_1 & c & 0 \\ 0 & 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_2 \end{bmatrix}, \quad (4.6)$$

y debido a la estructura de la matriz (4.6) se determina que las raíces del Jacobiano están dadas por $-\mu_3$, $-\mu_1$, r y $-\mu_2$. Por lo tanto, se concluye que el punto de equilibrio libre de tumor (4.5) es localmente inestable.

4.3. Localización de conjuntos compactos invariantes

En esta sección se definen los límites máximos para las densidades de las células cancerosas, células efectoras y las citoquinas $IL - 2$ y $TGF - \beta$. Con los límites calculados se define un dominio compacto en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4). Estos se encuentran expresados mediante desigualdades en función de los parámetros del sistema y se obtienen mediante funciones localizadoras lineales y no lineales. Los límites que definen la región de localización se muestran en el Teorema 4.1; para determinar este teorema se utilizaron las funciones localizadoras: $h_1 = w$, $h_2 = y$, $h_3 = x$, $h_4 = z$, $h_5 = y + \eta z$ y $h_6 = xy$. Por simplicidad en las notaciones de esta sección se considera $S(h) \cap \mathbf{R}_{+,0}^4$ y $K(h) := K(h) \cap \mathbf{R}_{+,0}^4$.

Teorema 4.1. *Si $\mu_1 > p_1$ entonces todos los conjuntos compactos invariantes del modelo de evasión-inmune (4.1)-(4.4) se encuentran contenidos dentro del dominio compacto:*

$$K_{BPID} := K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3) \cap K(h_z) \cap K(h_6), \quad (4.7)$$

donde

$$\begin{aligned} K(h_1) &= \left\{ 0 \leq w \leq w_{\text{máx}} := \frac{p_4}{\mu_3} \right\}, \\ K(h_2) &= \left\{ 0 \leq y \leq y_{\text{máx}} := b \left(1 + \frac{p_2 w_{\text{máx}}}{r(g_3 + w_{\text{máx}})} \right) \right\}, \\ K(h_3) &= \left\{ 0 \leq x \leq x_{\text{máx}} := \frac{c y_{\text{máx}}}{\mu_1 - p_1}, \mu_1 > p_1 \right\}, \\ K(h_4) &= \left\{ 0 \leq z \leq z_{1 \text{ máx}} := \frac{p_3}{\mu_2} x_{\text{máx}}, \mu_1 > p_1 \right\}, \\ K(h_5) &= \left\{ 0 \leq z \leq z_{2 \text{ máx}} := \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2 \eta} \right\}, \\ K(h_z) &= \left\{ \begin{array}{l} K(h_4) \quad \text{si } z_{1 \text{ máx}} < z_{2 \text{ máx}}, \mu_1 > p_1 \\ K(h_5) \quad \text{si } z_{1 \text{ máx}} \geq z_{2 \text{ máx}}, \mu_1 > p_1 \end{array} \right\}, \\ K(h_6) &= \left\{ xy \leq \frac{b}{r} \left(\frac{\beta_2^2}{4\beta_1} + c y_{\text{máx}} \right) \right\}, \end{aligned}$$

y las constantes η , δ_i y β_i , $i = 1, 2$; se definen como

$$\eta \geq \min \left\{ \frac{a g_4}{p_3 g_2}, \frac{a}{p_3} \right\},$$

$$\delta_1 := \frac{r}{b},$$

$$\delta_2 := r + p_2 + \mu_2,$$

$$\beta_1 := \frac{a}{g_2 + y_{\max}},$$

$$\beta_2 := \frac{p_2 w_{\max}}{g_3 + w_{\max}} + p_1 + r - \mu_1.$$

A continuación se muestra mediante seis funciones localizadoras la prueba del Teorema 4.1.

1. Límite superior de la proteína TGF - β , $w(t)$. Se toma la función localizadora $h_1 = w$, cuya derivada de Lie está dada por

$$L_f h_1 = \frac{p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} - \mu_3 w,$$

y de la cual se obtiene el conjunto

$$S(h_1) = \left\{ p_4 \left(1 - \frac{\tau_c^2}{\tau_c^2 + y^2} \right) - \mu_3 w = 0 \right\},$$

entonces, se calcula la siguiente fórmula

$$h_1|_{S(h_1)} = \frac{p_4}{\mu_3} \left(1 - \frac{\tau_c^2}{\tau_c^2 + y^2} \right),$$

por lo tanto se determina que todos los conjuntos compactos invariantes de $w(t)$ se encuentran localizados en el dominio

$$K(h_1) = \left\{ 0 \leq w \leq w_{\max} := \frac{p_4}{\mu_3} \right\}.$$

2. Límite superior de las células cancerosas, $y(t)$. Se utiliza la función localizadora $h_2 = y$, con $y > 0$, de la cual al calcular su derivada de Lie se obtiene

$$L_f h_2 = r y - \frac{r}{b} y^2 - \frac{a x y}{g_2 + y} + \frac{p_2 w y}{g_3 + w},$$

y de la anterior se calcula el conjunto

$$S(h_2) \cap \{y > 0\} = \left\{ r - \frac{r}{b} y - \frac{a x}{g_2 + y} + p_2 \left(1 - \frac{g_3}{g_3 + w} \right) = 0 \right\},$$

del cual se obtiene

$$h_2|_{S(h_2) \cap \{y > 0\}} = \frac{b}{r} \left[r - \frac{a x}{g_2 + y} + p_2 \left(1 - \frac{g_3}{g_3 + w} \right) \right].$$

Al aplicar el Teorema Iterativo con el conjunto $K(h_1)$ se tiene

$$h_2|_{S(h_2) \cap \{y > 0\} \cap K(h_1)} \leq b \left[1 + \frac{p_2}{r} \left(1 - \frac{g_3}{g_3 + w_{\max}} \right) \right],$$

lo que permite aseverar que todos los conjuntos compactos invariantes de $y(t)$ se encuentran localizados en el dominio

$$K(h_2) = \left\{ 0 \leq y \leq y_{\text{máx}} := b \left(1 + \frac{p_2 w_{\text{máx}}}{r(g_3 + w_{\text{máx}})} \right) \right\}.$$

3. Límite superior de las células efectoras, $x(t)$. Se utiliza la función localizadora $h_3 = x$, y se obtiene su derivada de Lie como se muestra a continuación

$$L_f h_3 = \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \frac{xz}{g_1 + z} \left(p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right),$$

entonces, se obtiene el conjunto

$$S(h_3) = \left\{ \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + p_1 x - \frac{g_1 p_1 x}{g_1 + z} - \frac{q_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)} = 0 \right\},$$

del cual, al discriminar los términos racionales negativos y si la siguiente condición se cumple

$$\mu_1 > p_1,$$

se llega a la siguiente fórmula

$$h_{3|S(h_3)} \leq \frac{1}{\mu_1 - p_1} \left(\frac{cy}{1 + \gamma w} \right),$$

ahora, mediante el Teorema Iterativo se redefine $h_{3|S(h_3)}$ y se llega a lo siguiente

$$h_{3|S(h_3) \cap_{i=1}^2 K(h_i)} \leq \frac{cy_{\text{máx}}}{\mu_1 - p_1},$$

entonces, se tiene que todos los conjuntos compactos invariantes de $x(t)$ se encuentran localizados en el dominio

$$K(h_3) = \left\{ 0 \leq x \leq x_{\text{máx}} := \frac{cy_{\text{máx}}}{\mu_1 - p_1} \right\}.$$

4. Límite superior de la citoquina $IL - 2$, $z(t)$. Al tomar la función localizadora $h_4 = z$, y calcular su derivada de Lie se llega a

$$L_f h_4 = \frac{p_3 x y}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} - \mu_2 z,$$

entonces se obtiene el conjunto

$$S(h_4) = \left\{ \frac{p_3 x}{1 + \alpha w} \left(1 - \frac{g_4}{g_4 + y} \right) - \mu_2 z = 0 \right\},$$

del cual se determina

$$h_{4|S(h_4)} = \frac{p_3 x}{\mu_2 (1 + \alpha w)} \left(1 - \frac{g_4}{g_4 + y} \right),$$

ahora, si la condición $\mu_1 > p_1$, se cumple, se puede redefinir $h_{4|S(h_4)}$ al hacer uso del Teorema Iterativo como se muestra a continuación

$$h_{4|S(h_4) \cap_{i=1}^3 K(h_i)} \leq \frac{p_3 x_{\text{máx}}}{\mu_2} \left(1 - \frac{g_4}{g_4 + y_{\text{máx}}} \right),$$

por lo tanto, se determina que todos los conjuntos compactos invariantes de $z(t)$ se encuentran localizados en el dominio

$$K(h_4) = \left\{ 0 \leq z \leq \frac{p_3 x_{\max} y_{\max}}{\mu_2 (g_4 + y_{\max})} \leq z_{1 \max} := \frac{p_3}{\mu_2} x_{\max} \right\}.$$

5. Límite superior de la citoquina $IL-2$, sin restricción en los parámetros del sistema. Mediante la función localizadora $h_5 = y + \eta z$, se establece un límite adicional para la variable $z(t)$ sin condiciones en los parámetros. Se calcula su derivada de Lie y se obtiene lo siguiente

$$L_f h_5 = ry - \frac{r}{b} y^2 - \frac{axy}{g_2 + y} + \frac{p_2 wy}{g_3 + w} + \frac{\eta p_3 xy}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} - \eta \mu_2 z,$$

de la cual se llega al conjunto

$$S(h_5) = \left\{ (r + p_2)y - \frac{r}{b} y^2 - \frac{p_2 g_3 y}{g_3 + w} - Pxy - \eta \mu_2 z = 0 \right\},$$

donde

$$P := \frac{(\eta p_3 - a)y - awy\alpha - aw\alpha g_4 - ag_4 + \eta g_2 p_3}{(g_4 + y)(g_2 + y)(1 + \alpha w)},$$

y se tiene que $P \geq 0$ si se considera lo siguiente para el valor de η

$$\eta \geq \min \left\{ \frac{ag_4}{p_3 g_2}, \frac{a}{p_3} \right\},$$

entonces, se calcula la siguiente fórmula

$$h_{5|S(h_5)} = \frac{1}{\mu_2} \left[-\delta_1 \left(y - \frac{\delta_2}{2\delta_1} \right)^2 - \frac{p_2 g_3 y}{g_3 + w} - Pxy + \frac{\delta_2^2}{4\delta_1} \right],$$

donde

$$\begin{aligned} \delta_1 &= \frac{r}{b}, \\ \delta_2 &= r + p_2 + \mu_2, \end{aligned}$$

y se reescribe como se muestra a continuación

$$h_{5|S(h_5)} \leq \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2},$$

por lo tanto, se obtiene que todos los conjuntos compactos invariantes se encuentran localizados en el dominio

$$K^*(h_5) = \left\{ 0 \leq y + \eta z \leq \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2} \right\}.$$

El conjunto anterior se redefine mediante la intersección $K^*(h_5) \cap \{y = 0\}$ y se determina que todos los conjuntos compactos invariantes de la variable $z(t)$ se encuentran localizados en el dominio

$$K(h_5) = \left\{ 0 \leq z \leq z_{2 \max} := \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2 \eta} \right\}.$$

6. Dominio de localización mediante una función no lineal. Se toma la función localizadora $h_6 = xy$, cuya derivada de Lie está dada por

$$L_f h_6 = y \left[\frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \frac{xz}{g_1 + z} \left(p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) \right] + xy \left[r \left(1 - \frac{y}{b} \right) - \frac{ax}{g_2 + y} + \frac{p_2 w}{g_3 + w} \right],$$

entonces, al realizar las operaciones correspondientes se obtiene el conjunto

$$S(h_6) \cap \{y > 0\} = \left\{ \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \frac{xz}{g_1 + z} \left(p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) + rx - \frac{r}{b} xy - \frac{ax^2}{g_2 + y} + \frac{p_2 wx}{g_3 + w} = 0 \right\},$$

y se calcula la siguiente fórmula

$$\frac{r}{b} h_{6|_{S(h_6) \cap \{y > 0\}}} = x \left(1 - \frac{g_1}{g_1 + z} \right) \left(p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) - \mu_1 x + rx + \frac{cy}{1 + \gamma w} - \frac{ax^2}{g_2 + y} + p_2 x \left(1 - \frac{g_3}{g_3 + w} \right),$$

esta última se redefine al aplicar el Teorema Iterativo con los conjuntos $K(h_1)$ y $K(h_2)$

$$\frac{r}{b} h_{6|_{S(h_6) \cap \{y > 0\} \cap_{i=1}^2 K(h_i)}} \leq -\mu_1 x + p_1 x + rx - \frac{ax^2}{g_2 + y_{\max}} + cy_{\max} + p_2 x \left(1 - \frac{g_3}{g_3 + w_{\max}} \right);$$

ahora, realizando las sustituciones correspondientes se obtiene lo siguiente

$$h_{6|_{S(h_6) \cap \{y > 0\} \cap_{i=1}^2 K(h_i)}} \leq \frac{b}{r} (-\beta_1 x^2 + \beta_2 x + cy_{\max});$$

donde

$$\beta_1 := \frac{a}{g_2 + y_{\max}},$$

$$\beta_2 := \frac{p_2 w_{\max}}{g_3 + w_{\max}} + p_1 + r - \mu_1,$$

entonces, se completa el cuadrado y se obtiene

$$h_{6|_{S(h_6) \cap \{y > 0\} \cap_{i=1}^2 K(h_i)}} \leq \frac{b}{r} \left[-\beta_1 \left(x - \frac{\beta_2}{2\beta_1} \right)^2 + \frac{\beta_2^2}{4\beta_1} + cy_{\max} \right];$$

de esta forma se concluye que el conjunto de localización está dado por

$$K(h_6) = \left\{ xy \leq \frac{b}{r} \left(\frac{\beta_2^2}{4\beta_1} + cy_{\max} \right) \right\}.$$

□

Es importante mencionar que la condición $\mu_1 > p_1$ implica que la tasa de muerte de las células efectoras es mayor a su tasa de proliferación y afecta solamente a los conjuntos de localización $K(h_3)$ y $K(h_4)$ los cuales representan los límites máximos de las densidades de las células efectoras y la citoquina $IL-2$ respectivamente. En la sección 4.5 se presentan los escenarios en los cuales se puede cumplir esta condición, así como las implicaciones biológicas que esto conlleva. La importancia del conjunto de localización $K(h_5)$ radica en que su existencia no condiciona los valores de los parámetros del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4).

4.4. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4$

En esta sección se describen las condiciones necesarias bajo las cuales el dominio (4.7) es atractivo y positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4$. Para demostrarlo se utiliza la teoría relacionada al sistema presa-depredador de *Lotka-Volterra*, el cual posee una primera integral conformada por una combinación de funciones lineales y logarítmicas de sus variables. Este tipo de combinaciones se utiliza con el propósito de encontrar funciones candidatas de Lyapunov de modelos que describen la dinámica de sistemas biológicos. De esta forma, se propone una función candidata de Lyapunov para el sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) y se logra determinar el Teorema 4.2.

Teorema 4.2. *Si se cumple que $\mu_1 > p_1$, entonces el politopo (4.7) dado por*

$$K_{BPID} := K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3) \cap K(h_z) \cap K(h_6),$$

es un Dominio Acotado Positivamente Invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$ para el sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4).

A continuación se presenta la prueba del Teorema 4.2. Se toma la siguiente función candidata de Lyapunov

$$h_7 = \varepsilon_1 x + \varepsilon_2 y - \ln y + \varepsilon_3 z + \varepsilon_4 w, \quad y, \varepsilon_i > 0, \quad i = 1, \dots, 4,$$

cuya derivada se encuentra dada por la siguiente expresión

$$\begin{aligned} L_f h_7 &= \frac{\varepsilon_1 c y}{1 + \gamma w} - \varepsilon_1 \mu_1 x + \varepsilon_1 \left(\frac{xz}{g_1 + z} \right) \left(p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) + \varepsilon_2 r y - \frac{\varepsilon_2 r}{b} y^2 - \frac{\varepsilon_2 a x y}{g_2 + y} + \frac{\varepsilon_2 p_2 w y}{g_3 + w} \\ &\quad - r + \frac{r}{b} y + \frac{a x}{g_2 + y} - \frac{p_2 w}{g_3 + w} + \frac{\varepsilon_3 p_3 x y}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} - \varepsilon_3 \mu_2 z + \frac{\varepsilon_4 p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} - \varepsilon_4 \mu_3 w. \end{aligned}$$

Ahora, al tomar los términos racionales positivos de la forma $\frac{G}{\sigma + G}$, se obtienen las siguientes igualdades

$$\begin{aligned} \frac{\varepsilon_1 x z}{g_1 + z} \left(p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) &= \varepsilon_1 p_1 x - \varepsilon_1 \frac{g_1 p_1 x}{g_1 + z} - \varepsilon_1 \frac{q_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)}, \\ \frac{\varepsilon_2 p_2 w y}{g_3 + w} &= \varepsilon_2 p_2 y - \frac{\varepsilon_2 p_2 g_3 y}{g_3 + w}, \\ \frac{\varepsilon_3 p_3 x y}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} &= \frac{\varepsilon_3 p_3 x}{1 + \alpha w} - \frac{\varepsilon_3 p_3 g_4 x}{(1 + \alpha w)(g_4 + y)}, \\ \frac{\varepsilon_4 p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} &= \varepsilon_4 p_4 - \frac{\varepsilon_4 \tau_c^2 p_4}{\tau_c^2 + y^2}, \end{aligned}$$

y se reescribe $L_f h_7$ de la siguiente manera

$$\begin{aligned} L_f h_7 &= -\varepsilon_4 \mu_3 w - \left(\varepsilon_1 \mu_1 - \varepsilon_1 p_1 - \frac{a}{g_2 + y} - \frac{\varepsilon_3 p_3}{1 + \alpha w} \right) x + \left(\frac{\varepsilon_1 c}{1 + \gamma w} + \varepsilon_2 r + \frac{r}{b} + \varepsilon_2 p_2 \right) y \\ &\quad - \frac{\varepsilon_2 r}{b} y^2 - \varepsilon_3 \mu_2 z - \frac{\varepsilon_1 g_1 p_1 x}{g_1 + z} - \frac{\varepsilon_1 q_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)} - \frac{\varepsilon_2 a x y}{g_2 + y} - \frac{\varepsilon_2 p_2 g_3 y}{g_3 + w} \\ &\quad - \frac{\varepsilon_3 p_3 g_4 x}{(1 + \alpha w)(g_4 + y)} - \frac{\varepsilon_4 \tau_c^2 p_4}{\tau_c^2 + y^2} - \frac{p_2 w}{g_3 + w} - r + \varepsilon_4 p_4, \end{aligned}$$

entonces se determinan las desigualdades que se muestran a continuación en los coeficientes de x y y

$$\begin{aligned} \left(\varepsilon_1 \mu_1 - \varepsilon_1 p_1 - \frac{a}{g_2 + y} - \frac{\varepsilon_3 p_3}{1 + \alpha w} \right) x &\geq \rho_1 x, \\ \left(\frac{\varepsilon_1 c}{1 + \gamma w} + \varepsilon_2 r + \frac{r}{b} + \varepsilon_2 p_2 \right) y &\leq \rho_2 y, \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} \rho_1 &:= \varepsilon_1 \mu_1 - \varepsilon_1 p_1 - \frac{a}{g_2} - \varepsilon_3 p_3, \\ \rho_2 &:= \varepsilon_1 c + \varepsilon_2 r + \frac{r}{b} + \varepsilon_2 p_2. \end{aligned}$$

Parte del desarrollo fundamental para determinar atractividad del dominio de localización (4.7) es definir las condiciones bajo las cuales $L_f h_7$ es negativa en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$, entonces, para que $\rho_1 > 0$ se propone la siguiente condición sobre los parámetros del sistema

$$\mu_1 > p_1,$$

y la siguiente condición sobre el coeficiente ε_1

$$\varepsilon_1 > \frac{\varepsilon_3 p_3}{\mu_1 - p_1} + \frac{a}{g_2 (\mu_1 - p_1)}, \quad (4.8)$$

por lo tanto, al asumir que existe un conjunto de soluciones $\varepsilon_i^* > 0, i = 1, 3$; que satisfacen (4.8), se tiene

$$\begin{aligned} L_f h_7 &< -\varepsilon_4 \mu_3 w - \rho_1 x - \rho_3 \left(y - \frac{\rho_2}{2\rho_3} \right)^2 - \varepsilon_3^* \mu_2 z - \frac{\varepsilon_1^* g_1 p_1 x}{g_1 + z} - \frac{\varepsilon_1^* q_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)} \\ &\quad - \frac{\varepsilon_2 a x y}{g_2 + y} - \frac{\varepsilon_2 p_2 g_3 y}{g_3 + w} - \frac{\varepsilon_3^* p_3 g_4 x}{(1 + \alpha w)(g_4 + y)} - \frac{\varepsilon_4 \tau_c^2 p_4}{\tau_c^2 + y^2} - \frac{p_2 w}{g_3 + w} + \rho_4, \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} \rho_3 &:= \frac{\varepsilon_2 r}{b}, \\ \rho_4 &:= -r + \varepsilon_4 p_4 + \frac{\rho_2^2}{4\rho_3}, \end{aligned}$$

Finalmente, si

$$\rho_4 > 0,$$

se define un dominio $U_1 = \{L_f h_7 < 0\}$ en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$, y por fórmula se tiene que en U_1 se satisface lo siguiente

$$\begin{aligned} \rho_4 &< \varepsilon_4 \mu_3 w + \rho_1 x + \rho_3 \left(y - \frac{\rho_2}{2\rho_3} \right)^2 + \varepsilon_3^* \mu_2 z + \frac{\varepsilon_1^* g_1 p_1 x}{g_1 + z} + \frac{\varepsilon_1^* q_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)} \\ &\quad + \frac{\varepsilon_2 a x y}{g_2 + y} + \frac{\varepsilon_2 p_2 g_3 y}{g_3 + w} + \frac{\varepsilon_3^* p_3 g_4 x}{(1 + \alpha w)(g_4 + y)} + \frac{\varepsilon_4 \tau_c^2 p_4}{\tau_c^2 + y^2} + \frac{p_2 w}{g_3 + w}, \end{aligned}$$

además se observa que su complemento $C\{U_1\}$ es un dominio acotado. Esto, de acuerdo con el Principio de Invariancia de LaSalle, significa que todas las trayectorias en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$ entran en el dominio compacto (4.7) y permanecen en este. Por lo tanto, para cada solución $(w, x, y, z)^T \in \mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$ su conjunto ω -límite $\omega\left((w, x, y, z)^T\right)$ es no vacío y es un conjunto compacto invariante, vea *Perko* [28] en §3.2 y *Khalil* [25] en §4.2. Entonces se tiene que

$$\omega\left((w, x, y, z)^T\right) \subset K_{BPID}.$$

□

4.5. Implicaciones biológicas

La existencia de los conjuntos $K(h_3)$, $K(h_4)$ y del Teorema 4.1 depende de la condición $\mu_1 > p_1$, esta implica que la tasa de mortalidad de las células efectoras es mayor a su tasa de proliferación. Aunque es una condición que conlleva un deterioro en la salud del paciente es importante analizarla. En la literatura se ha encontrado que esta condición puede presentarse debido a los siguientes dos escenarios:

1. Los mecanismos de defensa del tumor. Estos afectan el tiempo de vida de las células del sistema inmune y son generados por la inestabilidad genética de las células cancerosas [5]. Algunos tumores presentan niveles de antígenos demasiado bajos para ser detectados por el sistema inmune, lo cual puede inducir apoptosis en las células T debido a la falta de señales de peligro que alerten al sistema inmunológico, este fenómeno puede provocar una tolerancia inmunológica hacia las células cancerosas. Otros tumores producen sustancias inhibitoras del sistema inmunológico, como lo es la $TGF - \beta$ o inducen la proliferación de las células T supresoras.

2. Tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia. Estos juegan un papel importante en la deficiencia del sistema inmune del paciente dado que afectan la capacidad de proliferación de las células, lo cual disminuye el número de glóbulos blancos y debilita el sistema inmune, esto contribuye a que el paciente sea más susceptible a adquirir diversos tipos de infecciones [44; 45]. En [46] *Zitvogel et al.* realizan un análisis detallado sobre los efectos adversos que pueden tener en el sistema inmunológico el arsenal de componentes terapéuticos utilizados en la quimioterapia, así como la condición de linfopenia ocasionada por la radioterapia.

Por lo tanto, los resultados mostrados en este trabajo serían aplicables a la mayoría de los pacientes. Bajo esta premisa se realizaron simulaciones de las ecuaciones diferenciales del sistema de evasión-inmune para distintos valores del parámetro p_1 que cumplieran con la condición $\mu_1 > p_1$. De esta forma se decidió utilizar el valor $p_1 = 0.01$ y mantener el valor $\mu_1 = 0.03$ junto con los demás mostrados en la Tabla 4.1 para realizar las simulaciones.

En la Figura 4.1 se muestra una comparación de las series de tiempo de las células efectoras y las células cancerosas obtenidas con cada uno de los valores de p_1 .

