



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
DE TECNOLOGÍA DIGITAL



Estudio de la dinámica final en algunos modelos de crecimiento de cáncer

TESIS

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

PRESENTA

M.C. LAURA JIMENEZ BERISTAIN

BAJO LA DIRECCIÓN DE
DR. KONSTANTIN STARKOV

JUNIO 2019

Tijuana, B.C.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de Tijuana, B.C. siendo las 10:00 horas del día 10 del mes de junio del 2019 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 final en algunos modelos de crecimiento de cáncer

Presentada por el alumno:

JIMENEZ

Apellido paterno

BERISTAIN

Apellido materno

LAURA

Nombre(s)

Con registro:

B	1	6	1	3	5	0
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

DOCTORADO EN CIENCIAS EN SISTEMAS DIGITALES

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

LA COMISIÓN REVISORA

Director de Tesis

DR. KONSTANTIN STARKOV

DR. OSCAR HUMBERTO MONTIEL ROSS

DR. JUAN JOSÉ TAPIA ARMENTA

DR. LUIS ZÚFAK AGUILAR BUSTOS

DR. JULIO CÉSAR ROLÓN GARRIDO

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

DR. JULIO CÉSAR ROLÓN GARRIDO



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



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Tijuana, Baja California, el día 13 del mes de junio del año 2019, el que suscribe Laura Jimenez Beristain, alumna del Programa de DOCTORADO EN CIENCIAS EN SISTEMAS DIGITALES, con número de registro B161350, adscrito(a) al CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE TECNOLOGÍA DIGITAL, manifiesta que es el autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de **Dr. Konstantin Starkov** y cede los derechos del trabajo titulado **Estudio de la dinámica final en algunos modelos de crecimiento de cáncer**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

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

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'LJ', is positioned above the printed name of the author.

Laura Jimenez Beristain

Agradecimientos

A mi familia por darme parte importante de su tiempo para la realización de este trabajo de investigación y apoyarme en todo momento.

A los maestros de mis hijos por esperarme y apoyarme cuando llegaba tarde.

A mi director de tesis, Dr. Kostantin Starkov por la invitación a trabajar en tan interesante tópico, por compartir sus conocimientos y por su paciencia en la enseñanza de temas complejos en el desarrollo de este trabajo de investigación. A mi comité de tesis, Dr. Oscar Humberto Montiel Ross, Dr. Luis Tupak Aguilar Bustos, Dr. Juan José Tapia Armenta y Dr. Julio César Rolón Garrido por su apoyo en cada avance de tesis y revisiones en el documento.

A mis compañeras y compañeros del Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital del IPN, en especial al M.C. Octavio Augusto García Alarcón por su amabilidad y disponibilidad de ayudar cuando se necesita, muchas gracias a todos por su amistad a pesar de que la brecha de edad es significativa.

A todo el personal administrativo y de apoyo del Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital del IPN por las atenciones prestadas.

A la Universidad Autónoma de Baja California, en especial al Dr. Luis Enrique Palafox Maestre quien en su calidad de Director de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería me facilitó la gestión de sabático ante la Secretaría General para realizar mis estudios doctorales, así como también las facilidades prestadas para poder cumplir con el reglamento interno de CITEDIPN.

Resumen

En este trabajo de investigación se identifica el dominio acotado donde se encuentra la dinámica última en algunos modelos de crecimiento tumoral empleando el método de localización de los conjuntos compactos invariantes, tales como pequeños tumores ubicados en regiones hipóxicas, melanoma y el desequilibrio de células T colaboradoras TH1/TH2 en melanoma.

Además se hace un estudio de estabilidad local en los puntos de equilibrio de cada sistema, identificando de esta forma al punto libre de tumor y los puntos persistentes del tumor.

Posteriormente se analiza la estabilidad global para comprobar que la región identificada representa a la región de atracción hacia la reducción de la población de células tumorales o en el mejor de los casos la erradicación de las células tumorales después de un largo tiempo de observación, de esta forma se tendrán las condiciones a la que los diferentes tratamientos serán efectivos.

Palabras claves: Ecuaciones diferenciales, modelos de cáncer, dinámica de población, estabilidad, conjunto ω -límite.

Abstract

In this research work we identify the bounded domain where the ultimate dynamics are found in some models of tumor growth using the method of localization of the invariant compact sets, such as small tumors located in hypoxic regions, melanoma and the T helper cells TH1/TH2 imbalance in melanoma.

In addition, a study of local stability is made at the equilibrium points of each system, thus identifying the tumor-free point and the persistent points of the tumor.

Subsequently, the global stability is analyzed to verify that the identified region represents the region of attraction towards the reduction of the population of tumor cells or, in the best case, the eradication of the tumor cells after a long observation time, in this way the conditions to which the different treatments will be effective.

Keywords: Differential equations, cancer model, population dynamics, stability, ω -limit set.

Índice general

Agradecimientos	IV
Resumen	v
Abstract	VI
Lista de símbolos	XIV
1. Introducción	1
1.1. Descripción de la problemática a resolver	2
1.2. Estado del arte	2
1.2.1. Cronología	3
1.3. Objetivo general	4
1.3.1. Objetivos particulares	4
1.4. Hipótesis.	4
1.5. Contribuciones esperadas.	4
1.6. Distribución del documento.	5
2. Preliminares matemáticos	6
2.1. Localización	6
2.2. Topología de un conjunto	8
2.3. Conceptos útiles sobre cálculo	13
2.3.1. Ecuación cúbica deprimida	13
2.3.2. Derivada de Lie	14
2.3.3. Definición de Derivada de Lie	14
2.3.4. Propiedades de la derivada de Lie	15
2.3.5. Definición de la primera integral	16
2.4. Estabilidad local y global	17

2.4.1.	Preliminares de dinámica no lineal	17
2.4.2.	Punto de equilibrio	17
2.4.3.	La definición de estabilidad de Lyapunov	18
2.4.4.	Primer Método de Lyapunov	19
2.4.5.	Estabilidad de sistemas lineales	20
2.4.6.	Segundo Método de Lyapunov	23
2.5.	Conjuntos límites	24
2.5.1.	Conjuntos α -límite y ω -límite	25
2.5.2.	Órbita heteroclínica	25
2.5.3.	Órbita homoclínica	26
2.5.4.	Principio de invariancia de LaSalle	27
2.5.5.	Teorema de LaSalle	28
2.5.6.	Teorema de Markus	29
2.5.7.	Convergencia en sistemas de ecuaciones diferenciales cooperati- vos y competitivos.	29
3.	Macrófagos modificados genéticamente	31
3.1.	Descripción del modelo	32
3.2.	Localización de conjuntos Compactos Invariantes	33
3.3.	Dominio acotado positivamente invariante	35
3.4.	Dinámica del plano libre del tumor	36
3.5.	Estabilidad global	37
3.6.	Resultados	41
4.	Inmunoterapia celular para melanoma	47
4.1.	Introducción	47
4.2.	Dinámica del modelo de melanoma	49
4.3.	Puntos de Equilibrio	51
4.3.1.	Estabilidad local en el punto de equilibrio E_1	55
4.4.	Localización de los conjuntos compactos invariantes	56
4.5.	Dominio acotado positivamente invariante	57
4.6.	Estabilidad asintótica	58
4.6.1.	El caso del único Punto de equilibrio libre de tumor	59
4.6.2.	El caso de la no unicidad de los puntos de equilibrio	61
4.7.	Condiciones de persistencia del Melanoma	62
4.8.	Resultados obtenidos	63

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	IX
5. Desequilibrio TH1/TH2 en melanoma	65
5.1. Descripción del modelo	66
5.2. Método de LCCI	67
5.2.1. Iteraciones	70
5.3. Puntos de Equilibrio	73
5.4. Resultados y simulaciones	74
Resultados	76
Conclusiones	77
Referencias	85

Índice de figuras

2.1. Un conjunto abierto U es aquel que incluye completamente algún disco $D_r(x_0)$ alrededor de cada uno de sus puntos x_0	9
2.2. Representación de una bola abierta del plano real.	10
2.3. Representación de una bola cerrada del plano real.	10
2.4. Representación de Interior, Exterior y Frontera.	11
2.5. Representación de una bola cerrada en el plano real como ejemplo del conjunto cerrado A	11
2.6. Representación del complementario de la bola cerrada.	11
2.7. Conjunto M invariante.	12
2.8. Una curva de fase se encuentra completamente en una superficie nivelada de una integral.	16
2.9. (a) Estabilidad de Lyapunov; (b) Estabilidad asintótica.	18
2.10. (a) Estabilidad de Lyapunov; (b) Estabilidad asintótica.	19
2.11. Plano de fase de sistemas lineales planares y su respectivo gráfico 3D con t, (a) $\dot{x}_1 = -x_1$ y $\dot{x}_2 = -x_2$; (b) $\dot{x}_1 = x_1$ y $\dot{x}_2 = x_2$; (c) $\dot{x}_1 = x_1$ y $\dot{x}_2 = -x_2$	21
2.12. Plano de fase de sistemas lineales planares y su respectivo gráfico 3D con t, (d) $\dot{x}_1 = -x_1$ y $\dot{x}_2 = 0$; (e) $\dot{x}_1 = x_1$ y $\dot{x}_2 = 0$; (f) $\dot{x}_1 = x_2$ y $\dot{x}_2 = 0$	22
2.13. Plano de fase de sistemas lineales planares y su respectivo gráfico 3D con t, (g) $\dot{x}_1 = x_2$ y $\dot{x}_2 = -x_1$; (h) $\dot{x}_1 = -x_1 + 2x_2$ y $\dot{x}_2 = -2x_1 - x_2$	22
2.14. Resumen geométrico de los casos I, II y III.	23
2.15. Campo vectorial con órbita heteroclínica y puntos de equilibrio ubicados en $x_{e1} = (0, 0)$, $x_{e2} = (-pi, 0)$ y $x_{e3} = (pi, 0)$	26
2.16. (a) Órbita heteroclínica Γ ; (b) Respuestas temporales.	26
2.17. Campo vectorial con órbita homoclínica y puntos de equilibrio ubicados en $x_{e1} = (0, 0)$ y $x_{e2} = (-1, 0)$	27
2.18. (a) Órbita homoclínica Γ ; (b) Respuestas temporales.	27

3.1. Plano de fase x_1 y x_3 para el caso $x_2 = x_4 = 0$	37
3.2. Condición inicial: $x_0 = (0.38, 0.01, 0.68, 0)^T$	42
3.3. Condición inicial: $x_0 = (1.4, 5, 0.5, 1)^T$	42
3.4. Diferentes perspectivas del Modelo de macrófagos modificados-Byrme et al. con un tumor pequeño y quimioattractor condiciones iniciales $x_0 = (1.4, 0.1, 1.5, 1)^T$. La primera columna representa al modelo sin la condición $a_0 > \max(a_1; a_2)$. La segunda columna satisface la condición (3.8). En el segundo renglón se muestra un acercamiento de la dinámica previa.	43
3.5. Diferentes perspectivas del Modelo de macrófagos modificados-Byrme et al. con un tumor pequeño y quimioattractor, a diferencia de la figura 3.4 se disminuyó la cantidad de células normales en las condiciones iniciales $x_0 = (0.4, 0.1, 1.5, 1)^T$. La primera columna representa al modelo sin la condición $a_0 > \max(a_1; a_2)$. La segunda columna satisface la condición (3.8). En el segundo renglón se muestra un acercamiento de la dinámica previa.	44
3.6. Diferentes perspectivas del Modelo de macrófagos modificados-Byrme et al. con un tumor durmiente y sin quimioattractor con las condiciones iniciales $x_0 = (0.0001, 0.1, 1.5, 0)^T$. La primera columna representa al modelo sin la condición $a_0 > \max(a_1; a_2)$. La segunda columna satisface la condición (3.8). En el segundo renglón se muestra un acercamiento de la dinámica previa.	45
3.7. Diferentes perspectivas del Modelo de macrófagos modificados-Byrme et al. sin tumor con condiciones iniciales $x_0 = (0.5, 0, 0.1, 0.1)^T$. La condición $a_0 > \max(a_1; a_2)$ no afecta la dinámica cuando no está presente el tumor.	46
4.1. Modelo simplificado para la interacción de las células del melanoma, las células T citotóxicas y las respectivas citocinas. Fuente: Kronik et. al. .	48
4.2. Plano de fase x_4 y x_5 para el caso $x_1 = x_3 = 0$, $x_2 = \frac{b}{a_6}$ constante y $b = 3000$	59
4.3. Plano de fase x_1 y x_3 para el caso $x_1 \neq 0$, x_2 , x_4 y x_5 constantes y $b = 3000$	60
4.4. Condición inicial: $x_0 = (3e10, 1e6, 8e5, 2.55e10, 300.69)^T$	64
4.5. Condición inicial: $x_0 = (3e10, 1e6, 8e5, 2.55e10, 300.69)^T$	64

- 5.1. Descripción del sistema para el estado inmune *Th1/Th2* bajo la regulación de *IL - 12*. Fuente: Kogan et. al. 66
- 5.2. Refinamiento del polítopo con 4 iteraciones, empleando 0.3 de *IL - 12* y condición inicial $[4 \times 10^6, 1.5 \times 10^5, 1.5, 0.5]$ 75
- 5.3. Refinamiento del polítopo con 4 iteraciones, empleando 0 de *IL - 12* y condición inicial $[4 \times 10^6, 1.5 \times 10^5, 1.5, 0.5]$ 75

Índice de tablas

3.1. Valores de los parámetros empleados en las simulaciones del modelo de macrófagos modificados	41
4.1. Valores de los parámetros empleados en el modelo de melanoma de 5 dimensiones.	51
5.1. Algoritmo empleando el Teorema iterativo	74

Lista de símbolos

$h(x)$	Función localizadora
$L_f h$	Derivada de Lie de la función $h(x)$ a lo largo de $f(x)$
$S(h)$	Conjunto $\{x \in \mathbf{R}^n \mid L_F h(x) = 0\}$
U	Conjunto Universo donde se encuentran todos los conjuntos compactos invariantes.
$h _U$	Restricción de la función h en un conjunto $U \subset \mathbf{R}^n$
$L_f h _{S(h)}$	Restricción de la derivada de Lie de la función $h(x)$ a lo largo de $f(x)$ en un conjunto $S(h)$.
$K(h)$	Conjunto de localización $K(U; h) := \{x \in U \mid h_{\inf}(U) \leq h(x) \leq h_{\sup}(U)\}$
h_{\inf}	Valor ínfimo de h donde $h_{\inf}(U) := \inf\{h(x) \mid x \in U \cap S(h)\}$
h_{\sup}	Valor supremo de h donde $h_{\sup}(U) := \sup\{h(x) \mid x \in U \cap S(h)\}$
\supseteq	$K_1 \supseteq K_2$ se lee; K_1 es superconjunto de K_2 , o bien K_1 contiene o es igual que K_2 .
\subseteq	$K_2 \subseteq K_1$ se lee; K_2 es un subconjunto de K_1 ; o bien K_2 está contenido o es igual que K_1 .
\supset	Superconjunto propio de
\subset	Subconjunto propio de
\in	Pertenece a
\mathbf{R}^n	Conjunto de los números reales de dimensión n
$\mathbf{R}_{+,0}^n$	Conjunto de los números reales positivos de dimensión n que incluye al cero; se emplea para denotar a un ortante o hyperoctante de dimensión n
Π	Conjunto acotado o polítopo definido por $\Pi = \cap_{i=1}^n K_i$
ρ	Trayectoria u órbita

Capítulo 1

Introducción

El cáncer es considerado una de las principales causa de enfermedad y muerte en el mundo, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud; en el año 2015, murieron alrededor de 8.8 millones de personas a causa de esta enfermedad. La detección del cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes.

El cáncer es la pérdida de orden del tejido y del órgano en donde se desarrolla. El cáncer aparece cuando células anormales crecen fuera de control, al multiplicarse rápidamente adquieren tamaños y formas anormales, ignoran sus límites habituales en el interior del cuerpo, destruyen células vecinas y en ocasiones pueden extenderse a otros órganos o tejidos, proceso conocido como metástasis. [1]

En la actualidad se han hecho importantes avances en la comprensión de la biología del cáncer, y se ha traducido ese conocimiento en programas efectivos de prevención, diagnóstico y tratamientos. En particular, este conocimiento también ha beneficiado a individuos con otras enfermedades, como trastornos autoinmunes.

Uno de los grandes temas del estudio del cáncer, se centra en el crecimiento tumoral mediante la modelización, que permite un mayor conocimiento en la biología del tumor, así como efectos de terapias sobre los tumores (tiempos de administración, mecanismos de liberación, dosis, etc). [2]

Muchos de estos modelos matemáticos de dinámica de población son multidimensionales no espaciales y descritos por ecuaciones diferenciales ordinarias. Por lo general, los modelos de crecimiento de cáncer pertenecen a este tipo y pueden ser investigados eficazmente por diversos métodos de la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales ordinarias y la dinámica no lineal. [3]

1.1. Descripción de la problemática a resolver

En la mayoría de los tratamientos contra el cáncer los investigadores determinan la dosis más alta de un fármaco o tratamiento que no causa efectos secundarios inaceptables, después los oncólogos administran la dosis a los pacientes en un horario establecido. Casi todas las terapias actuales contra el cáncer se dan de esta manera. Y aunque el enfoque, sin duda ha extendido la vida a innumerables pacientes, queda la interrogante sobre si se podría producir mejores resultados en los tratamientos que beneficie a los pacientes.

En la biología matemática, se plantean interrogantes; si podría un enfoque más sofisticado mejorar la eficacia del arsenal de medicamentos utilizados en el tratamiento contra el cáncer a través del estudio de modelos matemáticos que representen su comportamiento.

Los modelos de crecimiento de cáncer pueden ser investigados eficazmente por diversos métodos de la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales ordinarias y la dinámica no lineal. Pero la complejidad en la determinación de los puntos de equilibrios y sus respectivas dinámicas en los sistemas no lineales, resulta ser un problema analítico elaborado; por lo que al tratar de determinar las condiciones para la erradicación de las células tumorales, se presentan retos como la determinación de un dominio acotado positivamente invariante, así como su convergencia y las condiciones suficientes para la eliminación del tumor.

1.2. Estado del arte

En este trabajo de investigación se estudia la dinámica de algunos modelos de crecimiento de tumores cancerosos y da continuidad a los estudios realizados por Starkov con diferentes coautores sobre diversos tipos de tumores y terapias [4–14]. Los resultados obtenidos se basan en la aplicación del análisis mediante el método de localización de conjuntos compactos invariantes y la teoría de estabilidad.

Dicho método fue propuesto por Krishchenko en [15, 16] y más tarde desarrollado en colaboración con Starkov [17] ha resultado ser una de las herramientas analíticas más eficientes y convenientes en aplicaciones en estudio de dinámica final para tales sistemas. En esencial, consiste en usar las condiciones extremas de primer orden. Otras cuestiones elaboradas dentro de este método son las siguientes: aplicaciones a sistemas hamiltonianos, sistemas de dinámica de poblaciones y otros sistemas de modelos del mundo real [15, 18, 19]. Posteriormente este método fue desarrollado por Kanatnikov

para sistemas de tiempo discreto [20] y sistemas definidos por inclusiones diferenciales [21].

Vale la pena mencionar que el método de localización de conjuntos invariantes compactos no ha sido creado todavía para modelos espaciales. Sin embargo, hoy en día existen varios modelos espaciales para la dinámica de la población surgida en la medicina matemática, [22–31] con referencias en el mismo. En estos trabajos se introdujeron modelos basados en ecuaciones de reacción-difusión. En particular, en los documentos [22–29] se presentaron varios modelos espaciales para el melanoma. Usualmente, incorporan interacciones mecánicas generales de célula a célula, una dependencia de la proliferación celular sobre la inhibición de contacto y una difusión local de nutrientes y moléculas inhibidoras.

Por otra parte, se utiliza el teorema de Markus [32] concerniente a sistemas planares asintóticamente autónomos y un resultado relativo a la dinámica final de sistemas planares cooperativos, ver ejemplo en artículo de Hirsch [33].

1.2.1. Cronología

1997. Se utiliza el concepto de conjunto compacto invariante. Estimación de ciclos límite en el sistema de Lorenz y Rossler. Además del Teorema iterativo, para hacer uso de los supremos e ínfimos obtenidos previamente para delimitar al conjunto de localización. [15]

2005. Se introduce la Localización de los Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) en sistemas dinámicos. Los conjuntos en los planos invariantes localizados contendrán ciertas soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales. Se localiza el conjunto del atractor de Lorenz, las trayectorias periódicas, separatrices y otras trayectorias, al proponer la función de localización combinando las variables de estado del propio sistema dinámico. [16]

2006. Se mejora el Método de LCCI por Krishchenko y Starkov en el sistema de Lorenz. Se establece el Teorema fundamental para definir el conjunto de localización, estableciendo que para cualquier función localizadora que no sea la primera integral de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales con órbita periódica del sistema estará contenida en el conjunto limitado por su ínfimo y supremo. [17]

2013. Análisis de disipatividad aplicado a un sistema biológico. Dominio Acotado Positivamente Invariante. Define que toda trayectoria que entra al dominio invariante positivo y que es acotado, permanecerá en dicho dominio por todo el tiempo positivo. La dinámica de crecimiento del tumor sea predecible. [5, 7]

1.3. Objetivo general

Estudiar la dinámica global de algunos modelos matemáticos que involucran a poblaciones celulares, con la finalidad de reducir el crecimiento de las células tumorales mediante el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, la Teoría de Estabilidad de Lyapunov y el Principio de LaSalle.

1.3.1. Objetivos particulares

1. Estimar los límites supremo e ínfimo para todas las poblaciones de células que intervienen en el modelo mediante el Método de Localización, cuya intersección de dominios contenga a todos los conjuntos compactos.
2. Evaluar la existencia del conjunto de atracción; en función del parámetro de tratamiento.
3. Definir las propiedades de eliminación de células tumorales y persistencia tumoral; empleando la teoría de estabilidad de Lyapunov.
4. Interpretar los resultados obtenidos y sus implicaciones biológicas.

1.4. Hipótesis.

Las condiciones para la reducción de células cancerosas pueden identificarse efectivamente a través del estudio de la dinámica de modelos matemáticos, que describen la evolución de las células de un tumor y su interacción con el sistema inmune.

Dicho estudio permite establecer las condiciones para erradicar al tumor, ó determinar su latencia, de ahí la importancia del empleo del método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes y las teorías de estabilidad.

1.5. Contribuciones esperadas.

La principal contribución de este trabajo de investigación versa en el estudio de la dinámica global de algunos modelos matemáticos que son reportados en estudios experimentales [34–36] que describen el comportamiento de poblaciones de células cancerígenas y su interacción con el sistema inmune en casos con y sin tratamiento. La metodología empleada permite determinar un dominio acotado positivamente

invariante para todas las variables de cada sistema biológico estudiado, así como su convergencia y las condiciones suficientes para reducir el crecimiento de las células tumorales o en el mejor de los casos eliminar las células tumorales después de un largo tiempo de observación.

1.6. Distribución del documento.

El documento se encuentra organizado de la siguiente manera. En el capítulo 2, se describe el método de localización de los conjuntos compactos invariantes, la convergencia de los sistemas de ecuaciones diferenciales, así como también algunas definiciones útiles para su comprensión. Se incluye además, los conceptos relacionados con las teorías de estabilidad y el principio de invariancia de LaSalle.

En el capítulo 3, se presenta el estudio de la dinámica en el modelo de matemático en cuatro dimensiones desarrollado por Helen M. Byrne et al. [34], que describe las interacciones entre las células normales, tumorales y los macrófagos infiltrados. Y se muestra la aplicación de la metodología propuesta para tal fin.

Más adelante, en el capítulo 4, se estudia un modelo de melanoma de cinco dimensiones desarrollado por Kronik et al. [36] donde el tratamiento de inmunoterapia mediante células T es aplicado. Es importante saber que el melanoma es el cáncer de piel más agresivo en el mundo y su tratamiento es un gran reto [22–29, 36–40]. El interés de los especialistas en modelado de melanoma se refleja en una derivación de ambos modelos espaciales y modelos no espaciales [36, 38, 41]. Sin embargo, más del conocimiento de los autores, el análisis de la dinámica global de modelos de melanoma no espacial no han sido alcanzados aún. Este documento proporciona el primer ejemplo del modelo de crecimiento de cáncer multidimensional descrito por ecuaciones diferenciales ordinarias, para las que se realiza un análisis dinámico completo de acuerdo con la respuesta integral a problemas tan cruciales como la búsqueda de condiciones para la erradicación global asintótica del melanoma o su persistencia.

En el capítulo 5, se presenta el modelo desarrollado por Kogan et al. [35], el cual describe el control inmunoterapéutico del desequilibrio TH1/TH2 en melanoma, en esta sección se describe el proceso de localización de su dinámica mediante el uso del teorema iterativo propuesto en el método de Localización de los Conjuntos Compactos Invariantes.

Finalmente, se presentan los apartados para los resultados y productos derivados del trabajo de tesis; así como también las conclusiones de la investigación

Capítulo 2

Preliminares matemáticos

En esta sección se presentan los preliminares matemáticos empleados en la evaluación de los sistemas de ecuaciones diferenciales; así como también, algunas afirmaciones útiles referente al método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) [16, 17] y a los sistemas competitivos de acuerdo a M. Hirsch [33]. Se incluyen definiciones de la topología de conjuntos, conceptos útiles de cálculo y estabilidad.

2.1. Localización de Conjuntos Compactos Invariantes

En primer lugar, consideramos un sistema no lineal

$$\dot{x} = F(x), \tag{2.1}$$

donde $x \in \mathbf{R}^n$, $F(x) = (F_1(x), \dots, F_n(x))^T$ es un campo vectorial diferenciable. Sea $h(x) \in C^\infty(\mathbf{R}^n)$ una función tal que h no sea la primera integral del sistema (2.1). La función h es empleada en la solución del problema de localización de los conjuntos compactos invariantes y es llamada la función localizadora. Por $h|_U$ se denota la restricción de h en un conjunto $U \subset \mathbf{R}^n$. Mientras que por $S(h)$ se denota al conjunto $\{x \in \mathbf{R}^n \mid L_F h(x) = 0\}$, donde $L_F h(x)$ es una derivada de Lie con respecto a F . Supóngase que se está interesado en la localización de todos los conjuntos compactos invariantes localizados en el conjunto U . Por lo que, se define

$$\begin{aligned} h_{\inf}(U) & : = \inf\{h(x) \mid x \in U \cap S(h)\}; \\ h_{\sup}(U) & : = \sup\{h(x) \mid x \in U \cap S(h)\}. \end{aligned}$$

Afirmación 1. [15], [16], [17] *Para cualquier $h(x) \in C^\infty(\mathbf{R}^n)$ todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (2.1) localizados en U están contenidos en el conjunto $K(U; h)$ definido también por la fórmula*

$$K(U; h) := \{x \in U \mid h_{\inf}(U) \leq h(x) \leq h_{\sup}(U)\}$$

Si $U \cap S(h) = \emptyset$ entonces no hay conjuntos compactos invariantes localizados en U .

