

# POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea  
in Matematica per l'Ingegneria

Tesi di Laurea

## Modellazione della dinamica tumorale secondo la prospettiva della resilienza ecologica



**Relatore**

prof. Marcello Delitala

*firma del relatore*

.....

**Candidato**

Fedora Roberta Federica de Flandre

*firma del candidato*

.....

Anno Accademico 2024-2025





# Sommario

Questa tesi si propone di studiare un modello di crescita tumorale attraverso l'analisi di un sistema basato su equazioni alle derivate ordinarie (ODE), che descrive l'andamento e l'interazione delle cellule sane con quelle tumorali, e di interpretarlo dal punto di vista della resilienza ecologica. Il lavoro si basa sul paper scientifico di [Fassoni and Yang \[2016\]](#), "*An ecological resilience perspective on cancer : insight from a toy model*". L'obiettivo principale è quello di analizzare la dinamica interna in termini di resilienza e di realizzare varie simulazioni numeriche, per comprendere i meccanismi che portano allo sviluppo del tumore all'interno dell'organismo. Dall'analisi, emergono due distinti regimi di crescita tumorale. Nel primo, il tumore può insorgere a causa di tre fattori principali: un danneggiamento parziale o totale dei meccanismi di controllo che limitano la nascita e la proliferazione delle cellule mutate, un fenotipo tumorale aggressivo oppure l'esposizione a fattori esterni cancerogeni. Nel secondo regime invece, il tumore si sviluppa perchè il sistema di riparazione tissutale risulta ormai compromesso. In questo caso la completa guarigione non è possibile, in quanto lo stato di equilibrio sano ha perso la stabilità; tuttavia si può ritardare la progressione verso uno stato tumorale attraverso un trattamento prolungato. Vengono infine analizzati i tre indicatori della resilienza di un equilibrio stabile: *latitudine*, *precarietà* e *resistenza*, e vengono presentate alcune simulazioni che mostrano come un approccio di questo tipo possa essere applicato per ottenere indicatori utili alla personalizzazione dei trattamenti oncologici.

# Indice

Elenco delle tabelle	6
Elenco delle figure	7
<b>I Modello matematico e dinamica di sistema</b>	<b>9</b>
1 Introduzione	11
1.1 Un modello semplificato per rappresentare la crescita tumorale . . . . .	12
2 Analisi del modello	15
2.1 Punti di equilibrio . . . . .	15
2.2 Stabilità locale . . . . .	17
2.3 Stabilità globale e comportamento asintotico . . . . .	18
<b>II Simulazioni e analisi numerica</b>	<b>21</b>
3 Introduzione alle simulazioni numeriche	23
3.1 Codice Python . . . . .	24
<b>III Resilienza e implicazioni biologiche</b>	<b>31</b>
4 Prospettiva di resilienza ecologica	33
4.1 La nascita del cancro come una transizione critica . . . . .	33
4.2 Trattamento come tentativo di permettere transizioni critiche . . . . .	37
4.3 Analisi di resilienza . . . . .	38
5 Conclusioni	41

# Elenco delle tabelle

3.1	Tabella dei parametri biologici e valori adottati nelle simulazioni . . . . .	23
3.2	Tabella dei parametri chemioterapici e valori adottati nelle simulazioni . . .	26
4.1	I diversi valori di $\varepsilon_A$ nei tre pazienti analizzati. . . . .	39

# Elenco delle figure

2.1	Regioni <i>I</i> , <i>II</i> e <i>III</i> nel piano $\beta_3 \times \beta_1$ e stabilità degli equilibri. . . . .	20
3.1	Soluzione del sistema (3.14) in regime <i>II</i> . . . . .	27
3.2	Soluzione del sistema (3.14) in regime <i>III</i> . . . . .	28
3.3	Soluzione del sistema (3.14) con riapplicazione della terapia. . . . .	29
4.1	Traiettorie delle soluzioni $(N(t), A(t))$ . . . . .	34
4.2	Traiettorie delle soluzioni $(N(t), A(t))$ al sistema con chemioterapia . . . . .	35
4.3	Grafici di biforcazione . . . . .	36
4.4	Soluzione del sistema (4.2) nel caso di tre pazienti con diverso parametro di apoptosi. . . . .	39





## Parte I

# Modello matematico e dinamica di sistema



# Capitolo 1

## Introduzione

Per studiare malattie complesse come il cancro, è necessario non solo identificare e caratterizzare singole molecole presenti nel sistema, ma studiare le leggi che regolano le interazioni tra molecole e percorsi biologici. I modelli matematici ci aiutano a comprendere come variazioni all'interno dei processi regolatori del corpo umano possano portare all'insorgere delle malattie. I modelli computazionali inoltre forniscono un utile strumento per valutare terapie esistenti e progettarne di nuove [Fischer \[2008\]](#). Negli ultimi anni si è affermata la prospettiva della resilienza ecologica, che si differenzia dai metodi tradizionali basati sullo studio dei punti di equilibrio. A differenza di questi ultimi, che si concentrano maggiormente sullo studio degli stati di equilibrio e sul mantenimento del sistema in questi stati, negli studi basati sulla resilienza ecologica ci si concentra maggiormente sui bacini di attrazione, sui passaggi tra due o più bacini diversi e sulle cause che li determinano. Forze esterne possono perturbare le variabili di stato di un sistema. Di conseguenza, un sistema può migrare da un equilibrio stabile a un altro non desiderato. In letteratura, la resilienza è descritta attraverso tre parametri principali:

1. Latitudine, che misura la dimensione del bacino di attrazione;
2. Precarietà, che indica il minimo disturbo necessario al sistema per migrare verso un altro bacino;
3. Resistenza, che misura la profondità del bacino di attrazione.