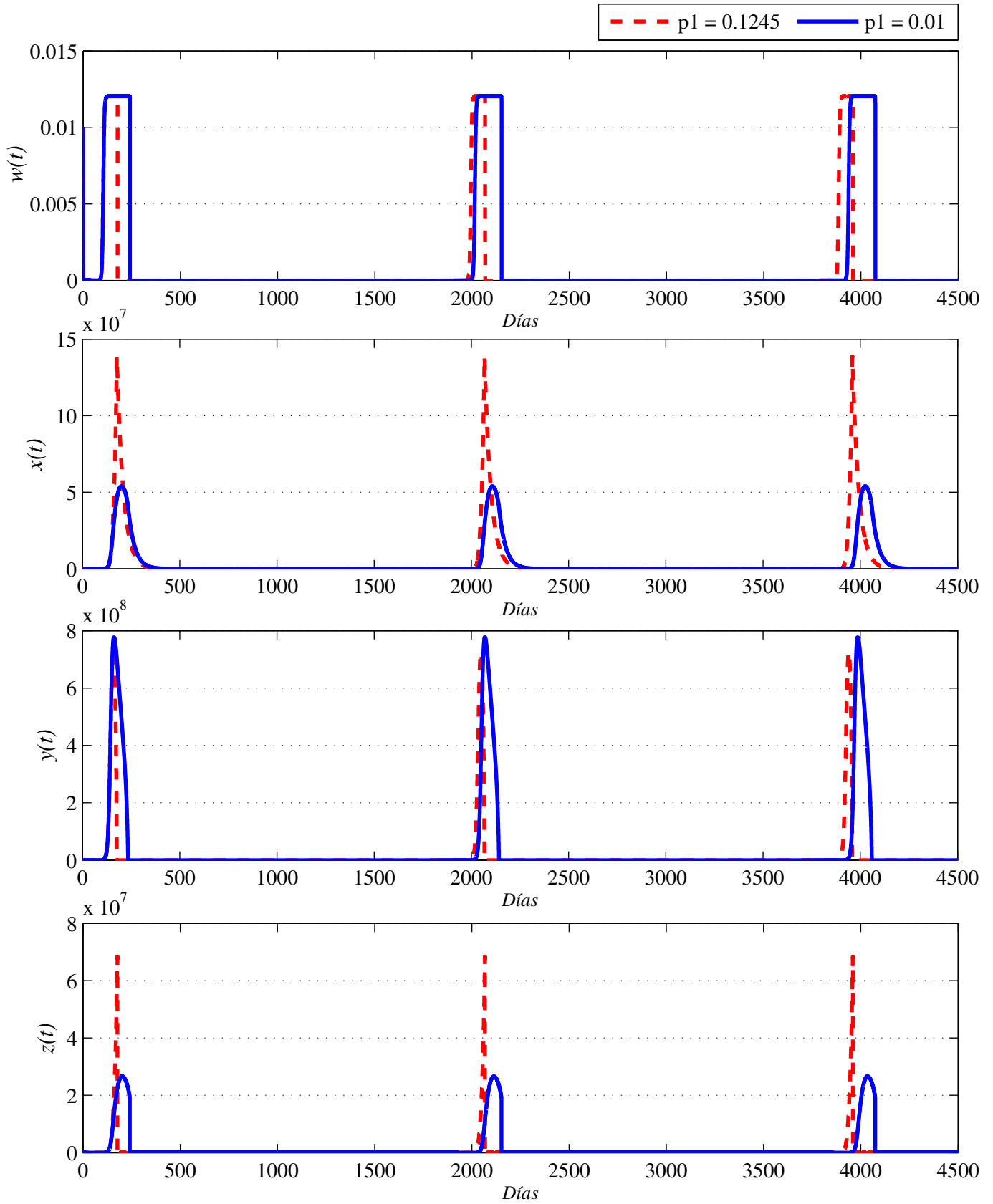


Figura 4.1: Comparación de las series de tiempo del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) con dos valores diferentes en el parámetro p_1 .

Se observa que al disminuir la tasa de proliferación p_1 la densidad de células efectoras se reduce de forma significativa lo cual disminuye a su vez la densidad de la citoquina $IL-2$; sin embargo, la densidad de células cancerosas sólo se incrementa ligeramente, por lo cual se intuye que el valor propuesto para el parámetro p_1 es aceptable debido a que no afecta de manera drástica la carga tumoral del individuo. A su vez, se observa que debido a la baja densidad de células efectoras, el tiempo que el tumor permanece activo es un poco mayor, no obstante, ambas densidades convergen hacia un valor con carga tumoral mínima. El valor máximo de la citoquina $TGF-\beta$ permaneció constante, esto debido a que depende de la relación p_4/μ_3 , aunque sí se visualiza un aumento en el período que esta citoquina permanece activa.

La órbita periódica de la Figura 4.1 es un fenómeno conocido como ‘tumor durmiente’ y es una etapa en el desarrollo de la enfermedad en la que las células cancerosas permanecen ocultas y asintomáticas por largos periodos de tiempo. Esta condición puede presentarse como resultado de un tratamiento ‘exitoso’ lo cual la convierte en punto crítico para la supervivencia a largo plazo del paciente [47].

Es importante mencionar que con el valor propuesto para el parámetro p_1 es posible obtener las dinámicas mostradas por *Arciero, Jackson y Kirschner* en [6], es decir, puntos de equilibrio, órbitas periódicas y ciclos límite estables.

4.6. Simulaciones numéricas

Con el propósito de ilustrar los resultados obtenidos se realizan simulaciones del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) utilizando los siguientes valores en los parámetros: $c = 0.0029$, $\mu_1 = 0.03$, $p_1 = 0.01$ y $p_4 = 0.1204$, los demás valores utilizados son los mostrados en la Tabla 4.1.

En la Figura 4.2 se ilustra que al tomar una condición inicial fuera del dominio de localización (4.7), las trayectorias de las variables del sistema $w(t)$, $x(t)$, $y(t)$ y $z(t)$ convergen hacia dicho dominio, a su vez se observa que el conjunto ω -límite $\omega\left((w, x, y, z)^T\right)$ se encuentra definido por una órbita periódica. Las condiciones iniciales utilizadas para realizar la simulación son las siguientes: $w(0) = 0.015$, $x(0) = 1.7 \times 10^8$, $y(0) = 1.1 \times 10^9$ y $z(0) = 9 \times 10^7$.

Para el conjunto de parámetros utilizados se cumple la desigualdad $z_{1\text{máx}} < z_{2\text{máx}}$, por lo tanto en la simulación numérica se utilizó el límite para la variable $z(t)$ definido en el conjunto $K(h_4)$. Ahora, dado que la órbita periódica mostrada en las Figura 4.2 es un conjunto compacto invariante, se asegura que la trayectoria no abandonará la región de localización cuando $t \rightarrow \infty$, lo que permite visualizar gráficamente el resultado del Teorema 4.2, es decir, el dominio (4.7) es acotado y positivamente invariante.

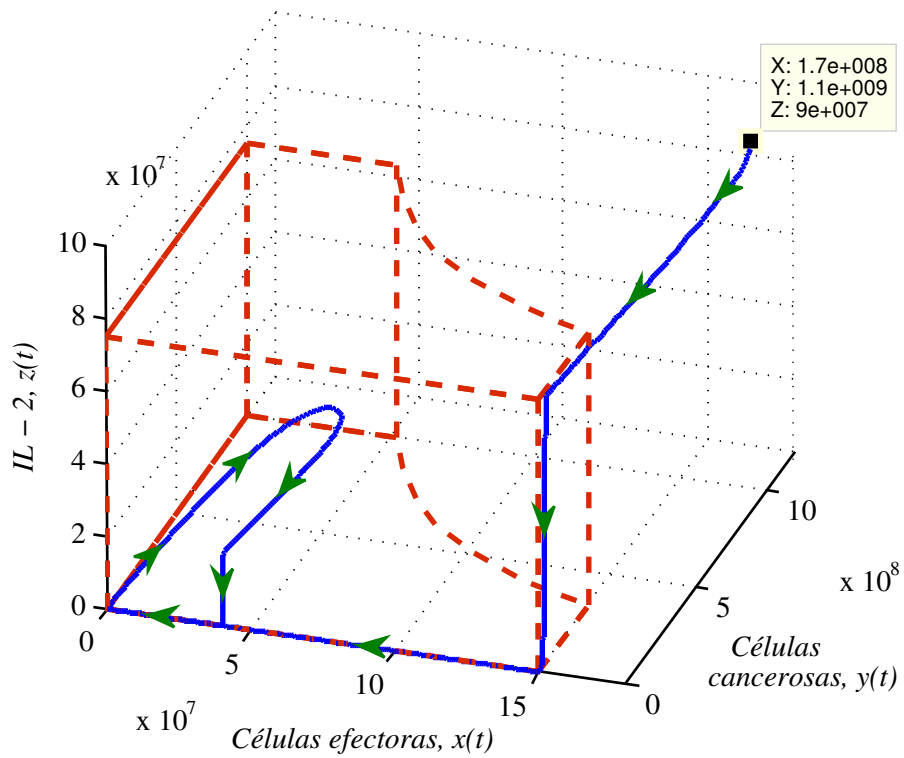
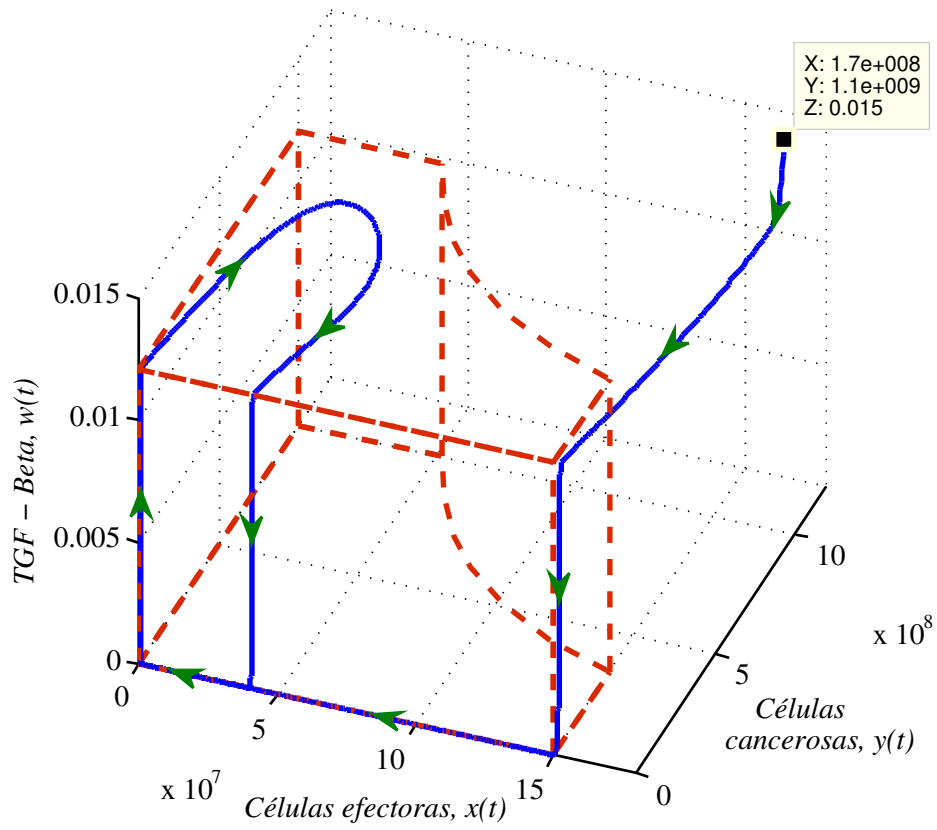


Figura 4.2: Dinámica que muestra la convergencia de las trayectorias del sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4) hacia una órbita periódica dentro del dominio de localización K_{BPID} . (a) Proyección del espacio de fase de las variables w, x, y . (b) Proyección del espacio de fase de las variables x, y, z .

4.7. Análisis de resultados

Mediante la aplicación del método de LCCI se logró definir el dominio (4.7), en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que presenta el sistema de evasión-inmune (4.1)-(4.4). Adicionalmente, el Método Directo de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle permiten determinar que dicho dominio es atractivo y positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$. Esto es importante debido a que el único punto de equilibrio libre de tumor del sistema es localmente inestable. Por lo tanto, con los resultados mostrados en los Teoremas 4.1 y 4.2 se establece que las densidades de las poblaciones de células y citoquinas no crecerán fuera de los límites del dominio compacto (4.7).

Del Teorema 4.1 se realizan las siguientes observaciones:

- La densidad máxima de la citoquina $TGF - \beta$ se muestra en el conjunto $K(h_1)$ y está dada por la relación entre su tasa de producción (p_4) y vida media (μ_3); esta relación p_4/μ_3 puede tomar un rango de valores de $0 - 3 \times 10^7$ debido a que la tasa de producción de la citoquina $TGF - \beta$ varía de acuerdo a la densidad de células cancerosas, un mayor volumen de células producirá una mayor concentración de citoquina.
- De acuerdo al resultado obtenido en el conjunto $K(h_2)$ se determina que con la presencia de la citoquina $TGF - \beta$ ($w_{\text{máx}}$) el tumor tiene la capacidad de exceder su carga máxima (b), tal como lo dicen *Arciero, Jackson y Kirschner* en [6]. Esta citoquina aumenta la producción de células cancerosas mediante la relación dada por la tasa de proliferación inducida (p_2) y su crecimiento intrínseco (r). Cabe destacar que el valor de $w_{\text{máx}}$ puede variar de acuerdo con el tipo de tumor y de la etapa de desarrollo en la que se encuentre, por lo tanto, un tumor con una tasa de producción muy alta de la citoquina $TGF - \beta$ (p_4) alcanzará un valor crítico en el cual ya no podrá ser contenido en su ambiente inicial y comenzará a estimular el proceso de angiogénesis con el propósito de obtener los nutrientes y oxígeno necesarios para su sustento, esto implica que comenzará el proceso de metástasis.
- Con el objetivo de determinar el límite para la densidad máxima de las células efectoras mostrado en el conjunto $K(h_3)$ fue necesario imponer la condición $\mu_1 > p_1$, con esta se obtiene que su densidad máxima es una relación entre la proporción dada por la antigenicidad (c) de las células cancerosas ($y_{\text{máx}}$) y las tasas de muerte (μ_1) y proliferación (p_1) de las propias células efectoras. Este límite varía según el parámetro c el cual tiene un rango de $0 - 0.035$, en [6] se muestra un análisis para diferentes valores y los tipos de dinámicas que se pueden obtener, un valor alto implica que las células cancerosas pueden ser detectadas con mayor facilidad por el sistema inmunológico, mientras que con un valor bajo el sistema inmunológico pierde el control sobre el tumor y este puede alcanzar su carga máxima (b).
- Mediante la aplicación del Teorema Iterativo fue posible determinar dos límites superiores para la citoquina $IL - 2$ dados por $z_{1\text{máx}}$ y $z_{2\text{máx}}$, estos están definidos en los conjuntos $K(h_4)$ y $K(h_5)$

respectivamente. Sin embargo, la existencia del límite $z_{1\text{máx}}$ depende de la condición $\mu_1 > p_1$, mientras que el límite $z_{2\text{máx}}$ no presenta restricciones en los parámetros del sistema. El límite $z_{1\text{máx}}$ describe la densidad máxima de la citoquina como una proporción de la densidad máxima de las células efectoras ($x_{\text{máx}}$), dicha proporción está dada por la relación entre la tasa de producción (p_3) y la vida media (μ_2) de la citoquina $IL-2$. En el límite $z_{2\text{máx}}$ la densidad máxima depende principalmente de la relación entre la carga tumoral máxima (b) y el crecimiento intrínseco del tumor (r). Para determinar qué conjunto forma parte del dominio (4.7) se elige el mín $\{z_{1\text{máx}}, z_{2\text{máx}}\}$, el cual, de acuerdo a los parámetros utilizados en la simulación numérica es el valor $z_{1\text{máx}}$.

- El parámetro a representa la fuerza inmunológica contra el cáncer y su influencia se observa en el conjunto $K(h_6)$, con este se logra disminuir el dominio donde se localiza la dinámica de las células efectoras y las células cancerosas.
- Cabe destacar que los parámetros de saturación g_1 , g_4 y τ_c^2 no afectan los dominios de localización. El parámetro g_1 se descarta en el término racional $-g_1(g_1 + z)^{-1}$ para obtener el conjunto $K(h_3)$. Los parámetros g_4 y τ_c^2 pierden su influencia en los dominios de localización ya que $y_{\text{máx}} \gg g_4, \tau_c^2$ y por lo tanto el valor de los términos:

$$\frac{y_{\text{máx}}}{g_4 + y_{\text{máx}}}, \frac{y_{\text{máx}}^2}{\tau_c^2 + y_{\text{máx}}^2} \approx 1.$$

- Los parámetros de inhibición γ y α son eliminados al tomar las desigualdades:

$$\begin{aligned} \frac{cy}{1 + \gamma w} &\leq cy; \\ \frac{p_3xy}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} &\leq \frac{p_3xy}{g_4 + y}; \end{aligned}$$

esto con el propósito de obtener los conjuntos $K(h_3)$ y $K(h_4)$ respectivamente.

Se espera que el análisis realizado en este documento ayude a comprender con mayor claridad a los médicos especialistas la dinámica en el corto y largo plazo de la enfermedad, esto debido a que los límites del dominio (4.7) pueden ser manipulados dado que se encuentran definidos mediante desigualdades en función de los parámetros del sistema. Dicha manipulación podría lograrse mediante la aplicación de tratamientos o bioterapias que ayuden a potenciar el sistema inmune o regular los mecanismos de defensa del tumor maligno. A su vez, con base a los resultados obtenidos, los médicos podrían planear mejor las dosis de las terapias.

Capítulo 5

Sistema de cáncer de próstata

En este capítulo se presenta el estudio de la dinámica global para un sistema biológico que modeliza la respuesta inmune hacia el cáncer de próstata en pacientes que reciben una terapia de vacunación celular. El modelo matemático fue propuesto por *Kronika et al.* en el 2010 y puede ser individualizado mediante valores específicos en los parámetros del sistema para cada individuo. Una de las características principales del sistema es que describe el crecimiento del tumor de forma exponencial lo cual impide encontrar condiciones de estabilidad asintótica global y de eliminación del tumor. Sin embargo, se calculan los puntos de equilibrio del sistema y se establecen condiciones para la estabilidad local del punto de equilibrio libre de tumor al linealizar el sistema, además se determina estabilidad en el sentido de Levinson y estabilidad asintótica global en el sentido de Lyapunov para las variables del modelo que describen la estimulación del sistema inmunológico por parte de la vacuna celular. Adicionalmente, mediante el método de LCCI se define un dominio acotado en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del modelo. Finalmente, se realizan simulaciones numéricas para ilustrar los resultados obtenidos.

5.1. Descripción del modelo matemático

El modelo matemático de cáncer de próstata fue desarrollado y validado con estudios clínicos en al menos 15 pacientes por *Kronika et al.* en [12], este proporciona una descripción general de la dinámica de la enfermedad, la estimulación inmune por una vacuna celular y la supresión inmune por parte del tumor mediante las siguientes siete ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\dot{V} = -k_i n_v V, \quad (5.1)$$

$$\dot{D}_m = k_i (V + V_p) - k_m D_m, \quad (5.2)$$

$$\dot{D}_C = \alpha_l k_m D_m - k_{CR} D_C, \quad (5.3)$$

$$\dot{D}_R = k_{CR} D_C - \mu_D D_R, \quad (5.4)$$

$$\dot{R} = a_R D_R - \mu_R R, \quad (5.5)$$

$$\dot{C} = a_C D_C - \mu_C C - k_R C R, \quad (5.6)$$

$$\dot{P} = rP - a_P C P \frac{h_P}{h_P + P}. \quad (5.7)$$

La descripción del modelo es la siguiente: La vacuna celular (V) es inyectada en la dermis en donde estimula la maduración de células dendríticas (DCs, por su siglas en inglés) inactivas a DCs maduras presentadoras de antígeno (D_m), las cuales migran de la piel hacia los ganglios linfáticos con el propósito de unirse al grupo funcional de DCs presentadoras de antígeno (D_C). Estas reclutan y activan células T citotóxicas (C) (CTLs, por sus siglas en inglés) específicas de tumor, las cuales son las encargadas de eliminar a las células cancerosas. Después de la interacción con las CTLs las DCs presentadoras de antígeno se extenuan y generan una población de DCs reguladoras (D_R), estas se encargan de regular y suprimir la activación de las CTLs mediante la producción de señales que habilitan la expansión y diferenciación de células T reguladoras (R), cuya función específica es inactivar a las CTLs. Se asume que la población de las células del cáncer de próstata (P) crece de forma exponencial y que su tasa de eliminación es proporcional a la cantidad de CTLs, sin embargo, la efectividad de las CTLs disminuye cuando la carga tumoral aumenta.

Las definiciones, valores y unidades de los parámetros se muestran en la Tabla 5.1.

Parámetro	Descripción	Valores y unidades
k_i	Tasa de maduración de las DCs provocada por la vacuna celular	$0.06 h^{-1}$
n_v	Células requeridas para inducir la maduración de una DC	1
V_p	Flujo natural de las DCs maduras	$E_{paciente}$ (células)
k_m	Tasa de migración de las DCs maduras de la piel al ganglio linfático	$0.027 h^{-1}$
α_l	Fracción de DCs maduras que entran al ganglio linfático	0.03
k_{CR}	Tasa de extenuación de las DCs presentadoras de antígeno	$0.027 h^{-1}$
μ_D	Tasa de muerte de las DCs reguladoras	$0.014 h^{-1}$
a_R	Tasa de reclutamiento de células T reguladoras por las DCs reguladoras	$3 \times 10^{-3} h^{-1}$
μ_R	Tasa de muerte de las células T reguladoras	$0.03 h^{-1}$
a_C	Tasa de reclutamiento de CTLs por las DCs presentadoras de antígeno	$0.38 h^{-1}$
μ_C	Tasa de muerte de las CTLs	$0.007 h^{-1}$
k_R	Tasa de inhibición de las CTLs por las células T reguladoras	$6 \times 10^{-7} (\text{células} \times h)^{-1}$
r	Tasa de crecimiento del tumor	$E_{paciente} (h^{-1})$
a_P	Eficacia máxima de eliminación de las células tumorales por las CTLs	$E_{paciente} (\text{células} \times h)^{-1}$
h_P	Coefficiente de amortiguamiento de la eficacia de las CTLs	10^8 células

Tabla 5.1: Descripción, valores y unidades de los parámetros del sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7).

La término ' $E_{paciente}$ ' implica que es un valor específico por paciente. Adicionalmente, se supone que todos los valores de los parámetros del sistema son positivos y que $V_P \geq 0$. Adicionalmente, la dinámica del sistema se localiza en el ortante no negativo:

$$\mathbf{R}_{+,0}^7 := \{V \geq 0, D_m \geq 0, D_C \geq 0, D_R \geq 0, C \geq 0, R \geq 0, P \geq 0\}.$$

Para mayor información vea el material complementario proporcionado por *Kronika et al.* en [12].

5.2. Puntos de equilibrio

En esta sección se realizan los cálculos necesarios para obtener los dos puntos de equilibrio del sistema de cáncer de próstata. Primero, se igualan a cero cada una de las ecuaciones diferenciales del modelo matemático (5.1)-(5.7) y al realizar los cálculos correspondientes se obtienen los siguientes dos puntos de equilibrio:

$$(V^*, D_m^*, D_C^*, D_R^*, R^*, C^*, P_1^*), \quad (5.8)$$

$$(V^*, D_m^*, D_C^*, D_R^*, R^*, C^*, P_2^*), \quad (5.9)$$

donde

$$\begin{aligned} V^* &= 0, \\ D_m^* &= \frac{k_i V_p}{k_m}, \\ D_C^* &= \frac{\alpha_l k_i V_p}{k_{CR}}, \\ D_R^* &= \frac{\alpha_l k_i V_p}{\mu_D}, \\ R^* &= \frac{\alpha_l a_R k_i V_p}{\mu_D \mu_R}, \\ C^* &= \frac{\mu_D \mu_R \alpha_l a_C a_P k_i V_p}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_l a_R k_i k_R V_p)}, \\ P_1^* &= 0, \\ P_2^* &= h_P \left(\frac{\mu_D \mu_R \alpha_l a_C a_P k_i V_p}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_l a_R k_i k_R V_p)} - 1 \right). \end{aligned}$$

y se tiene que (5.8) representa el punto de equilibrio libre de tumor y (5.9) el punto de equilibrio con carga tumoral. Para que el valor P_2^* sea biológicamente factible y no negativo, es decir diferente de P_1^* , se impone la siguiente condición

$$\frac{\mu_D \mu_R \alpha_l a_C a_P k_i V_p}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_l a_R k_i k_R V_p)} - 1 > 0,$$

la cual se reescribe en función del parámetro V_p como se muestra a continuación

$$V_p > V_p^* := \frac{\mu_C \mu_D \mu_R k_{CR}}{\alpha_l k_i (\mu_D \mu_R a_C a_P - a_R k_R k_{CR})}. \quad (5.10)$$

La condición anterior es necesaria para que el sistema de cáncer de próstata presente un punto de equilibrio con carga tumoral, sin embargo el valor del parámetro V_p depende de la salud de cada individuo debido a que representa el flujo natural de las DCs maduras. Por lo tanto si (5.10) no se cumple entonces el valor de P_2^* no es biológicamente factible y esto implica que el sistema (5.1)-(5.7) tiene un único punto de equilibrio dado por (5.8) el cual es libre de tumor.

5.3. Estabilidad local de los puntos de equilibrio

En esta sección se determinan las condiciones para la estabilidad local de los puntos de equilibrio (5.8) y (5.9). Para esto, se calcula la matriz Jacobiana del sistema (5.1)-(5.7) y se obtiene lo que se muestra a continuación

$$J_{CaP} = \begin{bmatrix} -k_i n_v & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_i & -k_m & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_l k_m & -k_{CR} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{CR} & -\mu_D & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_R & -\mu_R & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_C & 0 & -k_R C & -\mu_C - k_R R & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a_P h_P P}{h_P + P} & 0 & r - \frac{a_P h_P^2 C}{(h_P + P)^2} \end{bmatrix}. \quad (5.11)$$

Con la matriz Jacobiana (5.11) se define la mejor aproximación lineal del sistema (5.1)-(5.7) alrededor de los puntos (5.8) y (5.9). Al calcular los valores propios de la matriz (5.11) evaluada en los puntos de equilibrio se determina si el sistema es estable o inestable alrededor de estos.