Cualquiera de los conjuntos $K(h)$ es llamado conjunto de localización. Está claro que la intersección de dos conjuntos de localización también es un conjunto de localización. Esta observación se refina en

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

$$K_1 = K_{h_1}, \quad K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1, m}, \quad m > 1,$$

con

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

contiene a todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (2.1) y

$$K_1 \supseteq K_2 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots$$

Afirmación 3. *Si el sistema (2.1) tiene un punto de equilibrio y:*

- I *este punto es asintóticamente estable;*
- II *este punto es el único conjunto compacto invariante del sistema;*
- III *cada trayectoria del sistema entra en un conjunto invariante positivamente acotado, entonces este punto es global y asintóticamente estable.*

Enseguida se establecen las condiciones bajo las cuales el modelo es disipativo en el sentido de Levinson.

Definición 2.1 *El sistema dinámico (2.1) es disipativo en el sentido de Levinson si*

existe un valor $r > 0$ tal que para cada $x \in \mathbf{R}^n$ se cumple que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} |\varphi(x, t)| < r;$$

donde $|x|$ es la norma Euclídeana de $x \in \mathbf{R}^n$.

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 cuanto $t \rightarrow \infty$. [42]

2.2. Conceptos fundamentales referidos a la topología de un conjunto

La Topología es una disciplina matemática que estudia las propiedades de los espacios topológicos y las funciones continuas. [43–46]

Para dotar de una topología a un conjunto se define en términos de una distancia. Se consideran algunas de las propiedades que satisfacen las topologías métricas. [44]

Definición 2.2 Una distancia en un conjunto X es una función

$$d : X \times X \rightarrow \mathbf{R}$$

satisfaciendo las siguientes propiedades:

1. $d(x, y) \geq 0$ para todos $x, y \in X$; la igualdad se da si y sólo si, $x = y$.
2. $d(x, y) = d(y, x)$ para todos $x, y \in X$. (Simetría)
3. $d(x, y) + d(y, z) \geq d(x, z)$ para todos $x, y, z \in X$. (Desigualdad triangular)

Definición 2.3 Dado $x = (x_1, \dots, x_n)$ en \mathbf{R}^n , se definen la **norma** de x mediante la ecuación

$$\|x\| = (x_1^2 + \dots + x_n^2)^{1/2},$$

y la distancia euclídea d sobre \mathbf{R}^n por la ecuación

$$d(x, y) = \|x - y\| = [(x_1 - y_1)^2 + \dots + (x_n - y_n)^2]^{1/2},$$

Se define la distancia del supremo ρ por la ecuación

$$\rho(x, y) = \max\{|x_1 - y_1|, \dots, |x_n - y_n|\}.$$

Los conjuntos abiertos son necesarios para entender límites y a su vez, los límites son necesarios para entender continuidad y diferenciabilidad. [43]

Definición 2.4 Sea $x_0 \in \mathbf{R}^n$ y sea r un número real positivo. El disco abierto (o bola abierta) de radio r y centro x_0 se define como el conjunto de todos los puntos x tales que $\|x - x_0\| < r$.

Definición 2.5 Sea $U \subset \mathbf{R}^n$, decimos que U es un conjunto abierto cuando para cualquier punto x_0 en U existe algún $r > 0$ tal que $D_r(x_0)$ está contenido en U , es decir $D_r(x_0) \subset U$. Ver Figura 2.1

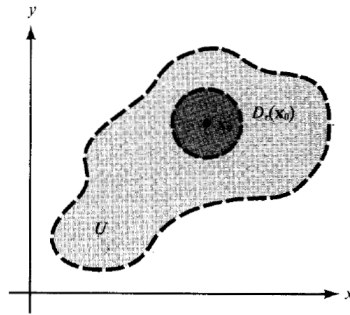


Figura 2.1: Un conjunto abierto U es aquel que incluye completamente algún disco $D_r(x_0)$ alrededor de cada uno de sus puntos x_0 .

Definición 2.6 Sea $A \subset \mathbf{R}^n$. Un punto $x \in \mathbf{R}^n$ es punto frontera de A si toda vecindad de x contiene al menos un punto en A y al menos un punto fuera de A .

Por lo general se introduce el método de *épsilon* (ϵ) y *delta* (δ) o el método de las *vecindades* para el análisis de límites.

Definición 2.7 Sea $f : A \subset \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^m$, donde A es un conjunto abierto. Sea x_0 un punto en A o en la frontera de A y sea V una vecindad de $b \in \mathbf{R}^m$. Se dice que f está **finalmente en V conforme x tiende a x_0** si existe una vecindad U de x_0 tal que $x \neq x_0, x \in U$ y $x \in A$ implica $f(x) \in V$.

Definición 2.8 Llamamos bola abierta de centro $a \in \mathbf{R}^n$ y radio $r \in \mathbf{R}^+$

$$B_r(a) = B(a, r) = \{x \in \mathbf{R}^n : \|x - a\| < r\}$$

La bola abierta es el conjunto de puntos de \mathbf{R}^n que distan del centro menor que el radio.

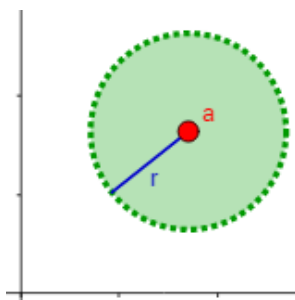


Figura 2.2: Representación de una bola abierta del plano real.

Llamamos bola cerrada de centro $a \in \mathbf{R}^n$ y radio $r \in \mathbf{R}^+$

$$\bar{B}_r(a) = \bar{B}(a, r) = \{x \in \mathbf{R}^n : \|x - a\| \leq r\}$$

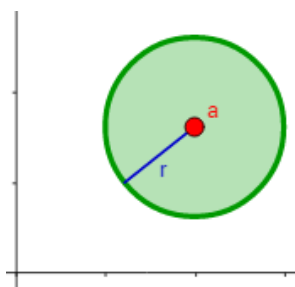


Figura 2.3: Representación de una bola cerrada del plano real.

Definición 2.9 Sea $A \subset \mathbf{R}^n$ y $x \in A$. Decimos que x es un punto interior de $A \iff$ existe $r \in \mathbf{R}^+$ tal que $B_r(x) \subset A$.

Definición 2.10 Decimos que $A \subset \mathbf{R}^n$ es abierto si todos los puntos de A son interiores.

Definición 2.11 Dado $A \subset \mathbf{R}^n$. Llamamos interior de A ,

$$\mathring{A} = \{x \in A \mid x \text{ es un punto interior de } A\}$$

Observación: A es abierto $\iff A = \mathring{A}$

Proposición 2.1. Sea $A \subset \mathbf{R}^n$, entonces $\mathring{A} \subset A$.

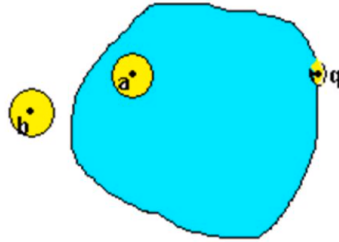


Figura 2.4: Representación de Interior, Exterior y Frontera.

Definición 2.12 Sea $A \subset \mathbf{R}^n$. Decimos que A es un conjunto cerrado si su complementario $\mathbf{R}^n - A$ o bien $A^c = \mathbf{R}^n \setminus A$ es abierto.

Las bolas cerradas y las esferas cerradas son ejemplos de conjuntos cerrados.

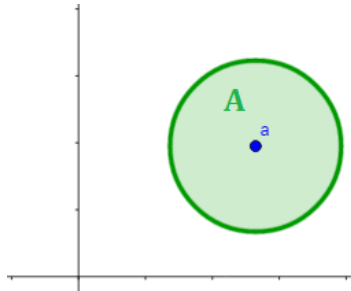


Figura 2.5: Representación de una bola cerrada en el plano real como ejemplo del conjunto cerrado A .

Complementario de $A \subset \mathbf{R}^n$

$$\mathbf{R}^n \setminus A = \{x \in \mathbf{R}^n \mid x \notin A\}$$

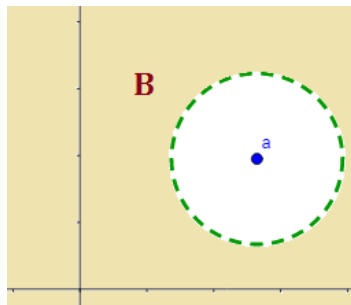


Figura 2.6: Representación del complementario de la bola cerrada.

Observación: Los únicos conjuntos abiertos y cerrados a la vez son \mathbf{R}^n y \emptyset .

Teorema 2.1 *La reunión de una colección finita de conjuntos cerrados es cerrada, y la intersección de una colección arbitraria de conjuntos cerrados es cerrada.*

Teorema 2.2 *Si A es abierto y B cerrado, entonces $A - B$ es abierto y $B - A$ es cerrado.*

Definición 2.13 *Sea $A \subset \mathbf{R}^n$ y $x \in A$. Decimos que x es un punto de aislado de A si existe*

$$B_r(x) \cap A = \{x\}$$

Definición 2.14 *Sea $A \subset \mathbf{R}^n$ y $x \in \mathbf{R}^n$. Decimos que x es un punto frontera de $A \iff$ para todo $r > 0$*

$$B_r(x) \cap A \neq \emptyset \quad \text{y} \quad (B_r(x) \cap A^c) \neq \emptyset$$

Llamamos frontera de A al conjunto de puntos frontera y lo denotamos por ∂A ó $fr(A)$.

Definición 2.15 *Un conjunto $A \subset \mathbf{R}^n$ se denomina acotado $\iff A \subset B_r(x)$.*

Definición 2.16 *Definición de un conjunto acotado. Un conjunto S en \mathbf{R}^n se dice que es acotado si permanece completamente dentro de una bola $B(a; r)$ para alguna $r > 0$ y alguna a en \mathbf{R}^n .*

Definición 2.17 *Un conjunto $A \subset \mathbf{R}^n$ se denomina compacto si es cerrado y acotado. Los conjuntos compacto juegan un papel muy importante en el estudio de extremos de funciones.*

Definición 2.18 *Un conjunto M es llamado invariante si para el sistema*

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

$x(0) \in M$ implica que $x(t) \in M$ para toda $t \geq 0$.

En la Figura 2.7 se muestra al conjunto M invariante

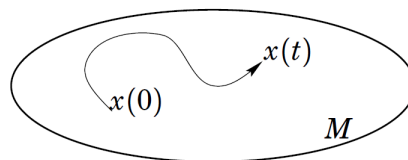


Figura 2.7: Conjunto M invariante.

2.3. Conceptos útiles sobre cálculo

Definición 2.19 La media aritmética de un conjunto de n números positivos siempre es mayor o igual que su media geométrica.

$$\frac{a_1 + a_2 + \dots + a_n}{n} \geq \sqrt[n]{a_1 a_2 \dots a_n} \quad \text{para } a_i > 0.$$

La igualdad se cumple solo si todos los n números son iguales. [47]

2.3.1. Ecuación cúbica deprimida

Se revisa un caso especial para resolver la ecuación cúbica conocido como la cúbica deprimida, el cual resulta de utilidad en la obtención de las raíces de dicha ecuación.

De la ecuación cúbica [47]

$$A(x_1) := x_1^3 + A_1 x_1^2 + A_2 x_1 + A_3 = 0, \quad (2.2)$$

Se define el polinomio

$$\Delta = 18A_1 A_2 A_3 - 4A_1^3 A_3 + A_1^2 A_2^2 - 4A_2^3 - 27A_3^2.$$

La ecuación (2.2) tiene los siguientes casos:

1. Tres raíces reales si $\Delta > 0$
2. Dos raíces reales si $\Delta = 0$
3. Una raíz real si $\Delta < 0$

Las raíces reales de la ecuación cúbica deprimida $u^3 + qu + r = 0$ se satisfacen con las siguientes estimaciones:

$$\begin{aligned} \frac{r^2}{q^2} &< \min \beta_i^2 \leq \max \beta_i^2 < -\frac{4q}{3}, \quad \text{en caso de 3 raíces reales} & (2.3) \\ -\frac{4q}{3} &< \beta^2 < \frac{9r^2}{q^2}, \quad \text{en caso de 1 raíz real.} \end{aligned}$$

El límite superior para tres raíces reales y el límite inferior para una raíz real se proporciona en [48]; el resto de los límites se derivan mediante el cambio $u = w^{-1}$ y el cambio apropiado para conseguir la cúbica deprimida.

2.3.2. Derivada de Lie

Para describir estas herramientas matemáticas, se llamará a una función vectorial $f : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ un campo vectorial en \mathbf{R}^n , para que sea coherente con la terminología utilizada en geometría diferencial. Por lo que se está interesado en campos vectoriales *suaves*, es decir que la función $f(x)$ tenga derivadas parciales continuas de cualquier orden requerido. [49]

Dada una función escalar suave $h(x)$ del estado x , el gradiente de h se denota por ∇h

$$\nabla h = \frac{\partial h}{\partial x}$$

El gradiente está representado por un vector fila de elementos $(\nabla h)_j = \partial h / \partial x_j$. De manera similar, dado un campo vectorial $f(x)$, el jacobiano de f se denota por ∇f

$$\nabla f = \frac{\partial f}{\partial x}$$

Es representado por una matriz $n \times n$ de elementos $(\nabla f)_{ij} = \partial f_i / \partial x_j$.

2.3.3. Definición de Derivada de Lie

Dada una función escalar $h(x)$ y un campo vectorial $f(x)$, se define una nueva función escalar $L_f h$, llamada derivada de Lie (o simplemente, la derivada) de h con respecto a f .

Definición 2.20 Sea $h : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ una función escalar suave y $f : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ un campo vectorial suave en \mathbf{R}^n , entonces la **derivada de Lie de h con respecto a f** es una función escalar definida por $L_f h = \nabla h f$.

Por lo tanto, la derivada de Lie $L_f h$ es simplemente la derivada direccional de h a lo largo de la dirección del vector f .

Donde $L_f h(x) = \sum_{j=1}^n \frac{dh(x)}{dx_j} f_j(x)$ es la notación familiar de la derivada de h a lo largo de las trayectorias del sistema $\dot{x} = f(x)$ [50]. La nueva notación es conveniente cuando se repite el cálculo de la derivada con respecto al mismo campo vectorial o uno

nuevo. Por ejemplo, se utiliza la siguiente notación [51]:

$$\begin{aligned} L_g L_f h(x) &= \frac{\partial(L_f h)}{\partial x} g(x) \\ L_f^2 h(x) &= L_f L_f h(x) = \frac{\partial(L_f h)}{\partial x} f(x) \\ L_f^k h(x) &= L_f L_f^{k-1} h(x) = \frac{\partial(L_f^{k-1} h)}{\partial x} f(x) \\ L_f^0 h(x) &= h(x) \end{aligned}$$

Las derivadas de Lie repetidas pueden definirse recursivamente

$$\begin{aligned} L_f^0 h &= h \\ L_f^i h &= L_f(L_f^{i-1} h) = \nabla(L_f^{i-1} h) f \text{ para } i = 1, 2, \dots \end{aligned}$$

De manera similar, si g es otro campo vectorial, entonces la función escalar $L_g L_f h(x)$ es

$$L_g L_f h = \nabla(L_f h) g$$

Se puede ver fácilmente la relevancia de las derivadas de Lie en sistemas dinámicos considerando el siguiente sistema de salida única

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) \\ y &= h(x) \end{aligned}$$

Las derivadas de la salida son

$$\begin{aligned} \dot{y} &= \frac{\partial h}{\partial x} \dot{x} = L_f h \\ \ddot{y} &= \frac{\partial[L_f h]}{\partial x} \dot{x} = L_f^2 h \end{aligned}$$

y así. De manera similar, si V es una función de Lyapunov candidata para el sistema, su derivada \dot{V} se puede escribir como $L_f V$.

2.3.4. Propiedades de la derivada de Lie

1. $L_f(h_1 + \lambda h_2) = L_f h_1 + \lambda L_f h_2$, $\lambda \in \mathbf{R}^1$
2. $L_{f+g} h = L_f h + L_g h$

$$3. L_{\lambda f}h = \lambda L_f h$$

$$4. L_f(h_1 h_2) = h_1 L_f h_2 + h_2 L_f h_1$$

$$5. L_f\left(\frac{h_1}{h_2}\right) = \frac{1}{h_2(x)} L_f h_1(x) - \frac{h_1(x)}{h_2^2(x)} L_f h_2(x)$$

$$6. L_f h^k = k h^{k-1} L_f h$$

2.3.5. Definición de la primera integral

Sea v un campo vectorial en un dominio U y $f : U \rightarrow \mathbf{R}$ una función diferenciable. [50]

Definición 2.21 La función f es llamada una primera integral de la ecuación $\dot{x} = v(x)$ si su derivada en la dirección del campo v es cero: $L_v f \equiv 0$.

El nombre de primera integral suena extraño pero es una reliquia de la época (siglo XVIII) en que los matemáticos intentaron resolver todas las ecuaciones diferenciables por integración. En esos días se le dio el nombre de integral (o una integral parcial) a lo que ahora llamamos una *solución*. Las siguientes dos propiedades de una primera integral son obviamente equivalente a la relación $L_v f \equiv 0$ y podría tomarse como la definición de ello.

1. La función f es constante a lo largo de cada solución $\varphi : I \rightarrow U$, es decir, cada función $f \circ \varphi$ es constante.
2. Cada curva de fase del campo v pertenece a uno y solo uno de los conjuntos de nivel de la función f , como se muestra en la Figura 2.8.



Figura 2.8: Una curva de fase se encuentra completamente en una superficie nivelada de una integral.

2.4. Estabilidad local y global

Existen herramientas de sistemas dinámicos no lineales que permiten obtener la estabilidad asintótica global, cuando previamente se ha demostrado la estabilidad del punto de equilibrio. Estas herramientas pueden ser el principio de invariancia de La-Salle.

2.4.1. Preliminares de dinámica no lineal

Un sistema dinámico consta de una *dinámica* que se describe mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales, la cual especifica cómo evoluciona un sistema y una condición inicial o *estado* a partir del cual se inicia el sistema. [3]

Uno de los objetivos en el estudio de sistemas dinámicos es comprender la geometría de las curvas de solución en el espacio de fase. Es útil distinguir una curva de solución que pasa a través de un punto particular en el espacio de fase en un tiempo específico, es decir, para una solución $x(t)$ especificando una condición inicial o valor inicial con $x(t_0) = x_0$. [3]

Las ecuaciones diferenciales ordinarias que no dependen explícitamente del tiempo se denominan *autónomas* o ecuaciones diferenciales ordinarias independientes del tiempo o campos vectoriales.

2.4.2. Punto de equilibrio

Sea el sistema autónomo

$$\dot{x} = f(x), \quad x \in \mathbf{R}^n, \quad (2.4)$$

Definición 2.22 (Equilibrio de los Sistemas Autónomos). Una solución de equilibrio de (2.4) es un punto $\bar{x} \in \mathbf{R}^n$ tal que

$$f(\bar{x}) = 0,$$

es decir, una solución que no cambia en el tiempo. Otros términos a menudo sustituidos por el término solución de equilibrio, son punto fijo, punto estacionario, punto de reposo, singularidad, punto crítico o estado estable. [3]

En muchas situaciones, los puntos naturales de descanso de un sistema dinámico son tan interesantes como los mecanismos de cambio. En consecuencia, se introduce la siguiente definición.

Definición. Un vector x es un punto de equilibrio de un sistema dinámico si tiene la propiedad de que una vez que el vector de estado del sistema es igual a x , permanece igual a x para todo el tiempo futuro. [52]

Por lo tanto, un punto de equilibrio es un punto donde el vector de estado está en equilibrio y no se mueve. Es una definición general, que se aplica a sistemas de tiempo discreto y de tiempo continuo, y a sistemas tanto lineales como no lineales.

2.4.3. La definición de estabilidad de Lyapunov

Sea $\bar{x}(t)$ una solución de (2.4). En términos generales, $\bar{x}(t)$ es *estable* si las soluciones que se inician *cerca* de $\bar{x}(t)$ en un momento dado permanecen cercanas a $\bar{x}(t)$ para todo los tiempos posteriores. Es asintóticamente estable si las soluciones cercanas no solo permanecen cerca, sino que también convergen a $\bar{x}(t)$ cuando $t \rightarrow \infty$. [3]

Definición 2.23 (Estabilidad de Lyapunov). $\bar{x}(t)$ se dice que es estable (o Lyapunov estable) si, para cualquier $\epsilon > 0$ dado, existe un $\delta = \delta(\epsilon) > 0$ tal que, para cualquier otra solución, $y(t)$, de (2.4) satisface $\|\bar{x}(t_0) - y(t_0)\| < \delta$, se tiene $\|\bar{x}(t) - y(t)\| < \epsilon$ para $t > t_0$, $t_0 \in \mathbf{R}$.

Una solución que no es estable se dice que es inestable.

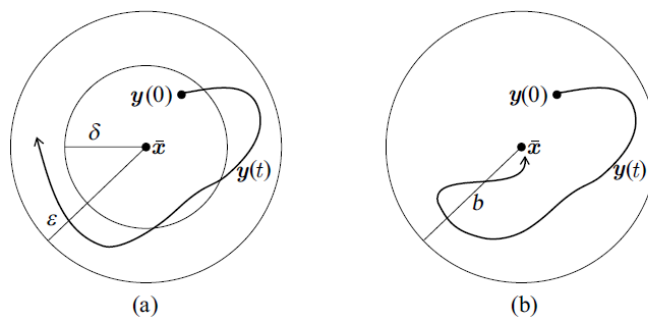


Figura 2.9: (a) Estabilidad de Lyapunov; (b) Estabilidad asintótica.

Definición 2.24 (Estabilidad asintótica). $\bar{x}(t)$ se dice que es asintóticamente estable si es Lyapunov estable y para cualquier otra solución, $y(t)$, de (2.4), existe una constante $b > 0$ tal que $\|\bar{x}(t_0) - y(t_0)\| < b$, entonces $\lim_{t \rightarrow \infty} \|\bar{x}(t) - y(t)\| = 0$ para $t > t_0$, $t_0 \in \mathbf{R}$.

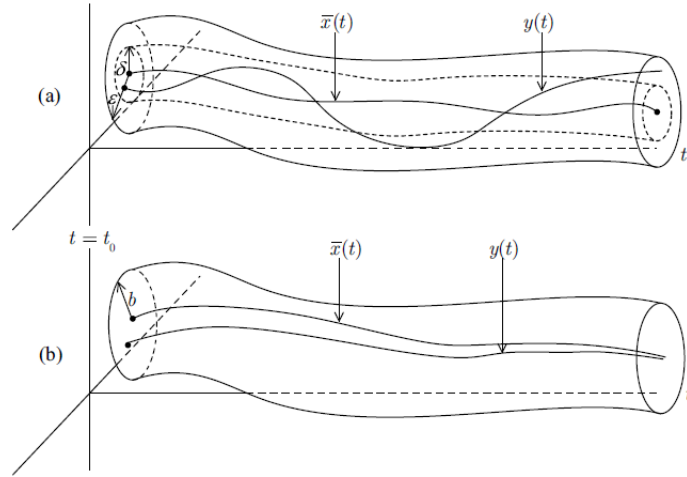


Figura 2.10: (a) Estabilidad de Lyapunov; (b) Estabilidad asintótica.

Las Figuras 2.9 y 2.10 son la visualización de las definiciones anteriores. Tenga en cuenta que estas dos definiciones implican que se tiene información sobre la existencia de soluciones en tiempo infinito. Esto es obvio para soluciones de equilibrio, pero no es necesario para soluciones cercanas. Además, estas definiciones son para sistemas autónomos, ya que en el caso no autónomo puede ser que δ y b dependan explícitamente de t_0 .

2.4.4. Primer Método de Lyapunov

También llamado *método indirecto* de Lyapunov se utiliza para estudiar la estabilidad de las trayectorias de un sistema a través del cálculo de valores propios de un sistema linealizado en las trayectorias de interés. Esto significa que el primer método de Lyapunov es esencialmente un método local que solo se puede utilizar en una vecindad de la trayectoria objetivo. [3]

Teorema 2.3 *Una condición necesaria y suficiente para que un punto de equilibrio del sistema de tiempo continuo sea asintóticamente estable es que todos los valores propios de A tengan una parte real negativa. Si al menos un valor propio tiene una parte real positiva, el punto es inestable. [52]*

Sea

$$\dot{x} = f(x), \quad f(0) = 0, \quad f : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n \quad (2.5)$$

La matriz Jacobiana J , $h : \mathbf{R}^m \rightarrow \mathbf{R}^m$

$$Jac h(x) = h'(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial h_1(x)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial h_1(x)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial h_m(x)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial h_m(x)}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

La linealización de (2.5) es un sistema lineal

$$\dot{y} = Ay; y \in \mathbf{R}^n$$

$$A = Jac f(0) = f'(0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(0)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1(0)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m(0)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_m(0)}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

Suponga que cada valor propio de A tiene la parte real negativa entonces (2.5) es local y asintóticamente estable.