D'altra parte, potrebbe verificarsi che a cambiare non siano le variabili, ma i parametri del sistema, a causa di mutazioni, cambiamenti epigenetici duraturi o alterazioni del microambiente cellulare. In tal caso la variazione è strutturale: a cambiare è lo stesso bacino di attrazione, e molto spesso ci troviamo dinanzi a vere e proprie biforcazioni, portando alla comparsa di nuovi equilibri stabili malati, o alla perdita di stabilità dell'equilibrio sano. Inoltre, spesso i cambiamenti che avvengono nei parametri sono irreversibili e se anche si riuscisse a tornare ai valori iniziali, potrebbe non bastare a causa dell'isteresi: potrebbe cioè essere molto difficoltoso riportare l'individuo all'equilibrio antecedente alla nascita e allo sviluppo della malattia. Proprio nell'ottica dell'importanza dei modelli matematici applicati alla biologia, in questa tesi studiamo quanto presentato nel paper

scientifico ”*An ecological resilience perspective of cancer*” di [Fassoni and Yang \[2016\]](#). Ci concentriamo sul modello matematico basato sulle ODE e sulle simulazioni computazionali, analizzando quali siano i parametri che favoriscono l’insorgenza del tumore e in quali casi la terapia possa portare alla guarigione o, quando ciò non fosse possibile, quanto più si possa ritardare la progressione della malattia. Studieremo inoltre i tre parametri della resilienza e mostreremo come questo approccio possa essere utile per definire trattamenti personalizzati.

Nella sezione seguente presenteremo il modello, che verrà studiato analiticamente nel secondo capitolo. Nella seconda parte vengono introdotte le simulazioni numeriche e sono rappresentate le parti più salienti del codice Python. Nella terza ed ultima parte viene infine reinterpretato lo studio secondo la prospettiva di resilienza ecologica.

## 1.1 Un modello semplificato per rappresentare la crescita tumorale

Le equazioni del modello su cui si basa il nostro studio sono date da:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r_N - \mu_N N - \beta_1 N A, \\ \frac{dA}{dt} = r_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \varepsilon_A) A \end{cases} \quad (1.1)$$

Dove  $N$  rappresenta la popolazione di cellule sane e  $A$  la popolazione di cellule tumorali. Il sistema è autonomo, non dipende esplicitamente dal tempo. Per semplicità, in questa tesi scegliamo di utilizzare il modello logistico per descrivere la crescita tumorale, come proposto nello studio di [Fassoni and Yang \[2016\]](#). In questo modo possiamo catturare i principali meccanismi di interazione tra cellule sane e tumorali senza introdurre ulteriori complessità. Il parametro  $r_N$  rappresenta la riproduzione costante delle cellule sane, mentre  $\mu_N$  ne indica la mortalità naturale. Per le cellule sane, consideriamo un flusso costante e non un tasso dipendente dalla densità, come è invece generalmente assunto nei modelli logistici tradizionali. Questa scelta viene fatta poichè in un tessuto già formato, le cellule non competono per i nutrienti, ma si sostituiscono a quelle morte, mantenendo l’omeostasi. Il parametro  $r_A$  rappresenta il tasso di crescita delle cellule tumorali,  $\mu_A$  rappresenta il tasso di morte naturale di queste e  $\varepsilon_A$  rappresenta invece un tasso di morte extra dovuto all’apoptosi. In questo modello, non considereremo il fenomeno dell’angiogenesi, processo di formazione di vasi nuovi vasi sanguigni, fenomeno molto comune tramite cui i tumori creano una rete di vasi sanguigni utile agli scambi di gas, all’approvvigionamento di nutrienti e all’eliminazione delle sostanze di scarto. ([per la Ricerca sul Cancro \[2022\]](#)) Il parametro  $\beta_3$  rappresenta tutti gli effetti negativi che le cellule tumorali subiscono dalla presenza di cellule sane, come ad esempio la competizione per i nutrienti o la risposta immunitaria; similmente,  $\beta_1$  rappresenta tutti gli effetti negativi subiti dal tessuto sano a causa delle cellule cancerose, come ad esempio l’aumento di acidità locale, soppressione di cellule immuni o rilascio di segnali di morte.

Possiamo notare come questo sistema sia molto simile al modello logistico di Lotka Volterra, tipicamente utilizzato nei modelli per la crescita tumorale e invasioni biologiche, ma ha una differenza sostanziale. Difatti il tasso di crescita è costante e non viene moltiplicato per  $N$ . Questo significa che  $N = 0$  non è uno stato di equilibrio possibile e che quindi non potrà mai accadere che il numero di cellule sane sia nullo. In questo modello, quindi, il cancro non vince quando distrugge tutte le cellule sane dell'organismo, bensì quando raggiunge una misura tale per cui compromette tutte le funzioni vitali dell'organismo.



## Capitolo 2

# Analisi del modello

### 2.1 Punti di equilibrio

Il nostro studio parte dalla ricerca dei punti di equilibrio del modello.

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} := f(N, A) = r_N - \mu_N N - \beta_1 N A \\ \frac{dA}{dt} := g(N, A) = r_A A \left(1 - \frac{A}{k_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \varepsilon_A) A \end{cases} \quad (2.1)$$

I punti di equilibrio del sistema si trovano ponendo:

$$f(N, A) = 0 \quad \text{e} \quad g(N, A) = 0$$

La prima soluzione è quella banale, che corrisponde a

$$(N_0, A_0) = \left(\frac{r_N}{\mu_N}, 0\right) \quad (2.2)$$

In questo punto di equilibrio, non abbiamo la presenza di cellule tumorali. Troviamo altri due equilibri non banali, dati da

$$\begin{cases} \frac{r_A \beta_1}{K_A} A^2 + \left(\frac{r_A \mu_N}{K_A} - r_A \beta_1 - \mu_A \beta_1 - \varepsilon_A \beta_1\right) A + (r_N \beta_3 - r_A \mu_N - \mu_A \mu_N - \varepsilon_A \mu_N) = 0 \\ N = \frac{r_N}{\mu_N + \beta_1 A} \end{cases} \quad (2.3)$$

Se definiamo nuove variabili, che chiamiamo

$$a = \frac{\beta_1 r_A}{K_A} > 0, \quad b = l_A(\beta_1^{th} - \beta_1), \quad c = r_N(\beta_3 - \beta_3^{th})$$

Dove abbiamo utilizzato

$$\beta_1^{th} = \frac{\mu_n r_A}{l_A K_A}, \quad \beta_3^{th} = \frac{\mu_N}{r_N} l_A, \quad l_A = r_A - (\mu_a + \varepsilon_A)$$