Con el propósito de determinar la estabilidad local del punto de equilibrio libre de tumor se evalúa la matriz Jacobiana (5.11) en (5.8). Al realizar las operaciones correspondientes se obtiene lo siguiente

$$J_{CaP}|_{(V^*, D_m^*, D_C^*, D_R^*, R^*, C^*, P_1^*)} = \begin{bmatrix} -\sigma_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_i & -\sigma_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_l k_m & -\sigma_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{CR} & -\sigma_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_R & -\sigma_5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_C & 0 & -\sigma_8 & -\sigma_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\sigma_7 \end{bmatrix}, \quad (5.12)$$

donde

$$\sigma_1 = k_i n_v,$$

$$\sigma_2 = k_m,$$

$$\sigma_3 = k_{CR},$$

$$\sigma_4 = \mu_D,$$

$$\sigma_5 = \mu_R,$$

$$\sigma_6 = \frac{\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_l a_R k_i k_R V_p}{\mu_D \mu_R},$$

$$\sigma_7 = \frac{\mu_D \mu_R \alpha_I a_C a_P k_i V_p - \alpha_I a_R k_i k_R k_{CR} r V_p - \mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} r}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_I a_R k_i k_R V_p)},$$

$$\sigma_8 = \frac{\mu_D \mu_R a_C \alpha_I k_i k_R V_p}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_I a_R k_i k_R V_p)}.$$

Por lo tanto, debido a la estructura de la matriz (5.12) los valores $-\sigma_i$, $i = 1, \dots, 7$, representan las raíces del Jacobiano. Por lo tanto, a partir de la raíz $-\sigma_7$ se determina que el punto de equilibrio libre de tumor (5.8) es local asintóticamente estable si

$$V_p > V_p^*,$$

e inestable si

$$V_p < V_p^*.$$

Ahora, se evalúa la matriz Jacobiana (5.11) en (5.9) para determinar la estabilidad local del punto de equilibrio con carga tumoral. Al realizar las operaciones correspondientes se obtiene lo siguiente

$$J_{CaP}|_{(V^*, D_m^*, D_C^*, D_R^*, R^*, C^*, P_2^*)} = \begin{bmatrix} -\delta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_i & -\delta_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_I k_m & -\delta_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{CR} & -\delta_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_R & -\delta_5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_C & 0 & -\delta_8 & -\delta_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\delta_9 & 0 & -\delta_7 \end{bmatrix}, \quad (5.13)$$

donde

$$\begin{aligned} \delta_1 &= k_i n_v, \\ \delta_2 &= k_m, \\ \delta_3 &= k_{CR}, \\ \delta_4 &= \mu_D, \\ \delta_5 &= \mu_R, \\ \delta_6 &= \frac{\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_I a_R k_i k_R V_p}{\mu_D \mu_R}, \\ \delta_7 &= \frac{r (\alpha_I a_R k_i k_R k_{CR} r V_p - \mu_D \mu_R \alpha_I a_C a_P k_i V_p + \mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} r)}{\alpha_I \mu_D \mu_R a_C a_P k_i V_p}, \\ \delta_8 &= \frac{\mu_D \mu_R a_C \alpha_I k_i k_R V_p}{k_{CR} (\mu_C \mu_D \mu_R + \alpha_I a_R k_i k_R V_p)}, \\ \delta_9 &= \frac{\alpha_I \mu_D \mu_R a_C a_P h_P k_i V_p - \alpha_I a_R h_P k_i k_R k_{CR} r V_p - \mu_C \mu_D \mu_R h_P k_{CR} r}{\alpha_I \mu_D \mu_R a_C k_i V_p}. \end{aligned}$$

Por consecuencia, debido a la estructura de la matriz (5.13) los valores $-\delta_i$, $i = 1 \dots 7$, representan las raíces del Jacobiano. Por lo tanto, a partir de la raíz $-\delta_7$ se determina que el punto de equilibrio con carga tumoral

(5.13) es local asintóticamente estable si

$$V_p < V_p^*,$$

sin embargo, esta desigualdad contradice la condición (5.10) la cual establece la existencia del punto de equilibrio (5.9) por lo tanto se descarta del análisis. El punto (5.9) es inestable si

$$V_p > V_p^*.$$

De acuerdo a los resultados mostrados en esta sección se establece lo siguiente

Teorema 5.1. *Si (5.10) se cumple, es decir $V_p > V_p^*$, entonces el punto de equilibrio libre de tumor (5.8) es local asintóticamente estable y el punto de equilibrio con carga tumoral (5.9) existe y es inestable. Adicionalmente, si $V_p < V_p^*$ entonces (5.8) es inestable y (5.9) no existe.*

5.4. Localización de conjuntos compactos invariantes

En esta sección se muestran los resultados correspondientes a los límites inferiores y superiores de las variables de estado del sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7). Los límites se determinan mediante seis funciones localizadoras e integración por separación de variables, se presentan mediante desigualdades en función de los parámetros del sistema y proporcionan información acerca de las densidades de las células y la vacuna celular en el largo plazo. La intersección de los límites permite definir un dominio compacto en $\mathbf{R}_{+,0}^7$ en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (5.1)-(5.7).

Los límites de la vacuna celular se obtienen al integrar la ecuación diferencial (5.1) con la condición inicial

$$V(0) = V_0, V_0 > 0, \tag{5.14}$$

este valor representa la dosis de la vacuna celular administrada al paciente en $t = 0$. Al realizar las operaciones correspondientes se obtiene la siguiente función

$$V(t) = V_0 e^{-k_i n_v t},$$

de la anterior se determina que la concentración de la vacuna celular tiene los siguientes límites cuando $t \geq 0$

$$V^* \leq V(t) \leq V_0,$$

es evidente que el punto de equilibrio V^* es global asintóticamente y por lo tanto el único conjunto compacto invariante de (5.1). Ahora, la función $V(t)$ se sustituye en las ecuaciones (5.2)-(5.7) y se estudia su dinámica en el dominio

$$K_V := \mathbf{R}_{+,0}^6 \times (0, V_0],$$

el análisis se realiza mediante seis funciones localizadoras $h_i(x)$, $i = 1, \dots, 6$, las cuales están definidas en el espacio $\mathbf{R}_{+,0}^6 \times \mathbf{R} = \{(V, t)\}$. Adicionalmente, por simplicidad en las notaciones se considera también lo siguiente: $S(h) := S(h) \cap K_V$ y $K(h) := K(h) \cap K_V$.

Para definir los límites de las densidades de las DCs maduras presentadoras de antígeno se propone la función localizadora $h_1 = D_m$, y al calcular su derivada de Lie se obtiene

$$L_f h_1 = k_i(V + V_p) - k_m D_m,$$

y de la cual se escribe el siguiente conjunto

$$S(h_1) = \left\{ D_m = \frac{k_i}{k_m}(V + V_p) \right\},$$

entonces, se determina la fórmula

$$h_1|_{S(h_1)} = \frac{k_i}{k_m}(V + V_p),$$

ahora, se utiliza el Teorema Iterativo al sustituir los valores $V^* = 0$ y V_0 para obtener los límites inferior y superior respectivamente, con lo cual se determina que las densidades mínima y máxima de las DCs maduras presentadoras de antígeno están dadas por el conjunto:

$$K(h_1) = \left\{ D_{m \text{ mín}} := \frac{k_i}{k_m} V_p \leq D_m \leq D_{m \text{ máx}} := \frac{k_i}{k_m} (V_0 + V_p) \right\}.$$

Las densidades de las DCs presentadoras de antígeno se determinan mediante la función localizadora $h_2 = D_C$, de la cual al calcular su derivada de Lie se obtiene

$$L_f h_2 = \alpha_l k_m D_m - k_{CR} D_C,$$

entonces se define el conjunto

$$S(h_2) = \left\{ D_C = \frac{\alpha_l k_m}{k_{CR}} D_m \right\},$$

y se llega a la siguiente fórmula

$$h_2|_{S(h_2)} = \frac{\alpha_l k_m}{k_{CR}} D_m,$$

de la cual al aplicar el Teorema Iterativo con los valores $D_{m \text{ mín}}$ y $D_{m \text{ máx}}$ del conjunto $K(h_1)$ se obtienen los valores de los límites inferior y superior respectivamente, al realizar las sustituciones correspondientes se establece que las densidades mínima y máxima de las DCs presentadoras de antígeno están dadas por el conjunto:

$$K(h_2) = \left\{ D_{C \text{ mín}} := \frac{\alpha_l k_i}{k_{CR}} V_p \leq D_C \leq D_{C \text{ máx}} := \frac{\alpha_l k_i}{k_{CR}} (V_0 + V_p) \right\}.$$

Ahora, se propone la función localizadora $h_3 = D_R$ con el fin de determinar las densidades de las DCs reguladoras, al calcular su derivada de Lie se obtiene el siguiente resultado

$$L_f h_3 = k_{CR} D_C - \mu_D D_R,$$

con el cual se obtiene el conjunto

$$S(h_3) = \left\{ D_R = \frac{k_{CR}}{\mu_D} D_C \right\},$$

y se llega a la siguiente fórmula

$$h_3|_{S(h_3)} = \frac{k_{CR}}{\mu_D} D_C,$$

entonces, al aplicar el Teorema Iterativo con los valores $D_{C\text{mín}}$ y $D_{C\text{máx}}$ del conjunto $K(h_2)$ se obtienen los valores de los límites inferior y superior respectivamente, al realizar las sustituciones correspondientes se define que las densidades mínima y máxima de las DCs reguladoras están dadas por el conjunto:

$$K(h_3) = \left\{ D_{R\text{mín}} := \frac{\alpha_l k_i}{\mu_D} V_p \leq D_R \leq D_{R\text{máx}} := \frac{\alpha_l k_i}{\mu_D} (V_0 + V_p) \right\}.$$

Al aplicar la función localizadora $h_4 = R$ se determinan las densidades de las células T reguladoras, primero se calcula su derivada de Lie como se indica a continuación

$$L_f h_4 = a_R D_R - \mu_R R,$$

y de la cual se obtiene lo siguiente

$$S(h_4) = \left\{ R = \frac{a_R}{\mu_R} D_R \right\},$$

entonces se formula lo que sigue

$$h_4|_{S(h_4)} = \frac{a_R}{\mu_R} D_R,$$

y al hacer uso del Teorema Iterativo con los valores $D_{R\text{mín}}$ y $D_{R\text{máx}}$ del conjunto $K(h_3)$ se obtienen los valores de los límites inferior y superior respectivamente, al realizar las sustituciones correspondientes se define que las densidades mínima y máxima de las células T reguladoras están dadas por el conjunto:

$$K(h_4) = \left\{ R_{\text{mín}} := \frac{\alpha_l a_R k_i}{\mu_D \mu_R} V_p \leq R \leq R_{\text{máx}} := \frac{\alpha_l a_R k_i}{\mu_D \mu_R} (V_0 + V_p) \right\}.$$

Las densidades de las CTLs se establecen mediante la función localizadora $h_5 = C$. Al calcular la derivada de Lie de la función se obtiene lo siguiente

$$L_f h_5 = a_C D_C - \mu_C C - k_R C R,$$

y de la anterior se define el conjunto

$$S(h_5) = \left\{ C = \frac{a_C D_C}{\mu_C + k_R R} \right\},$$

con el cual se determina la siguiente fórmula

$$h_5|_{S(h_5)} = \frac{a_C D_C}{\mu_C + k_R R},$$

entonces, al utilizar el Teorema Iterativo con los conjuntos $K(h_2)$ y $K(h_4)$ se obtienen los valores de los límites inferior y superior. Primero se aplica este teorema utilizando los valores $D_{C\text{mín}}$ y $R_{\text{máx}}$ como se muestra a continuación

$$h_5|_{S(h_5) \cap K(h_2) \cap K(h_4)} \geq \frac{a_C D_{C\text{mín}}}{\mu_C + k_R R_{\text{máx}}},$$

ahora se aplica de nuevo el Teorema Iterativo utilizando los valores $D_{C\text{máx}}$ y $R_{\text{mín}}$ de la siguiente manera

$$h_5|_{S(h_5) \cap K(h_2) \cap K(h_4)} \leq \frac{a_C D_{C\text{máx}}}{\mu_C + k_R R_{\text{mín}}},$$

al realizar las sustituciones correspondientes se define que las densidades mínima y máxima de las células T citotóxicas están dadas por el conjunto:

$$K(h_5) = \left\{ C_{\text{mín}} := \frac{\alpha_l \mu_D \mu_R a_C k_i V_p}{\mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} + \alpha_l a_R k_i k_R k_{CR} (V_0 + V_p)} \leq C \leq C_{\text{máx}} := \frac{\alpha_l \mu_D \mu_R a_C k_i (V_0 + V_p)}{\mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} + \alpha_l a_R k_i k_R k_{CR} V_p} \right\}.$$

La densidad máxima de las células de cáncer de próstata se establece mediante la función localizadora $h_6 = P$, con $P > 0$, la densidad mínima de las células es cero debido a la estructura de la ecuación (5.7). Al calcular la derivada de Lie de la función h_6 se obtiene lo que se muestra a continuación

$$L_f h_6 = rP - a_P C P \frac{h_P}{h_P + P},$$

a partir de la función anterior se determina el conjunto

$$S(h_6) = \left\{ [r(h_P + P) - a_P h_P C] \frac{P}{h_P + P} = 0 \right\},$$

el cual se reescribe como se muestra a continuación

$$S(h_6) = \left\{ P = \frac{a_P h_P C - h_P r}{r} \right\},$$

y entonces se formula lo siguiente

$$h_6|_{s(h_6)} = \frac{a_P h_P}{r} C - h_P,$$

ahora, al aplicar del Teorema Iterativo con el valor $C_{\text{máx}}$ del conjunto $K(h_5)$ se obtiene

$$h_6|_{s(h_6) \cap K(h_5)} \leq \frac{a_P h_P}{r} C_{\text{máx}} - h_P,$$

y si la siguiente condición se cumple

$$\frac{a_P}{r} C_{\text{máx}} - 1 > 0,$$

la cual se puede escribir en función del parámetro V_p como se muestra a continuación

$$V_p > \frac{\mu_D \mu_R (\mu_C k_{CR} r - \alpha_l a_C a_P k_i V_0)}{\alpha_l k_i (\mu_D \mu_R a_C a_P h_P - a_R k_R k_{CR} r)}, \quad (5.15)$$

entonces las densidades mínima y máxima de las células del cáncer de próstata están dadas por el conjunto:

$$K(h_6) = \left\{ 0 \leq P \leq P_{\text{máx}} := \frac{\alpha_l \mu_D \mu_R a_C a_P h_P k_i (V_0 + V_p)}{\mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} r + \alpha_l a_R k_i k_R k_{CR} r} - h_P \right\}.$$

De acuerdo con los resultados mostrados en esta sección se establece lo siguiente

Teorema 5.2. *Si la condiciones (5.14)-(5.15) se cumplen, todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7) se localizan dentro del dominio compacto:*

$$K_{BD} := K_V \cap_{i=1}^6 K(h_i), \quad (5.16)$$

donde

$$\begin{aligned} V_0 &= V(0), \\ K(h_1) &= \left\{ \frac{k_i}{k_m} V_p \leq D_m \leq \frac{k_i}{k_m} (V_0 + V_p) \right\}, \\ K(h_2) &= \left\{ \frac{\alpha_l k_i}{k_{CR}} V_p \leq D_C \leq \frac{\alpha_l k_i}{k_{CR}} (V_0 + V_p) \right\}, \\ K(h_3) &= \left\{ \frac{\alpha_l k_i}{\mu_D} V_p \leq D_R \leq \frac{\alpha_l k_i}{\mu_D} (V_0 + V_p) \right\}, \\ K(h_4) &= \left\{ \frac{\alpha_l a_R k_i}{\mu_D \mu_R} V_p \leq R \leq \frac{\alpha_l a_R k_i}{\mu_D \mu_R} (V_0 + V_p) \right\}, \\ K(h_5) &= \left\{ \frac{\alpha_l \mu_D \mu_R a_C k_i V_p}{\mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} + \alpha_l a_R k_i k_R k_{CR} (V_0 + V_p)} \leq C \leq \frac{\alpha_l \mu_R \mu_D a_C k_i (V_0 + V_p)}{\mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} + \alpha_l a_R k_i k_R k_{CR} V_p} \right\}, \\ K(h_6) &= \left\{ 0 \leq P \leq h_P \left(\frac{\alpha_l \mu_D \mu_R a_C a_P k_i (V_0 + V_p)}{\mu_C \mu_D \mu_R k_{CR} r + \alpha_l a_R k_i k_R k_{CR} r V_p} - 1 \right) \right\}. \end{aligned}$$

5.5. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^6$

En esta sección se presentan condiciones suficientes mediante las cuales el subsistema (5.1)-(5.6), el cual describe la estimulación del sistema inmunológico por parte de la vacuna celular, es estable en el ortante no negativo $\mathbf{R}_{+,0}^6$, la ecuación (5.7) se descarta del análisis debido a que esta modeliza el crecimiento del tumor de manera exponencial. Entonces, se toma la siguiente función candidata de Lyapunov

$$h_7 = \varepsilon_1 V + D_m + \varepsilon_2 D_C + D_R + \varepsilon_3 R + C, \quad \varepsilon_i > 0, i = 1, \dots, 3,$$

cuya derivada de Lie se muestra a continuación

$$\begin{aligned} L_f h_7 &= -(\varepsilon_1 n_v - 1) k_i V - (1 - \alpha_l \varepsilon_2) k_m D_m - (\varepsilon_2 k_{CR} - k_{CR} - a_C) D_C \\ &\quad - (\mu_D - \varepsilon_3 a_R) D_R - \varepsilon_3 \mu_R R - \mu_C C - k_R C R + k_i V_p, \end{aligned}$$

y de la cual se imponen las siguientes condiciones en los coeficientes $\varepsilon_i > 0, i = 1, \dots, 3$;

$$\varepsilon_1 > \frac{1}{n_v}, \quad (5.17)$$

$$\varepsilon_2 > \frac{k_{CR} + a_C}{k_{CR}}, \quad (5.18)$$

$$\varepsilon_2 < \frac{1}{\alpha_l}, \quad (5.19)$$

$$\varepsilon_3 < \frac{\mu_D}{a_R}, \quad (5.20)$$

ahora, al asumir que existe un conjunto de soluciones $\varepsilon_i^* > 0, i = 1, \dots, 3$; que satisface las desigualdades (5.17)-(5.20) se define el dominio $U_1 = \{L_f h_7 \geq 0\}$ en $\mathbf{R}_{+,0}^6$ y por fórmula se tiene que en su complemento $C \{U_1\}$ se cumple lo siguiente

$$\begin{aligned} k_i V_p < & (\varepsilon_1^* n_v - 1) k_i V + (1 - \alpha_l \varepsilon_2^*) k_m D_m + (\varepsilon_2^* k_{CR} - k_{CR} - a_C) D_C \\ & + (\mu_D - \varepsilon_3^* a_R) D_R + \varepsilon_3^* \mu_R R + \mu_C C + k_R C R, \end{aligned}$$

y se observa que U_1 es un dominio acotado. Por lo tanto, para un valor suficientemente grande de R , el dominio $B_R = \{h_7 < R\}$ contiene el dominio U_1 y se tiene que en la frontera $\{h_7 = R\}$ de B_R se cumple la desigualdad $L_f h_7 < 0$. Esto significa que B_R es un dominio acotado y absorbente, por lo tanto, para cada solución $(V, D_m, D_C, D_R, R, C)^T \in \mathbf{R}_{+,0}^6$ su conjunto ω -límite $\omega \left((V, D_m, D_C, D_R, R, C)^T \right)$ es no vacío, compacto e invariante, vea *Perko* [28] en §3.2 y *Khalil* [25] en §4.2. Entonces,

$$\omega \left((V, D_m, D_C, D_R, R, C)^T \right) \subset K_{BPID},$$

donde

$$K_{BPID} := K_V \cap_{i=1}^5 K(h_i), \quad (5.21)$$

entonces, de acuerdo a los resultados mostrados en esta sección se establece lo siguiente

Teorema 5.3. *Si las condiciones (5.17)-(5.20) se cumplen, el sistema (5.1)-(5.6) tiene un atractor global en $\mathbf{R}_{+,0}^6$, es decir, todas las trayectorias fuera del conjunto (5.21), se dirigirán eventualmente hacia este dominio acotado positivamente invariante y permanecerán dentro del mismo.*

5.6. Disipatividad en el sentido de Levinson

En esta sección se presentan los resultados correspondientes a la disipatividad en el sentido de Levinson para el subsistema (5.1)-(5.6) y la estabilidad global de su único punto de equilibrio. Primero, es evidente que el sistema (5.1)-(5.5) es lineal e invariante en el tiempo y que sus valores propios son negativos, además es cooperativo y tiene un único punto de equilibrio dado por $(V^*, D_m^*, D_C^*, D_R^*, R^*)$, por lo tanto esto implica que dicho punto es global asintóticamente estable en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ [25; 37]. Ahora, para analizar la estabilidad global del subsistema (5.1)-(5.6) se reescribe de la siguiente manera

$$\dot{x} = Ax + \phi(x),$$

es decir

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} -k_i n_v & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ k_i & -k_m & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_l k_m & -k_{CR} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{CR} & -\mu_D & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_R & -\mu_R & 0 \\ 0 & 0 & a_C & 0 & 0 & -\mu_C \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V \\ D_m \\ D_C \\ D_R \\ R \\ C \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ V_p k_i \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ -k_R C R \end{bmatrix}.$$

cuyo único punto de equilibrio está dado por

$$(V^*, D_m^*, D_C^*, D_R^*, R^*, C^*), \quad (5.22)$$

además, se observa que A es una matriz Hurwitz y que las trayectorias de $\|\phi(x)\|$ son globalmente acotadas por el Teorema 5.3, entonces, de acuerdo con el *Lema de Pliss* esto significa que el subsistema (5.1)-(5.6) es disipativo, vea *Boichenko et al.* [35] en §2.3. Adicionalmente, debido a que los límites inferiores y superiores de las variables (5.1)-(5.6) se encuentran definidos por el dominio acotado positivamente invariante

$$K_{BPID} := K_V \cap_{i=1}^5 K(h_i),$$

se determina que el subsistema (5.1)-(5.6) es disipativo en el sentido de Levinson, vea *Boichenko et al.* [35] en §2.1, entonces se establece lo siguiente

Teorema 5.4. *Todas las trayectorias del sistema (5.1)-(5.6) convergerán al punto de equilibrio (5.22).*

5.7. Simulaciones numéricas

Con el propósito de ilustrar los resultados obtenidos se realizan simulaciones numéricas del sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7) utilizando los valores de la Tabla 5.1. En las Figuras 5.1 y 5.2 se ilustra que la dinámica de las variables (5.1)-(5.7) converge hacia el punto de equilibrio libre de tumor (5.8). Las condiciones iniciales utilizadas para realizar la simulación son las siguientes: $V(0) = V_0 = 5 \times 10^5$, $D_m(0) = D_C(0) = D_R(0) = R(0) = C(0) = 1$ y $P(0) = 2 \times 10^7$.

Los valores de r y a_P dependen del estado de salud de cada individuo y de acuerdo con la estimación realizada en [12] se tiene que $r \in [1 \times 10^{-6}, 1 \times 10^{-3}]$ y $a_P \in [0, 2 \times 10^{-6}]$, por tanto se utiliza el valor de $r = 1 \times 10^{-3}$ asumiendo la máxima tasa de crecimiento del tumor y los autores del trabajo proponen un valor de $a_P = 1.14 \times 10^{-6}$. Para cumplir con la condición (5.10) de estabilidad local del punto de equilibrio libre de tumor (5.8) se utiliza $V_p = 250$.

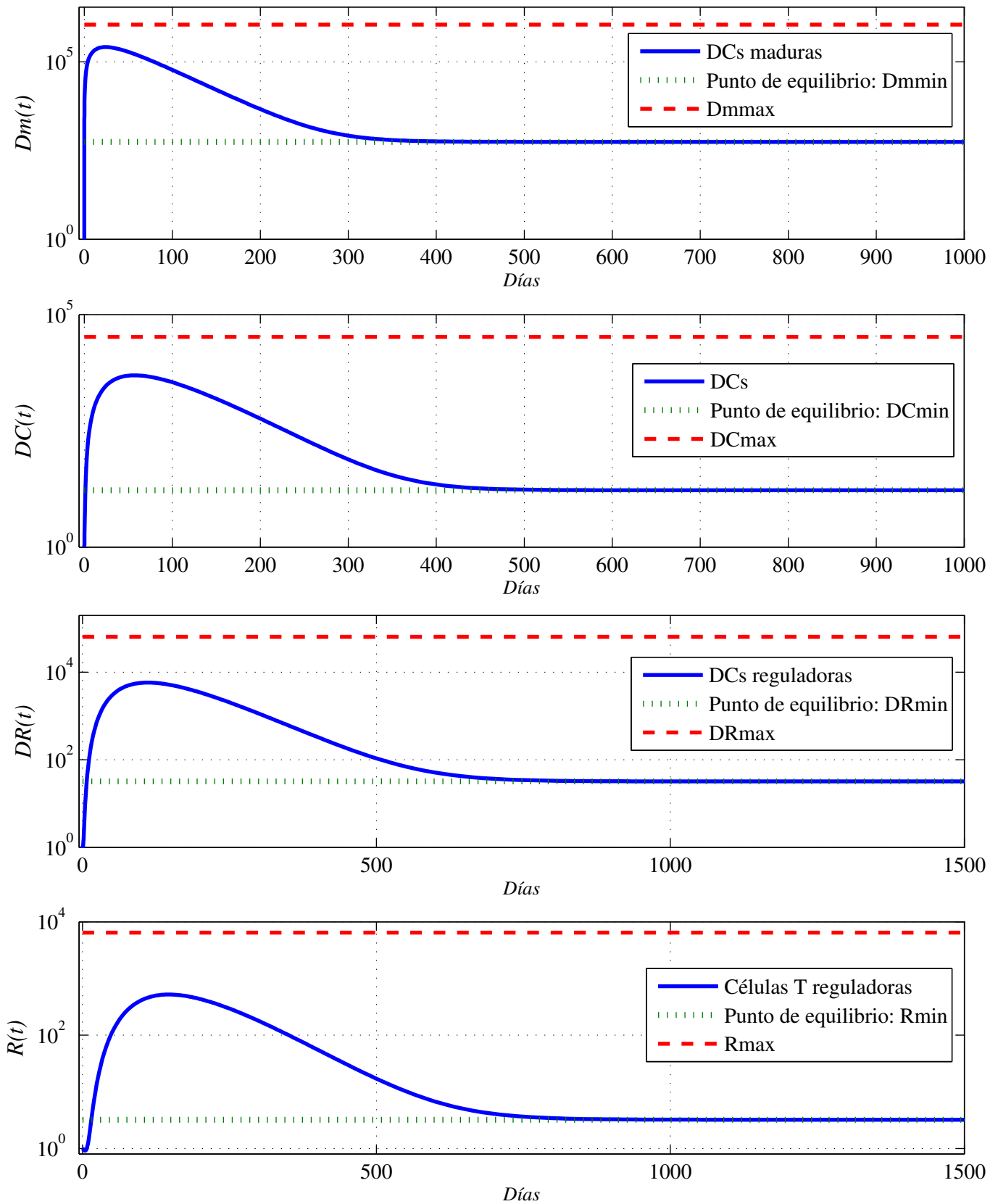


Figura 5.1: Dinámica de las variables $D_m(t)$, $D_C(t)$, $D_R(t)$ y $R(t)$ del sistema de cáncer de próstata, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (5.8).