2.4.5. Estabilidad de sistemas lineales

Supongamos que x_e es un punto de equilibrio de un sistema autónomo plano y que $x = x(t)$ es una solución que satisface $x(0) = x_0$. Nos interesa saber cómo se comporta la partícula cuando x_0 está cerca de x_e . [3, 53, 54]

Se consideran sistemas de la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 \\ \dot{x}_2 &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 \end{aligned}$$

la matriz del sistema es

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$$

Para asegurar que $x_0 = (0, 0)$ es el único punto de equilibrio, supondremos que su determinante vale:

$$\Delta = a_{11}a_{22} - a_{21}a_{12} \neq 0$$

Se puede comprobar que entonces la ecuación característica $\det(A - \lambda I) = 0$ se puede escribir como:

$$\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0$$

Donde la traza de A es la suma de los elementos de la diagonal principal: $\tau = a_{11} + a_{22}$
 Así

$$\lambda_{1,1} = \frac{1}{2}(\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\Delta})$$

De acuerdo con:

Teorema 2.4 *Solución general de los sistemas homogéneos.*

Sean $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$, n valores propios reales distintos de la matriz de coeficientes A del sistema homogéneo $\dot{x} = Ax$ y sean K_1, K_2, \dots, K_n los vectores propios correspondientes. Entonces, la solución general de $\dot{x} = Ax$ en el intervalo $(-\infty, \infty)$ está dada por $x = c_1 K_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 K_2 e^{\lambda_2 t} + \dots + c_n K_n e^{\lambda_n t}$. [53]

Donde λ_1 y λ_2 son los valores propios y K_1 y K_2 son los vectores propios correspondientes. Casos en los sistemas lineales [54]

1. Valores propios reales y distintos ($\tau^2 - 4\Delta > 0$)
2. Valores propios real y repetido ($\tau^2 - 4\Delta = 0$)
3. Valores propios no reales ($\tau^2 - 4\Delta < 0$)

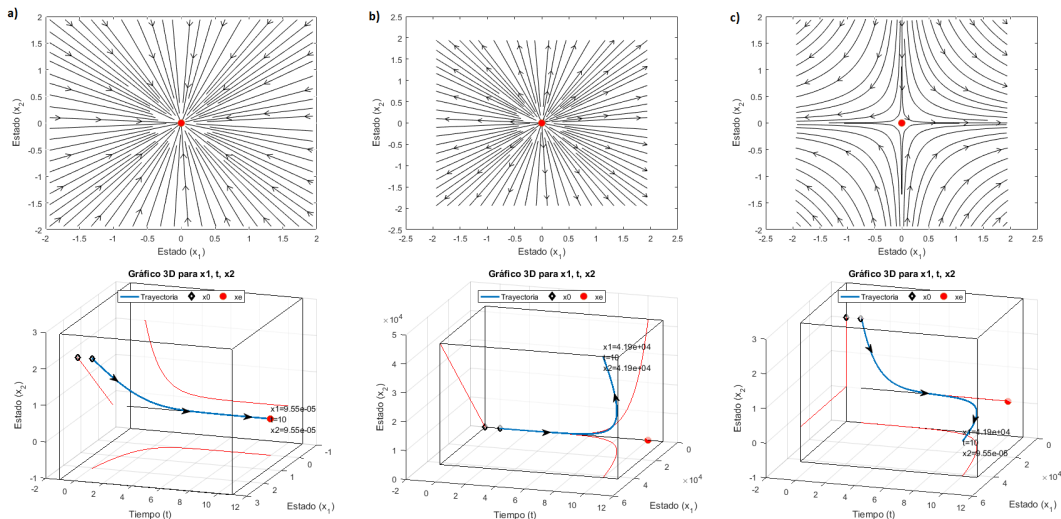


Figura 2.11: Plano de fase de sistemas lineales planares y su respectivo gráfico 3D con t, (a) $\dot{x}_1 = -x_1$ y $\dot{x}_2 = -x_2$; (b) $\dot{x}_1 = x_1$ y $\dot{x}_2 = x_2$; (c) $\dot{x}_1 = x_1$ y $\dot{x}_2 = -x_2$.

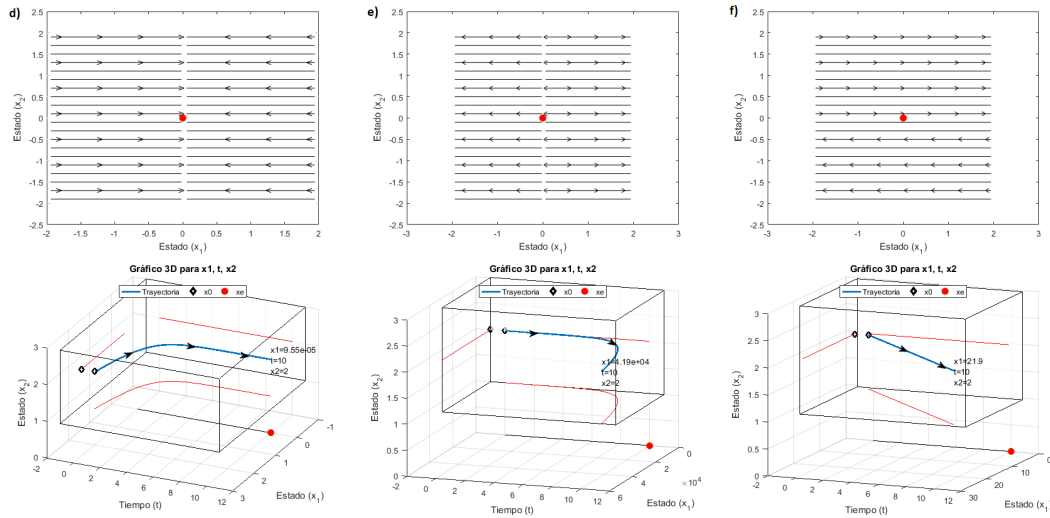


Figura 2.12: Plano de fase de sistemas lineales planares y su respectivo gráfico 3D con t , (d) $\dot{x}_1 = -x_1$ y $\dot{x}_2 = 0$; (e) $\dot{x}_1 = x_1$ y $\dot{x}_2 = 0$; (f) $\dot{x}_1 = x_2$ y $\dot{x}_2 = 0$.

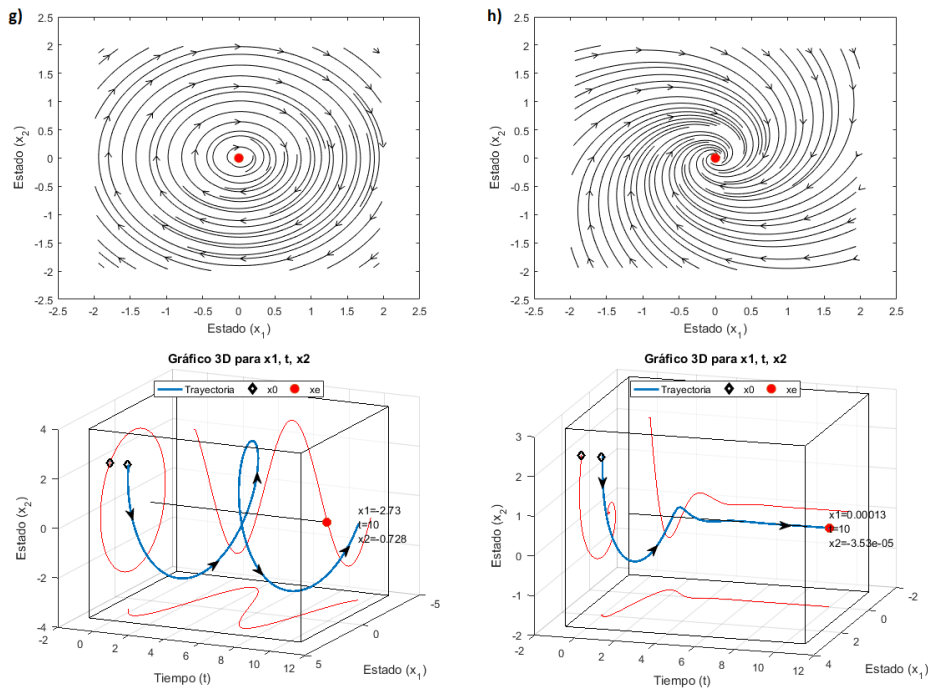


Figura 2.13: Plano de fase de sistemas lineales planares y su respectivo gráfico 3D con t , (g) $\dot{x}_1 = x_2$ y $\dot{x}_2 = -x_1$; (h) $\dot{x}_1 = -x_1 + 2x_2$ y $\dot{x}_2 = -2x_1 - x_2$.

Teorema 2.5 *Criterio de estabilidad para sistemas lineales. Para un sistema autónomo lineal plano $\dot{x} = Ax$ con $\det A \neq 0$, sea $x = x(t)$ la solución que satisface la*

condición inicial $x(0) = x_0$, donde $x_0 \neq 0$.

1. $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$ si y solo si los valores propios de A tienen partes reales negativas. Esto ocurre cuando $\Delta > 0$ y $\tau < 0$.
2. $x(t)$ es periódica si y solo si los valores propios de A son imaginarios puros. Esto ocurre cuando $\Delta > 0$ y $\tau = 0$.
3. En todos los demás casos, dada cualquier vecindad del origen, hay al menos una x_0 en la vecindad para la cual $x(t)$ queda sin cota cuando aumenta t . [53]

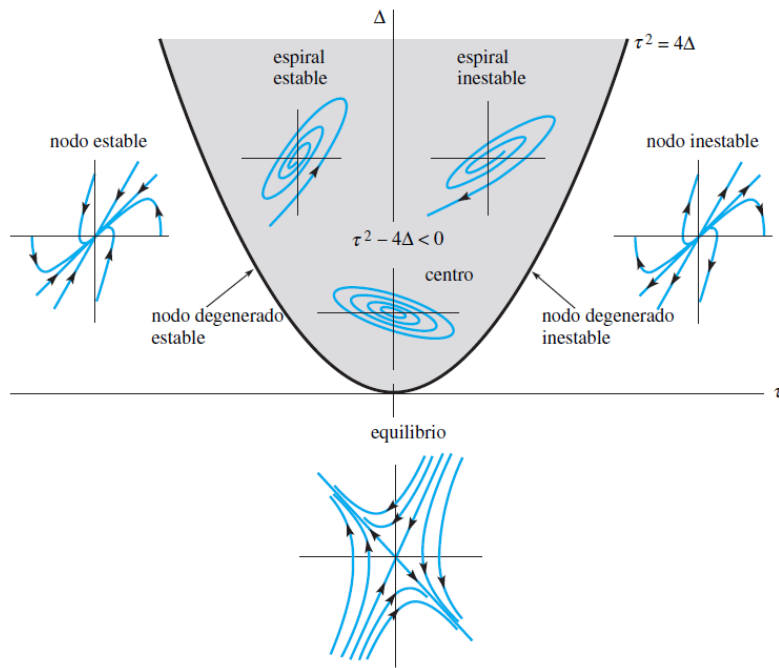


Figura 2.14: Resumen geométrico de los casos I, II y III.

2.4.6. Segundo Método de Lyapunov

El segundo método de Liapunov, conocido como *método directo*, trabaja explícitamente con el sistema no lineal en lugar de la versión linealizada. Esto tiene ventajas, primero, puede ser aplicable en situaciones marginales y segundo permite que el análisis se extienda más allá de solo una pequeña región cerca del punto de equilibrio.

Definición 2.25 Una función V definida en una región Ω del espacio de estado de (2.5) y contiene a \bar{x} que es una función de Lyapunov si cumple los siguientes tres requisitos:

1. V es continua y tiene primeras derivadas parciales continuas.
2. $V(x)$ tiene un mínimo único en \bar{x} con respecto a todos los demás puntos en Ω .
3. La función $\dot{V} \equiv \nabla V(x)f(x)$ satisface $\dot{V} \leq 0$ para todas las x en Ω .

Teorema 2.6 Si existe una función Lyapunov $V(x)$ en una región esférica $S(\bar{x}, R_0)$ con centro \bar{x} , entonces el punto de equilibrio \bar{x} es estable. Si, además, la función $\dot{V}(x)$ es estrictamente negativa en todos los puntos (excepto \bar{x}), entonces la estabilidad es asintótica.

Teorema 2.7 Sea

$$\dot{x} = f(x), \quad f(0) = 0, \quad x \in \mathbf{R}^n \quad (2.6)$$

existe una función diferencial llamada Lyapunov (h) si

1. $h(x) \geq 0, \quad x \in \text{Ball}_r\{0\}; \quad h(0) = 0$
2. Si $L_f h|_{\text{Ball}_r(0)} \leq 0$ entonces (2.6) es localmente estable de acuerdo a Lyapunov
3. Si $L_f h|_{\text{Ball}_r(0)-\{0\}} < 0$ entonces (2.6) es local y asintóticamente estable.

Teorema 2.8 Barbashin-Krasovski. Suponga que $f(0) = 0$ un punto de equilibrio de (2.1) y que hay una función Lyapunov, tal que

$$L_f h|_{x \neq 0} < 0 \quad y$$

$$\lim_{\|x\| \rightarrow \infty} h(x) = \infty$$

el sistema no está acotado radialmente, entonces el $x = 0$ es el punto donde todo el sistema es Global y Asintóticamente Estable. [51]

2.5. Conjuntos límites

Los conjuntos límites son importantes porque se pueden usar para entender el comportamiento a largo plazo de un sistema dinámico. En general, los conjuntos límites pueden ser muy complicados como en el caso de los atractores extraños, pero para los

sistemas dinámicos bidimensionales se proporciona una caracterización simple de todos los conjuntos límites posibles como una unión de puntos fijos y órbitas periódicas.

Se inicia describiendo el comportamiento limitante de las soluciones de sistemas de ecuaciones diferenciales.

2.5.1. Conjuntos α -límite y ω -límite

Se considera al sistema dinámico no lineal autónomo de la forma (2.1) con $f \in C^1(S)$ donde S es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n y se asume que (2.1) define al sistema dinámico $\phi(t, x)$ en S entonces, para $x \in S$, la función $\phi(\cdot, x) : \mathbf{R} \rightarrow S$ define una curva solución, trayectoria u órbita de (2.1) a través del punto x_0 en S . [54–56]

Definición 2.26 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

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

Es decir, la curva de solución a través de x se acumula en el punto p a medida que el tiempo avanza.

De manera análoga, 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 .

2.5.2. Órbita heteroclínica

Definición 2.27 Una órbita cuyo conjunto α -límite es un punto de equilibrio y el conjunto ω -límite es otro punto de equilibrio se denomina una órbita heteroclínica. [57]

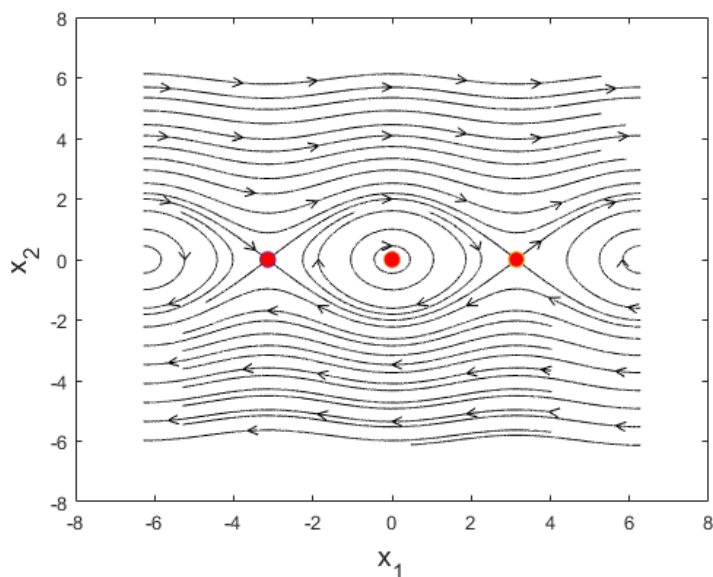


Figura 2.15: Campo vectorial con órbita heteroclínica y puntos de equilibrio ubicados en $x_{e1} = (0,0)$, $x_{e2} = (-\pi,0)$ y $x_{e3} = (\pi,0)$.

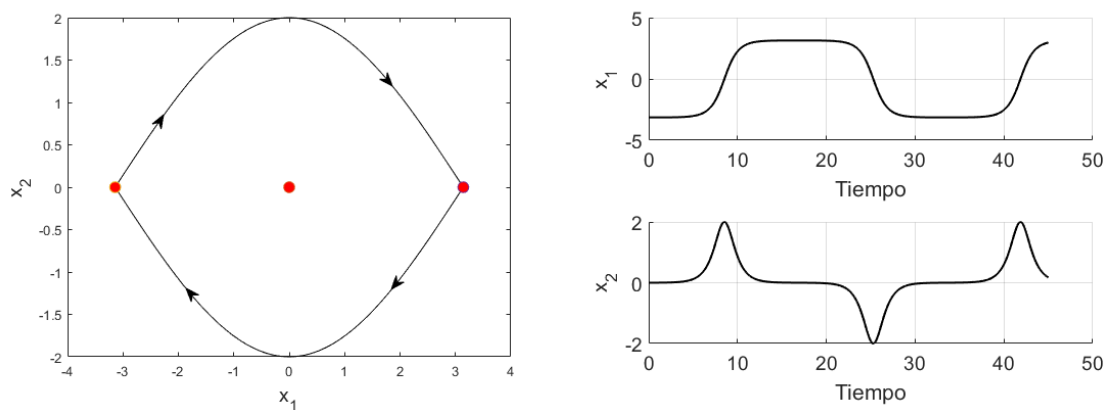


Figura 2.16: (a) Órbita heteroclínica Γ ; (b) Respuestas temporales.

2.5.3. Órbita homoclínica

Una órbita homoclínica es un conjunto ω -límite que no es una órbita cerrada o un punto de equilibrio, sus trayectorias inician y terminan en el mismo punto de equilibrio. En la Figura 2.17 se muestra el plano de fase de un sistema Hamiltoniano, el cual tiene un punto silla en el origen como sus conjuntos α -límite y ω -límite. [56]

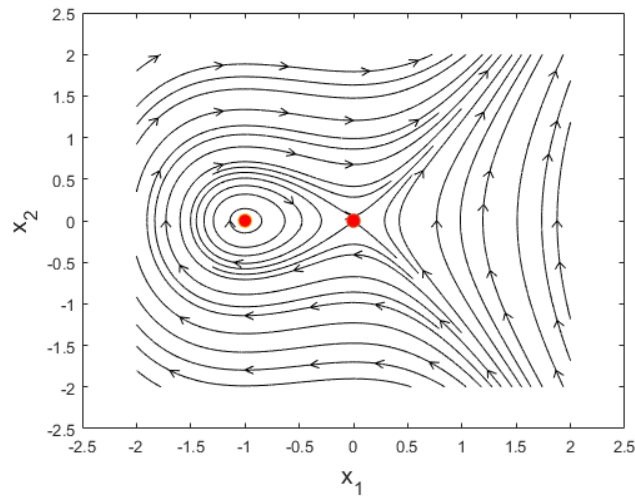


Figura 2.17: Campo vectorial con órbita homoclínica y puntos de equilibrio ubicados en $x_{e1} = (0, 0)$ y $x_{e2} = (-1, 0)$.

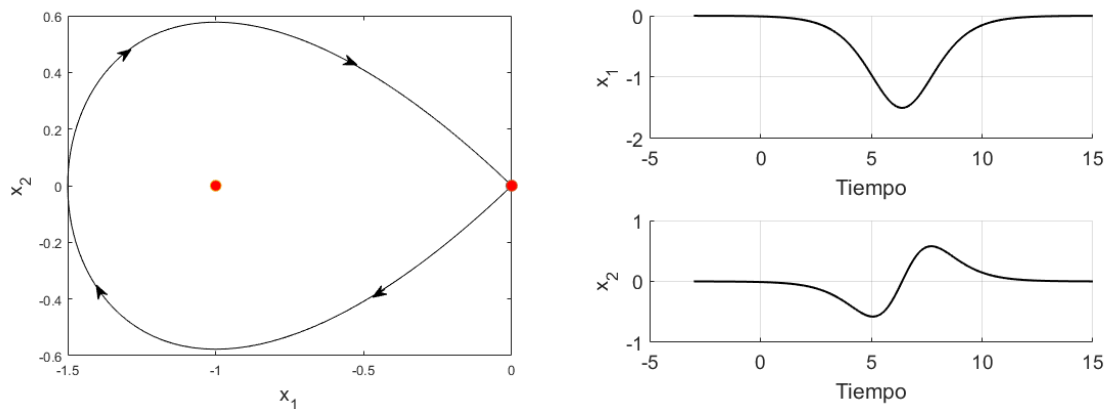


Figura 2.18: (a) Órbita homoclínica Γ ; (b) Respuestas temporales.

2.5.4. Principio de invariancia de LaSalle

Cuando la función de energía no es suficiente para probar que el origen es Asintóticamente Estable porque la derivada de la función es sólo semidefnida negativa; sin embargo es siempre negativa si se restringe en un determinado segmento. Es decir la función de energía debe decrecer a cero y en consecuencia el estado tenderá a cero cuando el tiempo tienda a infinito. Esta idea se formaliza en el principio de invariancia de LaSalle, que se enunciará posteriormente luego de introducir algunos conceptos. [51,58]

Sea $x(t)$ una solución de $\dot{x} = f(x)$

1. Un punto p es un punto límite positivo de $x(t)$ si existe una secuencia $\{t_n\}$, con $t_n \rightarrow \infty$ cuando $n \rightarrow \infty$, tal que $x(t_n) \rightarrow p$ cuando $n \rightarrow \infty$.
2. El conjunto de todos los puntos límites positivos de $x(t)$ se denomina el conjunto límite positivo de $x(t)$.
3. Un conjunto M es un conjunto invariante con respecto a $\dot{x} = f(x)$ si

$$x(0) \in M \implies x(t) \in M, \forall t \in \mathbf{R}.$$

4. Un conjunto M es un conjunto invariante positivo si

$$x(0) \in M \implies x(t) \in M, \forall t \geq 0.$$

5. Decimos que $x(t)$ tiende a M cuando t tiende a infinito si para cada $\epsilon > 0$ existe $T > 0$ tal que

$$\text{dist}(x(t), M) < \epsilon, \forall t > T$$

donde $\text{dist}(p, M)$ denota la distancia desde un punto p a un conjunto M , es decir, la distancia más pequeña desde p hasta cualquier punto en M . O bien,

$$\text{dist}(p, M) = \inf_{x \in M} \| p - x \| .$$

2.5.5. Teorema de LaSalle

Se describe el fundamento de la teoría de LaSalle. Considérese la ecuación diferencial autónoma:

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

cuyo origen $x = 0 \in \mathbf{R}^n$ es un equilibrio. Supóngase que existe una función candidata de Lyapunov $V(x)$ definida positiva (globalmente) y radialmente desacotada tal que:

$$\dot{V}(x) \leq 0 \quad \forall x \in \mathbf{R}^n.$$

Defínase el conjunto Ω como:

$$\Omega = \left\{ x \in \mathbf{R}^n : \dot{V}(x) = 0 \right\}.$$

Si $x(0) = 0$ es la única condición inicial en Ω para la cual $x(t) \in \Omega$ para $t \geq 0$, entonces el origen $x = 0 \in \mathbf{R}^n$ es un equilibrio asintóticamente estable en forma global.

2.5.6. Teorema de Markus

Afirmación 4. [4] *Sea h una función diferencial que está delimitada abajo en el conjunto $D \subset \mathbf{R}^n$ y $L_F h(x) |_D \leq -\varepsilon$ para alguna $\varepsilon > 0$. Entonces, la solución $\varphi(x, t)$ del sistema (2.1), con la condición inicial $\varphi(x, 0) = x \in D$, abandona al conjunto D en un tiempo finito .*

Para formular lo anterior, se considera al sistema no autónomo

$$\dot{y} = G(y, t), y \in \mathbf{R}^n. \quad (2.7)$$

Aquí G es una función vectorial continuamente C^∞ -diferenciable. El sistema (2.7) se denomina asintóticamente autónomo con el sistema límite (2.1) si $G(x, t) \rightarrow F(x)$, con $t \rightarrow \infty$, para cualquier subconjunto compacto en \mathbf{R}^n [59].

Teorema, *Consideremos los sistemas (2.1) y (2.7) en el caso $n = 2$. Ahora bien, si Ω es el ω -conjunto límite de una solución acotada hacia adelante x de (2.7) entonces Ω contiene equilibrios de (2.1) o Ω es la unión de órbitas periódicas de (2.1).*

El Teorema de Markus es aplicable al ortante no negativo $\mathbf{R}_{+,0}^2$ en caso cuando $\mathbf{R}_{+,0}^2$ sea un dominio positivamente invariante.

2.5.7. Convergencia en sistemas de ecuaciones diferenciales cooperativos y competitivos.

El sistema dinámico invariante en el tiempo (2.1), se denomina cooperativo o competitivo [33] si cumple con algunas de las siguientes definiciones.

Definición 2.28 *El sistema (2.1) se denomina cooperativo si todos los elementos de su matriz Jacobiana, excepto los de su diagonal, son no negativos, es decir*

$$\frac{\partial f_i(x)}{\partial x_j} \geq 0, \forall i \neq j \quad (2.8)$$

Definición 2.29 *El sistema (2.1) se denomina competitivo si todos los elementos de su matriz Jacobiana, excepto los de su diagonal, son no positivos, es decir*

$$\frac{\partial f_i(x)}{\partial x_j} \leq 0, \forall i \neq j \quad (2.9)$$

Para establecer la convergencia de las trayectorias de las soluciones de los sistemas cooperativos o competitivos se emplea el siguiente corolario.

Corolario 2.1 *Sea $\{\phi_i\}$ 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.*

En esta sección se revisaron los preliminares matemáticos para el análisis de los modelos matemáticos no lineales que se trabajó en esta tesis, los cuales comprenden al Método de Localización de los Conjuntos Compactos Invariantes, definiciones y teoremas sobre conjuntos, herramientas de cálculo, estabilidad entre otros.

En las secciones siguientes se presentan los casos de estudio de los modelos de tumores sólidos en condiciones de hipoxia y dos casos de melanoma.

Capítulo 3

Modelo para la reducción de células cancerígenas empleando macrófagos modificados genéticamente

La dinámica de las interacciones entre macrófagos y tumores es uno de los temas interesantes desde el punto de vista matemático e importante en el estudio de tumores y sus interacciones con el sistema inmunológico. Vale la pena mencionar la siguiente literatura en la que se han desarrollado modelos matemáticos relevantes [20, 23–25, 28, 29, 34, 38, 60, 61].

Una de las razones principales para la creación de modelos dinámicos no espaciales de esta naturaleza se relaciona con el hecho de que se describen mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que se pueden investigar de manera eficiente mediante poderosos métodos de teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales ordinarias y la teoría de sistemas dinámicos.

En este capítulo se examina la dinámica global de un modelo de crecimiento tumoral escrito en forma adimensional [34].

Los macrófagos son un tipo de glóbulo blanco que se localizan dentro de los tumores sólidos. La terapia aborda la ingeniería de los macrófagos para producir químicos que matan a las células tumorales de acuerdo a un modelo matemático, el cual describe las interacciones entre las células normales, tumorales y los macrófagos infiltrados. Se estudia la dinámica global del modelo de cuatro dimensiones, la capacidad de los macrófagos para eliminar los cambios tumorales así como también la variación de los parámetros. Se emplea el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes con la finalidad de obtener los límites de la variación de los parámetros que permita

orientar sobre una terapia apropiada para disminuir a las células tumorales.

3.1. Descripción del modelo

El modelo matemático estudiado fue desarrollado por Helen M. Byrne et al. [34] y describe la acción de los macrófagos modificados genéticamente, enfocándose en el efecto que tiene el acoplamiento indirecto entre las células tumorales y los macrófagos sobre la velocidad a la que los macrófagos entran en el tumor y lisan a las células tumorales. Este acoplamiento es medido por un quimioattractor del macrófago que es producido por las células tumorales.

El modelo (3.1) describe cómo la composición de un tejido que contiene células tumorales, células normales, macrófagos genéticamente modificados y una célula derivada del tumor cambia químicamente con el tiempo.