Notiamo che possiamo calcolare A come le radici dell'equazione di secondo grado

$$aA^2 + bA + c = 0 \quad (2.4)$$

Poichè ci troviamo nel campo dei reali, ha senso dire che  $A_1 < A_2$ . Studiamo quindi quali sono le soluzioni reali positive, eliminiamo le soluzioni complesse e quelle negative utilizzando la regola dei segni di Cartesio <sup>1</sup>. Consideriamo inoltre, nel caso  $\beta_3 > \beta_3^{th}$  la soglia minima per cui abbia senso calcolare la radice quadrata nel campo dei reali; poniamo quindi il discriminante  $\Delta = 0$  per ottenere la soglia minima e consideriamo, tra le due soluzioni, quella più alta, cioè la positiva. Questa soglia è data da

$$\beta_{1,\Delta}^{th} = \beta_1^{th} + 2\eta + 2\sqrt{\eta(\beta_1^{th} + \eta)} \quad (2.5)$$

dove

$$\frac{r_A r_N (\beta_3 - \beta_3^{th})}{K_A l_A^2} \quad (2.6)$$

Possiamo quindi così sintetizzare le soluzioni:

1. Per  $\beta_3 > \beta_3^{th}$  e  $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^{th}$  esiste un solo equilibrio nonnegativo,  $P_0$
2. Per  $\beta_3 > \beta_3^{th}$  e  $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^{th}$  esistono tre equilibri nonnegativi,  $P_0$ ,  $P_1$  e  $P_2$
3. Per  $\beta_3 < \beta_3^{th}$  esistono due equilibri nonnegativi,  $P_0$  e  $P_2$

---

<sup>1</sup>Regola dei segni: Un'equazione polinomiale può avere al massimo tante radici positive quante sono le variazioni di segno tra coefficienti consecutivi, da positivo (negativo) a negativo (positivo). Analogamente, può avere al massimo tante radici negative quante sono le permanenze di segno tra due coefficienti consecutivi [Descartes \[1925\]](#).



$\beta_3 > \beta_3^{th}$  implica una difficoltà maggiore per il cancro di insorgere, mentre la soglia  $\beta_1^{th}$  dell'aggressività tumorale cresce al crescere di  $\mu_N$  e decresce al crescere della capacità portante delle cellule tumorali.

## 2.2 Stabilità locale

Studiamo ora la stabilità dei tre equilibri sopra determinati. Calcoliamo la matrice Jacobiana del sistema.

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_n & -\beta_3 A - \beta_1 N \\ -\beta_3 A & r_A \left(1 - 2 \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 N - (\mu_A + \varepsilon_A) \end{bmatrix}$$

L'equilibrio banale  $P_0$  è stabile per  $\beta_3 > \beta_3^{th}$ , mentre è un punto di sella altrove. Ciò è facilmente visibile dal calcolo degli autovalori della matrice jacobiana valutata nel punto:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_n & -\beta_1 \frac{r_N}{\mu_N} \\ 0 & r_A - (\mu_A + \varepsilon_A) - \beta_3 \frac{r_N}{\mu_N} \end{bmatrix}$$

$$\lambda_1 = -\mu_N, \quad \lambda_2 = \frac{r_N}{\mu_N} (\beta_3^{th} - \beta_3)^{(*)}$$

\* Otteniamo dal fatto che  $l_A = r_A - (\mu_A + \varepsilon_A)$  e che  $\beta_3^{th} = \frac{l_A}{N_0}$ , dove  $N_0 = \frac{r_N}{\mu_N}$

Per studiare la stabilità degli altri due punti manipoliamo la funzione (2.3a) utilizzando l'uguaglianza  $l_A - \frac{r_A}{K_A} A_i - \beta_3 N_i = 0$  e otteniamo quindi la matrice jacobiana valutata nei punti in questa forma:

$$J = \begin{bmatrix} -\beta_1 A_i - \mu_N & -\frac{\beta_1}{\beta_3} (l_A - \frac{r_A}{K_A} A_i) \\ -\beta_3 A_i & -\frac{r_A}{K_A} A_i \end{bmatrix}$$

E calcoliamo:

$$Tr(J) = -\beta_1 A_i - \mu_N - \frac{r_A}{K_A} A_i \quad (2.7)$$

$$det(J) = (\beta_1 A_i + \mu_N) \left( \frac{r_A}{K_A} A_i \right) - \beta_1 A_i \left( l_A - \frac{r_A}{K_A} A_i \right) \quad (2.8)$$

Poichè  $P_i$  è un equilibrio positivo, la traccia è negativa, e quindi, se  $det(J) > 0$ , entrambi gli autovalori avranno parte reale negativa. Possiamo riscrivere la formula del determinante in questo modo:

$$\det(J) = A_i \left( 2\beta_1 \frac{r_A}{K_A} + \frac{\mu_N r_A}{K_A} - \beta_1 l_A \right) = A_i(2aA_i + b) \quad (2.9)$$

dove  $a$  e  $b$  sono i coefficienti trovati prima. Poichè  $A_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{\Delta}}{2a}$  possiamo sostituire questi valori all'espressione del determinante e ottenere:

$$\det(J(P_1)) = -A_1 \sqrt{\Delta} \quad \det(J(P_2)) = A_2 \sqrt{\Delta}$$

Quindi  $P_1$  sarà punto di sella quando  $A_1$  è positivo, mentre  $P_2$  sarà punto di equilibrio stabile quando  $A_2$  è positivo.

## 2.3 Stabilità globale e comportamento asintotico

Per studiare la stabilità globale e il comportamento asintotico del modello, possiamo innanzitutto notare che:

$$\frac{dN}{dt} \leq r_N - \mu_N N \quad (2.10)$$

e che:

$$\frac{dA}{dt} \leq l_A A \left( 1 - \frac{r_A}{l_A K_A} A \right) \quad (2.11)$$

applicando il principio classico di comparazione<sup>2</sup> otteniamo che tutte le soluzioni  $(N(t), A(t))$  che partono da valori iniziali positivi si trovano all'interno del rettangolo

$$B = \left[ 0, \frac{r_N}{\mu_N} \right] \times \left[ 0, \frac{l_A}{r_A} K_A \right] \quad (2.12)$$

quando  $t \rightarrow +\infty$ .