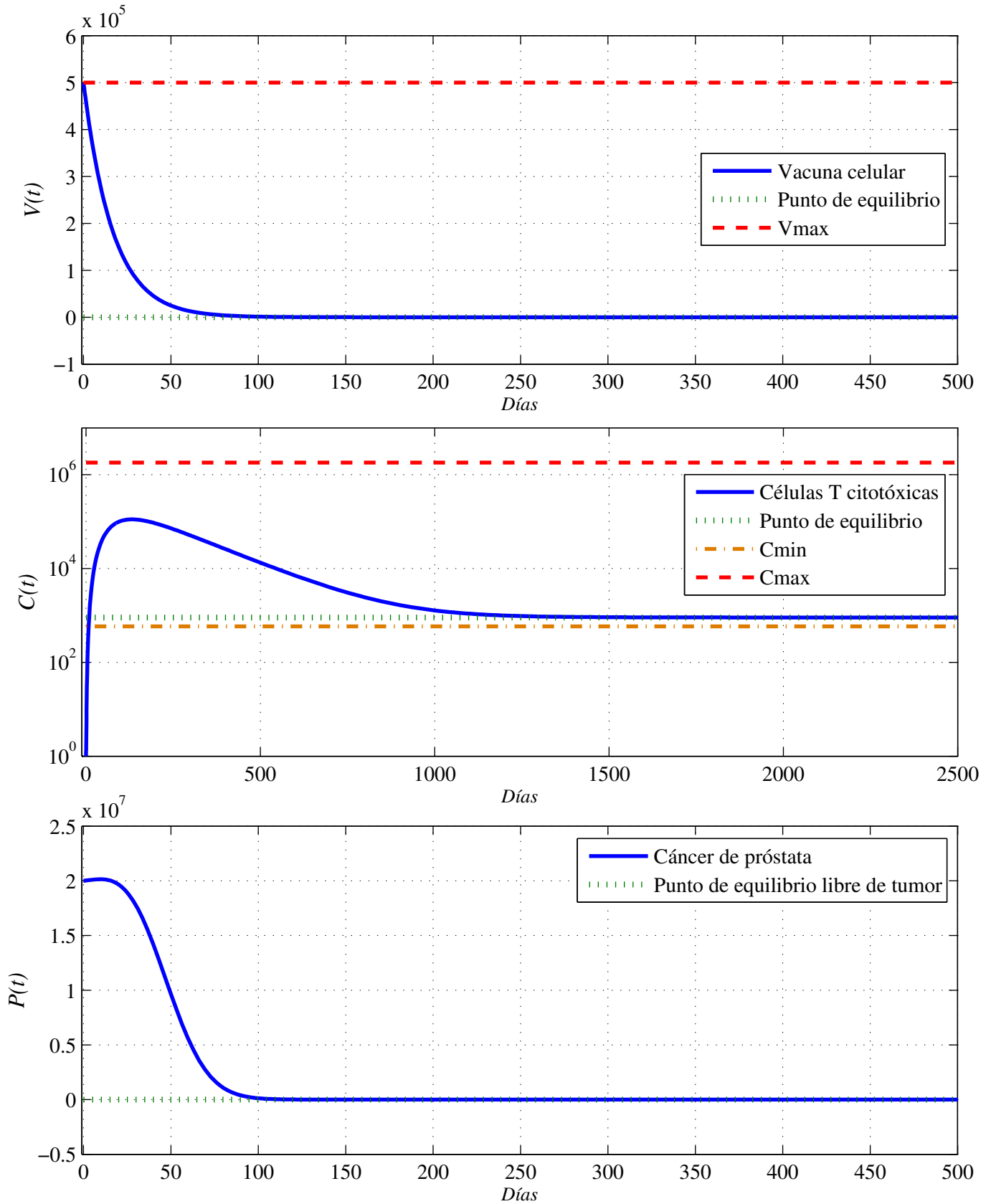


Figura 5.2: Dinámica de las variables $V(t)$, $C(t)$ y $P(t)$ del sistema de cáncer de próstata, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (5.8).

5.8. Análisis de resultados

En este capítulo se realizó el análisis de la dinámica local y global para un modelo matemático que describe el estímulo producido por una vacuna celular en células presentadoras de antígeno y células T para atacar a las células de cáncer de próstata. La característica principal que se considera para el análisis matemático es que el sistema describe el crecimiento del tumor de manera exponencial.

Se determinó que el sistema de cáncer de próstata presenta dos puntos de equilibrio dados por (5.8) y (5.9) los cuales representan respectivamente un estado libre de tumor y uno con carga tumoral. Cabe destacar que de acuerdo con la estructura del modelo (5.1)-(5.7) el valor y la existencia de (5.9) depende explícitamente del parámetro V_P , es decir, del flujo natural de las células presentadoras de antígeno.

Al linealizar el sistema (5.1)-(5.7) alrededor de sus dos puntos de equilibrio y analizar las raíces de los Jacobianos correspondientes se determinaron condiciones suficientes sobre los parámetros con las cuales se establece la estabilidad asintótica local del punto de equilibrio libre de tumor (5.8), dichas condiciones se escriben en el Teorema 5.1. También se mostró que si el punto de equilibrio (5.8) es localmente inestable entonces el punto de equilibrio con carga tumoral (5.9) no existe y la trayectoria de la población de las células del cáncer de próstata crece exponencialmente cuando $t \rightarrow \infty$. Adicionalmente, el análisis realizado permite asegurar que el punto (5.9) es localmente inestable.

Mediante el método de LCCI se definieron los límites inferiores y superiores para un dominio acotado en $\mathbf{R}_{+,0}^7$ en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7). Dicho dominio se determina al solucionar la ecuación diferencial (5.1), aplicar seis funciones localizadoras lineales y hacer uso del Teorema Iterativo para establecer las cotas de todas las variables. Los límites se escriben como desigualdades en función de los parámetros del sistema y permiten visualizar el efecto que estos tienen en las densidades mínimas y máximas de las poblaciones de células descritas por el sistema de cáncer de próstata. El dominio de localización está definido por el conjunto (5.16). En particular los parámetros que presentan el mayor efecto en los límites de las variables son V_0 y V_P , donde V_0 representa la concentración de la vacuna celular administrada al paciente.

Aunque no se logró establecer la estabilidad global del sistema (5.1)-(5.7) sí se determinó la existencia de un dominio acotado positivamente invariante para las ecuaciones (5.1)-(5.6) y que su dinámica es disipativa en el sentido de Levinson en $\mathbf{R}_{+,0}^6$.

Debido a que la ecuación (5.7) describe el crecimiento del cáncer de próstata de manera exponencial no se lograron definir condiciones para asegurar la eliminación de la población de células cancerosas, sin embargo, mediante la Teoría de Estabilidad de Lyapunov se establecieron condiciones suficientes para asegurar la estabilidad asintótica local del punto de equilibrio libre de tumor (5.8). Adicionalmente, la estructura del sistema (5.1)-(5.6) permite concluir que su único punto de equilibrio (5.22) es global asintóticamente estable en $\mathbf{R}_{+,0}^6$.

En las Figuras 5.1 y 5.2 se ilustra que la dinámica de la vacuna celular, las células presentadoras de antígeno, las células T y las células del cáncer de próstata convergen hacia el punto de equilibrio libre de tumor (5.8). Cabe destacar que la condición inicial $P(0)$ se encuentra lo suficientemente cerca del equilibrio y que la condición de estabilidad local (5.10) se satisface al utilizar un valor de $V_P = 250$.

Se espera que los resultados mostrados ayuden a comprender la dinámica descrita por las ecuaciones (5.1)-(5.7) las cuales muestran el estímulo producido por una vacuna celular para la eliminación de las células de cáncer de próstata por células T.

Capítulo 6

Sistema de quimioterapia

En este capítulo se estudia la dinámica global de un sistema de quimioterapia presentado por *de Pillis et al.* en 2007. Este modelo matemático describe la interacción entre células cancerosas, células inmunoefectoras, linfocitos circundantes y el tratamiento de quimioterapia. Mediante la aplicación del método de LCCI se determinan límites ínfimos y supremos para las tres poblaciones de células. Adicionalmente, se define un dominio acotado en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema y se presentan condiciones bajo las cuales dicho dominio es atractivo y positivamente invariante. A través del límite superior de la población de células tumorales se derivan condiciones bajo las cuales no existen conjuntos compactos invariantes fuera del plano $T = 0$. Al aplicar el método de LCCI, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle se establecen condiciones suficientes para asegurar la eliminación del tumor y para demostrar estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor. Todas las condiciones se expresan en función de los parámetros del sistema. Finalmente, se realizan simulaciones numéricas con el fin de ilustrar los resultados obtenidos.

6.1. Descripción del modelo matemático

El modelo matemático del sistema de quimioterapia es presentado por *de Pillis et al.* en [9] y describe los efectos de la quimioterapia en células cancerosas, células efectoras y linfocitos circundantes mediante las siguientes ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden:

$$\dot{T} = aT - abT^2 - c_1NT - K_TMT, \quad (6.1)$$

$$\dot{N} = \alpha_1 + g\frac{T}{s+T}N - \mu N - pNT - K_NMN, \quad (6.2)$$

$$\dot{C} = \alpha_2 - \beta C - K_CMC, \quad (6.3)$$

$$\dot{M} = -\gamma M + V_M(t). \quad (6.4)$$

La ecuación (6.1) modeliza la población de células tumorales. El crecimiento del tumor se asume de forma logística, mientras que la eliminación de las células cancerosas es proporcional a la cantidad de células efectoras y a la concentración de quimioterapia en el sitio del tumor.

La ecuación (6.2) describe la dinámica de la población de células inmuno-efectoras. Estas tienen un flujo constante dado por α_1 y el término racional determina el reclutamiento de células efectoras por parte del

tumor mediante la cinética de Michaelis-Menten con una saturación máxima dada por g . Las células efectoras tienen una muerte natural a una tasa μ , son inactivadas por las células cancerosas a una tasa p y eliminadas por la quimioterapia.

La ecuación (6.3) representa la población de linfocitos circundantes. El término α_2 representa una fuente constante de linfocitos los cuales tienen una muerte natural con una tasa dada por β . El tercer término representa la eliminación de linfocitos por la quimioterapia.

La ecuación (6.4) define la dinámica de la concentración de quimioterapia en el torrente sanguíneo. El primer término representa la tasa de decaimiento del tratamiento dada por γ . El segundo término representa la administración de quimioterapia. Esta droga afecta las tres poblaciones de células a diferentes tasas dadas por los parámetros K_T , K_N y K_C .

La descripción, valores y unidades de los parámetros se muestran en la Tabla 6.1.

Parámetro	Descripción	Valores y unidades
a	Tasa de crecimiento del tumor	$4.31 \times 10^{-3} \text{ días}^{-1}$
b	b^{-1} es la capacidad tumoral máxima	$1.02 \times 10^{-14} \text{ células}^{-1}$
c_1	Fracción de células tumorales eliminadas por las células efectoras	$3.41 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$
K_T	Fracción de células tumorales eliminadas por la quimioterapia	$8.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
α_1	Fuente constante de células efectoras	$1.20 \times 10^4 \text{ células días}^{-1}$
g	Tasa máxima de reclutamiento de células efectoras por el tumor	$1.50 \times 10^{-2} \text{ días}^{-1}$
s	Saturación media del término de reclutamiento de células efectoras	$2.02 \times 10^1 \text{ células}$
μ	Tasa de muerte de las células efectoras	$4.12 \times 10^{-2} \text{ días}^{-1}$
p	Tasa de inactivación de células efectoras por el tumor	$2.00 \times 10^{-11} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$
K_N	Fracción de células efectoras eliminadas por la quimioterapia	$6.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
α_2	Fuente constante de linfocitos circundantes	$7.50 \times 10^8 \text{ células días}^{-1}$
β	Tasa de muerte de los linfocitos circundantes	$1.20 \times 10^{-2} \text{ días}^{-1}$
K_C	Fracción de linfocitos circundantes eliminados por la quimioterapia	$6.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
γ	Tasa de decaimiento de la quimioterapia	$9.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
$V_M(t)$	Concentración de quimioterapia	$0 \leq V_M(t) \leq 1$

Tabla 6.1: Descripción, valores y unidades de los parámetros del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4).

La dinámica del sistema se encuentra localizada en el ortante no negativo:

$$\mathbf{R}_{+,0}^4 = \{T \geq 0, N \geq 0, C \geq 0, M \geq 0\},$$

y todos los parámetros del sistema son positivos con excepción del tratamiento de quimioterapia que se encuentra definido en el intervalo cerrado $V_M(t) \in [0, 1]$.

6.2. Localización de conjuntos compactos invariantes

En esta sección se presentan los cálculos correspondientes a los límites de un dominio que contiene todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4). Estos límites se expresan mediante

desigualdades en función de los parámetros del sistema y proporcionan información sobre la densidad de las poblaciones de células y la concentración de quimioterapia a largo plazo. Los resultados se obtuvieron mediante la aplicación de funciones localizadoras lineales e integración por separación de variables.

La solución de la ecuación diferencial (6.4) se calcula al considerar el tratamiento de quimioterapia como una constante, es decir, se tiene que $V_M(t) = V_M$ para $t \geq 0$, al imponer la siguiente condición en el parámetro de decaimiento de la quimioterapia

$$0 < \gamma < 1. \quad (6.5)$$

y la siguiente condición inicial

$$M(0) = V_M, \quad (6.6)$$

el resultado obtenido se muestra a continuación

$$M(t) = \frac{V_M}{\gamma} - e^{-\gamma t} (\gamma^{-1} - 1) V_M.$$

Los límites de la función $M(t)$ se determinan para $t \geq 0$, el límite inferior se obtiene al tomar $t = 0$ y el superior al calcular $\lim_{t \rightarrow \infty} M(t)$, con lo cual se establece que la concentración del tratamiento de quimioterapia tiene las siguientes cotas

$$M_{\min} := V_M \leq M(t) \leq M_{\max} := \frac{V_M}{\gamma},$$

se observa que el valor M_{\max} es el punto de equilibrio de (6.4) y es evidente que es global asintóticamente estable y por lo tanto su único conjunto compacto invariante.

Ahora, se sustituye la función $M(t)$ en las ecuaciones (6.1)-(6.3) y se estudia su dinámica en el dominio

$$K_M := \mathbf{R}_{+,0}^3 \times [V_M, \infty),$$

el análisis se realiza mediante tres funciones localizadoras $h_i(x)$, $i = 1, 2, 3$, definidas en el espacio $\mathbf{R}_{+,0}^3 \times \mathbf{R} = \{(M, t)\}$. Adicionalmente, por simplicidad en las notaciones se considera también lo siguiente: $S(h) := S(h) \cap K_M$ y $K(h) := K(h) \cap K_M$.

La densidad máxima de la población de células tumorales se determina al tomar la función localizadora $h_1 = T$ con $T > 0$. Esta condición se impone debido a que para obtener el límite superior es necesario localizar todos los conjuntos compactos invariantes fuera del plano $T = 0$, y para realizar esto la derivada de Lie de h_1 dada por

$$L_f h_1 = aT - abT^2 - c_1 NT - K_T MT,$$

debe ser dividida por T , a partir de lo cual se obtiene el siguiente conjunto

$$S(h_1) \cap \{T > 0\} = \left\{ T = \frac{1}{b} - \frac{c_1 N + K_T M}{ab} \right\},$$

esta fórmula implica que

$$h_1|_{S(h_1) \cap \{T > 0\}} = \frac{1}{b} - \frac{c_1 N + K_T M}{ab},$$

y tal como lo aseveran los autores del modelo se verifica que la capacidad de carga tumoral determina la densidad máxima de células cancerosas, esto sin tomar en cuenta la acción del sistema inmune y la quimioterapia, entonces se escribe el siguiente conjunto

$$K_1(h_1) = \left\{ T \leq \frac{1}{b} \right\}.$$

La densidad de los linfocitos circundantes se calcula al aplicar la función $h_2 = C$, de la cual al calcular su derivada de Lie se obtiene

$$L_f h_2 = \alpha_2 - \beta C - K_C M C,$$

del resultado anterior se define el siguiente conjunto

$$S(h_2) = \{(\beta + K_C M) C = \alpha_2\}.$$

Los límites inferior y superior se establecen mediante la aplicación del Teorema Iterativo al conjunto $S(h_2)$.

Primero, se calcula el límite inferior aplicando dicho teorema de la siguiente forma

$$S(h_2) \subset \{(\beta + K_C M_{\text{máx}}) C \geq \alpha_2\},$$

entonces se obtiene la fórmula

$$h_2|_{S(h_2)} \geq \frac{\alpha_2}{\beta + K_C M_{\text{máx}}},$$

y se determina que el límite inferior de la población de linfocitos circundantes está dado por

$$K_1(h_2) = \left\{ C \geq C_{\text{mín}} := \frac{\alpha_2}{\beta + K_C M_{\text{máx}}} \right\}.$$

Ahora, con el propósito de definir el límite superior se toma nuevamente el conjunto $S(h_2)$ y se aplica el Teorema Iterativo como se muestra

$$S(h_2) \subset \{(\beta + K_C M_{\text{mín}}) C \leq \alpha_2\},$$

y se obtiene la fórmula

$$h_2|_{S(h_2)} \leq \frac{\alpha_2}{\beta + K_C M_{\text{mín}}},$$

de la cual se determina que el límite superior de la población de linfocitos circundantes se encuentra dado por

$$K_2(h_2) = \left\{ C \leq C_{\text{máx}} := \frac{\alpha_2}{\beta + K_C M_{\text{mín}}} \right\}.$$

Por lo tanto se concluye que la densidad de linfocitos circundantes está definida por el conjunto:

$$K(h_2) = \{C_{\text{mín}} \leq C \leq C_{\text{máx}}\}.$$

Los límites inferior y superior de la población de las células inmuno-efectoras se determinan mediante la función localizadora $h_3 = N$, cuya derivada de Lie está dada por

$$L_f h_3 = \alpha_1 + g \frac{T}{s+T} N - \mu N - pNT - K_N MN,$$

y de la cual se obtiene el siguiente conjunto

$$S(h_3) = \left\{ \alpha_1 + g \frac{T}{s+T} N - \mu N - pNT - K_N M N = 0 \right\}.$$

Entonces, con el fin de establecer el límite inferior se reescribe la ecuación despejando los términos negativos como se muestra a continuación

$$S(h_3) = \left\{ (pT + \mu + K_N M) N = \alpha_1 + g \frac{T}{s+T} N \right\},$$

se aplica el Teorema Iterativo de la siguiente forma

$$S(h_3) \cap K_1(h_1) \subset \left\{ \left(\frac{p}{b} + \mu + K_N M_{\text{máx}} \right) N \geq \alpha_1 \right\},$$

y se obtiene la fórmula

$$h_3|_{S(h_3) \cap K_1(h_1)} \geq \alpha_1 \left(\frac{p}{b} + \mu + K_N M_{\text{máx}} \right)^{-1},$$

de la cual se determina que el límite inferior de la población de células efectoras está dado por

$$K_1(h_3) = \left\{ N \geq N_{\text{mín}} := \frac{\alpha_1 b}{p + \mu b + b K_N M_{\text{máx}}} \right\}.$$

Ahora, se toma de nuevo el conjunto $S(h_3)$ considerando la siguiente igualdad

$$g \frac{T}{s+T} N = gN - \frac{gsN}{s+T},$$

se agrupan los términos como se indica a continuación

$$S(h_3) = \left\{ (K_N M + \mu - g) N = \alpha_1 - \frac{gsN}{s+T} - pNT \right\},$$

y al descartar los términos negativos del lado derecho de la ecuación y aplicar el Teorema Iterativo se obtiene

$$S(h_3) \subset \{ (K_N M_{\text{mín}} + \mu - g) N \leq \alpha_1 \},$$

entonces, si la siguiente condición se cumple

$$K_N M_{\text{mín}} + \mu - g > 0, \tag{6.7}$$

se obtiene la fórmula

$$h_3|_{S(h_3)} \leq \alpha_1 (K_N M_{\text{mín}} + \mu - g)^{-1},$$

y se determina que el límite superior de la población de células efectoras se encuentra dado por

$$K_2(h_3) = \left\{ N \leq N_{\text{máx}} := \frac{\alpha_1}{K_N M_{\text{mín}} + \mu - g} \right\}.$$

Por lo tanto se concluye que la densidad de células inmuno-efectoras está definida por el conjunto:

$$K(h_3) = \{ N_{\text{mín}} \leq N \leq N_{\text{máx}} \}.$$

Con los resultados obtenidos es posible definir un límite superior para la población de células cancerosas que considere la acción del sistema inmune y el efecto de la quimioterapia, para realizar esto se toma el conjunto $S(h_1)$ y se aplica el Teorema Iterativo como se indica a continuación

$$S(h_1) \cap K_1(h_3) \subset \left\{ T \leq \frac{1}{b} - \frac{c_1 N_{\min} + K_T M_{\min}}{ab} \right\}.$$

En consecuencia, se puede determinar que la densidad de células tumorales está definida por el siguiente conjunto:

$$S(h_1) \cap \{T > 0\} \cap K_1(h_3) \subset \left\{ T \leq T_{\max} := \frac{1}{b} - \frac{c_1 N_{\min} + K_T M_{\min}}{ab} \right\},$$

y como $T > 0$, se debe imponer la siguiente condición

$$a - c_1 N_{\min} - K_T M_{\min} > 0, \quad (6.8)$$

la cual implica que el valor de T_{\max} es siempre positivo, por lo tanto, todas las dinámicas con carga tumoral del sistema quimioterapia (6.1)-(6.4) se localizan dentro del conjunto $S(h_1) \cap \{T > 0\} \cap K_M \cap K_1(h_3)$, es decir, puntos de equilibrio, ciclos límite, atractores caóticos, orbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas. La única dinámica libre de tumor es un punto de equilibrio el cual se encuentra localizado en el plano $T = 0$ y dado que éste es un plano invariante del sistema su localización es trivial. Entonces, se determina que la densidad de células tumorales está definida por el conjunto:

$$K(h_1) = \{0 \leq T \leq T_{\max}\}.$$

Por lo tanto, de acuerdo a los resultados mostrados en esta sección se establece lo siguiente

Teorema 6.1. *Si la condiciones (6.5)-(6.8) se cumplen, todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4) se encuentran localizados dentro del dominio*

$$K_{BPID} := K_M \cap K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3), \quad (6.9)$$

donde

$$\begin{aligned} M_{\min} &= V_M, \\ M_{\max} &= \frac{V_M}{\gamma}, \\ K(h_1) &= \left\{ 0 \leq T \leq T_{\max} := \frac{1}{b} - \frac{c_1 N_{\min} + K_T M_{\min}}{ab} \right\}, \\ K(h_2) &= \left\{ C_{\min} := \frac{\alpha_2}{\beta + K_C M_{\max}} \leq C \leq C_{\max} := \frac{\alpha_2}{\beta + K_C M_{\min}} \right\}, \\ K(h_3) &= \left\{ N_{\min} := \frac{\alpha_1 b}{p + \mu b + b K_N M_{\max}} \leq N \leq N_{\max} := \frac{\alpha_1}{K_N M_{\min} + \mu - g} \right\}. \end{aligned}$$

6.3. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4$

En esta sección se proporcionan condiciones suficientes bajo las cuales el dominio acotado (6.9) es atractivo y positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ para el sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4). Los resultados se obtienen mediante una función candidata de Lyapunov compuesta por una combinación de términos lineales, tal como se muestra a continuación

$$h_4 = \varepsilon_1 T + \varepsilon_2 N + \varepsilon_3 C + \varepsilon_4 M,$$

al calcular su derivada se obtiene lo siguiente

$$\begin{aligned} L_f h_4 = & \varepsilon_1 a T - \varepsilon_1 a b T^2 - \varepsilon_1 c_1 N T - \varepsilon_1 K_T M T + \alpha_1 \varepsilon_2 + \varepsilon_2 \frac{g N T}{s + T} - \varepsilon_2 \mu N \\ & - \varepsilon_2 p N T - \varepsilon_2 K_N M N + \varepsilon_3 \alpha_2 - \beta \varepsilon_3 C - \varepsilon_3 K_C M C - \gamma \varepsilon_4 M + \varepsilon_4 V_M, \end{aligned}$$

la cual se puede reescribir al tomar la siguiente igualdad

$$\varepsilon_2 \frac{g N T}{s + T} = \varepsilon_2 g N - \varepsilon_2 \frac{s g N}{s + T},$$

y completar el cuadrado de la siguiente forma

$$\varepsilon_1 a T - \varepsilon_1 a b T^2 = -\varepsilon_1 a b \left(T - \frac{1}{2b} \right)^2 + \frac{\varepsilon_1 a}{4b},$$

entonces se obtiene el siguiente resultado

$$\begin{aligned} L_f h_4 = & \sigma_1 - \varepsilon_1 a b \left(T - \frac{1}{2b} \right)^2 - \varepsilon_2 (\mu - g) N - \beta \varepsilon_3 C - \gamma \varepsilon_4 M \\ & - \frac{\varepsilon_2 g s N}{s + T} - (\varepsilon_1 c_1 + \varepsilon_2 p) N T - (\varepsilon_1 K_T T + \varepsilon_2 K_N N + \varepsilon_3 K_C C) M, \end{aligned}$$

donde

$$\sigma_1 := \frac{\varepsilon_1 a}{4b} + \alpha_1 \varepsilon_2 + \alpha_2 \varepsilon_3 + \varepsilon_4 V_M.$$

Ahora, se asume un conjunto de soluciones para los coeficientes $\varepsilon_i^* > 0, i = 1, \dots, 4$; y se impone la siguiente condición en los parámetros del sistema

$$\mu - g > 0, \tag{6.10}$$

y se define el dominio $U_1 = \{L_f h_4 \geq 0\}$ en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ y por fórmula se tiene que en su complemento $C\{U_1\}$ se satisface lo siguiente

$$\begin{aligned} \sigma_1 < & \varepsilon_1^* a b \left(T - \frac{1}{2b} \right)^2 + \varepsilon_2^* (\mu - g) N + \beta \varepsilon_3^* C + \gamma \varepsilon_4^* M + \frac{\varepsilon_2^* g s N}{s + T} \\ & + (\varepsilon_1^* c_1 + \varepsilon_2^* p) N T + (\varepsilon_1^* K_T T + \varepsilon_2^* K_N N + \varepsilon_3^* K_C C) M, \end{aligned}$$

además se observa que U_1 es un dominio acotado. Entonces, para un valor suficientemente grande de R , el dominio $B_R = \{h_4 < R\}$ contiene el dominio U_1 y se tiene que en la frontera $\{h_4 = R\}$ de B_R se cumple la

desigualdad $L_f h_4 < 0$. Esto significa que B_R es un dominio acotado y absorbente, por lo tanto, para cada solución $(T, N, C, M)^T \in \mathbf{R}_{+,0}^4$ su conjunto ω -límite $\omega\left((T, N, C, M)^T\right)$ es no vacío, compacto e invariante, vea *Perko* [28] en §3.2 y *Khalil* [25] en §4.2. Entonces,

$$\omega\left((T, N, C, M)^T\right) \subset K_{BPID}.$$

Por lo tanto, de acuerdo a los resultados mostrados en esta sección se establece lo siguiente

Teorema 6.2. *Si las condiciones (6.5)-(6.8) y (6.10) se cumplen, el sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4) tiene un atractor global en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ localizado en (6.9), es decir, cada trayectoria fuera del conjunto (6.9) se dirigirá eventualmente hacia este dominio acotado positivamente invariante y permanecerá dentro o se acercará a su frontera.*

Una trayectoria se acercará a la frontera del dominio (6.9) cuando una o varias de sus cotas correspondan con un punto de equilibrio.