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= x_1(1 - x_1 - x_2 - x_3), \\
 \dot{x}_2 &= x_2(a_0 - a_1x_1 - a_1x_2 - a_2x_3), \\
 \dot{x}_3 &= (m^* - x_3) \frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4} - \sigma(x_1 + x_2 + x_3)x_3, \\
 \dot{x}_4 &= x_2 - \lambda x_4.
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Donde x_1, x_2, x_3 y x_4 denotan la concentración de las células normales, la concentración de las células tumorales, la concentración de macrófagos y la concentración del quimioatrayente, respectivamente. Se supone que todos los parámetros en (3.1) son positivos.

El parámetro a_0 es la tasa de proliferación del tumor; $a_1 = a_0\phi$; $a_2 = a_1 + k_1$; donde k_1 es la velocidad de lisis de las células tumorales; los parámetros ϕ y σ caracterizan la sensibilidad del acumulación de células tumorales y macrófagos respectivamente; $\sigma < \phi < 1$. A continuación, m^* es la tasa de densidad de macrófagos en la vasculatura. Los parámetros Δ y α están incluidos en el término racional para modelar el mecanismo de reclutamiento de macrófagos del vaso sanguíneo y el hecho de que el quimioatrayente aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos a los macrófagos. Finalmente, λ es la tasa de decaimiento de la concentración de quimioatrayente.

Este sistema se considera en el dominio invariante $\mathbf{R}_{+,0}^4$. Debajo del campo vectorial correspondiente que se denotará por f . El objetivo de este trabajo es doble. En primer lugar, se encuentran los límites superiores para las concentraciones x_1, x_2, x_3 y x_4 . En segundo lugar, se estudian varias características cualitativas importantes de

la dinámica global de (3.1). A saber, aquí se prueba que hay un dominio invariante positivamente acotado en $\mathbf{R}_{+,0}^4$, es decir, un dominio que contiene un atractor global. Además, se establecen condiciones bajo las cuales no hay órbitas periódicas en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{x_1 > 0\}$. Finalmente, se proporcionan condiciones bajo las cuales se realiza el aclaramiento global asintótico del tumor.

La finalidad en este capítulo es proporcionar el estudio analítico de las ecuaciones del sistema (3.1), incluyendo la exploración de la dinámica global final empleando el análisis de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) que se basa en la solución de algún problema condicional de extremo y los resultados de M. Hirsch sobre sistemas competitivos.

3.2. Localización de conjuntos Compactos Invariantes

En esta sección se definen las cotas del dominio donde se encuentran todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (3.1) y se determinan las condiciones suficientes bajo las cuales este dominio es atractivo y positivamente invariante. Primeramente, se establece lo siguiente

Proposición 3.1. *Los conjuntos compactos están localizados en el polítopo*

$$\Pi = K_1 \cap K_2 \cap K_3 \cap K_4,$$

con

$$\begin{aligned} K_1 &= \{x_1 \leq x_{1\text{máx}} := 1\}; \\ K_2 &= \{x_2 \leq x_{2\text{máx}} := a_0 a_1^{-1}\}; \\ K_3 &= \{x_3 \leq x_{3\text{máx}} := \sqrt{\frac{m^* \Delta}{\alpha \sigma}}\}; \\ K_4 &= \{x_4 \leq x_{4\text{máx}} := a_0 a_1^{-1} \lambda^{-1}\}. \end{aligned} \tag{3.2}$$

Prueba. Se propone $h_1 = x_1$. Se obtiene que

$$S(h_1) \cap \{x_1 > 0\} = \{x_1 + x_2 + x_3 = 1\} \subset \{x_1 \leq 1\},$$

y se tiene la localización acotada $x_1 \leq x_{1\text{máx}}$.

Después, se utiliza $h_2 = x_2$. Obteniéndose que el conjunto

$$\begin{aligned} S(h_2) \cap \{x_2 > 0\} &= \{a_1x_1 + a_1x_2 + a_2x_3 = a_0\} \\ &\subset \{a_1x_2 \leq a_0\} \end{aligned}$$

y se llega a la localización acotada $x_2 \leq x_{2\text{máx}}$.

Enseguida, se aplica $h_3 = x_3$. Se obtiene que

$$S(h_3) = \{(m^* - x_3) \frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4} - \sigma(x_1 + x_2 + x_3)x_3 = 0\} \subset \{x_3^2 \leq \frac{m^* \Delta}{\alpha \sigma}\}$$

y se tiene la localización acotada $x_3 \leq x_{3\text{máx}}$.

Finalmente, se explora $h_4 = x_4$. Y se obtiene que

$$S(h_4) = \{x_4 = \frac{x_2}{\lambda}\}.$$

Entonces

$$h_4 |_{S(h_4) \cap K_2} \leq \frac{x_{2\text{máx}}}{\lambda}$$

teniéndose la localización acotada $x_4 \leq x_{4\text{máx}}$. ■

Proposición 3.2. *Todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en el dominio*

$$K_3^{(1)} = \{x_3 \leq x_{3\text{máx}}^{(1)} := \frac{a_0 m^* \Delta}{a_1 \lambda + a_0 \alpha}\}.$$

Prueba. Se aplica $h_3 = x_3$. Obteniéndose que

$$\begin{aligned} S(h_3) \cap K_4 &= \{(m^* - x_3) \frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4} - \sigma(x_1 + x_2)x_3 = \sigma x_3^2\} \cap K_4 \\ &\subset \{x_3^2 \leq \frac{m^* \Delta}{\sigma} \max_{K_4} \frac{x_4}{1 + \alpha x_4} = x_{3\text{máx}}^{(1)}\}. \blacksquare \end{aligned}$$

A continuación se caracteriza la dependencia de la densidad máxima de la población de células tumorales en el valor máximo para la concentración de quimioatrayentes.

Proposición 3.3. *Todos los conjuntos compactos invariantes separados del plano $x_4 = 0$ están localizados en el dominio*

$$\frac{x_2}{x_4} \leq a_0 + \lambda. \quad (3.3)$$

Prueba. Se aplica la función localizadora $h_5 = \frac{x_2}{x_4}$. Cuando $S(h_5) \cap \{x_4 > 0\}$ es

definida por

$$-\frac{x_2^2}{x_4^2} + \frac{x_2}{x_4}(a_0 + \lambda - a_1x_1 - a_1x_2 - a_2x_3) = 0; x_4 > 0. \quad (3.4)$$

Entonces el conjunto $S(h_5) \cap \{x_4 > 0\}$ está contenido en el conjunto dado por

$$h_5 |_{S(h_5) \cap \{x_4 > 0\}} \leq a_0 + \lambda$$

y se obtiene al conjunto localizado (3.3). La prueba es completada. ■

3.3. Dominio acotado positivamente invariante

Para determinar la existencia de un dominio acotado positivamente invariante donde está contenido el conjunto de atracción se emplea la disipatividad en el sentido de Levinson.

Proposición 3.4. *Cada trayectoria en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ eventualmente se dirige hacia al polígono Π y permanece dentro o se aproxima a su límite.*

Prueba. Con el fin de probar la existencia de un dominio positivamente invariante se considera la siguiente función candidata de Lyapunov $h_6 = x_1 + x_2 + x_3 + x_4$. Entonces se obtiene

$$L_f h_6 \leq x_1 - x_1^2 + x_2(a_0 + 1) - a_1x_2^2 + m^* \Delta \alpha^{-1} - \sigma x_3^2 - \lambda x_4. \quad (3.5)$$

Por G se denota a la función del lado derecho de la desigualdad (3.5). Mientras, que por U se denota al conjunto $G(x_1, x_2, x_3, x_4) \leq 0$. Se puede observar que el conjunto $C\{U\}$ es acotado y el conjunto $\{L_f h_6 \geq 0\} \subset C\{U\}$. Sea $B(\rho)$ un dominio $\{h_6 < \rho\} \cap \mathbf{R}_{+,0}^4$. Se elige a ρ tal que $B(\rho) \supset C\{U\}$. Entonces, en el límite de $B(\rho)$, es decir, en el conjunto $\{h_6 = \rho\}$ se tiene que $L_f h_6 < 0$ se cumple. Esto significa que $B(\rho)$ es un dominio atrayente acotado.

Por lo tanto, para la trayectoria que pasa por cualquier punto $(x_1, x_2, x_3, x_4)^T$ en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ su conjunto ω -límite $\omega((x_1, x_2, x_3, x_4)^T)$ no está vacío y es un conjunto compacto invariante. Usando la Proposición 3.3 se deriva que

$$\omega\left((x_1, x_2, x_3, x_4)^T\right) \subset \Pi.$$

La prueba es completada. ■

3.4. Dinámica del plano libre del tumor

En esta sección se establecen las condiciones suficientes para asegurar la eliminación del tumor en el sistema bajo estudio (3.1). Esto se realiza al determinar la atractividad al plano $x_2 = 0$ en $\mathbf{R}_{+,0}^4$.

El plano invariante se encuentra cuando $x_2 = 0$, se tiene que $x_e = (x_1, 0, x_3, x_4)$ por lo que el sistema de ecuaciones se reduce a:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_1(1 - x_1 - x_3), \\ \dot{x}_3 &= (m^* - x_3) \frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4} - \sigma(x_1 + x_3)x_3, \\ \dot{x}_4 &= -\lambda x_4. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Se observa en la última ecuación que conforme el tiempo tiende a infinito, la concentración del quimioatrayente $x_4(t)$ tenderá a cero.

Caso $x_2 = x_4 = 0$: Dinámica del plano libre de tumor en el sistema límite.

Del anterior caso, el plano invariante se encuentra cuando $x_2 = x_4 = 0$, se tiene que $x_e = (x_1, 0, x_3, 0)$ por lo que el sistema de ecuaciones se reduce a un sistema bidimensional autónomo asintóticamente definido en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ y está formado por las primeras dos ecuaciones de (3.6) y con $x_4(t) = \exp(-\lambda t)x_{40}$; aquí $x_{40} > 0$. De esta forma, su sistema límite está dado por

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_1(1 - x_1 - x_3) \\ \dot{x}_3 &= -\sigma(x_1 + x_3)x_3. \end{aligned} \quad (3.7)$$

De acuerdo a M. Hirsch [33], el sistema límite (3.7) en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ obtenido resulta ser competitivo, ya que los elementos de la matriz Jacobiana resultan ser no positivos.

$$\begin{aligned} \frac{\partial(f_{x_2=x_4=0})_1}{\partial x_3} \Big|_{\mathbf{R}_{+,0}^2} &= -x_1 \Big|_{\mathbf{R}_{+,0}^2} \leq 0; \\ \frac{\partial(f_{x_2=x_4=0})_2}{\partial x_1} \Big|_{\mathbf{R}_{+,0}^2} &= -\sigma x_3 \Big|_{\mathbf{R}_{+,0}^2} \leq 0. \end{aligned}$$

Lo cual implica que no hay órbitas periódicas en este plano y por tanto, tampoco lo habrá en el sistema libre de tumor.

Del sistema (3.7), se tienen los puntos de equilibrio $E_0 = (0, 0)^T$ y $E_1 = (1, 0)^T$, cuyos equilibrios mostrados en la Figura 3.1 son localmente inestable y estable respectivamente. Así se tiene

Proposición 3.5. *Cada trayectoria de (3.6) converge a E_0 o E_1 .*

Por lo tanto, el sistema (3.6) no tiene órbitas periódicas. Además, existe la órbita heteroclínica que se dirige de E_0 a E_1 y conecta estos puntos de equilibrio.

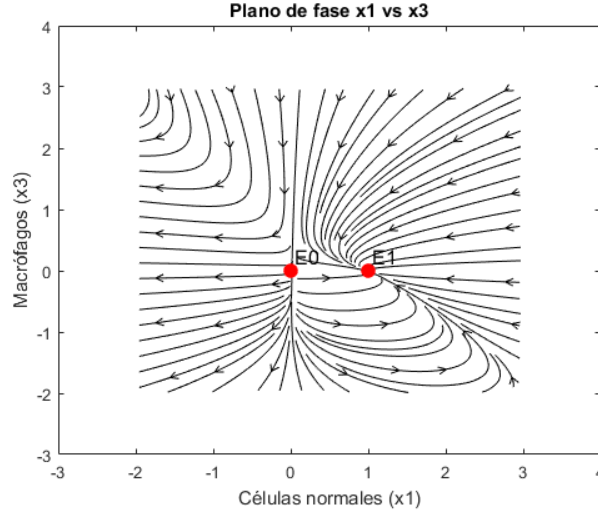


Figura 3.1: Plano de fase x_1 y x_3 para el caso $x_2 = x_4 = 0$.

3.5. Estabilidad global

En primer lugar, se establece la siguiente consecuencia de la Proposición 5.

Teorema 3.1 *Suponga que*

$$a_0 > \max(a_1; a_2) \quad (3.8)$$

Entonces 1) todos los puntos de equilibrio están ubicados en los planos $x_i = 0, i = 1, 2$,
2) todas las órbitas periódicas de (3.1) están ubicadas en el plano $x_1 = 0$.

Prueba. Se analiza $h_7 = \eta_1 \ln x_1 - \eta_2 \ln x_2 + x_3$ con respecto al dominio $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{x_1 > 0; x_2 > 0\}$, donde se eligen los parámetros $\eta_i, i = 1, 2$. Entonces

$$\begin{aligned} L_f h_7 &= \eta_1 - \eta_2 a_0 + (\eta_2 a_1 - \eta_1)(x_1 + x_2) + (\eta_2 a_2 - \eta_1)x_3 + \\ &\quad (m^* - x_3) \frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4} - \sigma(x_1 + x_2 + x_3)x_3 \\ &\leq -\sigma x_3^2 + (\eta_2 a_1 - \eta_1)(x_1 + x_2) + (\eta_2 a_2 - \eta_1)x_3 + \eta_1 - \eta_2 a_0 + \frac{m^* \Delta}{\alpha} \end{aligned}$$

Considerando el sistema de desigualdades

$$\begin{aligned} \eta_1 &\geq \eta_2 a_1; \\ \eta_1 &\geq \eta_2 a_2; \\ \eta_1 &< \eta_2 a_0 - \frac{m^* \Delta}{\alpha}. \end{aligned} \tag{3.9}$$

Es fácil ver que bajo la condición (3.8), las desigualdades (3.9) son consistentes para algunas η_{i^*} , $i = 1, 2$ positivos.

Como resultado, si denotamos h_7 con valores $\eta_i = \eta_{i^*}$, $i = 1, 2$, mediante h_{8^*} , entonces $L_f h_{7^*} < 0$ en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{x_1 > 0; x_2 > 0\}$. Entonces el conjunto $S(h_{7^*}) \cap \mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{x_1 > 0; x_2 > 0\}$ está vacío y no hay conjuntos invariantes compactos ubicados en $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{x_1 > 0; x_2 > 0\}$. Como resultado, todos los puntos de equilibrio están contenidos en los planos $x_i = 0$, $i = 1, 2$. Además, dado que cada uno de los planos $x_i = 0$, $i = 1, 2$ es invariante, tenemos que cada órbita periódica está ubicada en uno de los planos $x_i = 0$, $i = 1, 2$. Ahora, ya que el sistema (3.6) no tiene órbitas periódicas, obtenemos la afirmación deseable. ■

Enseguida se establece

Teorema 3.2 *Suponga que*

$$x_{3\text{máx}} < \min\{m^*; \frac{a_0}{\sigma}\} \tag{3.10}$$

y

$$\min\{a_0; a_2\} > 1; \sigma < 1. \tag{3.11}$$

Entonces todos los conjuntos compactos invariantes están contenidos en el conjunto K_8 definido por la fórmula

$$x_3 - \eta(x_1 + x_2) \leq \kappa := \frac{\sigma}{a_0} (x_{3\text{máx}}^{(1)})^2 + x_{3\text{máx}}^{(1)}. \tag{3.12}$$

Prueba. Se analiza la función localizadora

$$h_8 = x_3 - \eta(x_1 + x_2)$$

con respecto al dominio $\mathbf{R}_{+,0}^4$. Aquí $\eta > 0$ es un parámetro que se define más adelante.

Por tanto, se calcula que

$$\begin{aligned} L_f h_8 &= (m^* - x_3) \frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4} + x_1 x_3 (\eta - \sigma) + x_2 x_3 (\eta a_2 - \sigma) + x_1 x_2 \eta (1 + a_1) - \sigma x_3^2 \\ &\quad + \eta x_1^2 - \eta x_1 + \eta a_1 x_2^2 - \eta a_0 x_2. \end{aligned}$$

Se observa que el término

$$(m^* - x_3) \frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4}$$

es no negativo dentro de Π en virtud de (3.10). Por lo que el conjunto $S(h_8) \cap \Pi$ está contenido en el conjunto definido por la desigualdad

$$\begin{aligned} 0 &\geq x_1 x_3 (\eta - \sigma) + x_2 x_3 (\eta a_2 - \sigma) - \sigma x_3^2 \\ &\quad + \eta x_1^2 - \eta x_1 + \eta a_1 x_2^2 - \eta a_0 x_2. \end{aligned}$$

Por lo que el conjunto $S(h_8) \cap \Pi$ está localizado en el conjunto definido por

$$0 \geq x_1 x_3 (\eta - \sigma) + x_2 x_3 (\eta a_2 - \sigma) - \sigma x_3^2 - \eta x_1 - \eta a_0 x_2. \quad (3.13)$$

Enseguida, se elige a

$$\eta < \min\left\{\sigma; \frac{\sigma}{a_2}\right\}.$$

Se denota a h_8 con este valor de η mediante h_{8*} , se deriva que el conjunto definido por la desigualdad (3.13) está contenido en el conjunto definido por

$$\sigma x_3^2 + a_0 x_3 \geq a_0 h_{8*}.$$

Por lo tanto

$$h_{8*} \leq \max_{K_3^{(1)}} \left\{ \frac{\sigma}{a_0} x_3^2 + x_3 \right\} = \frac{\sigma}{a_0} (x_3^{(1)\text{máx}})^2 + x_3^{(1)\text{máx}}.$$

La última fórmula arroja (3.12) ■.

Proposition 3.6. *Todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en*

$$K_9 = \{x_2 - \eta x_4 \leq 0 \mid \eta \geq a_0 + \lambda\}.$$

Prueba. Se aplica $h_9 = x_2 - \eta x_4$. Entonces el conjunto $S(h)$ está dado por

$$x_2(a_0 - \eta) + \eta \lambda x_4 = x_2(a_1 x_1 + a_1 x_2 + a_2 x_3)$$

Dado que $a_0 < \eta$. Entonces

$$h_9 \leq x_2 - \frac{\eta\lambda}{\eta - a_0}x_4 = -\frac{x_2(a_1x_1 + a_1x_2 + a_2x_3)}{\eta - a_0} \leq 0$$

y se llega al resultado. ■

Caso $x_1 = 0$: Localización de órbitas periódicas

Al analizar el plano $x_1 = 0$, se supone que las órbitas periódicas estarán contenidas en dicho plano. Por lo que al estudiar el plano invariante cuando $x_1 = 0$, se tiene que $x_e = (0, x_2, x_3, x_4)$ el sistema de ecuaciones se reduce a:

$$\begin{aligned}\dot{x}_2 &= x_2(a_0 - a_1x_2 - a_2x_3), \\ \dot{x}_3 &= (m^* - x_3)\frac{\Delta x_4}{1 + \alpha x_4} - \sigma(x_2 + x_3)x_3, \\ \dot{x}_4 &= x_2 - \lambda x_4.\end{aligned}$$

Se analiza $h_8 = x_2 - (a_0 + \lambda)x_4$ con respecto al dominio $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{x_1 > 0; x_2 > 0\}$. Entonces

$$\begin{aligned}L_f h_8 &= x_2(a_0 - a_1x_1 - a_1x_2 - a_2x_3) - (a_0 + \lambda)(x_2 - \lambda x_4) \\ S_8(h) &= \left\{ x_2 - (a_0 + \lambda)x_4 = -\frac{(a_1x_1 + a_1x_2 + a_2x_3)x_2}{\lambda} \right\} \\ L_f h_8 \mid_{S(h)} &= -\frac{(a_1x_1 + a_1x_2 + a_2x_3)x_2}{\lambda} \leq 0\end{aligned}$$

De lo anterior se concluye que $\{x_2 - (a_0 + \lambda)x_4 \leq 0\}$

$$\begin{aligned}\dot{x}_2 &= x_2(a_0 - a_1x_2 - a_2x_3), \\ \dot{x}_3 &= -\sigma(x_2 + x_3)x_3.\end{aligned}$$

Por lo que el sistema límite en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ obtenido resulta ser competitivo, ya que los elementos de la matriz Jacobiana resultan ser no positivos.

$$\begin{aligned}\frac{\partial(f_{x_1=x_4=0})_1}{\partial x_3} \mid_{\mathbf{R}_{+,0}^2} &= -a_2x_2 \mid_{\mathbf{R}_{+,0}^2} \leq 0; \\ \frac{\partial(f_{x_1=x_4=0})_2}{\partial x_2} \mid_{\mathbf{R}_{+,0}^2} &= -\sigma x_3 \mid_{\mathbf{R}_{+,0}^2} \leq 0.\end{aligned}$$

Lo cual implica que no hay órbitas periódicas en este plano y por tanto, tampoco

lo habrá en el sistema libre de tumor.

3.6. Resultados

Con la finalidad de ilustrar la región de atracción de las trayectorias hacia el polítopo (3.2); se emplean los valores de los parámetros propuestos en [34] y contenidos en la Tabla 3.1; además, se incluyen los valores correspondientes a las constantes a_0 , a_1 y a_2 utilizadas en el modelo (3.1).

Parámetro	Descripción	Valor
λ	Tasa de producción y decaimiento de productos químicos (quimioattractores)	1
ξ	Tasa de Proliferación de las células tumorales	100
ϕ	Sensibilidad al hacinamiento	0.7
Δ	Constante no negativa (experimental)	5
α	Constante no negativa (experimental)	30
σ	Tasa constante	0.5
m^*	Densidad de macrófagos en la vasculatura y que pueden ser manipulados experimentalmente	5
k_1	Tasa de lisis de células tumorales	50
a_0	ξ	100
a_1	$\xi\phi$	70
a_2	$\xi\phi + k_1$	120

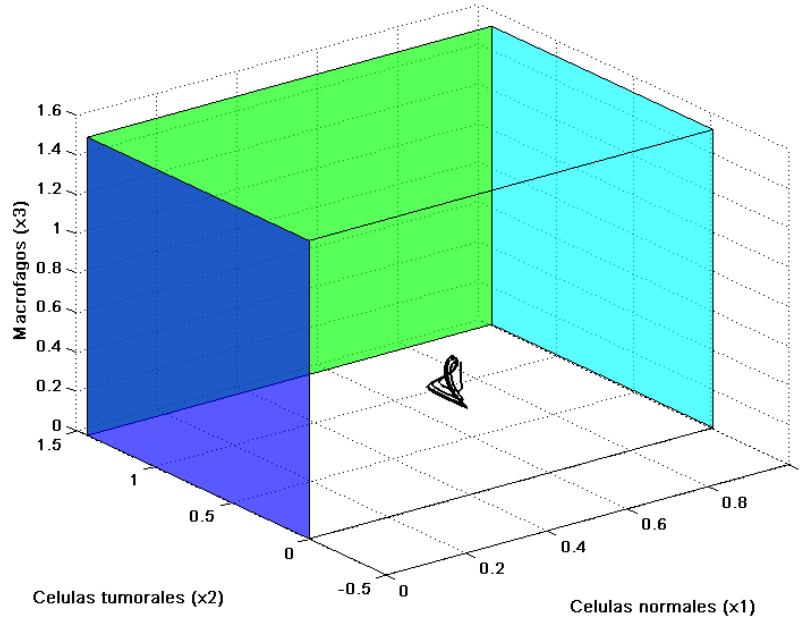
Tabla 3.1: Valores de los parámetros empleados en las simulaciones del modelo de macrófagos modificados

Las simulaciones numéricas del modelo (3.1) se realizaron empleando la plataforma de simulación de Matlab.

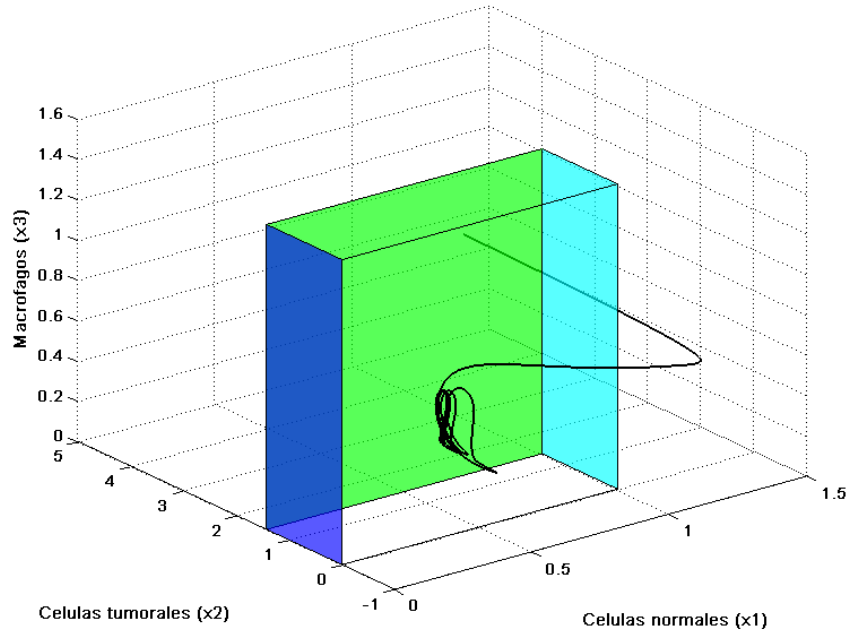
En ausencia de datos experimentales a detalle en [34], en la Figura 3.2 se emplean condiciones iniciales con una reducida concentración de células y una nula concentración del quimioatrayente, en donde se puede observar que la trayectoria permanece dentro de la región acotada. En la Figura 3.3, se incrementaron las concentraciones de células incluso la del quimioatrayente cuyas condiciones iniciales se ubicaron fuera del polítopo, con el fin de mostrar la convergencia de la trayectoria hacia la región atractiva del polítopo.

Comparando ambas figuras, se puede observar que la dinámica que presenta el modelo bajo estudio y mostrada en los gráficos en tres dimensiones con los primeros estados del modelo bajo estudio, resulta atractiva hacia la región acotada.

Conjunto de Localizacion Compacto para modelo de Macrofagos modificados

Figura 3.2: Condición inicial: $x_0 = (0.38, 0.01, 0.68, 0)^T$.