---

<sup>2</sup>Principio di comparazione: Siano  $f(x,y)$  ed  $F(x,y)$  definite nel rettangolo  $x^{(0)} \leq x \leq x^{(0)} + a$ ,  $|y - y^{(0)}| \leq b$ , dove  $f(x,y) \leq F(x,y)$ . Se le funzioni  $y(x)$  ed  $Y(x)$ , continue e derivabili in tale rettangolo, soddisfano le equazioni differenziali  $y' = f(x, y(x))$ ,  $Y' = F(x, Y(x))$  con le condizioni iniziali  $y(x^{(0)}) = Y(x^{(0)}) = y^{(0)}$  allora in  $x^{(0)} < x \leq x^{(0)} + a$  è  $y(x) < Y(x)$  [Capra](#)

Escludiamo dapprima la presenza di orbite periodiche, applicando il criterio di Dulac<sup>3</sup> scegliendo  $u(N, A) = \frac{1}{NA}$  otteniamo:

$$\nabla \left( \frac{1}{NA} \left( \frac{dN}{dt}, \frac{dA}{dt} \right) \right) = -\frac{r_A N A + K_A r_N}{K_A A N^2} < 0 \quad (2.13)$$

per  $(N, A) \in B$ .

Concludiamo quindi che non esistono orbite periodiche. Appliciamo poi il teorema di Brendixson-Poincaré<sup>4</sup> concludiamo che tutte le traiettorie convergono ad un punto di equilibrio. Poichè nel caso *I* l'unico equilibrio (stabile) presente è  $P_0$ , allora questo sarà globalmente stabile, allo stesso modo nel caso *III*, dove l'unico equilibrio stabile è  $P_2$ , avremo che questo è il solo equilibrio stabile per  $A(t) > 0$ , in quanto l'asse  $N : A \equiv 0$  è uno *stable manifold* per  $P_0$ . Nel caso *II* invece, il piano  $N \times A$  è diviso nei due bacini di attrazione di  $P_0$  e  $P_2$  e la separatrice tra questi due bacini di attrazione è lo *stable manifold* di  $P_1$ . Sintetizziamo tutto nel *Teorema 1*:

**Teorema 1** *Il sistema (2.1) si comporta nel seguente modo:*

1. se  $\beta_3 > \beta_3^{th}$  e  $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^{th}$  allora  $P_0$  è globalmente stabile.
2. se  $\beta_3 > \beta_3^{th}$  e  $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^{th}$  allora  $P_0$  e  $P_2$  sono localmente stabili. L'equilibrio  $P_1$  è un punto di sella la cui *stable manifold* funge da separatrice tra i due bacini di attrazione di  $P_0$  e  $P_2$ .
3. se  $\beta_3 < \beta_3^{th}$  allora  $P_2$  è globalmente stabile per  $A(0) > 0$ .

La suddivisione del piano  $\beta_3 \times \beta_1$  nelle varie regioni è mostrata in figura 1. Se  $\beta_1 < \beta_1^{th}$ , si osserva una transizione diretta dal regime *I* al regime *III* all'aumentare di  $\beta_3$ , con una biforcazione transcritica tra  $P_0$  e  $P_2$  quando  $\beta_3 = \beta_3^{th}$ . se invece  $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^{th}$ , all'aumentare di  $\beta_3$  si ha una transizione dal regime *III* al regime *II*, con una biforcazione transcritica tra  $P_0$  e  $P_1$  quando  $\beta_3 = \beta_3^{th}$ ; una seconda transizione, dal regime *II* al regime *I* si ha quando  $\beta_3 = \beta_{3,\Delta}^{th}$  in corrispondenza di una biforcazione a nodo di sella tra  $P_1$  e  $P_2$ .

---

<sup>3</sup>Criterio di Dulac: Sia  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  un campo vettoriale differenziabile con continuità definito su un sottoinsieme semplicemente connesso  $R$  del piano. Se esiste una funzione differenziabile con continuità  $u(\mathbf{x})$  a valori reali tale che  $\nabla(g\dot{\mathbf{x}})$  ha segno costante in tutto  $R$ , allora non esistono orbite circolari in tutto  $R$ . [Strogatz \[2001\]](#)

<sup>4</sup>Teorema di Poincaré-Brendixson: Supponiamo che:

1.  $R$  è un sottoinsieme chiuso e limitato del piano;
2.  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}\mathbf{x}$  è un campo vettoriale differenziabile con continuità in un aperto contenente  $R$ ;
3.  $R$  non contiene nessun punto di equilibrio;
4. Esiste una traiettoria  $C$  tutta contenuta in  $R$ , cioè che inizia e finisce in  $R$ .

Allora  $C$  è una curva chiusa oppure tende ad un'orbita chiusa. [Strogatz \[2001\]](#)

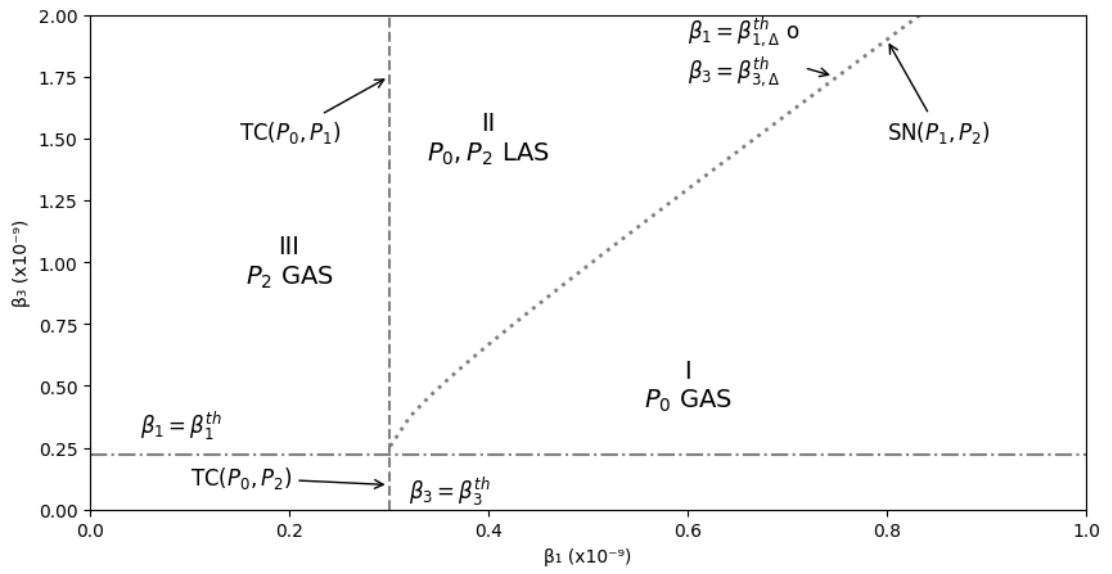


Figura 2.1. Regioni  $I$ ,  $II$  e  $III$  nel piano  $\beta_3 \times \beta_1$  e stabilità degli equilibri.