6.4. Estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor

En esta sección se determinan condiciones suficientes para asegurar la eliminación del tumor y para demostrar que el punto de equilibrio libre de tumor es global asintóticamente estable en $\mathbf{R}_{+,0}^4$. La eliminación del tumor se puede demostrar al determinar atractividad del plano $T = 0$, para realizar esto se toma la función candidata de Lyapunov

$$h_5 = N^{-\eta^2} T, \quad N > 0,$$

de la cual al calcular su derivada se obtiene lo siguiente

$$L_f h_5 = -\eta^2 N^{-1} N^{-\eta^2} T \left(\alpha_1 - \mu N + g \frac{T}{h+T} N - pNT - K_N MN \right) + N^{-\eta^2} T (a - abT - c_1 N - K_T M),$$

y se reescribe como se muestra a continuación

$$L_f h_5 = h_5 \left[-\alpha_1 \eta^2 N^{-1} - c_1 N + (\eta^2 p - ab) T - \frac{\eta^2 g T}{h+T} + (\eta^2 K_N - K_T) M + a + \mu \eta^2 \right],$$

entonces se determinan las siguientes condiciones

$$\eta^2 K_N - K_T < 0, \tag{6.11}$$

$$\eta^2 p - ab < 0, \tag{6.12}$$

se aplica la desigualdad de la media geométrica como se indica

$$-\alpha_1 \eta^2 N^{-1} - c_1 N \leq -2\eta \sqrt{\alpha_1 c_1},$$

y se substituye el límite inferior de la concentración de quimioterapia $M_{\min} = V_M$ en $L_f h_5$ con el fin de obtener la siguiente expresión

$$L_f h_5 \leq h_5 \left[(\eta^2 p - ab) T - \frac{\eta^2 g T}{h + T} + \eta^2 (K_N V_M + \mu) - 2\eta \sqrt{\alpha_1 c_1} - K_T V_M + a \right],$$

por lo tanto, para concluir que $L_f h_5 < 0$ se debe satisfacer la siguiente condición

$$\eta^2 (K_N V_M + \mu) - 2\eta \sqrt{\alpha_1 c_1} - K_T V_M + a < 0. \quad (6.13)$$

Ahora, mediante un cálculo de rutina se determinan los conjuntos de solución de las desigualdades (6.11)-(6.13), los resultados obtenidos se muestran a continuación:

1. La solución de (6.11) está dada por $\eta \in (\eta_{1-}, \eta_{1+})$, donde

$$\begin{aligned} \eta_{1+} &= \sqrt{K_T K_N^{-1}}, \\ \eta_{1-} &= -\sqrt{K_T K_N^{-1}}. \end{aligned}$$

2. La solución de (6.12) está dada por $\eta \in (\eta_{2-}, \eta_{2+})$, donde

$$\begin{aligned} \eta_{2+} &= \sqrt{abp^{-1}}, \\ \eta_{2-} &= -\sqrt{abp^{-1}}. \end{aligned}$$

3. La solución de (6.13) está dada por $\eta \in (\eta_{3-}, \eta_{3+})$, donde

$$\begin{aligned} \eta_{3+} &= \frac{\sqrt{\alpha_1 c_1} + \sqrt{K_N K_T V_M^2 + (\mu K_T - a K_N) V_M - a\mu + \alpha_1 c_1}}{K_N V_M + \mu}, \\ \eta_{3-} &= \frac{\sqrt{\alpha_1 c_1} - \sqrt{K_N K_T V_M^2 + (\mu K_T - a K_N) V_M - a\mu + \alpha_1 c_1}}{K_N V_M + \mu}, \end{aligned}$$

y dado que el radicando debe ser no negativo, se impone la condición adicional

$$A_1 V_M^2 + A_2 V_M + A_3 \geq 0, \quad (6.14)$$

donde

$$\begin{aligned} A_1 &:= K_N K_T, \\ A_2 &:= \mu K_T - a K_N, \\ A_3 &:= -a\mu, \end{aligned}$$

y los límites de la solución de (6.14) se encuentran dados por

$$\begin{aligned} V_{M_1^+} &= -\frac{A_2}{2A_1} + \sqrt{A_4}, \\ V_{M_1^-} &= -\frac{A_2}{2A_1} - \sqrt{A_4}, \end{aligned}$$

con

$$A_4 := \left(\frac{A_2}{2A_1} \right)^2 - \frac{A_3}{A_1}.$$

Se observa que para resolver simultáneamente las desigualdades (6.11)-(6.13) el valor η se debe encontrar dentro del siguiente conjunto

$$\eta \in (\max \{\eta_{i-}\}, \min \{\eta_{i+}\}), i = 1, 2, 3,$$

y dado que la concentración del tratamiento de quimioterapia debe de cumplir con $V_M \geq 0$, entonces la única solución biológicamente factible para el tratamiento es

$$V_M \geq V_{M_1^+}, \quad (6.15)$$

y esta se considera como una condición suficiente para la eliminación del tumor. Entonces si (6.15) se satisface, por el Principio de Invariancia de LaSalle se concluye que las trayectorias de $T(t)$ y $N(t)$ se dirigirán hacia el conjunto compacto más grande dentro del dominio $K_{BPID} \cap \{T = 0, N > 0\}$, vea *Khalil* [25] in §4.2. Por lo tanto,

$$\omega \left((T, N, L, C, M, I)^T \right) \subset K_{BPID} \cap \{T = 0, N > 0\}.$$

También es posible determinar condiciones suficientes para la atractividad del plano $T = 0$ mediante una función candidata de Lyapunov lineal si se hace uso de los resultados obtenidos mediante el método de LCCI y el Principio de Invariancia de LaSalle, dicha función está dada por

$$h_6 = T,$$

cuya derivada se escribe a continuación

$$L_f h_6 = (a - abT - c_1 N - K_T M) T,$$

y se observa que $L_f h_6 \leq 0$ en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ si $T = 0$ y

$$a - abT - c_1 N - K_T M < 0,$$

entonces se define el dominio $U_2 = \{L_f h_6 \leq 0\}$ en $\mathbf{R}_{+,0}^4$, y se calcula $L_f h_6|_{K_{BPID}}$ al tomar los límites mínimos de las variables correspondientes, *i.e.* $T = 0$, N_{\min} y M_{\min} , como se presenta a continuación

$$L_f h_6 \leq (a - c_1 N_{\min} - K_T M_{\min}) T \leq 0,$$

de la desigualdad anterior se impone la siguiente condición

$$a - \frac{\alpha_1 \gamma b c_1}{\gamma p + \gamma \mu b + b K_N V_M} - K_T V_M < 0. \quad (6.16)$$

Si se considera la desigualdad (6.16) en términos del parámetro de tratamiento de quimioterapia (V_M) se obtiene lo que se muestra a continuación

$$B_1 V_M^2 + B_2 V_M + B_3 < 0, \quad (6.17)$$

donde

$$B_1 := -bK_N K_T,$$

$$B_2 := abK_N - \gamma K_T (p + \mu b),$$

$$B_3 := \gamma (ap + \mu ab - \alpha_1 c_1 b).$$

Mediante un cálculo básico se determinan los siguientes límites para la solución de (6.17)

$$V_{M_2^+} = -\frac{B_2}{2B_1} + \sqrt{B_4},$$

$$V_{M_2^-} = -\frac{B_2}{2B_1} - \sqrt{B_4},$$

donde

$$B_4 := \left(\frac{B_2}{2B_1} \right)^2 - \frac{B_3}{B_1}.$$

Ahora, dado que el parámetro de V_M es no negativo, entonces dependiendo de los valores de B_2 , B_3 y B_4 se definen los siguientes casos en los que la condición (6.17) se cumple:

Caso 6.1: Si $B_3 > 0$, entonces $V_{M_2^+}$ es la única raíz positiva y la solución para (6.17) se presenta a continuación

$$V_M > V_{M_2^+}. \quad (6.18)$$

Caso 6.2: Si $B_3 < 0$ y $B_2, B_4 > 0$, entonces $V_{M_2^-}$ y $V_{M_2^+}$ son ambas raíces positivas por lo que las soluciones de (6.17) están dadas por

$$V_M < V_{M_2^-}, \quad (6.19)$$

$$V_M > V_{M_2^+}. \quad (6.20)$$

Caso 6.3: Si $B_4 < 0$, entonces $V_{M_2^-}$ y $V_{M_2^+}$ son raíces negativas o complejas lo que implica que la solución de (6.17) es la siguiente

$$V_M \geq 0. \quad (6.21)$$

Si se considera el significado biológico de los parámetros, entonces la única solución de (6.17) biológicamente factible está dada por el caso 6.1. Esto implica que $V_M > V_{M_2^+}$ es una condición suficiente para asegurar la eliminación del tumor en el sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4). Entonces, si la condición (6.18) se cumple, por el Principio de Invariancia de LaSalle se concluye que la trayectoria de $T(t)$ se dirigirá hacia el conjunto compacto invariante más grande dentro del dominio (6.9), vea *Khalil* [25] en §4.2. Entonces se tiene que

$$\omega \left((T, N, C, M)^T \right) \subset K_{BPID} \cap \{T = 0\}.$$

Por lo tanto, si la administración del tratamiento de quimioterapia cumple con la condición

$$V_M > \min \left\{ V_{M_1^+}, V_{M_2^+} \right\}, \quad (6.22)$$

se establece lo siguiente

Teorema 6.3. *Si la condición (6.22) se cumple, entonces el plano $T = 0$ es globalmente atractivo en $R_{+,0}^4$, lo que implica la eliminación del tumor para el sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4).*

Ahora se demuestra, bajo las condiciones de los Teoremas 6.2 y 6.3, que el punto de equilibrio libre de tumor

$$(T^*, N^*, C^*, M^*) = \left(0, \frac{\alpha_1 \gamma}{\gamma \mu + K_N V_M}, \frac{\alpha_2 \gamma}{\beta \gamma + K_C V_M}, \frac{V_M}{\gamma} \right), \quad (6.23)$$

es global asintóticamente estable en $R_{+,0}^4$. La estabilidad asintótica local de (6.23) se estudia en [9], los resultados obtenidos se muestran a continuación como un complemento al análisis de estabilidad global. La matriz Jacobiana de (6.1)-(6.4) evaluada en (6.23) está dada por

$$J = \begin{bmatrix} -\gamma & 0 & 0 & 0 \\ -K_C C^* & -\beta - K_C M^* & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a - c_1 N^* - K_T M^* & 0 \\ -K_N N^* & 0 & -(p - g s^{-1}) N^* & -\mu - K_N M^* \end{bmatrix},$$

y dado que J es una matriz triangular inferior, sus valores propios son los siguientes

$$\lambda_1 = -\gamma,$$

$$\lambda_2 = -\beta - K_C M^*,$$

$$\lambda_3 = a - c_1 N^* - K_T M^*,$$

$$\lambda_4 = -\mu - K_N M^*,$$

se observa que λ_i , $i = 1, 2, 4$, son valores negativos, por lo tanto el punto de equilibrio libre de tumor (6.23) es local asintóticamente estable si $\lambda_3 < 0$, de acuerdo con [9] esto depende solamente del parámetro de tratamiento V_M .

Es evidente que si la condición (6.22) se cumple entonces se presentará la eliminación del tumor en el sistema de quimioterapia, por lo tanto se sustituye $T = 0$ en las ecuaciones (6.1)-(6.4) y se obtiene el siguiente modelo no negativo de tres ecuaciones diferenciales

$$\dot{N} = \alpha_1 - \mu N - K_N M N, \quad (6.24)$$

$$\dot{C} = \alpha_2 - \beta C - K_C M C, \quad (6.25)$$

$$\dot{M} = -\gamma M + V_M, \quad (6.26)$$

el cual tiene un único punto de equilibrio dado por

$$(N^*, C^*, M^*) = \left(\frac{\alpha_1 \gamma}{\gamma \mu + K_N V_M}, \frac{\alpha_2 \gamma}{\beta \gamma + K_C V_M}, \frac{V_M}{\gamma} \right). \quad (6.27)$$

Ahora, el objetivo es demostrar que (6.27) es global asintóticamente estable para el modelo (6.24)-(6.26), para esto se consideran dos sistemas bidimensionales, el primero definido por las ecuaciones (6.24) y (6.26) y se denota por Σ_1 , el segundo por las ecuaciones (6.25) y (6.26) y se denota por Σ_2 . Se observa que Σ_1 tiene el único punto de equilibrio (N^*, M^*) y que Σ_2 tiene el único punto de equilibrio (C^*, M^*) , además ambos sistemas son competitivos lo que implica que cada semi-trayectoria positiva en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ de los sistemas Σ_1 y Σ_2 converge respectivamente hacia (N^*, M^*) y (C^*, M^*) . Por lo tanto cada semi-trayectoria positiva en $\mathbf{R}_{+,0}^3$ de (6.24)-(6.26) converge a (N^*, C^*, M^*) y dado que las trayectorias son acotadas se concluye lo siguiente

Teorema 6.4. *Si las condiciones (6.5)-(6.7), (6.10) y (6.22) se cumplen, entonces el punto de equilibrio libre de tumor (6.23) del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4) es global asintóticamente estable en $\mathbf{R}_{+,0}^4$.*

6.5. Simulaciones numéricas

Con el fin de ilustrar los resultados obtenidos es necesario definir un valor numérico para la concentración del tratamiento de quimioterapia (V_M) que satisfaga todas las condiciones necesarias para establecer estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor (6.23).

La existencia del dominio acotado positivamente invariante (6.9) y la estabilidad global del sistema depende de las condiciones (6.5)-(6.8) y (6.10), las cuales se cumplen de acuerdo con los valores mostrados en la Tabla 6.1, para la eliminación del tumor es necesario satisfacer la condición (6.22). Primero, al calcular los valores de los coeficientes de (6.17) se verifica que su solución está dada por el caso 6.1, es decir $B_3 > 0$. Ahora, al determinar los valores de $V_{M_1^+}$ y $V_{M_2^+}$ se obtiene lo siguiente

$$V_{M_1^+} = 5.387500 \times 10^{-3},$$

$$V_{M_2^+} = 5.387497 \times 10^{-3},$$

entonces, debido a que $V_{M_2^+} < V_{M_1^+}$ el tratamiento de quimioterapia debe satisfacer la condición $V_M > V_{M_2^+}$, por lo tanto se toma el valor $V_M = 5.388 \times 10^{-3}$.

La simulación es realizada con los valores de la Tabla 6.1 y las condiciones iniciales propuestas por *de Pillis et al.* en [9], las cuales están dadas por: $T(0) = 1 \times 10^7$, $N(0) = 3 \times 10^5$ y $C(0) = 6.25 \times 10^{10}$, para el tratamiento de quimioterapia se utiliza la condición inicial $M(0) = V_M = 5.388 \times 10^{-3}$. En la Figura 6.1 se ilustra la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor (6.23) del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4).

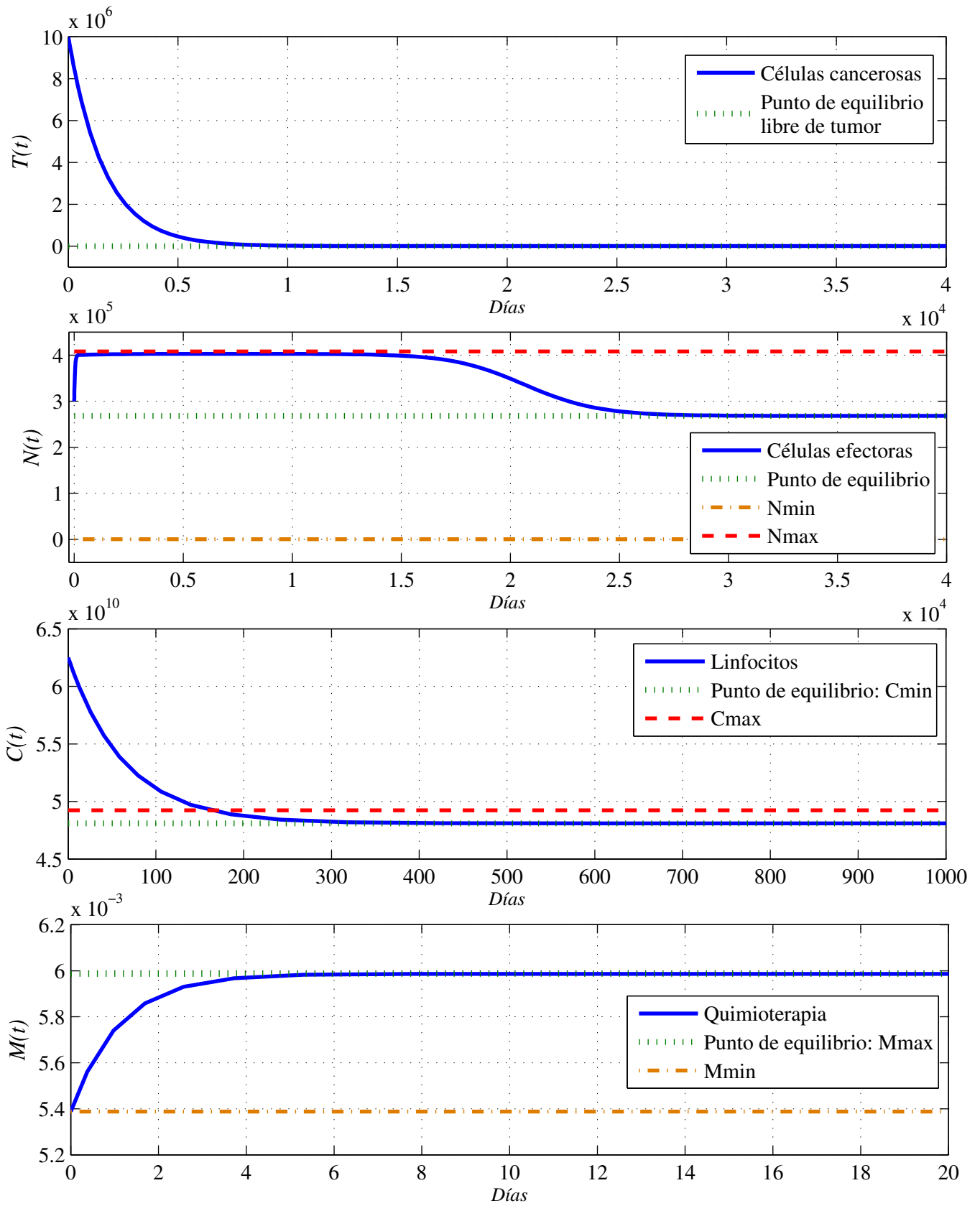


Figura 6.1: Estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor (6.23) del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4).

Es importante mencionar que el límite inferior de la población de linfocitos circundantes coincide con el punto de equilibrio así como el límite superior de la concentración de quimioterapia, de igual forma se visualiza que dada una condición inicial dentro del dominio (6.9) la trayectoria de las células efectoras no abandona el conjunto de localización y la trayectoria de los linfocitos circundantes cuya condición inicial está fuera del dominio converge hacia él.

6.6. Implicaciones biológicas

La contribución principal de este trabajo consiste en la base teórica de una metodología para determinar el valor mínimo en que el tratamiento de quimioterapia elimina la población tumoral descrita por el sistema (6.1)-(6.4). Los autores de [9] proponen la administración de una dosis alta durante unos cuantos días, sin embargo, este protocolo de tratamiento disminuye considerablemente la población de las células efectoras lo cual afecta directamente la salud del paciente. En este trabajo se propone una forma alternativa de eliminar asintóticamente la población de células cancerosas mediante la aplicación de una dosis pequeña y constante de quimioterapia durante un período largo de tiempo.

En la Figura 6.1 se observa que con la aplicación de una dosis pequeña y constante de quimioterapia se elimina la población de células cancerosas y que la dinámica de las células efectoras converge hacia un valor cercano a su condición inicial.

La administración de dosis pequeñas de quimioterapia no es algo inusual en la práctica médica y se conoce como quimioterapia metronómica [48–54], por lo tanto se espera que los resultados obtenidos permitan diseñar una estrategia óptima de tratamiento que elimine la población tumoral en menor tiempo que el mostrado en la Figura 6.1 y sin causar un impacto negativo en la población de células efectoras descritas por el modelo (6.1)-(6.4).

6.7. Análisis de resultados

El trabajo mostrado en este capítulo se enfoca en el estudio de la dinámica global de un modelo matemático que describe la interacción entre la quimioterapia, células cancerosas y el sistema inmune. La característica principal del modelo es que describe los efectos secundarios producidos por la quimioterapia en linfocitos circundantes y células efectoras, lo cual continúa siendo un problema abierto en pacientes enfermos de cáncer tratados con esta droga [45].

Se determinan condiciones suficientes para asegurar la eliminación del tumor mediante dos funciones candidatas de Lyapunov dadas por $h_5 = N^{-\eta^2}T$ y $h_6 = T$. Las condiciones se imponen sobre la concentración del tratamiento de quimioterapia y al comparar los valores numéricos de $V_{M_1^+}$ y $V_{M_2^+}$, los cuales se determinan mediante las funciones h_5 y h_6 respectivamente, se obtienen los siguientes resultados: $V_{M_1^+} = 5.387500 \times 10^{-3}$ y $V_{M_2^+} = 5.387497 \times 10^{-3}$. Adicionalmente, debido a que la estructura y la derivada de Lie de la función h_5

es más compleja que la de h_6 se concluye que el método de LCCI permite calcular de una manera más simple una condición óptima para asegurar la eliminación del tumor.

El tratamiento de quimioterapia afecta la densidad de las tres poblaciones de células, esto se observa en el conjunto (6.9) definido en el Teorema 6.1. Por lo tanto, el parámetro V_M puede ser utilizado para disminuir el límite máximo de la población de células cancerosas, tal como se muestra en la fórmula $T_{\text{máx}}$. Sin embargo, es importante considerar que si el valor de V_M es grande entonces las densidades de las células inmunes disminuirán, vea los conjuntos $K(h_2)$ y $K(h_3)$. Adicionalmente, de acuerdo con los valores de la Tabla 6.1 se observa las condiciones del Teorema 6.2 se satisfacen y esto implica que el sistema es disipativo en el sentido de Levinson, es decir, las poblaciones de células descritas por el modelo (6.1)-(6.4) no crecerán de manera desmesurada cuando $t \rightarrow \infty$.

Al utilizar el método de LCCI en conjunto con el segundo método de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle se establecen las condiciones (6.5)-(6.8), (6.10) y (6.22) para establecer la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor (6.23) del sistema de quimioterapia (6.1)-(6.4).

Se espera que los resultados de este capítulo ayuden a comprender mejor el rol de la quimioterapia en la evolución tumoral descrita por el sistema (6.1)-(6.4).

Capítulo 7

Sistema de quimioinmunoterapia

En este capítulo se estudia la dinámica global del sistema de quimioinmunoterapia presentado por *de Pillis et al.* en 2006. Este modelo matemático describe la interacción entre células cancerosas, células NK, células efectoras, linfocitos circundantes y los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia. Mediante la aplicación del método de LCCI se determinan los límites ínfimos y supremos para las cuatro poblaciones de células. Adicionalmente, se define un dominio acotado en $\mathbf{R}_{+,0}^6$ en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema, y se presentan condiciones bajo las cuales dicho dominio es atractivo y positivamente invariante en el ortante no negativo. Se establecen condiciones suficientes para asegurar la eliminación del tumor y la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor, estas condiciones se imponen sobre el parámetro de quimioterapia y se obtienen al aplicar el método de LCCI, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle. Finalmente, se realizan simulaciones numéricas para ilustrar los resultados obtenidos.

7.1. Descripción del modelo matemático

El modelo de quimioinmunoterapia es presentado por *de Pillis et al.* en [8] y describe la dinámica entre células cancerosas, células NK, células efectoras, linfocitos circundantes y los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia mediante las siguientes ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden:

$$\dot{T} = aT - abT^2 - q_1NT - DT - K_T(1 - e^{-M})T, \quad (7.1)$$

$$\dot{N} = \alpha_N C - \mu_N N + \frac{p_2 T^2 N}{g_2 + T^2} - q_2 NT - K_N(1 - e^{-M})N, \quad (7.2)$$

$$\dot{L} = -\mu_L L + \frac{p_3 D^2 T^2 L}{g_3 + D^2 T^2} - q_3 LT + (r_1 N + r_2 C)T - q_4 NL^2 + \frac{p_4 IL}{g_4 + I} - K_L(1 - e^{-M})L + v_L(t), \quad (7.3)$$

$$\dot{C} = \alpha_C - \mu_C C - K_C(1 - e^{-M})C, \quad (7.4)$$

$$\dot{M} = -\mu_M M + v_M(t), \quad (7.5)$$

$$\dot{I} = -\mu_I I + v_I(t), \quad (7.6)$$

donde

$$D = \frac{p_1 (L/T)^l}{g_1 + (L/T)^l} = \frac{p_1 L^l}{T^l g_1 + L^l}.$$

La dinámica del sistema (7.1)-(7.6) se localiza en el ortante no negativo

$$\mathbf{R}_{+,0}^6 = \{T \geq 0, N \geq 0, L \geq 0, C \geq 0, M \geq 0, I \geq 0\}.$$

La ecuación (7.1) modeliza la evolución de las células tumorales, cuyo crecimiento se considera de manera logística con una tasa a y una capacidad de carga determinada por b^{-1} en la ausencia de una respuesta inmune. El tumor maligno es eliminado por las células NK, T CD8⁺ y la quimioterapia a unas tasas máximas de q_1 , p_1 y K_T respectivamente. El término D representa la lisis tumoral provocada por las células T CD8⁺.