Conjunto de Localizacion Compacto para modelo de Macrofagos modificados

Figura 3.3: Condición inicial: $x_0 = (1.4, 5, 0.5, 1)^T$.

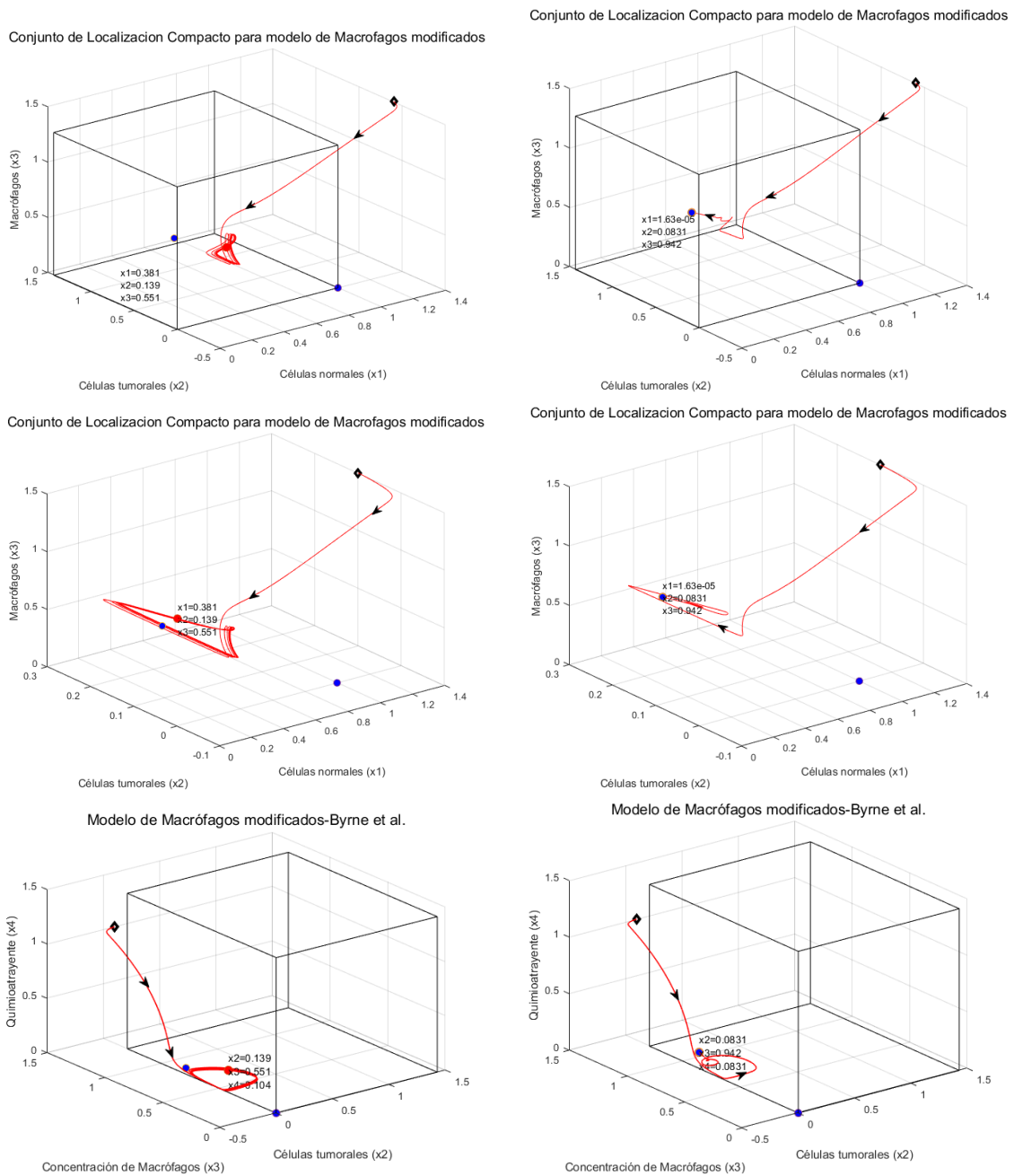
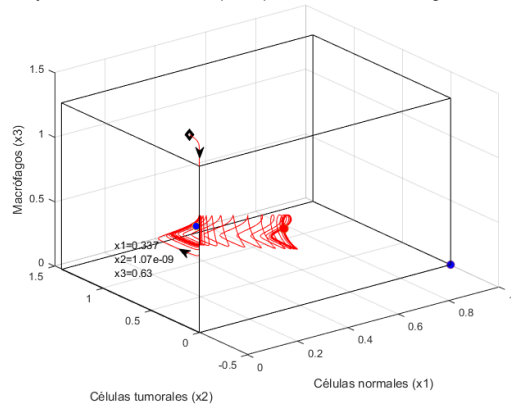
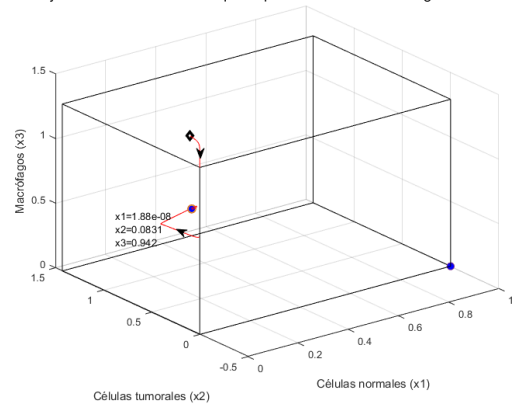


Figura 3.4: Diferentes perspectivas del Modelo de macrófagos modificados-Byrne et al. con un tumor pequeño y quimioatrayente condiciones iniciales $x_0 = (1.4, 0.1, 1.5, 1)^T$. La primera columna representa al modelo sin la condición $a_0 > \max(a_1; a_2)$. La segunda columna satisface la condición (3.8). En el segundo renglón se muestra un acercamiento de la dinámica previa.

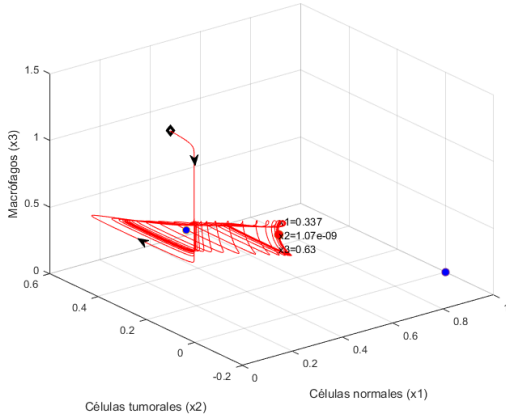
Conjunto de Localizacion Compacto para modelo de Macrófagos modificados



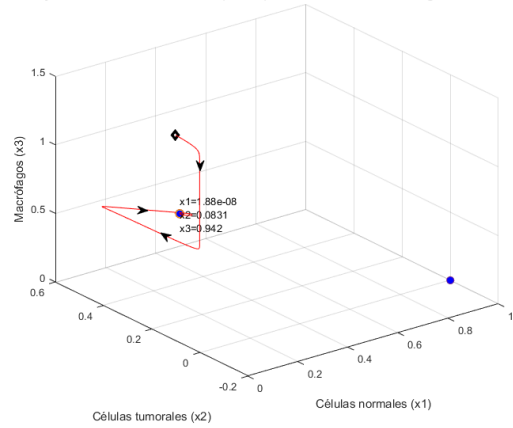
Conjunto de Localizacion Compacto para modelo de Macrófagos modificados



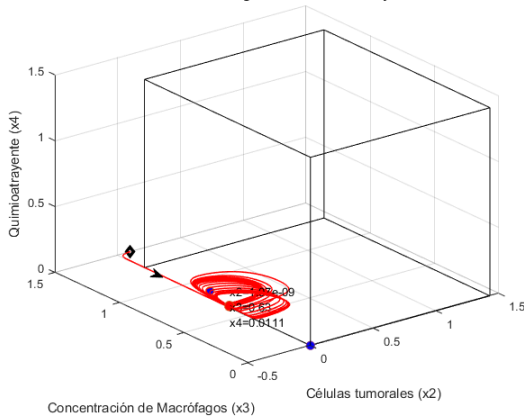
Conjunto de Localizacion Compacto para modelo de Macrófagos modificados



Conjunto de Localizacion Compacto para modelo de Macrófagos modificados



Modelo de Macrófagos modificados-Byrne et al.



Modelo de Macrófagos modificados-Byrne et al.

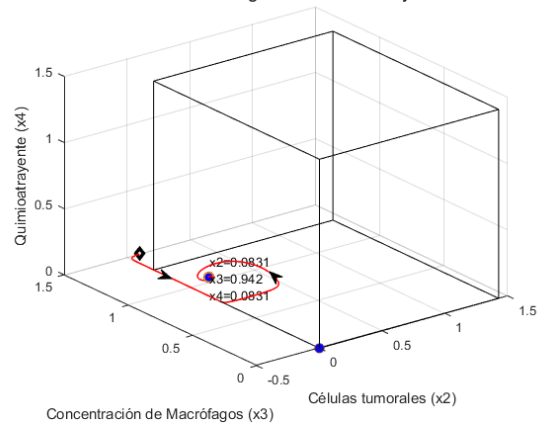


Figura 3.6: Diferentes perspectivas del Modelo de macrófagos modificados-Byrne et al. con un tumor durmiente y sin quimioattractor con las condiciones iniciales $x_0 = (0.0001, 0.1, 1.5, 0)^T$. La primera columna representa al modelo sin la condición $a_0 > \max(a_1, a_2)$. La segunda columna satisface la condición (3.8). En el segundo renglón se muestra un acercamiento de la dinámica previa.

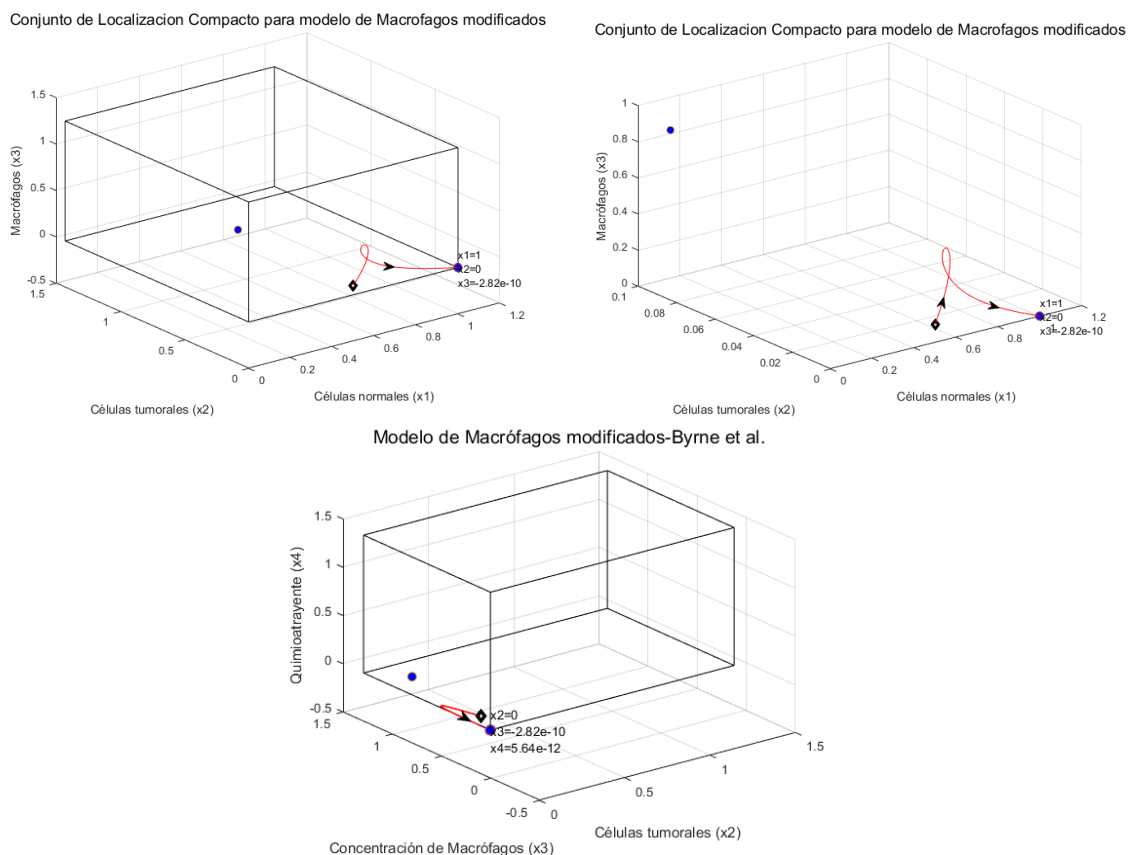


Figura 3.7: Diferentes perspectivas del Modelo de macrófagos modificados-Byrne et al. sin tumor con condiciones iniciales $x_0 = (0.5, 0, 0.1, 0.1)^T$. La condición $a_0 > \max(a_1; a_2)$ no afecta la dinámica cuando no está presente el tumor.

En esta sección se presentó el caso de estudio de tumores sólidos bajo condiciones de hipoxia en donde se encontraron las condiciones para la reducción de las células del tumor.

Capítulo 4

Modelo de melanoma en cinco dimensiones empleando inmunoterapia celular

En este capítulo se estudia la dinámica global del modelo de melanoma en cinco dimensiones desarrollado por Kronik et al [36]. Este modelo describe las interacciones de células tumorales con células T citotóxicas y citocinas respectivas bajo inmunoterapia celular. Obtenemos los límites superiores e inferiores para las variables del modelo, proporcionamos fórmulas para puntos de equilibrio y presentamos condiciones de estabilidad asintótica local / inestabilidad hiperbólica. Enseguida, probamos la existencia del conjunto atrayente. Basados en estos resultados se llega a las condiciones asintóticas globales de erradicación del melanoma a través del análisis de estabilidad global. Finalmente, se proporcionan límites para un lugar de puntos de equilibrio de persistencia del melanoma, se estudia el caso de persistencia del melanoma y se describen las condiciones bajo las cuales se observa la atracción global al único punto de equilibrio de persistencia del melanoma.

4.1. Introducción

El melanoma es el tipo de cáncer más estudiado, seguido del cáncer de próstata, el cáncer renal, el cáncer de mama, el mieloma múltiple, la leucemia, el cáncer colorrectal y los gliomas. El melanoma es la principal causa de muerte por enfermedades dermatológicas; su pronóstico depende de la extensión de la enfermedad.

El melanoma con metástasis en general es resistente a la radioterapia y a la quimio-

terapia, razón por la cual se hace urgente la búsqueda de alternativas terapéuticas. La erradicación de las células tumorales requiere una interacción efectiva entre las células del melanoma y los diferentes integrantes del sistema inmunitario, como los linfocitos T.

La inmunoterapia es una de las terapias complementarias para el tratamiento del melanoma maligno, el cual consiste en la manipulación del sistema inmune para combatir tumores. La inmunoterapia contra el cáncer se basa en el principio de que el sistema inmune del paciente es capaz de generar una respuesta inmune contra las células tumorales.

La terapia celular adoptiva es el tratamiento que se usa para ayudar al sistema inmunitario a combatir enfermedades tales como el cáncer e infecciones por ciertos virus. Se toman muestras de las células T de un paciente y se cultivan en el laboratorio. Este procedimiento aumenta el número de células T capaces de destruir células cancerosas. Estas células T se devuelven al paciente para ayudar al sistema inmunitario a combatir las enfermedades.

En la Figura 4.1 se muestra un modelo simplificado de la interacción de las células del melanoma, las células T citotóxicas y las citocinas, al aplicarle al paciente la terapia celular adoptiva. Los Linfocitos T Citotóxicos (CTL) junto con la interleucina-2 (IL-2) se infunden en el paciente. Bajo la influencia de la interleucina-2 se produce la proliferación de los linfocitos y, cuando se infunden de nuevo a los pacientes destruirán de forma selectiva a las células tumorales [36].

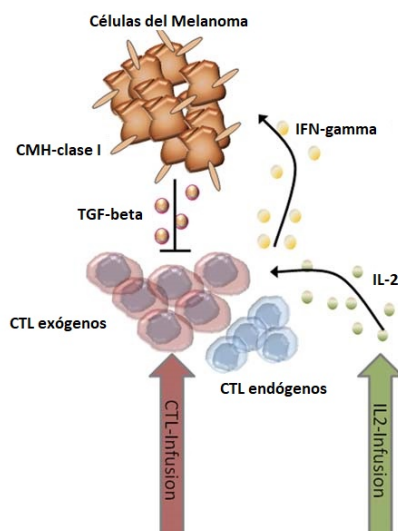


Figura 4.1: Modelo simplificado para la interacción de las células del melanoma, las células T citotóxicas y las respectivas citocinas. Fuente: Kronik et. al.

Las células de melanoma expresan antígenos inmunitarios de clase I en el contexto del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, pero también secretan $TGF - \beta$ (Factor Transformador de Crecimiento beta o epidérmico), el cual inhibe la actividad de las células T de infiltrarse al tumor. Al contacto con las células del melanoma, los Linfocitos T citotóxicos (CTL) exógenos infundidos lisan a las células tumorales y secretan Interferon gamma $IFN - \gamma$. El $IFN - \gamma$, es una citosina que genera una respuesta inmunitaria antitumoral activando a los linfocitos T que reconocen los antígenos asociados al tumor, el $IFN - \gamma$ conduce a la regulación positiva del CMH de clase I en las células de melanoma, que al retornar aumenta el efecto mediado por los Linfocitos T citotóxicos (CTL). Las inyecciones de Interleuquina, IL-2, prolongan la persistencia de los Linfocitos T citotóxicos (CTL) infundidos. Las células T citotóxicas endógenas son incluidas como un flujo constante al compartimiento efector de células T.

4.2. Dinámica del modelo de melanoma

El modelo del melanoma maligno de Kronik et. al. [36] describe las interacciones entre las células del melanoma, las células citotóxicas T y las respectivas citocinas. Este modelo está formado por las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= rx_1\left(1 - \frac{x_1}{\kappa}\right) - \frac{a_1x_5}{a_2 + x_5} \times \frac{a_3x_3 + a_4}{x_3 + a_4} \times \frac{a_5x_1x_2}{a_5 + x_1}, \\ \dot{x}_2 &= -a_6x_2 + b, \\ \dot{x}_3 &= a_7x_1 - a_8x_3, \\ \dot{x}_4 &= a_9x_2 - a_{10}x_4, \\ \dot{x}_5 &= \frac{a_{11}x_4}{a_{12} + x_4} - a_{13}x_5 + a_{14}, \end{aligned} \quad (4.1)$$

el cual define la dinámica del crecimiento del tumor, persistencia CTL (Cytotoxic T Cells), secreción de citocinas y expresión de clase I de CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad).

El sistema de ecuaciones (4.1) es uno simplificado para un cáncer cerebral muy agresivo desarrollado anteriormente en [62]. En el modelo (4.1) por $x_1/x_2/x_3/x_4/x_5$ se denota a la población de células del melanoma [*cell*]; población de CTL [*cell*]; secreción de citocinas TGF-beta del melanoma [*pg*]; Citocinas $IFN\gamma$ producidas por CTL [*pg-ml-1*]; moléculas receptoras CMH de clase I [*rec-cell-1*]; respectivamente.

Las ecuaciones (4.1) se derivan bajo la suposición de que una población de células tumorales primarias y una población de células tumorales metastásicas son indistin-

guibles por solo el tamaño o el nivel de malignidad por población metastásica. De acuerdo con la opinión de los autores de [36], esta es una idea razonable.

1. En la primera ecuación r es máxima carga de células tumorales; κ es la tasa de crecimiento del tumor máxima; otros términos fraccionarios describen la proceso de eliminación del tumor por el efecto CTL sobre la eficiencia de CTL de los receptores de clase MHC (x_5) y de $TGF\beta$ (x_3); a_1 es la eficiencia máxima de un CTL; a_5 es factor de saturación.
2. En la segunda ecuación la dinámica de CTL se definen mediante el simple proceso de muerte con la constante de velocidad a_6 ; el término b describe la velocidad de infusión de los CTL sensibilizados. En nuestro documento b es considerado como un valor de eficacia para la inmunoterapia de células T. Se pone $b = 0$ en ausencia de la inmunoterapia.
3. En la tercera ecuación se describe la dinámica de $TGF\beta$; a_7 es un coeficiente de proporción; a_8 es la tasa de degradación.
4. En la cuarta ecuación se define la dinámica del $IFN\gamma$; a_9 es un coeficiente de proporción; a_{10} es la tasa de degradación.
5. En la quinta ecuación se describe la dinámica de los receptores de moléculas CMH de clase I (x_5); que se presentan en la superficie de las células tumorales a la tasa a_{14} , esta tasa se incrementa en un término de tipo Michaelis dependiendo de x_4 ; las moléculas x_5 son internalizadas a una tasa a_{13} .

En la Tabla 4.1, se presentan los parámetros empleados en este documento con su respectivo valor y unidad, donde el recuento por célula ($rec \cdot cell^{-1}$), representa al número de receptores encontrados por célula. El número de células contabilizadas una a una en el microscopio se representa por ($cell$); mientras que los picogramos pesados por (pg).

Una descripción detallada de este modelo que incluye el sentido biológico de todos los parámetros se encuentra en [36]. Se supone en este documento que todos los parámetros son positivos y $a_3 < 1$.

Lo importante y significativo de este capítulo consiste en las condiciones de estabilidad asintótica global del Punto de Equilibrio Libre de Melanoma (PELM), ver Teorema 1 y las condiciones de estabilidad asintótica global para el Punto de Equilibrio de Persistencia del Melanoma (PEPM), ver Corolario 2. Estas condiciones se expresan

Parámetro	Valor	Unidad
r	0.001	h^{-1}
κ	10^{12}	$cell$
a_1	1.54×10^{-7}	$cell^{-1}h^{-1}$
a_2	50	$rec \cdot cell^{-1}$
a_3	0.69	ninguna
a_4	10^4	pg
a_5	5.2×10^5	$cell$
a_6	6.65×10^{-4}	h^{-1}
a_7	5.75×10^{-6}	$pg/cell^{-1}h^{-1}$
a_8	6.93	h^{-1}
a_9	1.02×10^{-4}	$pg \cdot cell^{-1}h^{-1}$
a_{10}	0.102	h^{-1}
a_{11}	2.89	$rec \cdot cell^{-1}h^{-1}$
a_{12}	3.38×10^5	pg
a_{13}	0.0144	h^{-1}
a_{14}	1.44	$rec \cdot cell^{-1}h^{-1}$

Tabla 4.1: Valores de los parámetros empleados en el modelo de melanoma de 5 dimensiones.

por las desigualdades impuestas en el parámetro de tratamiento b y los parámetros del modelo. Las desigualdades obtenidas determinan los valores de eficacia para la inmunoterapia de células T. Los problemas descritos se examinan en un marco más amplio de la exploración del comportamiento final del modelo (4.1). Los resultados de estos teoremas indican uno de los siguientes resultados: erradicación del melanoma, latencia del tumor o escenario de enfermedad negativa.

4.3. Puntos de Equilibrio

Enseguida por f se denota el campo vectorial del sistema (4.1) y por $E_j = (e_{ji}, i = 1, \dots, 5)^T$ se denotan sus puntos de equilibrio. Se observa que el sistema (4.1) tiene un Punto de Equilibrio Libre de Melanoma (PELM)

$$E_1 = \left(0, \frac{b}{a_6}, 0, \frac{a_9 b}{a_6 a_{10}}, \frac{1}{a_{13}} \left(a_{14} + \frac{a_9 a_{11} b}{a_6 a_{10} a_{12} + a_9 b}\right)\right)^T$$

El cual está siempre presente y hasta tres puntos de equilibrio situados fuera del plano libre de melanoma. Estos puntos se denominan Puntos de Equilibrio Persistentes del Melanoma (PEPM) y se definen por las siguientes ecuaciones.

$$(\theta, e_{12}, \frac{a_7\theta}{a_8}, e_{14}, e_{15})^T$$

donde θ es una raíz real positiva de la ecuación cúbica

$$A(x_1) := x_1^3 + A_1x_1^2 + A_2x_1 + A_3 = 0, \quad (4.2)$$

con

$$\begin{aligned} A_1 &= a_5 - \kappa + \frac{a_4a_8}{a_7}; \\ A_2(b) &= \frac{a_4a_5a_8}{a_7} - \kappa a_5 - \frac{a_4a_8\kappa}{a_7} + \frac{\kappa a_1 a_3 a_5 b e_{15}(b)}{a_6 r (a_2 + e_{15}(b))}; \\ A_3(b) &= \frac{\kappa a_4 a_5 a_8}{r a_7} \left(\frac{a_1 b e_{15}(b)}{a_6 (a_2 + e_{15}(b))} - r \right). \end{aligned}$$

Se considera la ecuación

$$\gamma = \frac{b e_{15}(b)}{a_2 + e_{15}(b)} \quad (4.3)$$

Respecto a b . Es fácil verificar que para cualquier γ positiva existe la raíz positiva única de (4.3).

Se define el polinomio

$$\begin{aligned} \Delta(\gamma) &= 18A_1(A_{21} + A_{22}\gamma)(A_{31}\gamma - A_{32}) - 4A_1^3(A_{31}\gamma - A_{32}) + A_1^2(A_{21} + A_{22}\gamma)^2 \\ &\quad - 4(A_{21} + A_{22}\gamma)^3 - 27(A_{31}\gamma - A_{32})^2. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Si se definen los coeficientes en esta fórmula de la siguiente manera

$$\begin{aligned} A_2(b) &= A_{21} + A_{22}\gamma(b); \\ A_3(b) &= A_{31}\gamma(b) - A_{32} \end{aligned}$$

entonces el discriminante de (4.2) está dado por la fórmula $\Delta(b) := \Delta(\gamma(b))$, donde b está definida en (4.3). Además, si para una b dada se tiene que $\Delta(b) > 0$, entonces (4.2) tiene tres raíces reales; si $\Delta(b) = 0$ entonces (4.2) tiene dos raíces reales; si $\Delta(b) < 0$ entonces (4.2) tiene una única raíz real. Así que las bifurcaciones deben ocurrir en las raíces de la ecuación $\Omega_1(b) = 0$, donde

$$\Delta(b) := \frac{\Omega_1(b)}{\Omega_2(b)}$$

y $\Omega_1(b)$ es un polinomio séxtuple; $(\Omega_2(b))^3$ es un polinomio cúbico que es positivo para $b \geq 0$. No se proporciona la fórmula $\Omega_1(b)$, la cual es bastante engorrosa pero se presentan resultados de análisis basados en (4.4).

Se observa que no hay puntos de equilibrio biológicamente factibles situados fuera del plano sin melanoma si

$$\Delta < 0; A_3 \geq 0 \quad (4.5)$$

o

$$\Delta \geq 0; A_j > 0, j = 1, 2; A_3 \geq 0. \quad (4.6)$$

Ahora se consideran dos casos extremos o frontera: $b = 0$ (caso sin tratamiento) y $b \rightarrow \infty$.