## Parte II

# Simulazioni e analisi numerica



## Capitolo 3

# Introduzione alle simulazioni numeriche

Assegniamo valori numerici ai parametri introdotti precedentemente, per introdurre la discussione nella sezione successiva. I valori assegnati ai parametri sono basati su dati raccolti dalla letteratura scientifica, specialmente per il cancro al seno. Presentiamo questi valori nella Tabella 1.

Parametro	Significato	Valore
$\mu_N$	$\frac{1}{\mu_N}$ è l'aspettativa di vita di una cellula sana	0.01 giorni <sup>-1</sup>
$r_n$	costante di riproduzione totale delle cellule sane	$10^6$ cellule giorni <sup>-1</sup>
$r_A$	tasso di crescita delle cellule tumorali	0.05 giorni <sup>-1</sup>
$K_A$	capacità portante del tumore	$0.75 \cdot 10^8$ cellule
$\mu_A$	tasso di mortalità naturale delle cellule tumorali	0.01 giorni <sup>-1</sup>
$\varepsilon_A$	tasso di mortalità extra delle cellule tumorali	0.01 giorni <sup>-1</sup>
$\beta_1$	aggressività delle cellule tumorali	$0.40 \cdot 10^{-9}$ cellule <sup>-1</sup> giorni <sup>-1</sup>
$\beta_3^{II}$	risposta del tessuto alle cellule tumorali (II)	$0.28 \cdot 10^{-9}$ cellule <sup>-1</sup> giorni <sup>-1</sup>
$\beta_3^{III}$	riposta risposta del tessuto alle cellule tumorali (III)	$0.40 \cdot 10^{-9}$ cellule <sup>-1</sup> giorni <sup>-1</sup>

Tabella 3.1. Tabella dei parametri biologici e valori adottati nelle simulazioni

Abbiamo assunto che una cellula sana ha una vita media, all'interno del corpo umano, di 100 giorni: quindi  $\mu_N = \frac{1}{100}$  giorni<sup>-1</sup>. Il numero di cellule nel seno è dell'ordine di  $10^8$  quindi assumiamo che  $N_0 = 10^8$ . Per ottenere questo valore in un tessuto sano, scegliamo  $r_N = 10^6$  in modo da mantenere il rapporto  $\frac{r_N}{\mu_N} = N_0$ . Tutte le assunzioni sono fatte in accordo con dati biologici noti e permettono di simulare un tessuto sano e mantenere l'omeostasi. Per le cellule tumorali invece assumiamo un tasso di morte naturale pari a  $\mu_A = \frac{1}{100}$  giorni<sup>-1</sup>, lo stesso assunto per  $\mu_N$ , e facciamo lo stesso per il tasso di morte per apoptosi  $\varepsilon_A$ . Il rapporto tra  $\frac{\text{cellule nuove}}{\text{cellule morte}} = 1$  per un tessuto sano, per mantenere l'omeostaticità. Seguendo il lavoro di [Fassoni and Yang \[2016\]](#), assumiamo che le cellule tumorali abbiano aumentato questo rapporto di 5, quindi  $r_A = \frac{5}{100}$  giorni<sup>-1</sup>. Inoltre, per fare in modo che le cellule tumorali siano in numero il 75% di quelle sane, consideriamo

$K_A = 7.5 \times 10^7$ . I valori di  $\beta_1$  e  $\beta_3$  li ricaviamo dalla soglia  $\beta_3^{th}$  che divide il regime *II* dal regime *III*, che equivale a:

$$\beta_3^{th} = 0.30 \times 10^{-9}$$

Possiamo quindi assumere:

$$\beta_3 : \begin{cases} \beta_3^{II} = 0.32 \times 10^{-9} \\ \beta_3^{III} = 0.28 \times 10^{-9} \end{cases} \quad (3.1)$$

Se  $\beta_3 = \beta_3^{III}$  assumiamo di essere nel regime *III* per ogni valore di  $\beta_1$ . Se  $\beta_3 = \beta_3^{II}$  dobbiamo considerare la soglia  $\beta_{1,\Delta}^{th} = 0.37 \times 10^{-9}$  e quindi assumiamo  $\beta_1 = 0.40 \times 10^{-9}$ . Con questi valori assumiamo di essere nel regime *II*.

### 3.1 Codice Python

Analizziamo in questa sezione il codice numerico utilizzato per fare le simulazioni. Nella prima parte del codice, abbiamo definito il dizionario contenente tutti i parametri, biologici e chemioterapici, di cui abbiamo in seguito usufruito per le simulazioni, ad esclusione dei parametri  $\beta_1$  e  $\beta_3$ , che abbiamo definito fuori per poterli liberamente variare al fine di fare le simulazioni in modo pulito. Abbiamo poi definito una prima funzione per il calcolo delle variabili, utili per caratterizzare i differenti punti di equilibrio, ritrovando coerenza con quanto studiato finora sulle soglie. A questo punto abbiamo studiato l'equilibrio del sistema (2.1) attraverso la risoluzione dell'equazione di secondo grado per  $A$ , eliminando i valori non reali e quelli negativi per essere coerenti con ciò che stiamo studiando. In seguito, abbiamo utilizzato un'altra funzione per studiare la Jacobiana del sistema e valutare quindi la stabilità locale dei vari punti. Dalla teoria sappiamo che:

1. Nel regime *I*, abbiamo una persona in salute, poichè l'unico punto di equilibrio stabile è  $P_0$ ;
2. Nel regime *II*, abbiamo la presenza di tre equilibri, due stabili,  $P_0$  e  $P_2$ , e una sella,  $P_1$ ;
3. nel regime *III* abbiamo invece due soli equilibri, in questo caso  $P_0$  non è più stabile, mentre  $P_2$  diviene stabile.

Abbiamo confermato questi risultati grazie al codice sviluppato e grazie ai grafici.