El comportamiento de las células NK se define en la ecuación (7.2). El crecimiento principal de esta población está dado por una proporción α_N de linfocitos circundantes que se convierten en células NK con una muerte natural μ_N . Adicionalmente, son inactivadas y reclutadas por células tumorales a unas tasas de q_2 y p_2 respectivamente. El reclutamiento está descrito mediante el término de Michaelis-Menten. La quimioterapia elimina una fracción de células NK con una tasa máxima dada por K_N .

La población de células T CD8⁺ en el sitio del tumor se describe por la ecuación (7.3). Estas tienen una muerte natural dada por μ_L , son inactivadas por las células cancerosas y NK a unas tasas de q_3 y q_4 respectivamente; además, la quimioterapia elimina una fracción de células efectoras a una tasa dada por K_L . El incremento de la población de células T CD8⁺ es proporcional a la interacción entre el tumor con linfocitos circundantes y con células NK, dichas proporciones están dadas por r_1 y r_2 . Adicionalmente, son reclutadas a unas tasas máximas de p_3 y p_4 por las células cancerosas y por la citoquina IL-2. El término $v_L(t)$ representa el tratamiento de inmunoterapia basada en TIL (del inglés *Tumor-Infiltrating Lymphocytes*).

La dinámica de los linfocitos circundantes se representa por la ecuación (7.4), estos presentan un flujo constante α_C , tienen una muerte natural dada por μ_C y son eliminados por la quimioterapia con una tasa máxima de K_C .

La concentración de quimioterapia en el torrente sanguíneo se modeliza por la ecuación (7.5), tiene una tasa de eliminación por el cuerpo humano dada por μ_M , la administración del tratamiento se considera mediante el término $v_M(t)$.

La citoquina IL-2 forma parte del tratamiento de inmunoterapia y su concentración en el torrente sanguíneo se describe por la ecuación (7.6), tiene una tasa de eliminación por el cuerpo humano dada por μ_I y la administración del tratamiento se considera por medio del término $v_I(t)$.

La descripción, los valores y las unidades de los parámetros para dos pacientes humanos y una rata de laboratorio se presenta en [8]. En la Tabla 7.1 se muestran los parámetros correspondientes a un paciente humano ('Paciente 10', vea [8]), los cuales son utilizados en este análisis. Todos los parámetros tienen valores positivos y la administración de los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia puede tomarse como una función o como una constante, ambas con valores no negativos.

Parámetro	Descripción	Valores y unidades
a	Tasa de crecimiento del tumor	$4.31 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
b	b^{-1} es la capacidad tumoral máxima	$1.02 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1}$
q_1	Tasa de eliminación de células tumorales por células NK	$6.41 \times 10^{-11} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$
p_1	Tasa máxima de eliminación de células tumorales por células T CD8 ⁺	1.88 días^{-1}
l	Exponente de lisis tumoral provocada por células T CD8 ⁺	1.81
g_1	Saturación media del término de lisis tumoral	5.12×10^{-1}
K_T	Tasa de eliminación de células tumorales por la quimioterapia	$9.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
α_N	Tasa de conversión de linfocitos circundantes en células NK	$2.08 \times 10^{-7} \text{ días}^{-1}$
μ_N	Tasa de muerte de las células NK	$4.12 \times 10^{-2} \text{ días}^{-1}$
p_2	Tasa máxima de reclutamiento de células NK por el tumor	$1.25 \times 10^{-2} \text{ días}^{-1}$
g_2	Saturación media del término de reclutamiento por el tumor	$2.02 \times 10^7 \text{ células}^2$
q_2	Tasa de inactivación de las células NK por el tumor	$3.59 \times 10^{-6} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$
K_N	Tasa de eliminación de células NK por la quimioterapia	$6.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
μ_L	Tasa de muerte de las células T CD8 ⁺	9.12 días^{-1}
p_3	Tasa máxima de reclutamiento de células T CD8 ⁺ por el tumor	$2.49 \times 10^{-2} \text{ días}^{-1}$
g_3	Saturación media del término de reclutamiento por el tumor	$5.66 \times 10^7 \text{ células}^2$
q_3	Tasa de inactivación de las células T CD8 ⁺ por el tumor	$1.59 \times 10^{-6} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$
r_1	Tasa de producción de células T CD8 ⁺ debida a la eliminación de células tumorales por células NK	$1.10 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$
r_2	Tasa de producción de células T CD8 ⁺ debida a la interacción entre linfocitos circundantes y células tumorales	$6.50 \times 10^{-11} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$
q_4	Tasa de regulación de células T CD8 ⁺ por las células NK	$3.00 \times 10^{-10} \text{ células}^{-2} \text{ días}^{-1}$
p_4	Tasa máxima de reclutamiento de células T CD8 ⁺ por la IL-2	$1.25 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
g_4	Saturación media del término de reclutamiento por la IL-2	$2.00 \times 10^7 \text{ células}$
K_L	Tasa de eliminación de células T CD8 ⁺ por la quimioterapia	$6.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
$v_L(t)$	Concentración de inmunoterapia basada en TIL	
α_C	Fuente constante de linfocitos circundantes	$5.00 \times 10^8 \text{ células} \text{ días}^{-1}$
μ_C	Tasa de muerte de los linfocitos circundantes	$8.00 \times 10^{-3} \text{ días}^{-1}$
K_C	Tasa de eliminación de linfocitos circundantes por la quimioterapia	$6.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
μ_M	Tasa de eliminación de la quimioterapia por el cuerpo humano	$9.00 \times 10^{-1} \text{ días}^{-1}$
$v_M(t)$	Concentración de quimioterapia	
μ_I	Tasa de eliminación de la IL-2 por el cuerpo humano	$1.00 \times 10^1 \text{ días}^{-1}$
$v_I(t)$	Concentración de la IL-2	

Tabla 7.1: Descripción, valores y unidades de los parámetros correspondientes al sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6).

7.2. Localización de conjuntos compactos invariantes

En esta sección se presentan los cálculos de los límites inferiores y superiores de un politopo en $\mathbf{R}_{+,0}^6$ en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del modelo (7.1)-(7.6). Los límites se escriben por medio de desigualdades en función de los parámetros del sistema y representan los valores mínimos y máximos de las poblaciones de células y de las concentraciones de los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia.

Los límites inferiores y superiores para $t \geq 0$ de las ecuaciones diferenciales (7.5) y (7.6) se obtienen al solucionarlas mediante integración por separación de variables. Para esto se consideran los tratamientos como constantes, es decir $v_M(t) = v_M$ y $v_I(t) = v_I$, las siguientes restricciones en los parámetros del sistema

$$0 < \mu_M < 1, \quad (7.7)$$

$$\mu_I > 1, \quad (7.8)$$

y se imponen las siguientes condiciones iniciales

$$M(0) = v_M, \quad (7.9)$$

$$I(0) = v_I. \quad (7.10)$$

La concentración del tratamiento de quimioterapia se determina al solucionar la ecuación diferencial (7.5), con el cálculo se obtiene la siguiente función

$$M(t) = \frac{v_M}{\mu_M} - e^{-\mu_M t} (\mu_M^{-1} - 1) v_M,$$

la cual tiene las siguientes cotas cuando $t \geq 0$

$$M_{\text{mín}} := v_M \leq M(t) \leq M_{\text{máx}} := \frac{v_M}{\mu_M}.$$

De manera similar se calcula la concentración de la citoquina IL-2, se soluciona la ecuación (7.6) y se determina la siguiente función

$$I(t) = \frac{v_I}{\mu_I} + e^{-\mu_I t} (1 - \mu_I^{-1}) v_I.$$

la cual tiene las siguientes cotas cuando $t \geq 0$

$$I_{\text{mín}} := \frac{v_I}{\mu_I} \leq I(t) \leq I_{\text{máx}} := v_I.$$

Se observa que $M_{\text{máx}}$ y $I_{\text{mín}}$ son respectivamente los puntos de equilibrio de (7.5) y (7.6) y debido a la estructura de las ecuaciones se concluye que ambos puntos son global asintóticamente estables. Ahora, las funciones $M(t)$ e $I(t)$ se sustituyen en las ecuaciones (6.1)-(6.3) y se estudia su dinámica en el dominio

$$K_{MI} := \mathbf{R}_{+,0}^4 \times [v_M, \infty) \times \left[\frac{v_I}{\mu_I}, \infty \right),$$

y se proponen cuatro funciones localizadoras $h_i(x)$, $i = 1, \dots, 4$, las cuales están definidas en el espacio $\mathbf{R}_{+,0}^4 \times \mathbf{R}^2 = \{(M, I, t)\}$. Adicionalmente, por simplicidad en las notaciones se considera también lo siguiente: $S(h) := S(h) \cap K_{MI}$ y $K(h) := K(h) \cap K_{MI}$.

El límite máximo de la población de células tumorales se determinan al proponer la función localizadora $h_1 = T$, con $T > 0$, y calcular su derivada de Lie, cuyo resultado se muestra a continuación

$$L_f h_1 = aT - abT^2 - q_1 NT - \frac{p_1 L^l}{T^l g_1 + L^l} T - K_T (1 - e^{-M}) T,$$

la cota máxima se obtiene al dividir por T la ecuación $L_f h_1 = 0$, razón por la cual impone la condición $T > 0$, esto implica que se localizaran solamente los conjuntos compactos invariantes fuera del plano $T = 0$. El resultado obtenido se escribe en el siguiente conjunto

$$S(h_1) \cap \{T > 0\} = \left\{ T = \frac{1}{ab} \left[a - q_1 N - \frac{p_1 L^l}{T^l g_1 + L^l} - K_T (1 - e^{-M}) \right] \right\},$$

entonces, al descartar los términos negativos se concluye que el límite máximo de la población de células cancerosas está dado por la capacidad de carga del tumor, por lo cual se define lo siguiente

$$K_1(h_1) = \{0 \leq T \leq b^{-1}\}.$$

Ahora, con el objetivo de establecer los límites ínfimos y supremos de las demás variables del sistema de quimioinmunoterapia, se proponen cuatro funciones localizadoras lineales y se aplican el método de LCCI y el Teorema Iterativo con los resultados mostrados anteriormente.

Los linfocitos son células linfáticas que se clasifican en linfocitos B, T o NK. El sistema (7.1)-(7.6) considera la población general de linfocitos circundantes y describe la dinámica de las células NK y las células T citotóxicas. Los límites ínfimo y supremo de la población de linfocitos circundantes se determina mediante la función localizadora $h_2 = C$, cuya derivada está dada por la siguiente función

$$L_f h_2 = \alpha_C - \mu_C C - K_C (1 - e^{-M}) C,$$

y de la cual se obtiene el conjunto

$$S(h_2) = \{C [\mu_C + K_C (1 - e^{-M})] = \alpha_C\},$$

en el cual se aplica el Teorema Iterativo con el supremo de la concentración de quimioterapia

$$S(h_2) \subset \{[\mu_C + K_C (1 - e^{-M_{\text{máx}}})] C \geq \alpha_C\},$$

y por consecuencia se define el siguiente límite inferior

$$K_1(h_2) = \left\{ C \geq C_{\text{mín}} := \frac{\alpha_C}{\mu_C + K_C (1 - e^{-M_{\text{máx}}})} \right\}.$$

El límite superior se determina al aplicar nuevamente el Teorema Iterativo al conjunto $S(h_2)$, pero en esta ocasión se realiza con el límite ínfimo de la concentración de quimioterapia

$$S(h_2) \subset \{[\mu_C + K_C (1 - e^{-M_{\text{mín}}})] C \leq \alpha_C\},$$

con lo cual se obtiene el siguiente resultado

$$K_2(h_2) = \left\{ C \leq C_{\text{máx}} := \frac{\alpha_C}{\mu_C + K_C (1 - e^{-M_{\text{mín}}})} \right\}.$$

Por ende, el conjunto $K(h_2)$ define los límites mínimo y máximo de la población de linfocitos circundantes, donde

$$K(h_2) = \{C_{\text{mín}} \leq C \leq C_{\text{máx}}\}.$$

Las células NK representan una defensa secundaria contra el cáncer, su función principal es reconocer y atacar a células tumorales que han perdido sus moléculas CMH de clase I, lo cual permite que las células cancerosas evadan el reconocimiento y el ataque de las células T citotóxicas. Para obtener los límites de la variable $N(t)$ se propone la función $h_3 = N$ y se calcula su derivada de Lie como se muestra a continuación

$$L_f h_3 = \alpha_N C - \mu_N N + \frac{p_2 T^2 N}{g_2 + T^2} - q_2 N T - K_N (1 - e^{-M}) N,$$

entonces, se determina el siguiente conjunto

$$S(h_3) = \left\{ \alpha_N C - \mu_N N + \frac{p_2 T^2 N}{g_2 + T^2} - q_2 N T - K_N (1 - e^{-M}) N = 0 \right\},$$

ahora, para obtener el límite inferior se reescribe el conjunto $S(h_3)$ de la siguiente manera

$$S(h_3) = \left\{ [\mu_N + q_2 T + K_N (1 - e^{-M})] N = \alpha_N C + \frac{p_2 T^2 N}{g_2 + T^2} \right\},$$

se descarta el término racional del lado derecho de la ecuación y se aplica el Teorema Iterativo

$$S(h_3) \cap K_1(h_1) \cap K_1(h_2) \subset \left\{ [\mu_N + q_2 b^{-1} + K_N (1 - e^{-M_{\text{máx}}})] N \geq \alpha_N C_{\text{mín}} \right\},$$

de esta forma se obtiene el siguiente resultado

$$K_1(h_3) = \left\{ N \geq N_{\text{mín}} := \frac{\alpha_N C_{\text{mín}}}{\mu_N + q_2 b^{-1} + K_N (1 - e^{-M_{\text{máx}}})} \right\}.$$

El límite superior se calcula al reescribir nuevamente el conjunto $S(h_3)$ como se muestra a continuación

$$S(h_3) = \left\{ [\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-M})] N = \alpha_N C - \frac{g_2 p_2 N}{g_2 + T^2} - q_2 N T \right\},$$

entonces, se descartan los términos negativos del lado derecho de la ecuación y se aplica el Teorema Iterativo como se indica

$$S(h_3) \cap K_2(h_2) \subset \left\{ [\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-M_{\text{mín}}})] N \leq \alpha_N C_{\text{máx}} \right\},$$

y si la siguiente condición se satisface

$$\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-M_{\text{mín}}}) > 0, \quad (7.11)$$

el límite superior está dado por

$$K_2(h_3) = \left\{ N \leq N_{\text{máx}} := \frac{\alpha_N C_{\text{máx}}}{\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-M_{\text{mín}}})} \right\}.$$

Por lo tanto, si la condición (7.11) se cumple, el conjunto $K(h_3)$ define los límites inferior y superior de la población de las células NK, donde

$$K(h_3) = \{N_{\min} \leq N \leq N_{\max}\}.$$

Las células T CD8⁺ son la principal defensa del sistema inmunológico adaptativo contra el cáncer, su función es reconocer y eliminar a las células infectadas, dañadas o cancerosas. Entonces, con el objetivo de establecer los límites mínimo y máximo de la población de células citotóxicas se propone la función localizadora $h_4 = T$, de la cual al calcular su derivada de Lie se obtiene la siguiente función

$$L_f h_4 = -\mu_L L + \frac{p_3 D^2 T^2 L}{g_3 + D^2 T^2} - q_3 L T + (r_1 N + r_2 C) T - q_4 N L^2 + \frac{p_4 I L}{g_4 + I} - K_L (1 - e^{-M}) L + v_L,$$

y de esta se define el conjunto $S(h_4)$

$$S(h_4) = \left\{ -\mu_L L + \frac{p_3 D^2 T^2 L}{g_3 + D^2 T^2} - q_3 L T + (r_1 N + r_2 C) T - q_4 N L^2 + \frac{p_4 I L}{g_4 + I} - K_L (1 - e^{-M}) L + v_L = 0 \right\},$$

entonces, el límite inferior de $L(t)$ se determina al reescribir $S(h_4)$ de la siguiente manera

$$S(h_4) = \left\{ q_4 N L^2 + \left[\mu_L + q_3 T - \frac{p_4 I}{g_4 + I} + K_L (1 - e^{-M}) \right] L = v_L + \frac{p_3 D^2 T^2 L}{g_3 + D^2 T^2} + (r_1 N + r_2 C) T \right\},$$

y al descartar los términos no lineales del lado derecho de la ecuación y aplicar el Teorema Iterativo se obtiene el subconjunto

$$S(h_4) \cap K_1(h_1) \cap K_2(h_3) \subset \left\{ \rho_1 L^2 + \rho_2 L = \rho_1 \left(L + \frac{\rho_2}{2\rho_1} \right)^2 - \frac{\rho_2^2}{4\rho_1} \geq v_L \right\},$$

donde

$$\rho_1 := q_4 N_{\max},$$

$$\rho_2 := \mu_L + \frac{q_3}{b} - \frac{p_4 I_{\min}}{g_4 + I_{\min}} + K_L (1 - e^{-M_{\max}}),$$

con $\rho_i > 0, i = 1, 2$; entonces el límite inferior está dado por

$$K_1(h_4) = \left\{ L \geq L_{\min} := \sqrt{\frac{v_L}{\rho_1} + \frac{\rho_2^2}{4\rho_1^2}} - \frac{\rho_2}{2\rho_1} \right\}.$$

Ahora, el límite superior se determina al reescribir el conjunto $S(h_4)$ como se muestra a continuación

$$S(h_4) = \left\{ q_4 N L^2 + \left[\mu_L - p_3 - \frac{p_4 I L}{g_4 + I} + K_L (1 - e^{-M}) \right] L = v_L + (r_1 N + r_2 C) T - q_3 L T - \frac{g_3 p_3 L}{g_3 + D^2 T^2} \right\},$$

entonces, al descartar los términos negativos del lado derecho de la ecuación y aplicar el Teorema Iterativo se obtiene el siguiente subconjunto

$$S(h_4) \cap K_1(h_1) \cap K_2(h_2) \cap K(h_3) \subset \left\{ \rho_3 L^2 + \rho_4 L = \rho_3 \left(L + \frac{\rho_4}{2\rho_3} \right)^2 - \frac{\rho_4^2}{4\rho_3} \leq \rho_5 \right\},$$

donde

$$\begin{aligned}\rho_3 &:= q_4 N_{\min}, \\ \rho_4 &:= \mu_L - p_3 - \frac{p_4 I_{\max}}{g_4 + I_{\max}} + K_L (1 - e^{-M_{\min}}), \\ \rho_5 &:= v_L + (r_1 N_{\max} + r_2 C_{\max}) b^{-1},\end{aligned}$$

con $\rho_i > 0, i = 3, 4, 5$; entonces el límite superior está dado por

$$K_2(h_4) = \left\{ L \leq L_{\max} := \sqrt{\frac{\rho_5}{\rho_3} + \frac{\rho_4^2}{4\rho_3^2}} - \frac{\rho_4}{2\rho_3} \right\}.$$

De esta forma se concluye que el conjunto $K(h_4)$ define los valores ínfimo y supremo de la población de células T CD8⁺, donde

$$K(h_4) = \{L_{\min} \leq L \leq L_{\max}\}.$$

Con la información obtenida se redefine el límite máximo de la población de células tumorales al aplicar el Teorema Iterativo al conjunto $S(h_1)$ de la siguiente manera

$$S(h_1) \cap \{T > 0\} \cap K_1(h_1) \cap K_1(h_3) \cap K_1(h_4) \subset \{T \leq T_{\max}\},$$

donde

$$T_{\max} := \frac{1}{b} - \frac{q_1}{ab} N_{\min} - \frac{p_1 L_{\min}^l}{ab(b^{-l} g_1 + L_{\min}^l)} - \frac{K_T}{ab} (1 - e^{-M_{\min}}) > 0, \quad (7.12)$$

debido a que la función h_1 presenta la restricción $T > 0$, esto por el cálculo de $S(h_1) \cap \{T > 0\} = \{L_f h_1 = 0\}$. Por tanto, dentro del subconjunto $S(h_1) \cap \{T > 0\} \cap K_1(h_1) \cap K_1(h_3) \cap K_1(h_4)$ se localizan todas las dinámicas con carga tumoral del sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6); es decir, puntos de equilibrio, ciclos límite, atractores caóticos, orbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas. La única dinámica libre de tumor es un punto de equilibrio el cual se encuentra localizado en el plano $T = 0$ y dado que éste es un plano invariante del sistema su localización es trivial. Entonces, se determina que los límites ínfimo y supremo de la población de células tumorales están definidos por el conjunto

$$K(h_1) = \{0 \leq T \leq T_{\max}\}.$$

De acuerdo a los resultados mostrados en esta sección se establece lo siguiente

Teorema 7.1. *Si las condiciones (7.7)-(7.12) se cumplen, entonces el dominio $K_{BPID} \subset \mathbf{R}_{+,0}^6$ contiene todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6), donde*

$$K_{BPID} := K_{MI} \cap_{i=1}^4 K(h_i), \quad (7.13)$$

y

$$K(h_1) = \left\{ 0 \leq T \leq T_{\max} = \frac{1}{b} - \frac{q_1}{ab} N_{\min} - \frac{p_1 L_{\min}^l}{ab(b^{-l} g_1 + L_{\min}^l)} - \frac{K_T}{ab} (1 - e^{-M_{\min}}) \right\},$$

$$\begin{aligned}
K(h_2) &= \left\{ C_{\text{mín}} = \frac{\alpha_C}{\mu_C + K_C(1 - e^{-M_{\text{máx}}})} \leq C \leq C_{\text{máx}} = \frac{\alpha_C}{\mu_C + K_C(1 - e^{-M_{\text{mín}}})} \right\}, \\
K(h_3) &= \left\{ N_{\text{mín}} = \frac{\alpha_N C_{\text{mín}}}{\mu_N + q_2 b^{-1} + K_N(1 - e^{-M_{\text{máx}}})} \leq N \leq N_{\text{máx}} = \frac{\alpha_N C_{\text{máx}}}{\mu_N - p_2 + K_N(1 - e^{-M_{\text{mín}}})} \right\}, \\
K(h_4) &= \left\{ L_{\text{mín}} = \sqrt{\frac{v_L}{\rho_1} + \frac{\rho_2^2}{4\rho_1^2}} - \frac{\rho_2}{2\rho_1} \leq L \leq L_{\text{máx}} = \sqrt{\frac{\rho_5}{\rho_3} + \frac{\rho_4^2}{4\rho_3^2}} - \frac{\rho_4}{2\rho_3} \right\},
\end{aligned}$$

con

$$\begin{aligned}
M_{\text{mín}} &= v_M, \\
M_{\text{máx}} &= \frac{v_M}{\mu_M}, \\
I_{\text{mín}} &= \frac{v_I}{\mu_I}, \\
I_{\text{máx}} &= v_I, \\
\rho_1 &= q_4 N_{\text{máx}}, \\
\rho_2 &= \mu_L + q_3 b^{-1} - \frac{p_4 I_{\text{mín}}}{g_4 + I_{\text{mín}}} + K_L(1 - e^{-M_{\text{máx}}}), \\
\rho_3 &= q_4 N_{\text{mín}}, \\
\rho_4 &= \mu_L - p_3 - \frac{p_4 I_{\text{máx}}}{g_4 + I_{\text{máx}}} + K_L(1 - e^{-M_{\text{mín}}}), \\
\rho_5 &= v_L + (r_1 N_{\text{máx}} + r_2 C_{\text{máx}}) b^{-1}.
\end{aligned}$$

7.3. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^6$

En esta sección se determinan condiciones suficientes bajo las cuales el dominio (7.13) es atractivo y positivamente invariante en el ortante no negativo $\mathbf{R}_{+,0}^6$. Esto implica que dada cualquier condición inicial las trayectorias del sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) se dirigirán hacia el conjunto compacto invariante más grande dentro del dominio (7.13), es decir, las poblaciones de células no incrementarán desmesuradamente cuando $t \rightarrow \infty$. Los resultados se obtienen al proponer la siguiente función candidata de Lyapunov

$$h_5 = \varepsilon_1 T + \varepsilon_2 (N + C) + \varepsilon_3 (L + TC) + \varepsilon_4 M + \varepsilon_5 I,$$

y al calcular su derivada de Lie se obtiene la función

$$\begin{aligned}
L_f h_5 &= \varepsilon_1 [aT - abT^2 - q_1 NT - DT - K_T(1 - e^{-M})T] + \varepsilon_4 (v_M - \mu_M M) + \varepsilon_5 (v_I - \mu_I I) \\
&+ \varepsilon_2 \left[\alpha_N C - \mu_N N + \frac{p_2 T^2 N}{g_2 + T^2} - q_2 NT - K_N(1 - e^{-M})N + \alpha_C - \mu_C C - K_C(1 - e^{-M})C \right] \\
&+ \varepsilon_3 \left[-\mu_L L + \frac{p_3 D^2 T^2 L}{g_3 + D^2 T^2} - q_3 LT + r_1 NT + r_2 CT - q_4 NL^2 + \frac{p_4 IL}{g_4 + I} - K_L(1 - e^{-M})L + v_L \right] \\
&+ \varepsilon_3 [\alpha_C T - \mu_C CT - K_C(1 - e^{-M})CT + aCT - abCT^2 - q_1 CNT - CDT - K_T(1 - e^{-M})CT].
\end{aligned}$$