Primeramente, se supone que $b = 0$ y $\kappa = 0$. Luego se calcula

$$\Delta(0) |_{\kappa=0} = \frac{a_4^2 a_5^2 a_8^2}{a_7^2} \left(a_5 - \frac{a_4 a_8}{a_7} \right)^2.$$

Así (4.2) tiene 2 o 3 raíces reales. Además, $A_3 = 0$ por lo que éstas raíces son no positivas. Por lo tanto, en caso de no haber tumor, el sistema (4.1) solo tendrá el Punto de Equilibrio Libre de Melanoma (PELM). Sin embargo, si $b = 0$ y $\kappa > 0$ se tiene que $A_3 < 0$ y existe al menos un Punto de Equilibrio Persistente de Melanoma (PEPM).

Supongamos ahora que $A_3(b_0) > 0$ y $\Delta(b_0) < 0$ para algunas b_0 positivas. Entonces no hay PEPM para el sistema (4.1) con $b = b_0$. Ya que

$$\lim_{b \rightarrow \infty} A_3(b) = \infty; \lim_{b \rightarrow \infty} \Delta(b) = -\infty$$

se llega a

Lema 1. *Para una b lo suficientemente grande la ecuación (4.2) tiene la raíz real única y esta raíz es negativa.*

Como resultado, el sistema (4.1) posee el único punto de equilibrio para este valor del parámetro b . Este es el PELM E_1 .

Además, si $A_3(b) < 0$ y $\Delta(b) < 0$ entonces hay un único PEPM para esta b . Enseguida, si $A_3(b) < 0$ y $\Delta(b) > 0$ entonces uno o dos o tres PEPM(s) puede(n) existir para esta b . De acuerdo con esta observación, se presenta la siguiente afirmación.

Proposición 4.1. *1. Supóngase que el parámetro b satisface $\gamma(b) \neq A_{21}A_{22}^{-1}$ y*

$$\gamma(b) > A_{32}A_{31}^{-1}. \quad (4.7)$$

Además

1a). Dado $A_1 < 0$ y

$$\max\left\{\frac{A_1^2 - 4A_{21}}{4A_{22}}; \frac{2A_1^2 - 9A_{21}}{9A_{22}}\right\} < \gamma(b), \quad (4.8)$$

o 1b). Dado $A_1 > 0$; $2A_1^2 > 9A_{21}$; $\gamma(b) > A_{32}A_{31}^{-1}$ y

$$\frac{2A_1^2 - 9A_{21}}{9A_{22}} > \gamma(b) > \frac{A_1^2 - 4A_{21}}{4A_{22}}. \quad (4.9)$$

Entonces el sistema (4.1) tiene solamente el PELM y no los PEPMs.

2. Si la desigualdad (4.7) en las condiciones de la primera afirmación es reemplazada por $\gamma(b) < A_{32}A_{31}^{-1}$ entonces el sistema (4.1) tiene el único PEPM.

Prueba. Se observa que $A_{22}; A_{31}; A_{32} > 0$ y

$$\begin{aligned} A_1^2(A_{21} + A_{22}\gamma)^2 - 4(A_{21} + A_{22}\gamma)^3 &< 0; \\ 9A_1(A_{21} + A_{22}\gamma)(A_{31}\gamma - A_{32}) - 2A_1^3(A_{31}\gamma - A_{32}) &< 0 \end{aligned}$$

debido a (4.7)-(4.8)-(4.9). Por lo tanto

$$\begin{aligned} \Delta(\gamma) &\leq 18A_1(A_{21} + A_{22}\gamma)(A_{31}\gamma - A_{32}) - 4A_1^3(A_{31}\gamma - A_{32}) + A_1^2(A_{21} + A_{22}\gamma)^2 \\ &\quad - 4(A_{21} + A_{22}\gamma)^3 < 0. \end{aligned}$$

Así que (4.2) solo tiene una raíz real. Bajo las condiciones de la primera afirmación la ecuación (4.2) tiene la raíz real única, la cual es negativa. De manera similar, bajo las condiciones de la segunda afirmación, la ecuación (4.2) tiene la raíz real única, la cual es positiva. Por lo tanto, se obtiene el resultado deseable. ■

4.3.1. Estabilidad local en el punto de equilibrio E_1

Ahora nos dirigimos a los resultados de la prueba de estabilidad local cumplidas para E_1 . Los valores propios de la matriz Jacobiana en el punto E_1 son los siguientes:

$$\begin{aligned}\lambda_1(E_1; b) &= \frac{\partial f_1}{\partial x_1} \Big|_{E_1} = r - \frac{t_1 b + t_2 b^2}{\tau_1 + \tau_2 b}; \\ \lambda_2 &= -a_6; \\ \lambda_3 &= -a_8; \\ \lambda_4 &= -a_{10}; \\ \lambda_5 &= -a_{13}.\end{aligned}\tag{4.10}$$

Donde

$$\begin{aligned}t_1 &= a_1 a_6 a_{10} a_{12} a_{14}; \\ t_2 &= a_1 a_9 (a_{14} + a_{11}); \\ \tau_1 &= a_6^2 a_{10} a_{12} (a_2 a_{13} + a_{14}); \\ \tau_2 &= a_6 a_9 (a_2 a_{13} + a_{11} + a_{14}).\end{aligned}$$

Por b_{\pm} se denotan las raíces

$$b_{\pm} := \frac{r\tau_2 - t_1 \pm \sqrt{(r\tau_2 - t_1)^2 + 4r\tau_1 t_2}}{2t_2},$$

con

$$\begin{aligned}r\tau_2 - t_1 &= r a_6 a_9 (a_2 a_{13} + a_{14} + a_{11}) - a_1 a_6 a_{10} a_{12} a_{14}; \\ t_2 &= a_1 a_9 (a_{14} + a_{11}); \\ \tau_1 &= a_6^2 a_{10} a_{12} (a_{14} + a_2 a_{13}),\end{aligned}$$

de la ecuación $\lambda_1(b) = 0$ se llega a la siguiente conclusión para el sistema (4.1):

1. Se tiene estabilidad asintótica local en el nodo E_1 proporcionando

$$b > b_+ ;\tag{4.11}$$

2. El punto de equilibrio E_1 es hiperbólicamente inestable con 4 valores propios negativos y un valor propio positivo proporcionando $0 < b < b_+$.

Además de que

$$c_1(E_j) := \frac{\partial f_1}{\partial x_1} \Big|_{E_j}; c_3(E_j) := \frac{\partial f_1}{\partial x_3} \Big|_{E_j}$$

para un PEPM E_j , $4 \geq j > 1$. Es fácil notar que $c_3(E_j) > 0$. Si

$$c_1(E_j) < -a_7 a_8^{-1} c_3(E_j) \quad (4.12)$$

entonces E_j es un nodo local asintóticamente estable; si $c_1(E_j) > -a_7 a_8^{-1} c_3(E_j)$, entonces E_j es hiperbólicamente inestable con 4 valores propios negativos y un valor propio positivo.

4.4. Límites de las variables del modelo mediante la localización de los conjuntos compactos invariantes

Antes que nada, se establece

Proposición 4.2. *Todos los conjuntos compactos invariantes en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ están localizados en el conjunto acotado Π definido por $\Pi = \bigcap_{i=1}^5 K_i$ y*

$$\begin{aligned} K_1 &= \{0 \leq x_1 \leq x_{1\text{máx}} := \kappa\}; \\ K_2 &= \{x_{2\text{mín}} := ba_6^{-1} = x_2 = x_{2\text{máx}} := ba_6^{-1}\}; \\ K_3 &= \{0 \leq x_3 \leq x_{3\text{máx}} := a_7 \kappa a_8^{-1}\}; \\ K_4 &= \{x_{4\text{mín}} := a_9 ba_6^{-1} a_{10}^{-1} = x_4 = x_{4\text{máx}} := a_9 ba_6^{-1} a_{10}^{-1}\}; \\ K_5 &= \{x_{5\text{mín}} := \frac{1}{a_{13}} \left(\frac{a_{11} x_{4\text{máx}}}{a_{12} + x_{4\text{máx}}} + a_{14} \right) = x_5 = x_{5\text{máx}} := \frac{1}{a_{13}} \left(\frac{a_{11} x_{4\text{máx}}}{a_{12} + x_{4\text{máx}}} + a_{14} \right)\}. \end{aligned}$$

Prueba. En primer lugar, es evidente que $x_{2\text{máx}} = x_{2\text{mín}} = ba_6^{-1}$. Enseguida, se aplica la función $h_1 = x_4$. Empleando $S(h_1) \cap K_2$ se obtiene que

$$x_{4\text{mín}} = x_4 = x_{4\text{máx}} := \frac{a_9 b}{a_6 a_{10}}.$$

Ahora se utiliza la función localizadora $h_2 = x_5$. Entonces el conjunto $S(h_2)$ está definido por

$$x_5 = \frac{a_{14}}{a_{13}} + \frac{a_{11} x_4}{a_{13}(a_{12} + x_4)}.$$

A continuación, se emplea la expresión para $S(h_2) \cap K_1 \cap K_4$ se llega al conjunto de

localización K_5 .

Además, se utiliza una función de localización $h_3 = x_1$. Entonces el conjunto $S(h_3) \cap \{x_1 > 0\}$ está definido por

$$r\left(1 - \frac{x_1}{\kappa}\right) = \frac{a_1 x_5}{a_2 + x_5} \times \frac{a_3 x_3 + a_4}{x_3 + a_4} \times \frac{a_5 x_2}{a_5 + x_1}$$

y está contenido en el conjunto definido por $x_1 \leq \kappa$. Por lo tanto, se tiene el límite superior $x_{1\text{máx}} := \kappa$. Finalmente, se usa $h_4 = x_3$ obteniéndose el límite superior $x_{3\text{máx}} := a_7 \kappa a_8^{-1}$. ■

El límite $x_{1\text{máx}}$ se puede mejorar de la siguiente manera. Se explota h_3 y se tiene que

$$h_3 \mid_{S(h_3) \cap K_1 \cap K_2 \cap K_3 \cap K_5 \cap \{x_1 > 0\}} \leq x_{1\text{máx}}^{(1)} = \frac{\kappa}{r} \left(r - \frac{a_1 x_{5\text{mín}}}{a_2 + x_{5\text{mín}}} \times \frac{a_3 x_{3\text{máx}} + a_4}{x_{3\text{máx}} + a_4} \times \frac{a_5 x_{2\text{mín}}}{a_5 + x_{1\text{máx}}} \right).$$

y se llega al conjunto de localización

$$K_1 = \{0 \leq x_1 \leq x_{1\text{máx}}^{(1)}\}.$$

La prueba es completada. ■

4.5. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbf{R}_{+,0}^5$

Ahora se establece la propiedad acotación de todas las trayectorias medias positivas en $\mathbf{R}_{+,0}^5$.

En primer lugar, el campo vectorial del sistema (4.1) está dirigido dentro del orlante positivo en los puntos de su límite, excepto $x_1 = 0$. Además, el plano $x_1 = 0$ es invariante. Por lo tanto $\mathbf{R}_{+,0}^5$ es un dominio positivamente invariante y para cada punto $x \in \mathbf{R}_{+,0}^5 = \{x_j \geq 0, j = 1, \dots, 5\}$ la correspondiente trayectoria positiva media permanece en $\mathbf{R}_{+,0}^5$. Además, como un modelo dinámico de población, el sistema (4.1) no puede poseer trayectorias positivas medias en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ al tender a infinito debido a la limitante del alimento disponible. La formalización de esta propiedad es la disipatividad en el sentido de Levinson. Recordamos que el sistema (4.1) es llamado disipativo en el sentido de Levinson si existe $r > 0$ tal que para cualquier $x \in \mathbf{R}^n$ se tiene que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} |\varphi(x, t)| < r;$$

aquí $|x|$ es la norma Euclidea de $x \in \mathbf{R}^n$. En este caso existe un conjunto acotado que atrae a cualquier punto de \mathbf{R}^n . Ahora con respecto al sistema (4.1) se prueba

Proposición 4.3. *El sistema (4.1) es disipativo en el sentido de Levinson, es decir, hay un dominio acotado U en el ortante positivo $\mathbf{R}_{+,0}^5$ el cual atrae a cualquier punto en $\mathbf{R}_{+,0}^5$.*

Prueba. Se evalúa la función

$$V = x_1 + \eta x_2 + x_3 + x_4 + x_5, \text{ with } \eta > a_9 a_6^{-1}.$$

Se tiene en $\mathbf{R}_{+,0}^5$:

$$L_f V \leq -\frac{r}{\kappa} \left(x_1 - \frac{(r + a_7)\kappa}{2r} \right)^2 - (\eta a_6 - a_9)x_2 - a_8 x_3 - a_{10} x_4 - a_{13} x_5 + M,$$

con

$$M := \frac{(r + a_7)^2 \kappa}{4r} + \eta b + a_{11} + a_{14}.$$

Entonces se define el dominio U en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ por la fórmula

$$M < \frac{r}{\kappa} \left(x_1 - \frac{(r + a_7)\kappa}{2r} \right)^2 + (\eta a_6 - a_9)x_2 + a_8 x_3 + a_{10} x_4 + a_{13} x_5.$$

Dado que $C\{U\}$ es el complemento de U en el ortante $\mathbf{R}_{+,0}^5$. Por la definición, $C\{U\}$ es un dominio acotado y $L_f V|_U < 0$. Esto implica que cualquier trayectoria en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ es atraída al dominio U . ■

Esto significa que para cada punto en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ su conjunto ω -límite es un conjunto compacto invariante que no está vacío. Por lo tanto, se encuentra localizado en el conjunto acotado Π .

4.6. Estabilidad asintótica global

En esta sección se muestra que para el valor suficientemente grande de la tasa de infusión de CTL y satisfaciendo las condiciones del Teorema 1, la población de células del melanoma está bajo control después de un periodo de observación suficientemente grande.

4.6.1. El caso del único Punto de equilibrio libre de tumor

Se observa que el sistema (4.1) puede ser representado como una conexión en cascada del sistema formado por las ecuaciones 2, 4 y 5 y el sistema formado por el resto de las ecuaciones de (4.1).

Se denota al 1er sistema por Σ_1 ; el segundo sistema por Σ_2 . El sistema Σ_1 tiene al único punto de equilibrio (ver Figura 4.2):

$$\left(\frac{b}{a_6}, \frac{a_9 b}{a_6 a_{10}}, \frac{1}{a_{13}} \left(a_{14} + \frac{a_9 a_{11} b}{a_6 a_{10} a_{12} + a_9 b} \right) \right)^T.$$

Además, el sistema formado por las ecuaciones 4 y 5 de (4.1) se representa como el sistema autónomo asintótico con el sistema límite

$$\begin{aligned} \dot{x}_4 &= a_9 b a_6^{-1} - a_{10} x_4, \\ \dot{x}_5 &= \frac{a_{11} x_4}{a_{12} + x_4} - a_{13} x_5 + a_{14}; \end{aligned}$$

el cual es global y asintóticamente estable. Se deduce del teorema de Markus que el sistema Σ_1 es global y asintóticamente estable.

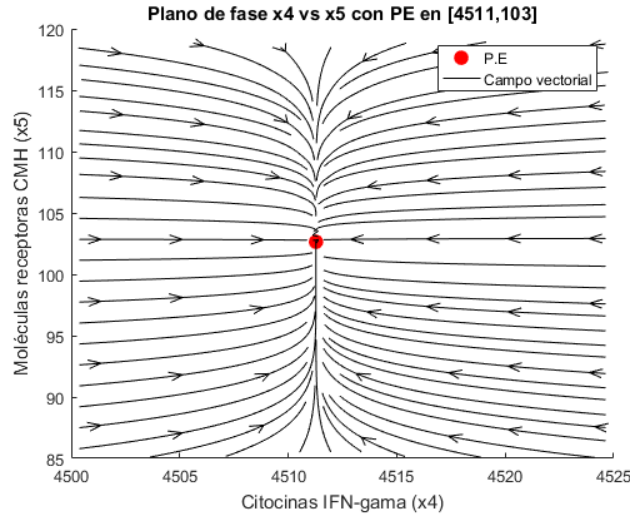


Figura 4.2: Plano de fase x_4 y x_5 para el caso $x_1 = x_3 = 0$, $x_2 = \frac{b}{a_6}$ constante y $b = 3000$.

A continuación, se observa que el sistema Σ_2 es el sistema autónomo asintótico con el sistema límite

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= rx_1\left(1 - \frac{x_1}{\kappa}\right) - \frac{a_1 e_{15}}{a_2 + e_{15}} \times \frac{a_3 x_3 + a_4}{x_3 + a_4} \times \frac{a_5 x_1 b}{a_6(a_5 + x_1)}, \\ \dot{x}_3 &= a_7 x_1 - a_8 x_3.\end{aligned}\quad (4.13)$$

Por $f_{(13)} = (f_{1(13)}, f_{2(13)})^T$ se denota al campo vectorial de (4.13), como se muestra en la Figura 4.3. Además, se establece que en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ se cumplen las siguientes condiciones:

$$\frac{\partial f_{1(13)}}{\partial x_3} \geq 0; \frac{\partial f_{2(13)}}{\partial x_1} > 0,$$

Es decir, el sistema (4.13) es cooperativo, ver la definición por ejemplo en [33]. De la proposición 2 se deduce que todas las trayectorias medias positivas en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ están limitadas desde arriba. Ahora, se utiliza el Corolario 2.8 en [14], deduciendo que cualquier trayectoria de (4.13) en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ converge a algún punto de equilibrio, con $t \rightarrow \infty$.

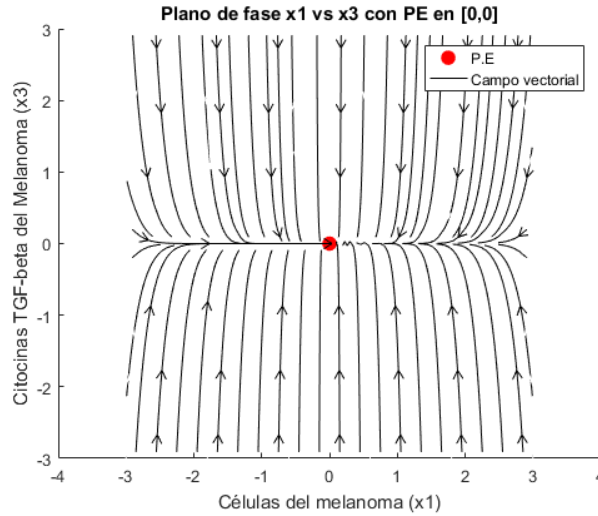


Figura 4.3: Plano de fase x_1 y x_3 para el caso $x_1 \neq 0$, x_2 , x_4 y x_5 constantes y $b = 3000$.

En resumen, utilizando nuevamente el teorema de Markus se obtiene que cada trayectoria del sistema Σ_2 en $\mathbf{R}_{+,0}^2$ tiende a uno de los puntos de equilibrio. Por lo tanto, cada trayectoria del sistema (4.1) en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ tiende a uno de los puntos de equilibrio descritos en la sección 4.3. Por lo tanto, en el caso en que existe el equilibrio único en $\mathbf{R}_{+,0}^5$ que es E_1 y es local y asintóticamente estable, entonces se obtiene que E_1

atrae todas las trayectorias en \mathbf{R}_+^5 . De esta forma se llega a las condiciones globales de erradicación del melanoma:

Teorema 4.1 *Supongamos que se cumple la condición (4.11) y se satisface una de las condiciones (4.5);(4.6). Entonces todas las trayectorias en el ortante positivo tienden al punto de equilibrio E_1 , con $t \rightarrow \infty$.*

A continuación, aplicando el Lema 1, se establece que la dinámica de las ecuaciones (4.1) posee la siguiente propiedad asintótica:

Corolario 1. *El sistema (4.1) es global y asintóticamente estable para una b suficientemente grande.*

Por lo tanto, la población de células de melanoma está bajo control en un valor suficientemente grande del parámetro de tratamiento b y un tiempo de observación suficientemente grande. Esta propiedad confirma el escenario optimista de la enfermedad de melanoma bajo el tratamiento de los CTL basado en el uso del modelo (4.1).

4.6.2. El caso de la no unicidad de los puntos de equilibrio

Además, se puede derivar el límite superior para el valor final de la densidad de la población de células de melanoma. Con este objetivo se supone que uno de los conjuntos de desigualdades: 1) $A_3 < 0$, 2) $\Delta \geq 0$; $A_1 A_2 < 0$; $A_3 > 0$ se mantiene. En este caso existe al menos un PEPM. Usando fórmulas para los límites superiores de la raíz positiva más grande x_{1*} en (2.3) se obtienen los siguientes límites

$$\begin{aligned} x_{1*}^2 &= \frac{(A_1 - 2\sqrt{|3A_2 - A_1^2|})^2}{9}, \Delta > 0, \\ x_{1*}^2 &= \frac{1}{9} \left(|A_1| + \frac{|2A_1^3 - 9A_1A_2 + 27A_3|}{|3A_2 - A_1^2|} \right)^2, \Delta < 0. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Como resultado, el límite superior para la población de células de melanoma está dado por la fórmula (4.14) y el límite superior $x_{1\text{máx}} = x_{1*}$.

A continuación por $x_{1\text{mín}}$ se denota al menor valor absoluto de las raíces reales de (4.2). Luego se analiza de nuevo (2.3) para obtener a los límites inferiores para $x_{1\text{mín}}$:

$$\begin{aligned} x_{1\text{mín}}^2 &\geq \left(\frac{|A_1|}{3} - \frac{|2A_1^3 - 9A_1A_2 + 27A_3|}{9|3A_2 - A_1^2|} \right)^2, \Delta > 0, \\ x_{1\text{mín}}^2 &\geq \frac{(A_1 - 2\sqrt{|3A_2 - A_1^2|})^2}{9}, \Delta < 0. \end{aligned} \quad (4.15)$$

Como resultado, si el límite inferior (4.15) para el primer componente x_1 del PEPM es suficientemente grande, entonces este hecho indica un escenario negativo para las condiciones de salud del paciente. Por otra parte, si el límite superior (4.14) para x_1 es suficientemente pequeño, entonces este hecho refleja la existencia de las condiciones de tumor durmiente.

4.7. Condiciones de persistencia del Melanoma

A continuación se muestra que la pérdida de estabilidad asintótica local del PEPM emerge en el mismo valor b bajo el cual se establece la presencia de propiedad de persistencia del melanoma. Más precisamente, se formula

Teorema 4.2 *Suponga que $b \in [0, b_+)$. Entonces, cada trayectoria en el dominio D_1*

$$x_1 < T(b) := \kappa \left(1 - \frac{a_1 b x_{5\text{máx}}}{ra_6 (a_2 + x_{5\text{máx}})} \right)$$

entra en el dominio D_2 definido por

$$\kappa \left(1 - \frac{a_1 b x_{5\text{máx}}}{ra_6 (a_2 + x_{5\text{máx}})} \right) \leq x_1 \leq \kappa \quad (4.16)$$

en tiempo finito.

Prueba. De hecho, si $T(b) > 0$ entonces el dominio D_1 no está vacío. Además, puesto que Π contiene el conjunto de atracción deducimos que cada trayectoria en D_1 tiende a Π , con $t \rightarrow \infty$. Dado que este conjunto de atracción está acotado, hay un T finito tal que

$$\dot{x}_1(t) |_{t \geq T} \geq \left\{ x_1(t) \left(r - \frac{rx_1(t)}{\kappa} - \frac{a_1 b x_{5\text{máx}}}{ra_6 (a_2 + x_{5\text{máx}})} \right) \right\} |_{t \geq T} > 0. \quad (4.17)$$

Significa que $x_1(t)$ es una función creciente para $t \geq T$ en virtud de (4.17), entra en D_2 en tiempo finito y permanece ahí. Esto significa la propiedad de persistencia del melanoma.

Además, la condición $T(b) > 0$ implica la desigualdad $ra_2 a_6 + x_{5\text{máx}}(ra_6 - a_1 b) > 0$. La última desigualdad después de un cálculo de rutina conduce a la siguiente desigualdad.

$$0 > b^2 - \frac{C_1}{C_2} b - \frac{C_0}{C_2}, \quad (4.18)$$

con

$$\begin{aligned} C_0 &= ra_6^2(a_2a_{13} + a_{14})a_{12}a_{10}; \\ C_1 &= ra_6a_9(a_2a_{13} + a_{14} + a_{11}) - a_{14}a_1a_{12}a_6a_{10}; \\ C_2 &= a_1a_9(a_{14} + a_{11}). \end{aligned}$$

Las raíces $b_{pers,\pm}$ del polinomio en (4.18) son reales y tienen signos diferentes. Están dadas por la fórmula $b_{pers,\pm} = b_{\pm}$. Como resultado, $T(b) > 0$ para cualquier $b \in [0, b_+)$. La prueba se ha completado. ■

Además en virtud del Teorema 2 y la Proposición 4.2 se deriva

Corolario 2. *Supongamos ahora que $A_3(b_*) < 0$ y $\Delta(b_*) < 0$ para algunas $b_* \in [0, b_+)$. Entonces, se establece que todas las trayectorias del sistema (4.1), con $b = b_*$, tienden al único PEPM en $\mathbf{R}_{+,0}^5$.*

Se denota a este PEPM como E_2 . Como consecuencia, se obtiene que hay una órbita heteroclínica que conecta E_1 con E_2 que se dirige de E_1 a E_2 . Esta órbita heteroclínica es única ya que la dimensión del colector inestable de E_1 es 1 y la dimensión del colector estable de E_2 es 5, ver comentarios en p. 50 en [61]. No existe una órbita homoclínica en este caso.

En el caso de más de un PEPMs hiperbólicamente inestables, se observan órbitas heteroclínicas entre ellos. Las ubicaciones de estas órbitas heteroclínicas se describen en la Proposición 4.2.

4.8. Resultados obtenidos

En esta sección se muestran algunos de los resultados obtenidos del modelo de Melanoma empleando el paquete de simulación de Matlab.

En la Figura 4.4 se muestra el caso de un melanoma de estadio IV con una población de células de tumor de $[3e10 \text{ cell}]$, una población de CTL $[1e6 \text{ cell}]$, una secreción de citocinas TGF-beta del melanoma $[8e5 \text{ pg}]$, citocinas IFN γ producidas por CTL de $[2.55e10 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}]$ y moléculas receptoras CMH de clase I $[300.69 \text{ rec}\cdot\text{cell}^{-1}]$ con una tasa de infusión de CTL $[1.7e10 \text{ cell}]$; donde se puede apreciar la trayectoria hacia el punto de equilibrio libre de melanoma (PELM) ubicado en la región obtenida con el método de LCCI, también se aprecia un punto de equilibrio muy cercano al PELM fuera del plano de color verde el cual no es biológicamente posible por ser negativo.