In seguito abbiamo definito un nuovo sistema di ODE, questa volta aggiungendo una terza equazione. Il sistema originario quindi diventa:



$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = r_N - \mu_N N - \beta_1 N A - \alpha_N \gamma_N N D \\ \frac{dA}{dt} = r_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \varepsilon_A) A - \alpha_A \gamma_A A D \\ \frac{dD}{dt} = v - \gamma_N N D - \gamma_A A D - \tau D \end{cases} \quad (3.2)$$

Dove  $D$  rappresenta la chemioterapia e  $v(t)$  rappresenta la somministrazione di questo trattamento nel tempo. Possiamo immaginarla come una somma finita di delta di Dirac:

$$v(t) = \sum_{i=1}^n \rho \delta(t - iT) \quad (3.3)$$

che quindi rappresenta una somma di impulsi che simulano l'effetto delle dosi del farmaco, somministrate a intervalli regolari:  $n$  dosi di  $\text{mg}$  di medicinale, ogni  $T$  giorni. I termini  $\gamma_N N D$  e  $\gamma_A A D$  descrivono l'assorbimento del medicinale da parte delle cellule sane e quelle tumorali, mentre i termini  $\alpha_A \gamma_A A D$  e  $\alpha_N \gamma_N N D$  rappresentano l'effetto citotossico del farmaco, cioè la morte cellulare indotta.

Abbiamo scelto di rappresentare  $v(t)$  modellandola attraverso impulsi Gaussiani:

```
1  def delta_approx(t, t0, sigma=0.5):
2      return np.exp(-(t-t0)**2/(2*sigma**2))/
3          (sigma * np.sqrt(2*np.pi))
4
5  def v_pulse(t, n, T, rho, sigma=0.5):
6      v = 0.0
7      for i in range(1, n + 1):
8          center = i * T
9          v += rho * delta_approx(t, center, sigma=sigma)
10     return v
```

In modo tale da rappresentare impulsi che rapidamente crescono e decrescono, che siano lisci, continui e derivabili, garantendo però la stabilità numerica durante le integrazioni fatte per ricercare le soluzioni. In questa simulazione abbiamo utilizzato i seguenti valori:

Parametro	Valore
$\tau$	$2.5 \text{ giorni}^{-1}$
$\gamma_A$	$0.3 \times 10^{-8} \text{ cellule}^{-1} \text{giorni}^{-1}$
$\alpha_A$	$0.5 \times 10^8 \text{ cellule mg}^{-1}$
$\gamma_N$	$0.6\gamma_A$
$\alpha_N$	$0.6\alpha_A$
$\rho$	$10 \text{mg}$
$T$	$7 \text{ giorni}$

Tabella 3.2. Tabella dei parametri chemioterapici e valori adottati nelle simulazioni

```

1  def simulatecase2 (beta3_val, beta1_val, p, y0, tmax, n):
2  plocal = p.copy()
3  plocal["beta3"] = beta3_val
4  plocal["beta1"] = beta1_val
5  y = y0.copy()
6  pulse_times = np.array([i * T for i in range(1, n+1) if i * T
7                           <= tmax])
8  base_eval = np.linspace(0, tmax, int(max(3000, tmax * 200)))
9  t_eval=np.unique(np.concatenate([base_eval, pulse_times]))
10 if pulse_times.size> 0:
11     dt = np.diff(t_eval).min() if t_eval.size > 1 else 1e-3
12     eps = max(dt * 0.2, min(0.01, dt))
13     extra = np.unique(np.concatenate([pulse_times - eps,
14                                       pulse_times + eps]))
15     t_eval = np.unique(np.concatenate([t_eval, extra]))
16 sol = solve_ivp(fun=lambda t, y:ODE2(t, y, plocal, n), y0=y,
17                 t_span=(0, tmax),
18                 t_eval=t_eval,
19                 method='RK45',
20                 rtol=1e-6, atol=1e-9)
21 return sol.t, sol.y.T
    
```

In questa parte di codice, abbiamo definito la funzione *simulate case* per implementare la simulazione temporale del sistema (4.2). La funzione accetta come input i parametri  $\beta_3$  e  $\beta_1$  che possono essere variati a seconda delle simulazioni, e il dizionario *parameters*, lo stato iniziale  $y_0$  che sceglieremo in  $P_2$ , il tempo massimo di simulazione  $t_{max}$  per avere più scale temporali, e il numero di dosi  $n$ .

1. Viene creata una copia del dizionario per evitare di modificare quello originale durante le simulazioni e rendere tutto più pulito;
2. Viene definito un vettore *base\_eval* di punti temporali equispaziati tra 0 e  $t_{max}$  per garantire una risoluzione temporale adeguata;
3. Vengono definiti impulsi (*pulse\_time*) come multipli dell'intervallo temporale  $T$ ;

4. i tempi in cui valutiamo la funzione,  $t\_eval$ , includono sia i punti di  $base\_eval$  che quelli degli impulsi. Inoltre, vengono aggiunti piccoli intervalli intorno ad ogni impulso, per rappresentare al meglio la soluzione numerica;
5. Risolviamo le equazioni utilizzando il metodo RK45 della funzione `solve_ivp` di `scipy`, che implementa un integratore di tipo Runge-Kutta, preferito a LSODA per la sua velocità;
6. La funzione restituisce in output i tempi della simulazione ( $sol.t$ ) e gli stati corrispondenti ( $sol.y$ ) in forma trasposta, nella forma  $[N(t), A(t), D(t)]$ , pronti per la visualizzazione grafica.