Ahora, se reescribe $L_f h_5$ al considerar las siguientes igualdades

$$\begin{aligned}\frac{p_2 T^2 N}{g_2 + T^2} &= p_2 N - \frac{g_2 p_2 N}{g_2 + T^2}, \\ \frac{p_3 D^2 T^2 L}{g_3 + D^2 T^2} &= p_3 L - \frac{g_3 p_3 L}{g_3 + D^2 T^2}, \\ \frac{p_4 I L}{g_4 + I} &= p_4 L - \frac{g_4 p_4 L}{g_4 + I},\end{aligned}$$

completar el cuadrado de la siguiente manera

$$-\varepsilon_1 ab T^2 + \varepsilon_1 a T + \varepsilon_3 \alpha_C T = -\varepsilon_1 ab \left(T - \frac{\varepsilon_1 a + \varepsilon_3 \alpha_C}{2\varepsilon_1 ab} \right)^2 + \frac{(\varepsilon_1 a + \varepsilon_3 \alpha_C)^2}{4\varepsilon_1 ab},$$

y al agrupar los términos como se muestra a continuación

$$\begin{aligned}L_f h_5 &= \sigma_1 - \varepsilon_1 ab \left(T - \frac{\varepsilon_1 a + \varepsilon_3 \alpha_C}{2\varepsilon_1 ab} \right)^2 - \varepsilon_1 K_T (1 - e^{-M}) T - \varepsilon_2 [\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-M})] N \\ &\quad - \varepsilon_3 [\mu_L - p_3 - p_4 + K_L (1 - e^{-M})] L - \varepsilon_2 [\mu_C - \alpha_N + K_C (1 - e^{-M})] C \\ &\quad - \varepsilon_4 \mu_M M - \varepsilon_5 \mu_I I - (\varepsilon_1 q_1 + \varepsilon_2 q_2 - \varepsilon_3 r_1) NT - \varepsilon_3 [\mu_C - a - r_2 + (K_C + K_T) (1 - e^{-M})] CT \\ &\quad - \varepsilon_1 DT - \frac{\varepsilon_2 g_2 p_2 N}{g_2 + T^2} - \varepsilon_3 \left(abCT^2 + q_4 NL^2 + q_1 CNT + CDT + q_3 LT + \frac{g_4 p_4 L}{g_4 + I} + \frac{g_3 p_3 L}{g_3 + D^2 T^2} \right),\end{aligned}$$

donde

$$\sigma_1 := \frac{(\varepsilon_1 a + \varepsilon_3 \alpha_C)^2}{4\varepsilon_1 ab} + \varepsilon_2 \alpha_C + \varepsilon_3 v_L + \varepsilon_4 v_M + \varepsilon_5 v_I.$$

Ahora, al considerar que $-(1 - e^{-M}) \leq -(1 - e^{-M_{\min}}) = -(1 - e^{-v_M})$ se define lo siguiente

$$L_f h_5 \leq L_f h_{5+},$$

donde

$$\begin{aligned}L_f h_{5+} &: = \sigma_1 - \varepsilon_1 ab \left(T - \frac{\varepsilon_1 a + \varepsilon_3 \alpha_C}{2\varepsilon_1 ab} \right)^2 - \varepsilon_1 K_T (1 - e^{-v_M}) T - \varepsilon_2 [\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-v_M})] N \\ &\quad - \varepsilon_3 [\mu_L - p_3 - p_4 + K_L (1 - e^{-v_M})] L - \varepsilon_2 [\mu_C - \alpha_N + K_C (1 - e^{-v_M})] C - \varepsilon_4 \mu_M M - \varepsilon_5 \mu_I I \\ &\quad - (\varepsilon_1 q_1 + \varepsilon_2 q_2 - \varepsilon_3 r_1) NT - \varepsilon_3 [\mu_C - a - r_2 + (K_C + K_T) (1 - e^{-v_M})] CT - \varepsilon_1 DT \\ &\quad - \frac{\varepsilon_2 g_2 p_2 N}{g_2 + T^2} - \varepsilon_3 \left(abCT^2 + q_4 NL^2 + q_1 CNT + CDT + q_3 LT + \frac{g_4 p_4 L}{g_4 + I} + \frac{g_3 p_3 L}{g_3 + D^2 T^2} \right),\end{aligned}$$

entonces, se asume un conjunto de soluciones para los coeficientes $\varepsilon_i^* > 0, i = 1, \dots, 5$; y se imponen las siguientes condiciones en los parámetros del sistema

$$\varepsilon_1^* q_1 + \varepsilon_2^* q_2 - \varepsilon_3^* r_1 > 0, \quad (7.14)$$

$$\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-v_M}) > 0, \quad (7.15)$$

$$\mu_L - p_3 - p_4 + K_L (1 - e^{-v_M}) > 0, \quad (7.16)$$

$$\mu_C - \alpha_N + K_C (1 - e^{-v_M}) > 0, \quad (7.17)$$

$$\mu_C - r_2 - a + (K_C + K_T) (1 - e^{-v_M}) > 0. \quad (7.18)$$

Las desigualdades (7.15)-(7.18) se resuelven con respecto al parámetro v_M como se indica

$$\begin{aligned} v_M &> v_{M_1} := -\ln \left(\frac{\mu_N - p_2}{K_N} + 1 \right), \\ v_M &> v_{M_2} := -\ln \left(\frac{\mu_L - p_3 - p_4}{K_L} + 1 \right), \\ v_M &> v_{M_3} := -\ln \left(\frac{\mu_C - \alpha_N}{K_C} + 1 \right), \\ v_M &> v_{M_4} := -\ln \left(\frac{\mu_C - r_2 - a}{K_C + K_T} + 1 \right), \end{aligned}$$

de esta forma, la concentración del tratamiento de quimioterapia debe cumplir con la siguiente condición

$$v_M > \max \{v_{M_i}\}, \quad i = 1, \dots, 4. \quad (7.19)$$

Entonces se define el dominio $U_1 = \{L_f h_{5+} \geq 0\}$ en $\mathbf{R}_{+,0}^6$ y por fórmula se tiene que en su complemento $C\{U_1\}$ se satisface lo siguiente

$$\begin{aligned} \sigma_1 &< \varepsilon_1^* ab \left(T - \frac{\varepsilon_1 a + \varepsilon_3 \alpha_C}{2\varepsilon_1 ab} \right)^2 + \varepsilon_1^* K_T (1 - e^{-M}) T + \varepsilon_2^* [\mu_N - p_2 + K_N (1 - e^{-v_M})] N \\ &+ \varepsilon_3^* [\mu_L - p_3 - p_4 + K_L (1 - e^{-v_M})] L + \varepsilon_2^* [\mu_C - \alpha_N + K_C (1 - e^{-v_M})] C + \varepsilon_4^* \mu_M M + \varepsilon_5^* \mu_I I \\ &+ (\varepsilon_1^* q_1 + \varepsilon_2^* q_2 - \varepsilon_3^* r_1) NT + \varepsilon_3^* [\mu_C - a - r_2 + (K_C + K_T) (1 - e^{-v_M})] CT + \varepsilon_1^* DT \\ &+ \frac{\varepsilon_2^* g_2 p_2 N}{g_2 + T^2} + \varepsilon_3^* \left(abCT^2 + q_4 NL^2 + q_1 CNT + CDT + q_3 LT + \frac{g_4 p_4 L}{g_4 + I} + \frac{g_3 p_3 L}{g_3 + D^2 T^2} \right), \end{aligned}$$

además se observa que U_1 es un dominio acotado. Entonces, para un valor suficientemente grande de R , el dominio $B_R = \{h_5 < R\}$ contiene el dominio U_1 y se tiene que en la frontera $\{h_5 = R\}$ de B_R se cumple la desigualdad $L_f h_{5+} < 0$. Esto significa que B_R es un dominio acotado y absorbente, por lo tanto, para cada solución $(T, N, L, C, M, I)^T \in \mathbf{R}_{+,0}^6$ su conjunto ω -límite $\omega \left((T, N, C, M)^T \right)$ es no vacío, compacto e invariante, vea *Perko* [28] en §3.2 y *Khalil* [25] en §4.2. Entonces,

$$\omega \left((T, N, L, C, M, I)^T \right) \subset K_{BPID}.$$

Por lo tanto, a partir de los resultados mostrados en esta sección se concluye lo siguiente

Teorema 7.2. *Si las condiciones (7.7)-(7.12), (7.14) y (7.19) se cumplen, entonces el sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) tiene un atractor global en $\mathbf{R}_{+,0}^6$, y el conjunto (7.13) es un dominio acotado positivamente invariante, es decir, cualquier trayectoria fuera de este dominio se dirigirá hacia él y permanecerá dentro para todo $t \geq 0$.*

7.4. Eliminación de la población de células tumorales

En esta sección se establecen condiciones suficientes para asegurar la eliminación del tumor en el sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6). Esto se realiza al determinar atractividad al plano $T = 0$ en $\mathbf{R}_{+,0}^6$, por tanto, se propone la función candidata de Lyapunov

$$h_6 = T,$$

cuya derivada de Lie está dada por

$$L_f h_6 = \left(a - abT - q_1 N - \frac{p_1 L^l}{T^l g_1 + L^l} - K_T (1 - e^{-M}) \right) T,$$

y se observa que $L_f h_6 \leq 0$ si lo siguiente se cumple

$$a - abT - q_1 N - \frac{p_1 L^l}{T^l g_1 + L^l} - K_T (1 - e^{-M}) < 0. \quad (7.20)$$

Ahora, con el propósito de simplificar el análisis y la solución de la desigualdad (7.20) se realizan las siguientes aserciones en los límites de las variables del sistema (7.1)-(7.6)

$$\begin{aligned} C_{\min} &\geq C_{\min^-} := \frac{\alpha_C}{\mu_C + K_C}, \\ C_{\max} &\leq C_{\max^+} := \frac{\alpha_C}{\mu_C}, \\ N_{\min} &\geq N_{\min^-} := \frac{\alpha_N C_{\min^-}}{\mu_N + q_2 b^{-1} + K_N}, \\ N_{\max} &\leq N_{\max^+} := \frac{\alpha_N C_{\max^+}}{\mu_N - p_2}, \\ L_{\min} &\geq L_{\min^-} := \sqrt{\frac{v_L}{\rho_6} + \frac{\rho_7^2}{4\rho_6^2}} - \frac{\rho_7}{2\rho_6}, \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} \rho_6 &: = q_4 N_{\max^+}, \\ \rho_7 &: = \mu_L + q_3 b^{-1} + K_L, \end{aligned}$$

y a partir de estas consideraciones se define lo que sigue

$$L_f h_6 \leq \left(a - q_1 N_{\min^-} - \frac{p_1 L_{\min^-}^l}{b^{-l} g_1 + L_{\min^-}^l} - K_T (1 - e^{-M_{\min^-}}) \right) T \leq 0,$$

donde la desigualdad del lado derecho se resuelve con respecto al parámetro v_M y se obtiene lo que se indica a continuación

$$v_M > v_{M_5} := -\ln \left(1 + \frac{q_1 N_{\min^-} - a}{K_T} + \frac{p_1 L_{\min^-}^l}{K_T (b^{-l} g_1 + L_{\min^-}^l)} \right). \quad (7.21)$$

Por el Teorema de LaSalle se concluye que si la condición (7.21) se cumple, entonces la trayectoria de $T(t)$ se dirigirá hacia el conjunto compacto invariante más grande dentro del dominio $K_{BPID} \cap \{T = 0\}$, vea Khalil [25] en §4.2, es decir

$$\omega\left((T, N, L, C, M, I)^T\right) \subset K_{BPID} \cap \{T = 0\},$$

y se determina lo siguiente

Teorema 7.3. *Si la condición (7.21) se cumple, entonces el plano $T = 0$ es globalmente atractivo en $\mathbf{R}_{+,0}^6$, esto implica la eliminación del tumor en el sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6).*

La condición (7.21) también permite determinar la no existencia de conjuntos compactos invariantes fuera del plano $T = 0$. Esto se realiza al tomar el límite superior de la población de células tumorales y definir lo que se indica a continuación

$$T_{\max} \leq \frac{1}{b} - \frac{q_1 N_{\min^-}}{ab} - \frac{p_1 L_{\min^-}^l}{ab(b^{-l} g_1 + L_{\min^-}^l)} - \frac{K_T}{ab} (1 - e^{-M_{\min}}) < 0, \quad (7.22)$$

y al resolver la desigualdad del lado derecho se obtiene la condición

$$v_M > v_{M_5},$$

y en consecuencia se determina lo siguiente

Corolario 7.1. *Si la condición (7.21) se cumple, entonces el sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) no tiene conjuntos compactos invariantes localizados en $\mathbf{R}_{+,0}^6 \cap \{T > 0\}$.*

Los resultados obtenidos permiten establecer que la existencia de un dominio acotado positivamente invariante, la eliminación del tumor y la no existencia de conjuntos compactos invariantes fuera del plano $T = 0$, dependen directamente del tratamiento de quimioterapia, cuya concentración debe cumplir con la siguiente condición

$$v_M > \max\{v_{M_i}\}, \quad i = 1, \dots, 5. \quad (7.23)$$

7.5. Estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor

En [8] se analiza y establecen condiciones para concluir la estabilidad local del punto de equilibrio libre de tumor del sistema quimioinmunoterapia no dimensionalizado. En este trabajo se estudia la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor del sistema original descrito por las ecuaciones (7.1)-(7.6), dicho punto se calcula al igualar cada ecuación a cero y realizar las operaciones correspondientes, con lo cual se obtiene el siguiente resultado

$$(T^*, N^*, L^*, C^*, M^*, I^*), \quad (7.24)$$

donde

$$\begin{aligned}
T^* &= 0, \\
M^* &= \frac{v_M}{\mu_M}, \\
I^* &= \frac{v_I}{\mu_I}, \\
C^* &= \frac{\alpha_C}{\mu_C + K_C(1 - e^{-M^*})}, \\
N^* &= \frac{\alpha_N C^*}{\mu_N + K_N(1 - e^{-M^*})}, \\
L^* &= L_+^*,
\end{aligned}$$

el valor de L_+^* se determina a partir del siguiente polinomio de segundo orden

$$A_1 L^2 + A_2 L - v_L = 0,$$

donde

$$\begin{aligned}
A_1 &:= q_4 N^*, \\
A_2 &:= \mu_L - \frac{p_4 I^*}{g_4 + I^*} + K_L (1 - e^{-M^*}),
\end{aligned}$$

y cuyas raíces están dadas por

$$\begin{aligned}
L_+^* &= -\frac{A_2}{2A_1} + \sqrt{A_3}, \\
L_-^* &= -\frac{A_2}{2A_1} - \sqrt{A_3},
\end{aligned}$$

con

$$A_3 := \left(\frac{A_2}{2A_1}\right)^2 + \frac{v_L}{A_1},$$

de las cuales al suponer que $A_2 > 0$ y $v_L \geq 0$, se concluye que $L_-^* < 0$, y $L_+^* \geq 0$, esto implica que L_+^* es la única solución biológicamente factible para el sistema de quimioinmunoterapia.

En la sección anterior se establecen condiciones en el Teorema 7.1 bajo las cuales el plano $T = 0$ es atractivo, por lo tanto, se sustituye este valor en las ecuaciones del sistema (7.1)-(7.6) y se obtiene el modelo matemático (7.25)-(7.29) no negativo de cinco ecuaciones diferenciales

$$\dot{N} = \alpha_N C - \mu_N N - K_N (1 - e^{-M}) N, \quad (7.25)$$

$$\dot{L} = -\mu_L L - q_4 N L^2 + \frac{p_4 I L}{g_4 + I} - K_L (1 - e^{-M}) L + v_L, \quad (7.26)$$

$$\dot{C} = \alpha_C - \mu_C C - K_C (1 - e^{-M}) C, \quad (7.27)$$

$$\dot{M} = -\mu_M M + v_M, \quad (7.28)$$

$$\dot{I} = -\mu_I I + v_I, \quad (7.29)$$

el cual tiene un único punto de equilibrio dado por

$$(N^*, L^*, C^*, M^*, I^*). \quad (7.30)$$

Es evidente que M^* y I^* son puntos global asintóticamente estables, esto debido a que las ecuaciones (7.28) y (7.29) son lineales, invariantes en el tiempo y con valores propios negativos, además su solución se muestra en la sección 7.2. Adicionalmente, se observa que las ecuaciones (7.27)-(7.28) describen un sistema competitivo, esto implica que la trayectoria de (7.27) siempre converge hacia C^* . Ahora, la estabilidad de N^* y L^* se determina al proponer la siguiente función candidata de Lyapunov

$$h_7 = \delta_1 (N + C) + \delta_2 L,$$

cuya derivada de Lie está dada por

$$\begin{aligned} L_f h_7 &= \delta_1 [\alpha_N C - \mu_N N - K_N (1 - e^{-M}) N + \alpha_C - \mu_C C - K_C (1 - e^{-M}) C] \\ &\quad + \delta_2 \left[-\mu_L L - q_4 N L^2 + \frac{p_4 I L}{g_4 + I} - K_L (1 - e^{-M}) L + v_L \right], \end{aligned}$$

la cual se reescribe como sigue

$$\begin{aligned} L_f h_7 &= \sigma_2 - \delta_1 (\mu_C - \alpha_N) C - \delta_2 (\mu_L - p_4) L - \mu_N \delta_1 N - \delta_2 q_4 N L^2 \\ &\quad - (\delta_1 K_N N + \delta_2 K_L L + \delta_1 K_C C) (1 - e^{-M}) - \frac{\delta_2 p_4 g_4 L}{g_4 + I}, \end{aligned}$$

donde

$$\sigma_2 := \alpha_C \delta_1 + v_L,$$

y se imponen las siguientes condiciones en los parámetros del sistema

$$\mu_C - \alpha_N > 0, \quad (7.31)$$

$$\mu_L - p_4 > 0, \quad (7.32)$$

con base en lo anterior se define el dominio $U_2 = \{L_f h_7 \geq 0\}$ en $\mathbf{R}_{+,0}^6 \cap \{T = 0\}$ y por fórmula se tiene que en su complemento $C\{U_2\}$ se satisface lo siguiente

$$\begin{aligned} \sigma_2 &< \delta_1 (\mu_C - \alpha_N) C - \delta_2 (\mu_L - p_4) L + \mu_N \delta_1 N + \delta_2 q_4 N L^2 \\ &\quad + (\delta_1 K_N N + \delta_2 K_L L + \delta_1 K_C C) (1 - e^{-M}) + \frac{\delta_2 p_4 g_4 L}{g_4 + I}, \end{aligned}$$

además se observa que U_2 es un dominio acotado. Entonces, para un valor suficientemente grande de R , el dominio $B_R = \{h_7 < R\}$ contiene el dominio U_2 y se tiene que en la frontera $\{h_7 = R\}$ de B_R se cumple la desigualdad $L_f h_7 < 0$. Esto significa que B_R es un dominio acotado y absorbente, por lo tanto, para cada

solución $(T, N, L, C, M, I)^T \in \mathbf{R}_{+,0}^6 \cap \{T = 0\}$ su conjunto ω -límite $\omega\left((T, N, C, M)^T\right)$ es no vacío, compacto e invariante, vea *Perko* [28] en §3.2 y *Khalil* [25] en §4.2. Entonces,

$$\omega\left((T, N, L, C, M, I)^T\right) \subset K_{BPID} \cap \{T = 0\}.$$

Por lo tanto, con base en los resultados obtenidos y debido a que el punto de equilibrio (7.30) es único, el Principio de Invariancia de LaSalle permite concluir lo siguiente

Teorema 7.4. *Si las condiciones (7.7)-(7.11), (7.14), (7.23) y (7.31)-(7.32) se cumplen, entonces el punto de equilibrio libre de tumor (7.24) del sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) es global asintóticamente estable en $\mathbf{R}_{+,0}^6$.*

7.6. Simulaciones numéricas

En esta sección se ilustran los resultados obtenidos mediante simulaciones numéricas. Primero, se verifica que las condiciones (7.7)-(7.8), (7.11), (7.14), (7.23) y (7.31)-(7.32) se cumplen al sustituir los valores mostrados en la Tabla 7.1; posteriormente, se asignan los valores $v_L = 1.00 \times 10^6$ y $v_I = 5.00 \times 10^3$ para los tratamientos de inmunoterapia, y se calculan los valores correspondientes a las condiciones de la concentración de quimioterapia v_{Mi} , $i = 1, \dots, 5$, los resultados son los siguientes

$$v_{M_1} = -4.670 \times 10^{-2},$$

$$v_{M_2} = -2.770,$$

$$v_{M_3} = -1.320 \times 10^{-2},$$

$$v_{M_4} = 3.313 \times 10^{-1}$$

$$v_{M_5} = 6.518 \times 10^{-1},$$

por lo tanto, se concluye que el sistema quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) es globalmente estable si $v_M > v_{M_4}$, y que el punto de equilibrio libre de tumor (7.24) es global asintóticamente estable si $v_M > v_{M_5}$. Las condiciones iniciales para cada ecuación diferencial son las siguientes: $T(0) = 2.00 \times 10^7$, $N(0) = 1.00 \times 10^3$, $L(0) = v_L$, $C(0) = 6.00 \times 10^8$, $M(0) = v_M$ e $I(0) = v_I$.

En las Figuras 7.1 y 7.2 se muestra la dinámica del sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) con un valor de $v_M = 3.320 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias no abandonan el dominio K_{BPID} y que estas convergen a un punto de equilibrio con carga tumoral alta. En las Figuras 7.3 y 7.4 se muestra la dinámica del sistema con un valor en el parámetro de quimioterapia de $v_M = 6.520 \times 10^{-1}$, en este caso todas las trayectorias convergen hacia el punto de equilibrio libre de tumor (7.24).

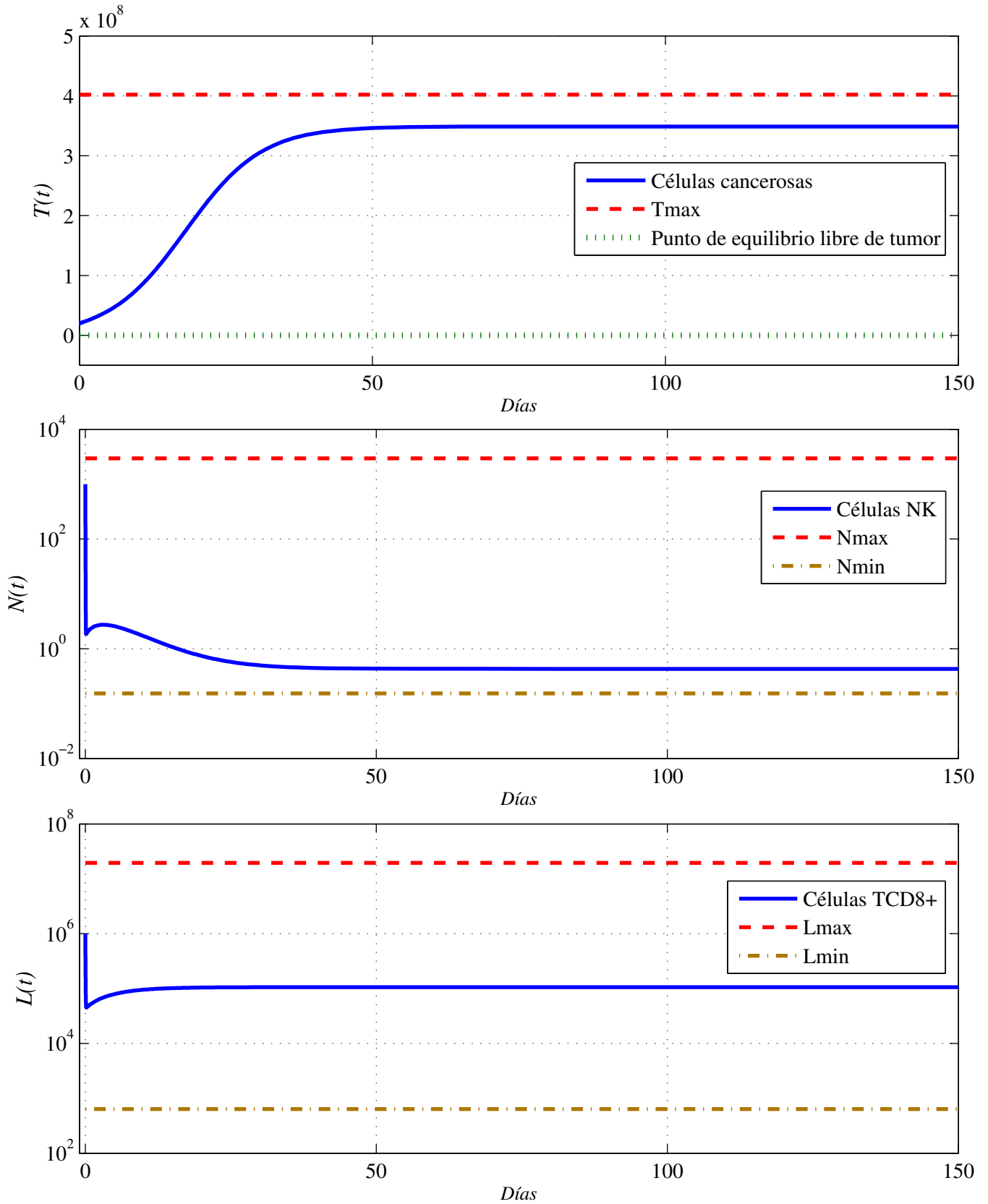


Figura 7.1: Dinámica de las variables $T(t)$, $L(t)$ y $N(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 3.320 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen a un punto de equilibrio con carga tumoral alta.