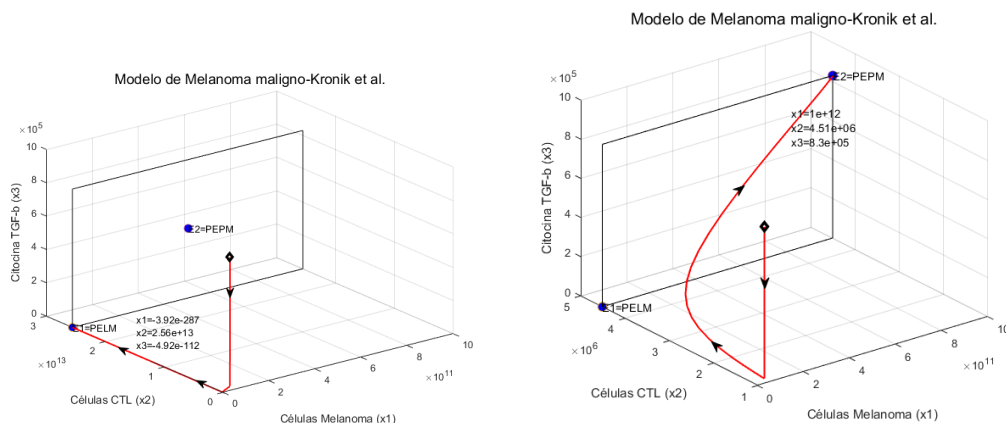


Figura 4.4: Condición inicial: $x_0 = (3e10, 1e6, 8e5, 2.55e10, 300.69)^T$.

Enseguida, se muestra la modificación de la trayectoria al disminuir la tasa de infusión de CTL a $[190 \text{ cell}]$ conservando la misma condición inicial. Se puede apreciar en la Figura 4.5 la modificación de la trayectoria alejándose del punto de equilibrio libre de melanoma (PELM), también un punto de equilibrio persistente de melanoma (PEPM) dentro del plano de color verde.

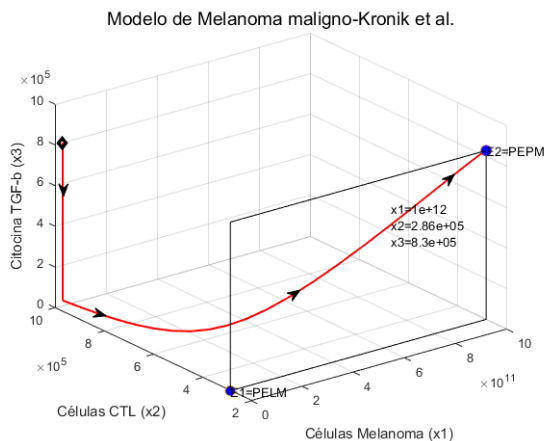


Figura 4.5: Condición inicial: $x_0 = (3e10, 1e6, 8e5, 2.55e10, 300.69)^T$.

Capítulo 5

Análisis dinámico del modelo matemático para el control inmunoterapéutico del desequilibrio TH1/TH2 en melanoma

El estudio del drenaje linfático de los diversos órganos es importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer. Los ganglios linfáticos pueden atrapar las células cancerosas y destruirlas, pero si no tienen éxito se convierten en sitios de tumores secundarios.

Los cánceres agresivos desarrollan mecanismos de supresión inmunitaria que les permiten evadir respuestas inmunes específicas. Los pacientes con melanoma activo están polarizados hacia un fenotipo inmune de tipo T colaborador *Th2*, que subvierte la inmunidad celular anticancerígena *Th1* efectiva. El recuento de células *CD4* es una medida clave para determinar la salud del sistema inmune. El factor proinflamatorio interleucina *IL* – 12 puede restaurar potencialmente las respuestas *Th1* en tales pacientes, pero aún muestra una eficacia clínica limitada y efectos secundarios sustanciales [35].

En este capítulo se estudia la dinámica global del sistema de desequilibrio Th1/Th2 en melanoma empleando el método de localización de los conjuntos compactos invariantes; el desarrollo se centra en las condiciones para la localización de los puntos de equilibrio biológicamente factibles.

El capítulo está organizado de la siguiente manera: en la Sección 5.2 se presenta la descripción del modelo y sus respectivos términos; en la Sección 5.3 se analizan

los puntos de equilibrio presentes en el modelo bajo estudio; en la Sección 5.4 se analizan los resultados de las simulaciones numéricas del modelo para los casos con y sin tratamiento.

5.1. Descripción del modelo

El modelo de Kogan *et al.* describe la relación dinámica entre las células T colaboradoras ($Th\ CD4+$) de tipo $Th1$ y $Th2$ con sus respectivas citocinas asociadas (IFN_γ e $IL - 10$), que ocurre en los nódulos linfáticos al drenar el tumor de los pacientes con melanoma y su regulación a través del tratamiento con $IL - 12$. [35]

A continuación se describe en la Figura 5.1 los elementos importantes del modelo matemático para el estado inmune $Th1/Th2$ bajo la regulación de $IL - 12$.

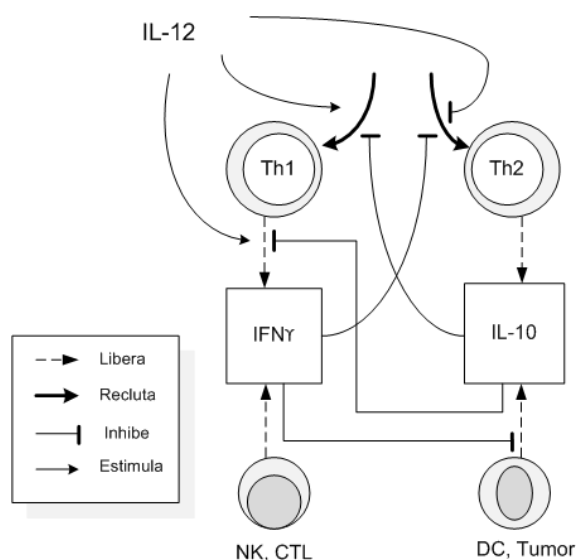


Figura 5.1: Descripción del sistema para el estado inmune $Th1/Th2$ bajo la regulación de $IL - 12$. Fuente: Kogan *et al.*

Las células T colaboradoras tipo $Th1$ impulsan la inmunidad celular mientras que la de tipo $Th2$ impulsa a la inmunidad humoral; cada una de ellas secretan las citocinas; interferón gamma (IFN_γ) y la interleucina 10 ($IL - 10$), respectivamente. Estas citoquinas se derivan a la vez de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T citotóxicos (CTL), al mismo tiempo que las células dendríticas (DC) y las células tumorales.

Los brazos $Th1$ y $Th2$ responden al control negativo entre sí: el IFN_γ obstaculiza

el reclutamiento de las células $Th2$ y la liberación de $IL - 10$ proveniente de DC , mientras que $IL - 10$ inhibe el reclutamiento de $Th1$ y su secreción de IFN_γ .

La introducción de interleucina 12 ($IL - 12$) en el sistema da lugar a una respuesta de Tipo-1, estimulando el reclutamiento de $Th1$ y la liberación de IFN_γ , al mismo tiempo inhibe el desarrollo de las células $Th2$.

Con la finalidad de trabajar con un modelo que permita manipular con facilidad a los elementos involucrados, se empleó:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= \left(\frac{a_1}{x_4 + a_2} \right) \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) - a_8 x_1 \\
\dot{x}_2 &= \left(\frac{a_5}{x_3 + a_6} \right) \left(\frac{a_7 b + a_4}{b + a_4} \right) - a_8 x_2 \\
\dot{x}_3 &= a_9 \left(\frac{a_{10} b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + a_{12} x_1 \left(\frac{a_{13} b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \left(\frac{a_{15} x_4 + a_{16}}{x_4 + a_{16}} \right) - a_{17} x_3 \\
\dot{x}_4 &= a_{18} \left(\frac{a_{19} x_3 + a_{20}}{x_3 + a_{20}} \right) + a_{21} x_2 - a_{22} x_4
\end{aligned} \tag{5.1}$$

Se consideran 4 variables dinámicas: (i) x_1 , la densidad de las células activadas $Th1$, (ii) x_2 , la densidad de las células activadas $Th2$, (iii) x_3 , la concentración de $IL - 10$ y (iv) x_4 , la concentración de IFN_γ .

Además, se tiene en cuenta el efecto exógeno de b , interleucina $IL-12$, administrado a los pacientes. Cuyas concentraciones de células son medidas en $[cell/ml]$, mientras que las citocinas en $[ng/ml]$.

En la ecuación se emplearon los parámetros a_j , $j = 1, \dots, 22$ que dependen de los parámetros biológicos dados en [35] mediante las siguientes expresiones

$$\begin{aligned}
a_1 &= r_T b_1; & a_2 &= b_1; & a_3 &= c_1 + 1; & a_4 &= d_1; & a_5 &= r_T b_2; & a_6 &= b_2; \\
a_7 &= c_2; & a_8 &= \mu_T; & a_9 &= p_G; & a_{10} &= c_G + 1; & a_{11} &= d_G; & a_{12} &= q_G; \\
a_{13} &= e_G + 1; & a_{14} &= f_G; & a_{15} &= a_G; & a_{16} &= b_G; & a_{17} &= \mu_G; & a_{18} &= p_I; \\
a_{19} &= a_I; & a_{20} &= b_I; & a_{21} &= q_I; & a_{22} &= \mu_I.
\end{aligned}$$

5.2. Método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes

Primero se establece

Proposición 5.1. *Todos los conjuntos compactos invariantes en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ están localizados en el conjunto acotado Π_1 definido por $\Pi_1 = \bigcap_{i=1}^4 K_i^{(1)}$ y*

$$\begin{aligned}
K_1^{(1)} &= \left\{ 0 \leq x_1 \leq \frac{a_1}{a_2 a_8} \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \right\}; \\
K_2^{(1)} &= \left\{ 0 \leq x_2 \leq \frac{a_5}{a_6 a_8} \left(\frac{a_7 b + a_4}{b + a_4} \right) \right\}; \\
a_{19} \geq 1 : K_3^{(1)} &= \left\{ \frac{a_{18}}{a_{22}} \leq x_4 \leq \frac{a_{18} a_{19}}{a_{22}} + \frac{a_{21}}{a_{22}} \frac{a_5}{a_6 a_8} \left(\frac{a_7 b + a_4}{b + a_4} \right) \right\}; \\
a_{19} < 1 : K_3^{(1)} &= \left\{ 0 \leq x_4 \leq \frac{a_{18}}{a_{22}} + \frac{a_{21}}{a_{22}} \frac{a_5}{a_6 a_8} \left(\frac{a_7 b + a_4}{b + a_4} \right) \right\} \\
a_{15} \geq 1 : K_4^{(1)} &= \left\{ \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10} b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) \leq x_3 \leq \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10} b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} \frac{a_1}{a_2 a_8} \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \left(\frac{a_{13} b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) (a_{15}) \right\} \\
a_{15} < 1 : K_4^{(1)} &= \left\{ \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10} b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) \leq x_3 \leq \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10} b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} \frac{a_1}{a_2 a_8} \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \left(\frac{a_{13} b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \right\}.
\end{aligned} \tag{5.2}$$

Prueba. Se aplica el método de Localización de los Conjuntos Compactos Invariantes en el sistema de ecuaciones diferenciales

Límites de la densidad de células Th_1 . Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la densidad de células Th_1 , se aplica la función localizadora $h_1 = x_1$. Se obtiene el conjunto

$$S(h_1) = \left\{ \left(\frac{a_1}{x_4 + a_2} \right) \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) - a_8 x_1 = 0 \right\}$$

de donde se determina la siguiente fórmula

$$h_1 |_{S(h_1)} = \frac{1}{a_8} \left(\frac{a_1}{x_4 + a_2} \right) \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \tag{5.3}$$

la cual representa a la restricción de la función localizadora propuesta en el conjunto $S(h_1)$. Enseguida se aplica el principio de extrema para obtener al conjunto de localización

$$K_1^{(1)} = \left\{ 0 \leq x_1 \leq \frac{a_1}{a_2 a_8} \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \right\} \tag{5.4}$$

Límites de la densidad de células Th_2 . Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la densidad de células Th_2 , se aplica la función localizadora $h_2 = x_2$. Se obtiene el conjunto

$$S(h_2) = \left\{ \left(\frac{a_5}{x_3 + a_6} \right) \left(\frac{a_7 b + a_4}{b + a_4} \right) - a_8 x_2 = 0 \right\}$$

de donde se determina la siguiente fórmula

$$h_2 |_{S(h_2)} = \frac{1}{a_8} \left(\frac{a_5}{x_3 + a_6} \right) \left(\frac{a_7b + a_4}{b + a_4} \right) \quad (5.5)$$

la cual representa a la restricción de la función localizadora propuesta en el conjunto $S(h_2)$. Enseguida se aplica el principio de extrema para obtener al conjunto de localización

$$K_2^{(1)} = \left\{ 0 \leq x_2 \leq \frac{a_5}{a_6 a_8} \left(\frac{a_7b + a_4}{b + a_4} \right) \right\} \quad (5.6)$$

Límites de la concentración de interleuquina $IL-10$. Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la concentración de interleuquina $IL-10$, se aplica la función localizadora $h_3 = x_4$. Se obtiene el conjunto

$$S(h_3) = \left\{ a_{18} \left(\frac{a_{19}x_3 + a_{20}}{x_3 + a_{20}} \right) + a_{21}x_2 - a_{22}x_4 = 0 \right\}$$

de donde se determina la siguiente fórmula

$$h_3 |_{S(h_3)} = \frac{a_{18}}{a_{22}} \left(\frac{a_{19}x_3 + a_{20}}{x_3 + a_{20}} \right) + \frac{a_{21}}{a_{22}} x_2 \quad (5.7)$$

la cual representa a la restricción de la función localizadora propuesta en el conjunto $S(h_3)$. De lo anterior, se observa que se presentan dos casos a considerar: $a_{19} \geq 1$ y $a_{19} < 1$ respectivamente.

Al aplicar el principio de extrema para obtener al conjunto de localización en cada caso, se tiene para $a_{19} \geq 1$

$$K_3^{(1)} = \left\{ \frac{a_{18}}{a_{22}} \leq x_4 \leq \frac{a_{18}a_{19}}{a_{22}} + \frac{a_{21}}{a_{22}} \frac{a_5}{a_6 a_8} \left(\frac{a_7b + a_4}{b + a_4} \right) \right\}; \quad (5.8)$$

Mientras que para $a_{19} < 1$

$$K_3^{(1)} = \left\{ 0 \leq x_4 \leq \frac{a_{18}}{a_{22}} + \frac{a_{21}}{a_{22}} \frac{a_5}{a_6 a_8} \left(\frac{a_7b + a_4}{b + a_4} \right) \right\} \quad (5.9)$$

Límites de la concentración de interferón gamma IFN_γ . Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la concentración de interferón gamma IFN_γ , se aplica la función localizadora $h_4 = x_3$. Se obtiene el conjunto

$$S(h_4) = \left\{ a_9 \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + a_{12}x_1 \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \left(\frac{a_{15}x_4 + a_{16}}{x_4 + a_{16}} \right) - a_{17}x_3 = 0 \right\}$$

de donde se determina la siguiente fórmula

$$h_4 |_{S(h_4)} = \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} x_1 \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \left(\frac{a_{15}x_4 + a_{16}}{x_4 + a_{16}} \right) \quad (5.10)$$

la cual representa a la restricción de la función localizadora propuesta en el conjunto $S(h_4)$. De lo anterior, se observa que se presentan dos casos a considerar: $a_{15} \geq 1$ y $a_{15} < 1$ respectivamente.

Al aplicar el principio de extrema para obtener al conjunto de localización en cada caso, se tiene para $a_{15} \geq 1$

$$K_4^{(1)} = \left\{ \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) \leq x_3 \leq \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} \frac{a_1}{a_2 a_8} \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) (a_{15}) \right\} \quad (5.11)$$

Mientras que para $a_{15} < 1$

$$K_4^{(1)} = \left\{ \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) \leq x_3 \leq \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} \frac{a_1}{a_2 a_8} \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \right\}. \quad (5.12)$$

La prueba es completada. ■

5.2.1. Iteraciones para refinar los límites

Empleando el teorema iterativo se pueden mejorar los límites de la proposición 5.1.

Proposición 5.2. *Todos los conjuntos compactos invariantes en $\mathbf{R}_{+,0}^4$ están localizados en el conjunto acotado Π_2 definido por $\Pi_2 = \bigcap_{i=1}^4 K_i^{(2)}$ y*

$$K_i^{(2)} = \left\{ x_{i\text{mín}}^{(2)} \leq x_i^{(2)} \leq x_{i\text{máx}}^{(2)} \right\}; \quad i = 1, 2, 3, 4 \quad (5.13)$$

Con

$$\begin{aligned} x_{i\text{máx}}^{(2)} &:= h_{i,\text{sup}} = \text{máx} (h_i |_{S(h_i) \cap \Pi_1}); \\ x_{i\text{mín}}^{(2)} &:= h_{i,\text{inf}} = \text{mín} (h_i |_{S(h_i) \cap \Pi_1}); \end{aligned}$$

Prueba. Mediante el teorema iterativo se tiene

Límites de la densidad de células Th_1 . Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la densidad de células Th_1 , se utiliza la ecuación (5.3) y se establecen las cotas máxima e ínfima de x_1

$$\begin{aligned}
h_{1,\text{sup}} &= \text{máx} \left(h_1 \mid_{S(h_1) \cap \{x_4^{(1)} \leq x_4\}} \right) = x_{1\text{máx}}^{(2)} := \frac{1}{a_8} \left(\frac{a_1}{x_4^{(1)} + a_2} \right) \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right) \\
h_{1,\text{inf}} &= \text{mín} \left(h_1 \mid_{S(h_1) \cap \{x_4 \leq x_4^{(1)}\}} \right) = x_{1\text{mín}}^{(2)} := \frac{1}{a_8} \left(\frac{a_1}{x_4^{(1)} + a_2} \right) \left(\frac{a_3 b + a_4}{b + a_4} \right)
\end{aligned}$$

Se obtiene al conjunto de localización

$$K_1^{(2)} = \left\{ x_{1\text{mín}}^{(2)} \leq x_1^{(2)} \leq x_{1\text{máx}}^{(2)} \right\} \quad (5.14)$$

Límites de la densidad de células Th_2 . Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la densidad de células Th_2 , se utiliza la ecuación (5.5) y se establecen las cotas máxima e ínfima de x_2

$$\begin{aligned}
h_{2,\text{sup}} &= \text{máx} \left(h_2 \mid_{S(h_2) \cap \{x_3^{(1)} \leq x_3\}} \right) = x_{2\text{máx}}^{(2)} := \frac{1}{a_8} \left(\frac{a_5}{x_3^{(1)} + a_6} \right) \left(\frac{a_7 b + a_4}{b + a_4} \right) \\
h_{2,\text{inf}} &= \text{mín} \left(h_2 \mid_{S(h_2) \cap \{x_3 \leq x_3^{(1)}\}} \right) = x_{2\text{mín}}^{(2)} := \frac{1}{a_8} \left(\frac{a_5}{x_3^{(1)} + a_6} \right) \left(\frac{a_7 b + a_4}{b + a_4} \right)
\end{aligned}$$

Se obtiene al conjunto de localización

$$K_2^{(2)} = \left\{ x_{2\text{mín}}^{(2)} \leq x_2^{(2)} \leq x_{2\text{máx}}^{(2)} \right\} \quad (5.15)$$

Límites de la concentración de interleuquina $IL-10$. Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la concentración de interleuquina $IL-10$, se utiliza la ecuación (5.7) de la cual se presentan dos casos a considerar: $a_{19} \geq 1$ y $a_{19} < 1$ respectivamente.

Al establecer las cotas máxima e ínfima de x_4 , se tiene para $a_{19} \geq 1$

$$\begin{aligned}
h_{3,\text{sup}} &= \text{máx} \left(h_3 \mid_{S(h_3) \cap \{x_3 \leq x_3^{(1)}\} \cap \{x_2 \leq x_2^{(1)}\}} \right) = x_{4\text{máx}}^{(2)} := \frac{a_{18}}{a_{22}} \left(\frac{a_{19} x_3^{(1)} + a_{20}}{x_3^{(1)} + a_{20}} \right) + \frac{a_{21}}{a_{22}} x_{2\text{máx}}^{(1)} \\
h_{3,\text{inf}} &= \text{mín} \left(h_3 \mid_{S(h_3) \cap \{x_3^{(1)} \leq x_3\} \cap \{x_2^{(1)} \leq x_2\}} \right) = x_{4\text{mín}}^{(2)} := \frac{a_{18}}{a_{22}} \left(\frac{a_{19} x_3^{(1)} + a_{20}}{x_3^{(1)} + a_{20}} \right) + \frac{a_{21}}{a_{22}} x_{2\text{mín}}^{(1)}
\end{aligned}$$

Mientras que para $a_{19} < 1$

$$h_{3,\text{sup}} = \max \left(h_3 \mid_{S(h_3) \cap \{x_3^{(1)} \leq x_3\} \cap \{x_2 \leq x_{2\text{máx}}^{(1)}\}} \right) = x_{4\text{máx}}^{(2)} := \frac{a_{18}}{a_{22}} \left(\frac{a_{19}x_{3\text{mín}}^{(1)} + a_{20}}{x_{3\text{mín}}^{(1)} + a_{20}} \right) + \frac{a_{21}}{a_{22}} x_{2\text{máx}}^{(1)}$$

$$h_{3,\text{inf}} = \min \left(h_3 \mid_{S(h_3) \cap \{x_3 \leq x_{3\text{máx}}^{(1)}\} \cap \{x_{2\text{mín}}^{(1)} \leq x_2\}} \right) = x_{4\text{mín}}^{(2)} := \frac{a_{18}}{a_{22}} \left(\frac{a_{19}x_{3\text{máx}}^{(1)} + a_{20}}{x_{3\text{máx}}^{(1)} + a_{20}} \right) + \frac{a_{21}}{a_{22}} x_{2\text{mín}}^{(1)}$$

Dependiendo del caso, se obtiene al conjunto de localización

$$K_3^{(2)} = \left\{ x_{4\text{mín}}^{(2)} \leq x_4^{(2)} \leq x_{4\text{máx}}^{(2)} \right\} \quad (5.16)$$

Límites de la concentración de interferón gamma IFN_γ . Para definir un dominio en el que se encuentra acotada la concentración de interleuquina IFN_γ , se utiliza la ecuación (5.10) de la cual se presentan dos casos a considerar: $a_{19} \geq 1$ y $a_{19} < 1$ respectivamente.

Al establecer las cotas máxima e ínfima de x_3 , se tiene para $a_{15} \geq 1$

$$h_{4,\text{sup}} = \max \left(h_4 \mid_{S(h_4) \cap \{x_1 \leq x_{1\text{máx}}^{(1)}\} \cap \{x_4 \leq x_{4\text{máx}}^{(1)}\}} \right) = x_{3\text{máx}}^{(2)}$$

$$x_{3\text{máx}}^{(2)} := \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} x_{1\text{máx}}^{(1)} \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \left(\frac{a_{15}x_{4\text{máx}}^{(1)} + a_{16}}{x_{4\text{máx}}^{(1)} + a_{16}} \right)$$

$$h_{4,\text{inf}} = \min \left(h_4 \mid_{S(h_4) \cap \{x_{1\text{mín}}^{(1)} \leq x_1\} \cap \{x_{4\text{mín}}^{(1)} \leq x_4\}} \right) = x_{3\text{mín}}^{(2)}$$

$$x_{3\text{mín}}^{(2)} := \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} x_{1\text{mín}}^{(1)} \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \left(\frac{a_{15}x_{4\text{mín}}^{(1)} + a_{16}}{x_{4\text{mín}}^{(1)} + a_{16}} \right)$$

Mientras que para $a_{15} < 1$

$$h_{4,\text{sup}} = \max \left(h_4 \mid_{S(h_4) \cap \{x_1 \leq x_{1\text{máx}}^{(1)}\} \cap \{x_{4\text{mín}}^{(1)} \leq x_4\}} \right) = x_{3\text{máx}}^{(2)}$$

$$x_{3\text{máx}}^{(2)} := \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} x_{1\text{máx}}^{(1)} \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \left(\frac{a_{15}x_{4\text{mín}}^{(1)} + a_{16}}{x_{4\text{mín}}^{(1)} + a_{16}} \right)$$

$$h_{4,\text{inf}} = \min \left(h_4 \mid_{S(h_4) \cap \{x_{1\text{mín}}^{(1)} \leq x_1\} \cap \{x_4 \leq x_{4\text{mín}}^{(1)}\}} \right) = x_{3\text{mín}}^{(2)}$$

$$x_{3\text{mín}}^{(2)} := \frac{a_9}{a_{17}} \left(\frac{a_{10}b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) + \frac{a_{12}}{a_{17}} x_{1\text{mín}}^{(1)} \left(\frac{a_{13}b + a_{14}}{b + a_{14}} \right) \left(\frac{a_{15}x_{4\text{máx}}^{(1)} + a_{16}}{x_{4\text{máx}}^{(1)} + a_{16}} \right)$$

Dependiendo del caso, se obtiene al conjunto de localización

$$K_4^{(2)} = \left\{ x_3^{(2)} \leq x_3^{(2)} \leq x_3^{(2)} \right\} \quad (5.17)$$

La prueba es completada. ■

Esta proposición se aplica iterativamente para refinar a los límites superiores e inferiores. Posteriormente, se realizará mediante simulación numérica.

5.3. Puntos de Equilibrio

En el siguiente análisis se determinan las condiciones para obtener los puntos de equilibrio biológicamente viables.