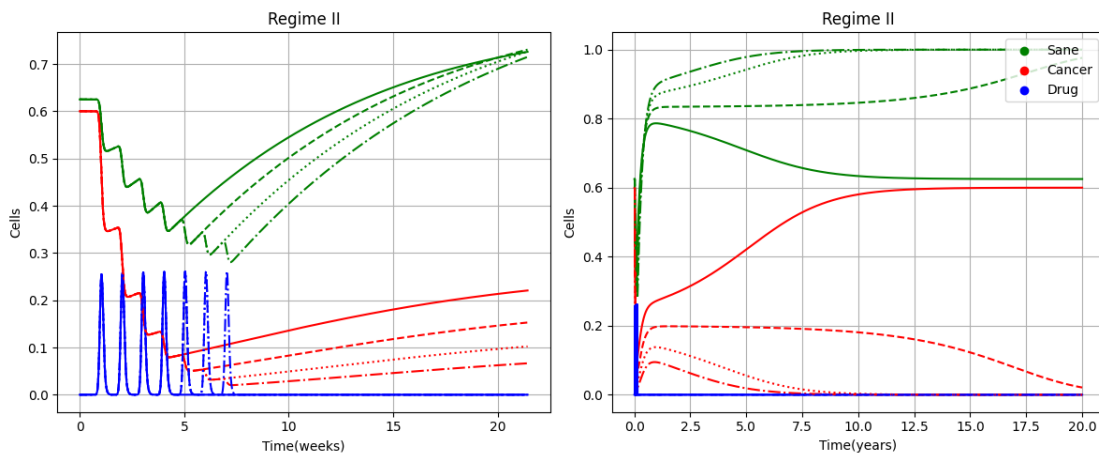
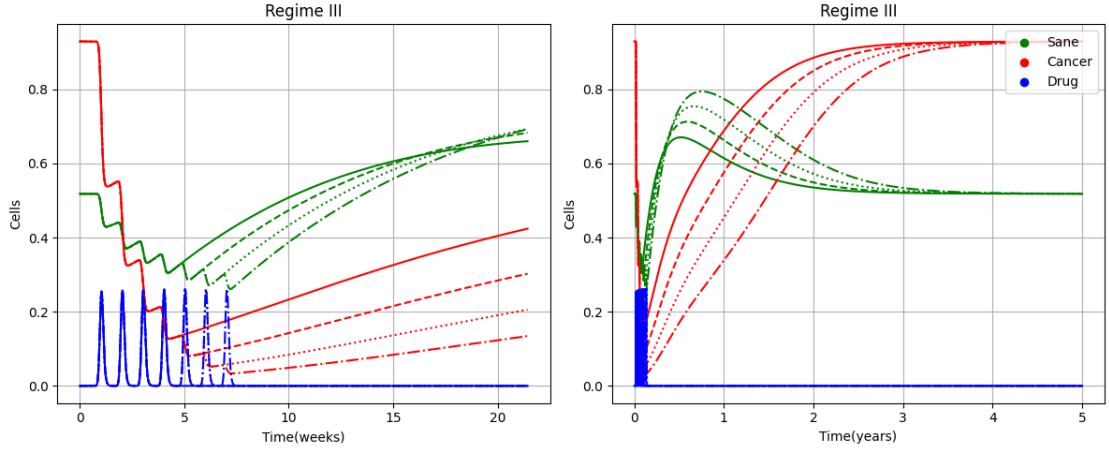


Figura 3.1. Soluzione del sistema (3.14) in regime II

La figura mostra l'evoluzione temporale delle popolazioni di cellule sane ( $N/10^8$ , verde), tumorali ( $4 * A/10^8$ , rosso) e i picchi del farmaco ( $D/10$ , blu), al variare del numero di dosi somministrate, con condizione iniziale il punto  $(N_0, A_0) = P_2$ . Le dosi considerate sono  $n = 4$  (linea continua),  $n = 5$  (linea tratteggiata),  $n = 6$  (linea a pallini) ed  $n = 7$  (linea tratteggiata e a pallini). Possiamo osservare come all'aumentare delle dosi, diminuisca il tempo necessario affinché le cellule tumorali convergano a 0. Nel pannello di sinistra è riportata una rappresentazione su scala settimanale: già dopo la somministrazione della prima dose il numero di cellule tumorali diminuisce visibilmente. Dopo quattro dosi, notiamo che il rapporto tra cellule tumorali e cellule sane è circa di 0.17, valore che diminuisce ulteriormente all'aumentare del numero di dosi. Anche le cellule sane risentono dell'effetto del farmaco, seppur in misura minore. Nel pannello di destra, è mostrata una valutazione su scala annuale, prendendo come riferimento un periodo finale di 5 anni. Possiamo notare come con la somministrazione di sole 4 dosi non è possibile estirpare il tumore completamente: sarà necessario quindi somministrare almeno 5 dosi. Con 5 dosi, occorrono circa 12 anni e mezzo affinché le cellule tumorali decrescano significativamente; con 6 o 7 dosi invece, la diminuzione è visibile già dopo il primo anno.


 Figura 3.2. Soluzione del sistema (3.14) in regime *III*

La figura mostra l'evoluzione temporale delle popolazioni di cellule sane ( $N/10^8$ , verde), tumorali ( $4 * A/10^8$ , rosso) e i picchi del farmaco ( $D/10$ , blu), al variare del numero di dosi somministrate, con condizione iniziale il punto  $(N_0, A_0) = P_2$ . Le dosi considerate sono  $n = 4$  (linea continua),  $n = 5$  (linea tratteggiata),  $n = 6$  (linea a pallini) ed  $n = 7$  (linea tratteggiata e a pallini). Possiamo osservare che anche aumentando il numero di dosi somministrate, su scale temporali più lunghe le cellule tumorali finiscono comunque per prevalere sulle cellule sane. Nel pannello di sinistra è riportata una rappresentazione su scala settimanale: sebbene dopo la somministrazione della prima dose le cellule tumorali diminuiscano visibilmente, solo un numero maggiore di dosi può portare a una riduzione più marcata nel breve periodo. Nel pannello di destra è mostrata una valutazione su scala annuale, prendendo come riferimento un periodo finale di 20 anni.

In questo caso possiamo verificare che anche aumentando il numero di dosi, non è possibile estirpare completamente il tumore: l'effetto del farmaco può solo rallentarne la crescita, mentre a lungo termine le cellule tumorali finiscono per prevalere.

La proprietà generale della terapia che abbiamo applicato nel nostro studio è che decade dopo un certo tempo finito  $t_f > 0$ , cioè  $v(t) = 0$  per ogni  $t > t_f$ . questo implica che  $D(t) \leq -\tau D$  e che quindi  $D \rightarrow 0$  quando  $t \rightarrow \infty$  e che quindi tutte le soluzioni del sistema (4.2) convergeranno alle soluzioni del sistema (2.1) quando  $t \rightarrow \infty$ . Analizzeremo successivamente questo aspetto, quando parleremo di resilienza.