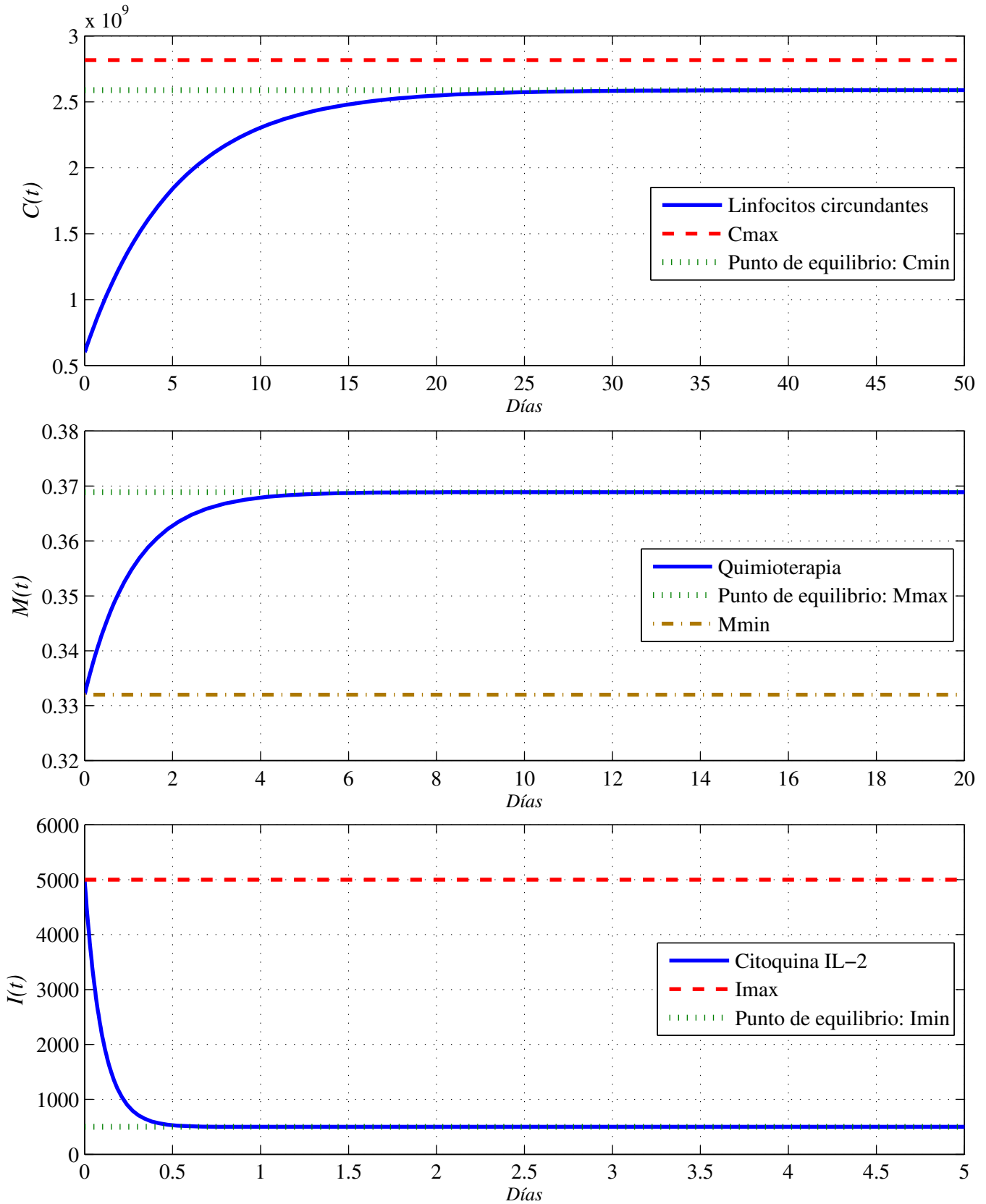


Figura 7.2: Dinámica de las variables $C(t)$, $M(t)$ y $I(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 3.320 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen a un punto de equilibrio con carga tumoral alta.

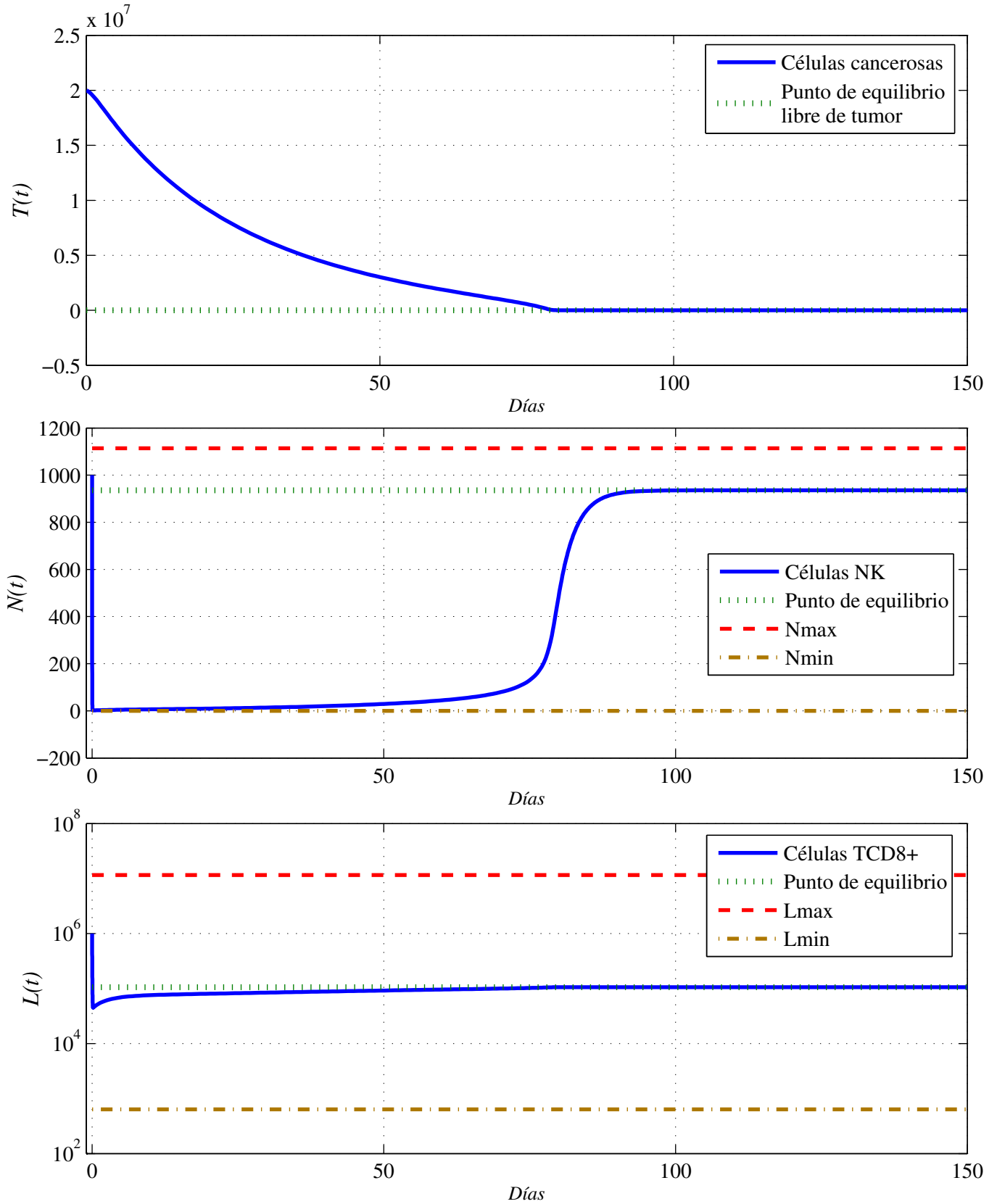


Figura 7.3: Dinámica de las variables $T(t)$, $N(t)$ y $L(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 6.520 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (7.24).

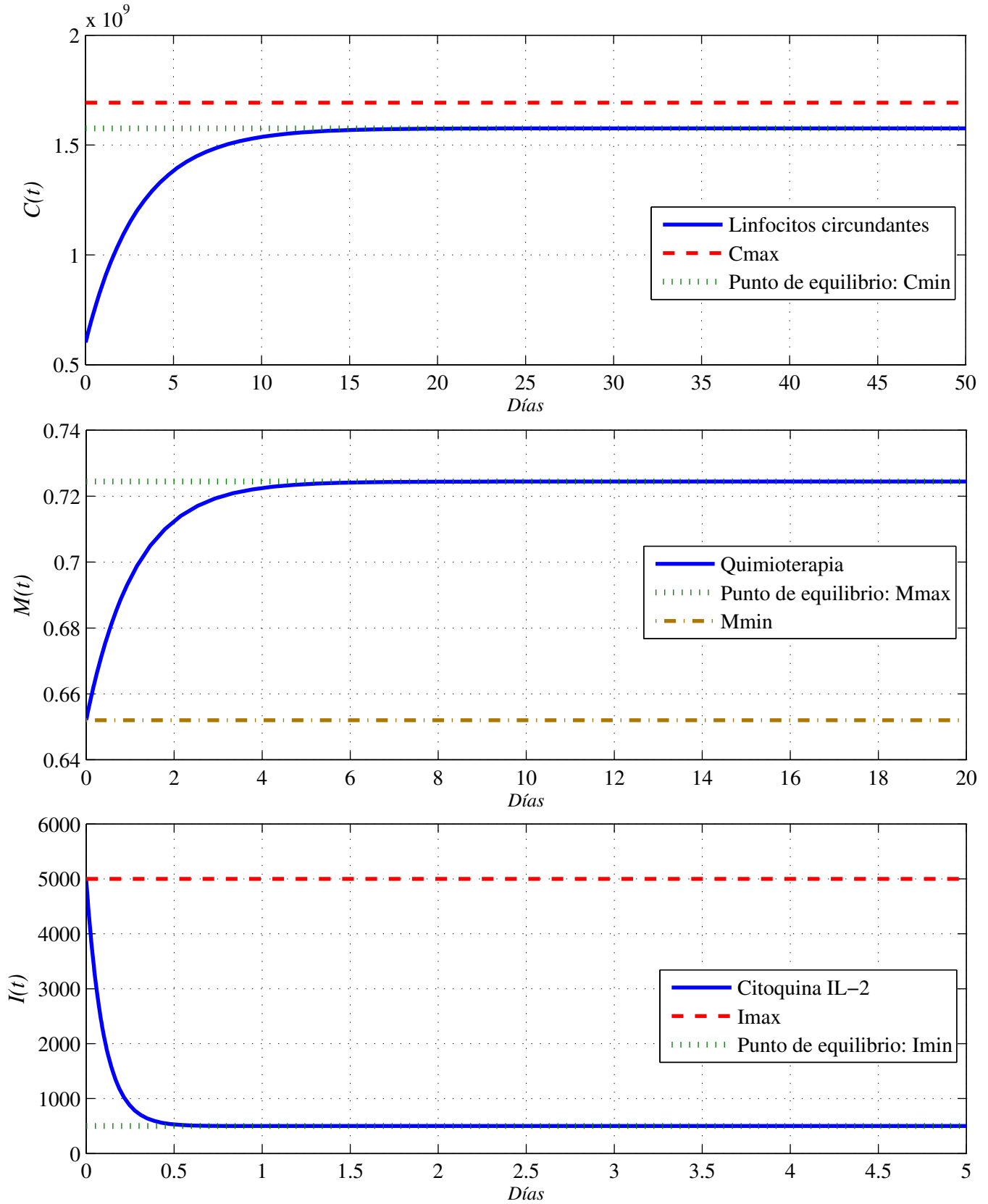


Figura 7.4: Dinámica de las variables $C(t)$, $M(t)$ y $I(t)$ del sistema de quimioinmunoterapia con un valor de $v_M = 6.520 \times 10^{-1}$, se observa que las trayectorias convergen al punto de equilibrio libre de tumor (7.24).

7.7. Análisis de resultados

En este capítulo se muestra el análisis de la dinámica global de un modelo matemático que describe la evolución de un tumor maligno en presencia de los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia; también modeliza los efectos nocivos de la quimioterapia en linfocitos circundantes, las células NK y las células T CD8⁺. Los resultados de este trabajo se determinan al aplicar el método de LCCI, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle.

Las soluciones de las ecuaciones (7.5)-(7.6) se calculan al integrarlas por separación de variables con las condiciones iniciales $M(0) = v_M$ e $I(0) = v_I$, es necesario imponer estas condiciones para determinar los valores ínfimos y supremos de cada ecuación cuando $t \geq 0$; estos valores permiten calcular las cotas mínimas y máximas de las ecuaciones (7.1)-(7.4) mediante el método de LCCI. Con estos resultados se define el dominio compacto (7.13) en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de quimioinmunoterapia.

Al aplicar la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle se determinan condiciones para establecer que el dominio acotado (7.13) es positivamente invariante, lo que implica que el sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) tiene un atractor global en $R_{+,0}^6$, es decir, su conjunto compacto invariante más grande es global asintóticamente estable, por lo tanto las trayectorias no divergen cuando $t \geq 0$. En las Figuras 7.1 y 7.2 se ilustra que las trayectorias de las variables (7.1)-(7.3) no abandonan el dominio (7.13) y la trayectoria de la variable (7.4) se dirige eventualmente hacia él.

El análisis realizado con el método de LCCI y la Teoría de Estabilidad de Lyapunov permite establecer condiciones suficientes para asegurar la eliminación de la población tumoral descrita por el sistema de quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6). La condición principal se impone sobre el parámetro del tratamiento de quimioterapia v_M mediante la administración de una dosis pequeña y constante. La administración de dosis pequeñas de quimioterapia no es algo inusual en la práctica médica y se conoce como quimioterapia metronómica [48-54]. De acuerdo con las simulaciones numéricas la población tumoral se elimina asintóticamente al utilizar una concentración de quimioterapia de $v_M = 6.520 \times 10^{-1}$ en un período menor a 150 días, en las Figuras 7.3 y 7.4 se observa que todas las trayectorias del modelo matemático (7.1)-(7.6) convergen hacia el punto de equilibrio libre de tumor (7.24). Cabe destacar que no se lograron obtener resultados matemáticos biológicamente factibles al realizar el análisis con respecto al parámetro del tratamiento de inmunoterapia v_L .

Se espera que los resultados sean de utilidad para comprender los efectos de la quimioterapia y la inmunoterapia en el desarrollo tumoral presentado por el sistema (7.1)-(7.6).

Capítulo 8

Conclusiones

Los resultados obtenidos en esta Tesis permiten confirmar la hipótesis propuesta para esta investigación, es decir, mediante el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle se logró analizar con éxito la dinámica local y global de cuatro modelos matemáticos que describen la evolución de un tumor maligno y su interacción con el sistema inmunológico en casos con y sin tratamiento. Adicionalmente, para los sistemas de quimioterapia (6.1)-(6.4) y quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6) se calcularon condiciones suficientes para asegurar la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor de cada sistema en el ortante no negativo.

Con el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes se calcularon los límites ínfimos y supremos de las variables de cada sistema biológico bajo estudio. Estos límites permiten definir un dominio acotado en el ortante no negativo dentro del cual se encuentran todos sus conjuntos compactos invariantes.

Al aplicar la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle se determinó que los dominios compactos (4.7), (6.9) y (7.13), los cuales corresponden respectivamente a los sistemas de evasión-inmune (4.1)-(4.4), quimioterapia (6.1)-(6.4) y quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6), son positivamente invariantes en el ortante no negativo. Esto implica que los sistemas son globalmente estables debido a que cualquier trayectoria fuera de los dominios de localización converge eventualmente hacia ellos y permanece dentro o en su frontera para todo tiempo futuro. Para el sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7) no se logró determinar que su dominio compacto (5.16) es positivamente invariante y se concluye que esto es debido a que el crecimiento del tumor se presenta en forma exponencial, es decir, el crecimiento no es acotado como en los otros modelos en los cuales se describe el desarrollo tumoral mediante la ecuación logística. Sin embargo, si se determina que el dominio (5.21), el cual contiene todos los conjuntos compactos invariantes del subsistema (5.1)-(5.6), es positivamente invariante en el ortante no negativo.

Para el modelo de evasión-inmune (4.1)-(4.4) se determinó la estabilidad asintótica global de su conjunto compacto invariante más grande en el ortante no negativo y se concluye que no fue posible establecer condiciones para la eliminación del tumor debido a que el modelo matemático no incluye ninguna ecuación de estado o parámetro de tratamiento para la eliminación de las células cancerosas.

Mediante el Método indirecto de Lyapunov se calcularon condiciones para asegurar la estabilidad asintótica local del punto de equilibrio libre de tumor del sistema de cáncer de próstata (5.1)-(5.7). Además se concluye que no se pueden establecer condiciones para la estabilidad asintótica global de dicho punto debido a que el tratamiento de la vacuna celular se modeliza como una sola aplicación y el crecimiento del tumor se describe

de manera exponencial.

Se establecieron condiciones suficientes para asegurar la eliminación del tumor y la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor de los modelos de quimioterapia (6.1)-(6.4) y quimioinmunoterapia (7.1)-(7.6). Esto se logró al aplicar en conjunto el Método de Localización, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle. Las condiciones de eliminación del tumor se impusieron sobre el parámetro de quimioterapia para ambos modelos matemáticos. El sistema (7.1)-(7.6) modeliza también el efecto de la inmunoterapia sobre el cáncer, sin embargo, no se logró determinar alguna condición biológicamente factible sobre este tratamiento.

La contribución principal de esta investigación consiste en una base teórica para analizar la dinámica local y global de modelos matemáticos de sistemas biológicos invariantes en el tiempo que describen la evolución del cáncer por medio de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden.

Como trabajo futuro se pretende aplicar la metodología desarrollada a otros modelos matemáticos de sistemas biológicos, en particular aquellos diseñados con datos reales obtenidos *in vivo* o *in vitro*, esto con la finalidad de proporcionar a la comunidad científica resultados aplicables en pacientes reales, por ejemplo, el desarrollo e implementación de tratamientos como la quimioterapia e inmunoterapia para eliminar la carga tumoral o disminuir los padecimientos provocados por el cáncer.

Bibliografía

- [1] World Health Organization. Cancer. Disponible en: <http://www.who.int>, 2014.
- [2] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Disponible en: www.inegi.org.mx, 2013.
- [3] Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Los 5 tipos de cáncer que más afectan a mexicanos. Disponible en: <http://www.spps.gob.mx>, 2013.
- [4] International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, 2014.
- [5] Ruddon RW. *Cancer biology*. Oxford University Press, 2007.
- [6] Arciero JC, Jackson TL, and Kirschner DE. A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, 4(1):39–58, 2004.
- [7] Bunimovich-Mendrazitsky S, Shochat E, and Stone L. Mathematical model of BCG immunotherapy in superficial bladder cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69(6):1847–1870, 2007.
- [8] de Pillis LG, Gu W, and Radunskaya AE. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, 238(4):841–862, 2006.
- [9] de Pillis LG, Gu W, Fister KR, Head T, Maples K, Murugan A, Neal T, and Yoshida K. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, 209(1):292–315, 2007.
- [10] Joshi B, Wang X, Banerjee S, Tian H, Matzavinos A, and Chaplain MA. On immunotherapies and cancer vaccination protocols: a mathematical modelling approach. *Journal of Theoretical Biology*, 259(4):820–827, 2009.
- [11] Kirschner DE and Panetta JC. Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37(3):235–252, 1998.
- [12] Kronik N, Kogan Y, Elishmereni M, Halevi-Tobias K, Vuk-Pavlović S, and Agur Z. Predicting outcomes of prostate cancer immunotherapy by personalized mathematical models. *PLoS One*, 5(12):e15482, 2010.
- [13] Owen MR and Sherratt JA. Modelling the macrophage invasion of tumors: Effects on growth and composition. *Mathematical Medicine and Biology*, 15:165–185, 1998.

- [14] Page K and Uhr J. Mathematical models of cancer dormancy. *Leukemia & Lymphoma*, 46(3):313–327, 2005.
- [15] Krishchenko AP. Localization of invariant compact sets of dynamical systems. *Differential Equations*, 41(12):1669–1676, 2005.
- [16] Krishchenko AP and Starkov KE. Localization of compact invariant sets of the Lorenz system. *Physics Letters A*, 353(5):383–388, 2006.
- [17] Coria LN. Global dynamics of the Hastings-Powell system. *Mathematical Problems in Engineering*, 2013, 2013.
- [18] Krishchenko AP and Starkov KE. On the global dynamics of a chronic myelogenous leukemia model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 33:174–183, 2016.
- [19] Starkov KE and Coria LN. Global dynamics of the Kirschner–Panetta model for the tumor immunotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 14(3):1425–1433, 2012.
- [20] Starkov KE and Gamboa D. 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.
- [21] Starkov KE and Krishchenko AP. On the global dynamics of one cancer tumour growth model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 19(5):1486–1495, 2014.
- [22] Starkov KE and Pogromsky AY. On the global dynamics of the Owen–Sherratt model describing the tumor–macrophage interactions. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 23(02):1350020, 2013.
- [23] Starkov KE and Villegas A. On some dynamical properties of a seven-dimensional cancer model with immunotherapy. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 24(02):1450020, 2014.
- [24] Starkov KE and Plata-Ante C. On the global dynamics of the cancer aids-related mathematical model. *Kybernetika*, 50(4):563–579, 2014.
- [25] Khalil HK. *Nonlinear systems*, volume 3. Prentice Hall Upper Saddle River, 2002.
- [26] Kelly R, Davila VS, and Perez JA. *Control of robot Manipulators in joint space*. Springer, 2005.
- [27] Márquez HJ. *Nonlinear control systems: analysis and design*. John Wiley, 2003.
- [28] Perko L. *Differential equations and dynamical systems*, volume 7. Springer, third edition, 2001.
- [29] Hirsch MW, Smale S, and Devaney RL. *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos*. Academic Press, 2012.

- [30] Strogatz SH. *Nonlinear dynamics and chaos*. Westview Press, 1994.
- [31] Sprott JC and Sprott JC. *Chaos and time-series analysis*, volume 69. Oxford University Press Oxford, 2003.
- [32] Krishchenko AP and Starkov KE. Localization of compact invariant sets of nonlinear time-varying systems. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 18(05):1599–1604, 2008.
- [33] Kanatnikov AN and Krishchenko AP. Localization of invariant compact sets of nonautonomous systems. *Differential Equations*, 45(1):46–52, 2009.
- [34] Quarteroni A, Sacco R, and Saleri F. *Numerical mathematics*, volume 37. Springer Science & Business Media, 2010.
- [35] Boichenko VA, Leonov GA, and Reitmann V. *Dimension theory for ordinary differential equations*. Teubner Wiesbaden, 2005.
- [36] Hirsch MW. Systems of differential equations that are competitive or cooperative ii: Convergence almost everywhere. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 16(3):423–439, 1985.
- [37] Ji-Fa J. On the global stability of cooperative systems. *Bulletin of the London Mathematical Society*, 26(5):455–458, 1994.
- [38] Farina L and Rinaldi S. *Positive linear systems: theory and applications*, volume 50. John Wiley & Sons, 2011.
- [39] De Leenheer P and Aeyels D. Stability properties of equilibria of classes of cooperative systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 46(12):1996–2001, 2001.
- [40] Rodriguez-Brenes IA, Komarova NL, and Wodarz D. Tumor growth dynamics: insights into evolutionary processes. *Trends in Ecology & Evolution*, 28(10):597–604, 2013.
- [41] Singh VP. *System modeling and simulation*. New Age International (P) Limited, 2009.
- [42] Boccarda N. *Modeling complex systems*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [43] Golan DE. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [44] Lu JJ and Brady LW. *Radiation oncology: an evidence-based approach*. Springer, 2008.
- [45] Perry MC. *The chemotherapy source book*. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- [46] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, and Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 8(1):59–73, 2008.

- [47] Enderling H, Almog N, and Hlatky L. *Systems biology of tumor dormancy*, volume 734. Springer, 2013.
- [48] Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, Bohlen P, and Kerbel RS. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without over toxicity. *Journal of Clinical Investigation*, 105(8):R15, 2000.
- [49] Bello L, Carrabba G, Giussani C, Lucini V, Cerutti F, Scaglione F, Landré J, Pluderi M, Tomei G, Villani R, et al. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in vivo. *Cancer Research*, 61(20):7501–7506, 2001.
- [50] Kerbel RS, Klement G, Pritchard KI, and Kamen B. Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic. *Annals of Oncology*, 13(1):12–15, 2002.
- [51] O Graciela Scharovsky, Leandro Ernesto Mainetti, and Viviana R Rozados. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better. *Current Oncology*, 16(2):7, 2009.
- [52] P Fedele, A Marino, L Orlando, P Schiavone, AÑacci, F Sponziello, P Rizzo, N Calvani, E Mazzoni, M Cinefra, et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer*, 48(1):24–29, 2012.
- [53] Mariana S Nars and Ramon Kaneno. Immunomodulatory effects of low dose chemotherapy and perspectives of its combination with immunotherapy. *International Journal of Cancer*, 132(11):2471–2478, 2013.
- [54] David Loven, Erez Hasnis, Francesco Bertolini, and Yuval Shaked. Low-dose metronomic chemotherapy: from past experience to new paradigms in the treatment of cancer. *Drug discovery today*, 18(3):193–201, 2013.

Apéndice A

Publicaciones

A.1. Publicaciones en memorias de congresos

1. Plata C, Valle PA, Starkov KE, Coria LN. Global dynamics of a tumor dormancy mathematical model. Revista de Ciencia e Ingeniería del Instituto Tecnológico Superior de Coatzacoalcos 2014;159–163, ISSN: 2395-907X. International Congress of Mechanical and Electrical Engineering realizado de 1 al 4 de diciembre del 2014 en Coatzacoalcos Veracruz, México.

A.2. Publicaciones en revistas arbitradas

1. Valle PA, Starkov KE, Coria LN. Bounding the long-time dynamics of a tumor immune-evasion model. Research in computing science 2012;59:45–65, ISSN:1870-4069.
2. Valle PA, Plata C, Starkov KE, Coria LN. Condiciones para la eliminación de un tumor maligno mediante quimioterapia. Revista Aristas: Investigación Básica y Aplicada 2015;4:84–90, ISSN: 2007-9478.
3. Plata C, Valle PA, Starkov KE, Coria LN. Estudio de la dinámica global de algunos modelos matemáticos que representan un tumor durmiente. Revista Aristas: Investigación Básica y Aplicada 2015;4:102–108, ISSN: 2007-9478.

A.3. Publicaciones en revistas con índice CONACyT

1. Valle PA, Coria LN, Starkov KE. Estudio de la dinámica global para un modelo de Evasión-Inmune de un tumor cancerígeno. Computación y Sistemas 2014;18:773–786, DOI: 10.13053/CyS-18-4-1920, ISSN: 2007-9737.

A.4. Publicaciones en revistas con índice JCR

1. Valle PA, Starkov KE, Coria LN. Global stability and tumor clearance conditions for a cancer chemotherapy system. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation 2016; 40C:206–215, DOI: 10.1016/j.cnsns.2016.04.025, ISSN: 1007-5704.