Solución trivial del punto de equilibrio.

$$\text{Para } x_1 = \frac{A_1}{a_8} \left(\frac{a_1}{x_4 + a_2} \right), \text{ con } A_1 = \frac{a_3 b + a_4}{b + a_4}.$$

$$\text{Para } x_2 = \frac{A_2}{a_8} \left(\frac{a_5}{x_3 + a_6} \right), \text{ con } A_2 = \frac{a_7 b + a_4}{b + a_4}.$$

$$\text{Para } x_3 = \frac{1}{a_{17}} \left[A_3 + a_{12} \frac{A_1}{a_8} \left(\frac{a_1}{x_4 + a_2} \right) A_4 \left(\frac{a_{15} x_4 + a_{16}}{x_4 + a_{16}} \right) \right], \text{ con } A_3 = a_9 \left(\frac{a_{10} b + a_{11}}{b + a_{11}} \right) \text{ y } A_4 = \frac{a_{13} b + a_{14}}{b + a_{14}}.$$

$$\text{Para } x_4 = \frac{b_1 x_3^2 + b_2 x_3 + b_3}{(x_3 + a_{20})(x_3 + a_6)}, \text{ con } b_1 = \frac{a_{18} a_{19}}{a_{22}}, b_2 = \frac{a_8 a_{18} (a_6 a_{19} + a_{20}) + a_{21} a_5 A_2}{a_8 a_{22}}, \text{ y } b_3 = \frac{(a_6 a_8 a_{18} + a_5 a_{21} A_2) a_{20}}{a_8 a_{22}}.$$

Finalmente, sustituyendo x_4 en x_3 se tiene; $C_1 x_3^5 + C_2 x_3^4 + C_3 x_3^3 + C_4 x_3^2 + C_5 x_3 + C_6 = 0$

Con $b_4 = a_6 + a_{20}$, $b_5 = a_6 a_{20}$, $B_0 = \frac{a_{11} a_{12} A_1 A_4}{a_8 a_{17}}$ y además;

$$C_1 = a_{17} (b_1 + a_2) (b_1 + a_{16})$$

$$C_2 = a_{17} (b_1 + a_2) (b_2 + a_{16} b_4) + a_{17} (b_2 + a_2 b_4) (b_1 + a_{16}) - A_3 (b_1 + a_2) (b_1 + a_{16}) - B_0 a_{17} (a_{15} b_1 + a_{16})$$

$$C_3 = a_{17} (b_1 + a_2) (b_3 + a_{16} b_5) + a_{17} (b_2 + a_2 b_4) (b_2 + a_{16} b_4) + a_{17} (b_3 + a_2 b_5) (b_1 + a_{16}) - A_3 (b_1 + a_2) (b_2 + a_{16} b_4) - A_3 (b_2 + a_2 b_4) (b_1 + a_{16}) - B_0 a_{17} a_{15} b_2 - B_0 a_{17} a_{16} b_4 - B_0 a_{17} b_4 (a_{15} b_1 + a_{16})$$

$$C_4 = a_{17} (b_2 + a_2 b_4) (b_3 + a_{16} b_5) + a_{17} (b_3 + a_2 b_5) (b_2 + a_{16} b_4) - A_3 (b_1 + a_2) (b_3 + a_{16} b_5) - A_3 (b_2 + a_2 b_4) (b_2 + a_{16} b_4) - A_3 (b_3 + a_2 b_5) (b_1 + a_{16}) - B_0 a_{17} a_{15} b_3 - B_0 a_{17} a_{16} b_5 - B_0 a_{17} b_4 (a_{15} b_2 + a_{16} b_4) - B_0 a_{17} b_5 (a_{15} b_1 + a_{16})$$

$$\begin{aligned}
C_5 &= a_{17}(b_3 + a_2b_5)(b_3 + a_{16}b_5) - A_3(b_2 + a_2b_4)(b_3 + a_{16}b_5) - A_3(b_3 + a_2b_5)(b_2 + a_{16}b_4) \\
&\quad - B_0a_{17}b_4(a_{15}b_3 + a_{16}b_5) - B_0a_{17}b_5(a_{15}b_2 + a_{16}b_4) \\
C_6 &= -A_3(b_3 + a_2b_5)(b_3 + a_{16}b_5) - B_0a_{17}b_5(a_{15}b_3 + a_{16}b_5)
\end{aligned}$$

De acuerdo con los coeficientes del polinomio de quinto orden, nuestro modelo bajo estudio posee al menos un punto de equilibrio biológicamente viable.

5.4. Resultados y simulaciones

En esta sección se aplicó el método iterativo para localizar a los conjuntos compactos invariantes; el algoritmo implementado para el modelo de desequilibrio de células colaboradoras se muestra en la Tabla 5.1, cuya función es la de refinar los límites del dominio acotado positivamente invariante.

Tabla 5.1: Algoritmo empleando el Teorema iterativo

Dado el sistema de ecuaciones no lineales $f(x) = 0$
1. Elegir el vector inicial x_0
2. Se determinan los límites supremo e ínfimo para $i = 1, 2, 4, 3$
$x_{i\text{máx}}^{(1)} := h_{i,\text{sup}} = \text{máx}(h_i _{S(h_i)});$
$x_{i\text{mín}}^{(1)} := h_{i,\text{inf}} = \text{mín}(h_i _{S(h_i)});$
3. Se refinan los límites supremo e ínfimo para $i = 1, 2, 4, 3$ en forma iterativa
$x_{i\text{máx}}^{(2)} := h_{i,\text{sup}} = \text{máx}(h_i _{S(h_i) \cap \Pi_1});$
$x_{i\text{mín}}^{(2)} := h_{i,\text{inf}} = \text{mín}(h_i _{S(h_i) \cap \Pi_1});$
4. El dominio de atracción
$K_i^{(n)} = \left\{ x_{i\text{mín}}^{(n)} \leq x_i^{(n)} \leq x_{i\text{máx}}^{(n)} \right\}; i = 1, 2, 3, 4; n \geq 1$
tenderá a la solución de $f(x) = 0$

En la Figura 5.2 se muestra los resultados de diferentes iteraciones empleando una terapia 0.3 de $IL - 12$ y condiciones iniciales $[4 \times 10^6, 1.5 \times 10^5, 1.5, 0.5]$. Se puede observar en cada caso que el punto de equilibrio encontrado al realizar las simulaciones numéricas conserva los mismos valores, mientras que las dimensiones del polítopo se va reduciendo, refinándose su dominio.

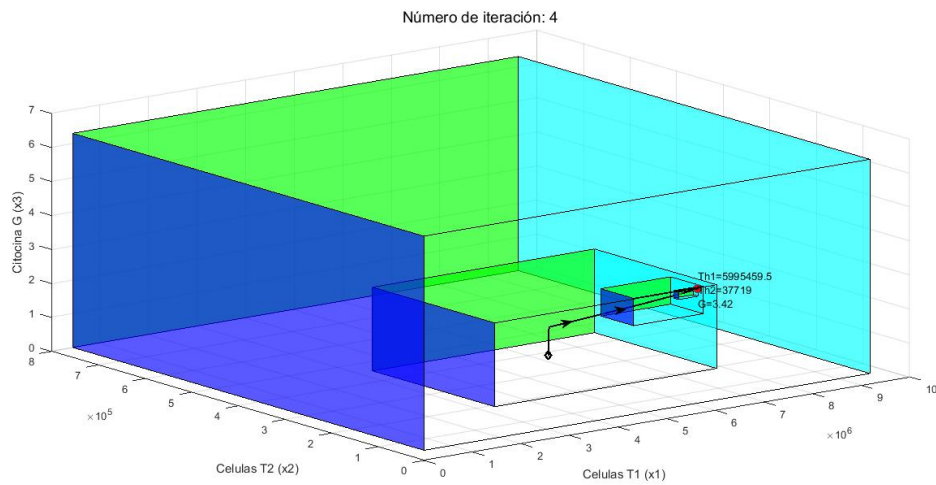


Figura 5.2: Refinamiento del polítopo con 4 iteraciones, empleando 0.3 de $IL - 12$ y condición inicial $[4 \times 10^6, 1.5 \times 10^5, 1.5, 0.5]$.

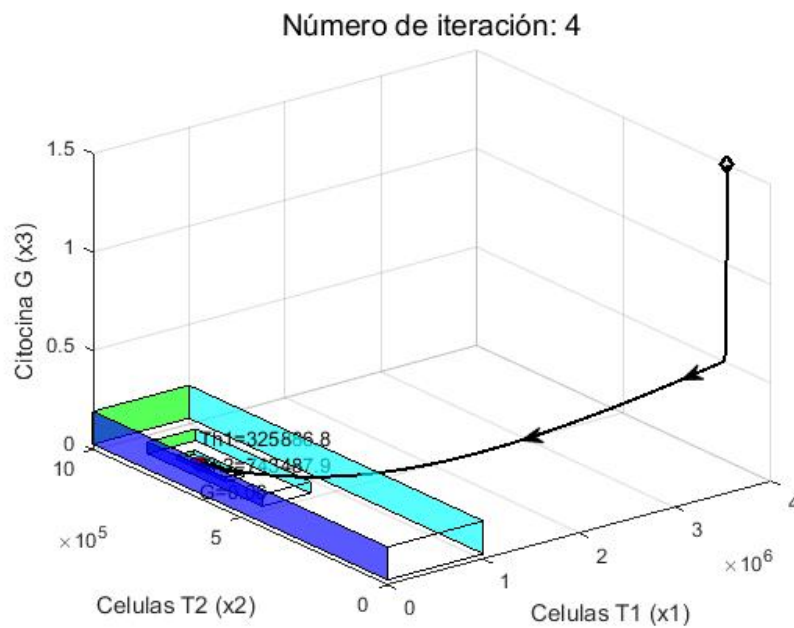


Figura 5.3: Refinamiento del polítopo con 4 iteraciones, empleando 0 de $IL - 12$ y condición inicial $[4 \times 10^6, 1.5 \times 10^5, 1.5, 0.5]$.

En contraste con la Figura 5.2; se muestra los resultados en ausencia de tratamiento, es decir, con 0 de $IL - 12$ y las mismas condiciones iniciales. Se puede observar en la Figura 5.3 el cambio del punto de equilibrio.

Resultados

Se han evaluado tres modelos matemáticos cuyas dinámicas representan el comportamiento de las células cancerígenas y sus respectivas células asociadas.

Se ha aplicado la metodología establecida para el estudio de la dinámica del cáncer en cada uno de los modelos bajo estudio, obteniéndose la localización de su respectiva dinámica.

Se destaca en este trabajo el primer estudio en Melanoma utilizando el método de Localización de los Conjuntos Compactos Invariantes. Además se aborda, la aplicación del Teorema iterativo para refinar los límites del Dominio Acotado en el modelo de desequilibrio TH1/TH2, se proporciona también el algoritmo obtenido en el proceso iterativo, para que de esta forma se localice a la dinámica de interés.

Se muestran resultados gráficos de acuerdo con su factibilidad biológica que ilustran las condiciones encontradas en el estudio de los modelos en este trabajo.

Productos derivados del trabajo de tesis

Starkov K.E., Jimenez L., “Dynamic Analysis of the Melanoma Model: from the Cancer Persistence to its Eradication”, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 27, pp. 1750151, 2017

Jimenez L., Starkov K.E., “Dinámica de un modelo para la reducción de células cancerígenas empleando macrófagos modificados genéticamente”, *Revista Aristas*, 6, pp. 169-174, 2017

Conclusiones

Si bien el análisis de la dinámica global de un modelo no lineal suele ser bastante elaborado, se pudo demostrar que la capacidad de construir un estado de aclaramiento tumoral globalmente atractivo en los modelos bajo estudio es posible mediante el uso del método de localización de los conjuntos compactos invariantes.

Además, el método permite la creación de condiciones suficientes en los parámetros del modelo para garantizar la existencia de un estado general de eliminación del tumor. Con la Localización de los Conjuntos Compactos Invariantes se determinaron los límites superior e inferior, así como también, su respectivo refinamiento para la ubicación de los puntos de equilibrio que determinan la dinámica final de todas las poblaciones de células.

Modelo 1. En el capítulo 3 se presentaron resultados sobre el comportamiento global del modelo de la reducción de células cancerígenas en un sistema de cuatro dimensiones bajo la modificación genética de macrófagos. Se determinaron los límites superiores e inferiores para la dinámica final de todas las poblaciones de células incluidas en el modelo y se estableció la existencia de la región de atracción.

La importancia de los resultados obtenidos en este trabajo consiste en el riguroso análisis dinámico del modelo matemático que describe la interacción de las células del tumor y los macrófagos modificados genéticamente; así como también la determinación de la región atractiva del polítopo $\Pi = K_1 \cap K_2 \cap K_3 \cap K_4$.

Modelo 2. En el capítulo 4 se han obtenido varias afirmaciones sobre el comportamiento global/comportamiento extremo del modelo de melanoma en cinco dimensiones (4.1) bajo la aplicación de la inmunoterapia con células T. Estos resultados demuestran la validez matemática del sistema (4.1). En particular, derivamos

1. Fórmulas para puntos de equilibrio biológicamente viables y condiciones de estabilidad asintótica local/inestabilidad hiperbólica del PELM.
2. Los límites superior e inferior para la dinámica final de todas las poblaciones de células, incluyendo el modelo (4.1) y la existencia del conjunto atrayente.

3. Los límites en la tasa de infusión CTL b bajo la cual surgen condiciones globales de erradicación del melanoma asintótico.
4. La evidencia de un aclaramiento global del melanoma asintótico para un tamaño suficientemente grande de b .
5. Los límites superior e inferior para el ubicación de varios puntos de equilibrio.
6. Las condiciones de persistencia del melanoma y las condiciones de atractividad global para el PEPM en caso de su unicidad.

Nuestras principales afirmaciones se presentan en términos de desigualdades impuestas a la tasa de infusión CTL b y 16 parámetros del modelo. Estas condiciones se expresan con ayuda de fórmulas algebraicas que son convenientes para aplicaciones. La importancia de los resultados obtenidos en este trabajo consiste en el análisis dinámico riguroso del modelo matemático de melanoma que describe las interacciones de las células de melanoma y las respectivas citosinas bajo CTL exógenos infundidos. Más precisamente, aplicando las desigualdades impuestas a la tasa de infusión CTL b indicada en los teoremas 4.1 y 4.2 se puede observar varios escenarios de dinámica del melanoma.

En caso de la eliminación asintótica del melanoma del Teorema 4.1 significa que después de un período suficientemente largo de tiempo la dinámica del melanoma estará bajo control. Este tipo de dinámica del modelo del melanoma existe independientemente de las condiciones de salud iniciales. En el caso del teorema 4.2 se puede notar que independientemente de las condiciones de salud iniciales, la dinámica del modelo de melanoma se localizará cerca de uno de los PEPM después de un tiempo de observación suficientemente largo. Los resultados de nuestros teoremas pueden ser explotados para una predicción de la dinámica de la población de células después de un periodo de tiempo suficientemente largo dependiendo del valor del parámetro de tratamiento aplicado b . Debido a que el modelo de melanoma estudiado aquí se obtiene mediante una simplificación del modelo de glioma, algunos resultados de este trabajo se puede utilizar también para este modelo de glioma.

Esperamos que la eficacia de los valores derivados en este trabajo pueda conducir al desarrollo de herramientas clínicas en el tratamiento eficaz de inmunoterapia CTL del melanoma.

Modelo 3. El modelo presentado en el capítulo 5 tiene como propósito la comprensión del papel que desempeñan las células T colaboradoras, las citocinas asociadas

y el tratamiento del melanoma mediante el desequilibrio Th1/Th2. Si bien el análisis de la dinámica global de un modelo no lineal suele ser bastante difícil, se pudo mostrar que la localización de dinámica de (5.1) es posible mediante el uso del método de localización de los conjuntos compactos invariantes. Además, el método permite determinar los límites superior e inferior, así como también, su respectivo refinamiento para la ubicación de los puntos de equilibrio que determinan la dinámica final de todas las poblaciones de células.

Las simulaciones numéricas revelan la importancia potencial del diseño (células exógenas o agentes de la inmunoterapia IL-12 dirigidos a Th1/Th2) para garantizar la determinación de los puntos de equilibrio para la eliminación del tumor y evitar la recurrencia del cáncer.

Finalmente, se investigó la viabilidad en la realización de pruebas de laboratorio para llevar a cabo la reproducción de los modelos analizados y se encontró que el proceso puede resultar costoso, debido a que involucra el uso de varios anticuerpos para la identificación de cada parámetro empleado en las variables de estado; se confirmó además que el proceso de laboratorio no se aplica actualmente en nuestro país pero si puede ser realizado si se cuentan con las condiciones descritas, de ahí la relevancia de la investigación. Por lo que se concluye que el estudio del análisis matemático ofrece una importante herramienta de apoyo para el patólogo quien es el encargado de determinar el diagnóstico y grado de avance del cáncer, de acuerdo a los estudios de laboratorio.

Referencias

- [1] JA Sherratt. Mathematical modelling of cancer invasion and metastasis: an interdisciplinary workshop held at the university of warwick, coventry, uk. 11-13 september 1996. *Clinical & experimental metastasis*, 15(1):63, 1997.
- [2] Yousef Ahmed Fouad and Carmen Aanei. Revisiting the hallmarks of cancer. *American journal of cancer research*, 7(5):1016, 2017.
- [3] Huaguang Zhang, Derong Liu, and Zhiliang Wang. *Controlling chaos: suppression, synchronization and chaotification*. Springer Science & Business Media, 2009.
- [4] Alexander P Krishchenko and Konstantin E Starkov. On the global dynamics of a chronic myelogenous leukemia model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 33:174–183, 2016.
- [5] Konstantin E Starkov and Luis N Coria. Global dynamics of the kirschner–panetta model for the tumor immunotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 14(3):1425–1433, 2013.
- [6] Konstantin E Starkov and Diana Gamboa. Localization of compact invariant sets and global stability in analysis of one tumor growth model. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 37(18):2854–2863, 2014.
- [7] Konstantin E Starkov and Alexander Yu Pogromsky. On the global dynamics of the owen–sherratt model describing the tumor–macrophage interactions. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 23(02):1350020, 2013.
- [8] KE Starkov and Svetlana Bunimovich-Mendrazitsky. Dynamical properties and tumor clearance conditions for a nine-dimensional model of bladder cancer immunotherapy. *Math. Biosci. Eng*, 13:1059–1075, 2016.

- [9] Konstantin E Starkov and Alexander P Krishchenko. On the global dynamics of one cancer tumour growth model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 19(5):1486–1495, 2014.
- [10] Konstantin E Starkov and Antonio Villegas. On some dynamical properties of a seven-dimensional cancer model with immunotherapy. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 24(02):1450020, 2014.
- [11] Konstantin E Starkov and Corina Plata-Ante. On the global dynamics of the cancer aids-related mathematical model. *Kybernetika*, 50(4):563–579, 2014.
- [12] Konstantin E Starkov and Laura Jimenez Beristain. Dynamic analysis of the melanoma model: from cancer persistence to its eradication. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 27(10):1750151, 2017.
- [13] Konstantin E Starkov and Alexander P Krishchenko. Ultimate dynamics of the kirschner–panetta model: Tumor eradication and related problems. *Physics Letters A*, 381(39):3409–3416, 2017.
- [14] Konstantin E Starkov. On dynamic tumor eradication conditions under combined chemical/anti-angiogenic therapies. *Physics Letters A*, 382(6):387–393, 2018.
- [15] AP Krishchenko. Estimations of domains with cycles. *Computers & Mathematics with Applications*, 34(2-4):325–332, 1997.
- [16] Alexander Petrovich Krishchenko. Localization of invariant compact sets of dynamical systems. *Differential Equations*, 41(12):1669–1676, 2005.
- [17] Alexander P Krishchenko and Konstantin E Starkov. Localization of compact invariant sets of the lorenz system. *Physics Letters A*, 353(5):383–388, 2006.
- [18] Konstantin E Starkov. Bounding a domain that contains all compact invariant sets of the bloch system. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 19(03):1037–1042, 2009.
- [19] Konstantin E Starkov. On bounded and unbounded dynamics of the hamiltonian system for unified scalar field cosmology. *Physics Letters A*, 380(24):2064–2068, 2016.
- [20] AN Kanatnikov. Functional method for the localization of invariant compact sets in discrete systems. *Differential Equations*, 46(11):1601–1611, 2010.

- [21] AN Kanatnikov. Localization of invariant compact sets in differential inclusions. *Differential Equations*, 51(11):1425–1431, 2015.
- [22] Thibaut Balois, Clément Chatelain, and Martine Ben Amar. Patterns in melanocytic lesions: impact of the geometry on growth and transport inside the epidermis. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(97):20140339, 2014.
- [23] Thibaut Balois and Martine Ben Amar. Morphology of melanocytic lesions in situ. *Scientific reports*, 4:3622, 2014.
- [24] Antonio Cappuccio, Moran Elishmereni, and Zvia Agur. Cancer immunotherapy by interleukin-21: potential treatment strategies evaluated in a mathematical model. *Cancer Research*, 66(14):7293–7300, 2006.
- [25] Clément Chatelain, Pasquale Ciarletta, and Martine Ben Amar. Morphological changes in early melanoma development: influence of nutrients, growth inhibitors and cell-adhesion mechanisms. *Journal of theoretical biology*, 290:46–59, 2011.
- [26] Ami Radunskaya, Lisette de Pillis, and Angela Gallegos. A model of dendritic cell therapy for melanoma. *Frontiers in oncology*, 3:56, 2013.
- [27] Lisette G de Pillis, Daniel G Mallet, and Ami E Radunskaya. Spatial tumor-immune modeling. *Computational and Mathematical Methods in medicine*, 7(2-3):159–176, 2006.
- [28] Steffen Eikenberry, Craig Thalhauser, and Yang Kuang. Tumor-immune interaction, surgical treatment, and cancer recurrence in a mathematical model of melanoma. *PLoS computational biology*, 5(4):e1000362, 2009.
- [29] SC Ferreira Jr, ML Martins, and MJ Vilela. Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor. *Physical Review E*, 65(2):021907, 2002.
- [30] Gui-Quan Sun, Marko Jusup, Zhen Jin, Yi Wang, and Zhen Wang. Pattern transitions in spatial epidemics: Mechanisms and emergent properties. *Physics of life reviews*, 19:43–73, 2016.
- [31] Gui-Quan Sun, Ze-Yan Wu, Zhen Wang, and Zhen Jin. Influence of isolation degree of spatial patterns on persistence of populations. *Nonlinear Dynamics*, 83(1-2):811–819, 2016.

- [32] L Markus. Ii. asymptotically autonomous differential systems. *Contributions to the Theory of Nonlinear Oscillations (AM-36)*, 3:17, 2016.
- [33] Morris W Hirsch. Systems of differential equations that are competitive or cooperative ii: Convergence almost everywhere. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 16(3):423–439, 1985.
- [34] Helen M Byrne, Stephen Michael Cox, and CE Kelly. Macrophage-tumour interactions: in vivo dynamics. *DISCRETE AND CONTINUOUS DYNAMICAL SYSTEMS SERIES B*, 4(1):81–98, 2004.
- [35] Yuri Kogan, Zvia Agur, and Moran Elishmereni. A mathematical model for the immunotherapeutic control of the th1/th2 imbalance in melanoma. *Discrete & Continuous Dynamical Systems-Series B*, 18(4), 2013.
- [36] Natalie Kronik, Yuri Kogan, Paul G Schlegel, and Matthias Wölfel. Improving t-cell immunotherapy for melanoma through a mathematically motivated strategy: efficacy in numbers? *Journal of Immunotherapy*, 35(2):116–124, 2012.
- [37] Mark E Dudley, John R Wunderlich, Thomas E Shelton, Jos Even, and Steven A Rosenberg. Generation of tumor-infiltrating lymphocyte cultures for use in adoptive transfer therapy for melanoma patients. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)*, 26(4):332, 2003.
- [38] Raluca Eftimie, Jonathan L Bramson, and David JD Earn. Modeling anti-tumor th1 and th2 immunity in the rejection of melanoma. *Journal of theoretical biology*, 265(3):467–480, 2010.
- [39] Steven A Rosenberg and Mark E Dudley. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Current opinion in immunology*, 21(2):233–240, 2009.
- [40] Steven A Rosenberg, James C Yang, Richard M Sherry, Udai S Kammula, Marybeth S Hughes, Giao Q Phan, Deborah E Citrin, Nicholas P Restifo, Paul F Robbins, John R Wunderlich, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using t cell transfer immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, pages clincanres–0116, 2011.

- [41] Andrei Korobeinikov, Konstantin E Starkov, and Paul A Valle. Modeling cancer evolution: evolutionary escape under immune system control. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 811, page 012004. IOP Publishing, 2017.
- [42] Vladimir A Boichenko, Gennadiĭ Alekseevich Leonov, and Volker Reitmann. *Dimension theory for ordinary differential equations*. Teubner Stuttgart, 2005.
- [43] Jerrold E Marsden, Anthony J Tromba, and Manuel López Mateos. *Cálculo vectorial*, volume 69. Addison-Wesley Iberoamericana, 1991.
- [44] JR Munkres. *Topología*, 2. a edición, 2002.
- [45] Tom M Apostol. *Análisis matemático*. Reverté, 1996.
- [46] MA Armstrong. *Basic topology*. 1983.
- [47] Heiner Mühlig, KA Semendyayev, IN Bronshtein, and Gerhard Musiol. *Handbook of mathematics*. 2015.
- [48] GV Milovanovic, DS Mitrinovic, and Th M Rassias. Topics in polynomials: extremal problems, inequalities, zeros, world sci. *Publ., Singapore*, 1, 1994.
- [49] Jean-Jacques E Slotine, Weiping Li, et al. *Applied nonlinear control*, volume 199. Prentice hall Englewood Cliffs, NJ, 1991.
- [50] Martin Braun. Review: V. i. arnold, ordinary differential equations. *Bull. Amer. Math. Soc. (N.S.)*, 2(3):514–522, 05 1980.
- [51] Hassan K Khalil and J Grizzle. *Nonlinear systems*, vol. 3. *Prentice hall Upper Saddle River*, 2002.
- [52] David G Luenberger. *Introduction to dynamic systems; theory, models, and applications*. Technical report, 1979.
- [53] Dennis G Zill. *Ecuaciones diferenciales con problemas con valores en la frontera/por dennis g. zill*. Technical report.
- [54] GC Layek. *An Introduction to Dynamical Systems and Chaos*. Springer, 2015.
- [55] Morris W Hirsch, Stephen Smale, and Robert L Devaney. *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos*. Academic press, 2012.

- [56] Lawrence Perko. *Differential equations and dynamical systems*, volume 7. Springer Science & Business Media, 2013.
- [57] Hüseyin Koçak and Jack K Hale. *Dynamics and bifurcations*. Springer-Verlag, 1991.
- [58] Fernando Reyes. *Robótica-Control de robots manipuladores*. Alfaomega grupo editor, 2011.
- [59] Horst R Thieme. Asymptotically autonomous differential equations in the plane. *The Rocky Mountain Journal of Mathematics*, pages 351–380, 1994.
- [60] L Griffiths, K Binley, S Iqbal, O Kan, P Maxwell, P Ratcliffe, C Lewis, A Harris, S Kingsman, and S Naylor. The macrophage—a novel system to deliver gene therapy to pathological hypoxia. *Gene therapy*, 7(3):255, 2000.
- [61] John Guckenheimer and Philip Holmes. *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields*, volume 42. Springer Science & Business Media, 2013.
- [62] Natalie Kronik, Yuri Kogan, Vladimir Vainstein, and Zvia Agur. Improving alloreactive ctl immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 57(3):425–439, 2008.