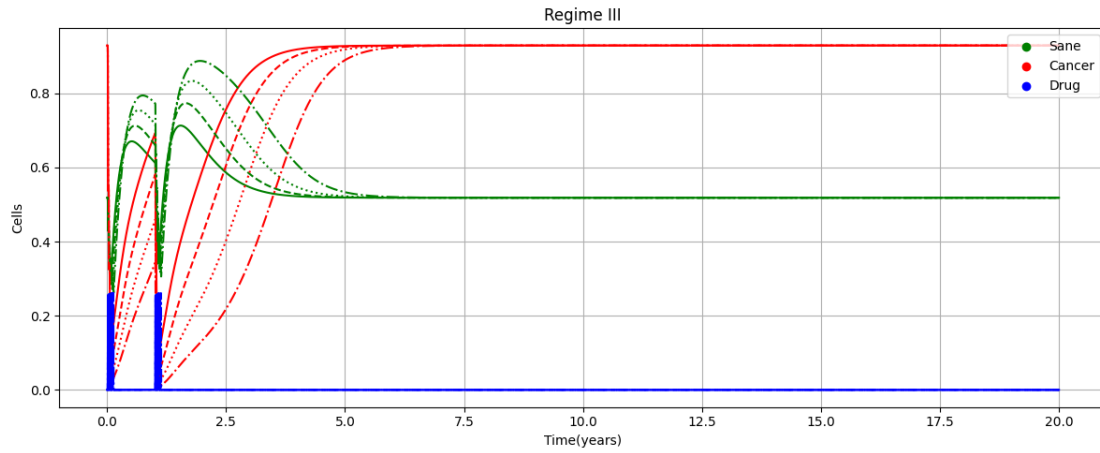


Figura 3.3. Soluzione del sistema (3.14) con riapplicazione della terapia.

La figura mostra l'evoluzione temporale delle popolazioni di cellule sane ( $N/10^8$ , verde), tumorali ( $4 * A/10^8$ , rosso) e i picchi del farmaco ( $D/10$ , blu), al variare del numero di dosi somministrate, con condizione iniziale il punto  $(N_0, A_0) = P_2$ . Le dosi considerate sono  $n = 4$  (linea continua),  $n = 5$  (linea tratteggiata),  $n = 6$  (linea a pallini) ed  $n = 7$  (linea tratteggiata e a pallini). In questo scenario, la terapia è stata ri-somministrata un anno dopo la prima assunzione del farmaco: anche in questo caso, si osserva un miglioramento solo sul piano temporale, ma non è possibile estirpare completamente il tumore dall'organismo.



## Parte III

# Resilienza e implicazioni biologiche





## Capitolo 4

# Prospettiva di resilienza ecologica

Siamo ora pronti a discutere come le analisi precedenti possano essere interpretate dal punto di vista della resilienza ecologica. Nonostante il modello sia semplificato, esso può ben illustrare in modo quantitativo sia la nascita e lo sviluppo del cancro che i suoi possibili trattamenti. Nonostante il sistema reale è molto più complesso, in quanto in questo modello non consideriamo, ad esempio, mutazioni secondarie o resistenze farmacologiche, possiamo tuttavia distinguere tre diversi regimi dinamici, analoghi a quelli individuati nel modello. In questo contesto consideriamo uno stato di equilibrio non come una situazione di staticità, bensì una condizione in cui il tumore si sviluppa nel tempo. Nelle sezioni seguenti, sfrutteremo i risultati numerici ottenuti attraverso le simulazioni in Python e ne reinterpreteremo le dinamiche in termini di bacini di attrazione, transizioni dirette o biforcazioni transcritiche, evidenziando come l'insorgenza e il trattamento del tumore possano essere letti come cambiamenti strutturali e non delle diverse configurazioni del sistema.

### 4.1 La nascita del cancro come una transizione critica

Possiamo interpretare l'insorgenza del cancro come una transizione critica del sistema. Iniziamo considerando il sistema di riparazione naturale del paziente, un meccanismo che agisce su diversi livelli e attraverso agenti differenti. A livello tissutale questo compito è svolto principalmente dal sistema immunitario, in particolare dai linfociti, che vengono richiamati nel sito tumorale per eliminare le cellule cancerose, quando queste sono presenti. A livello cellulare, ogni cellula monitora se stessa e le cellule circostanti, controllando parametri come l'integrità del DNA o le concentrazioni dei fattori di crescita. In presenza di condizioni anormali, la cellula può attivare l'apoptosi e quindi autodistruggersi, oppure le cellule sane possono rilasciare segnali di morte o fattori inibitori per limitare la crescita indesiderata. Nel sistema (2.1) questi meccanismi sono rappresentati dai parametri già descritti in precedenza  $\varepsilon_A$  e  $\beta_3$ , che descrivono rispettivamente l'efficacia del sistema immunitario e dell'interazione tra cellule sane e tumorali. Questi parametri sono soggetti

a variazioni su scale di tempo lente, legate a processi graduali di alterzione genetica che trasformano cellule sane in tumorali. Anche il parametro  $\beta_1$  varia lentamente, poichè rappresenta gli effetti negativi che le cellule tumorali esercitano sul tessuto sano, come l'aumento di acidità locale o la mancanza di ossigeno o nutrienti. Nel regime *I* ci troviamo in presenza di un individuo sano, poichè  $P_0$  è globalmente stabile. In questo caso il sistema di riparazione tissutale è efficiente. La condizione  $\beta_3 > \beta_3^{th}$  può essere riscritta come:

$$\beta_3 + \varepsilon_A \frac{\mu_N}{r_N} > \frac{\mu_N}{r_N} (r_A - \mu_A)$$

Dove abbiamo utilizzato la formula di definizione di  $\beta_3^{th}$ . Il termine a sinistra rappresenta l'effetto complessivo di controllo che il corpo ha sulle cellule tumorali. Il termine a destra invece rappresenta la capacità netta di proliferazione tumorale. Abbiamo inoltre un'aggressività limitata delle cellule, in quanto  $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^{th}$ . La soglia  $\beta_{1,\Delta}^{th}$  dipende in realtà dallo stesso  $\beta_3$ , quindi per ogni  $\beta_1$  fissato,  $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^{th} \Leftrightarrow \beta_3 > \beta_{3,\Delta}^{th}$  dove  $\beta_{3,\Delta}^{th}$  è la funzione inversa di  $\beta_{1,\Delta}^{th}$ . Ciò significa che, per ogni livello di aggrevisità del cancro, cioè per ogni  $\beta_1$  abbiamo una seconda soglia  $\beta_{3,\Delta}^{th}$  di risposta tissutale che deve essere superata affinché il tumore non insorga. In altre parole, più il tumore è aggressivo, più elevata sarà la soglia  $\beta_{3,\Delta}^{th}$ . Il regime *I* rappresenta quindi la situazione in cui, seppur dovessero occasionalmente nascere cellule tumorali, il sistema di riparo dell'organismo sarebbe in grado di eliminarle. Questo risultato evidenzia il fatto che la stabilità dell'equilibrio sano non implichi assenza di dinamica interna, bensì mostra la capacità del sistema di compensare piccole perturbazioni, mantenendo continuamente un equilibrio tra tessuto sano e cellule potenzialmente tumorali.

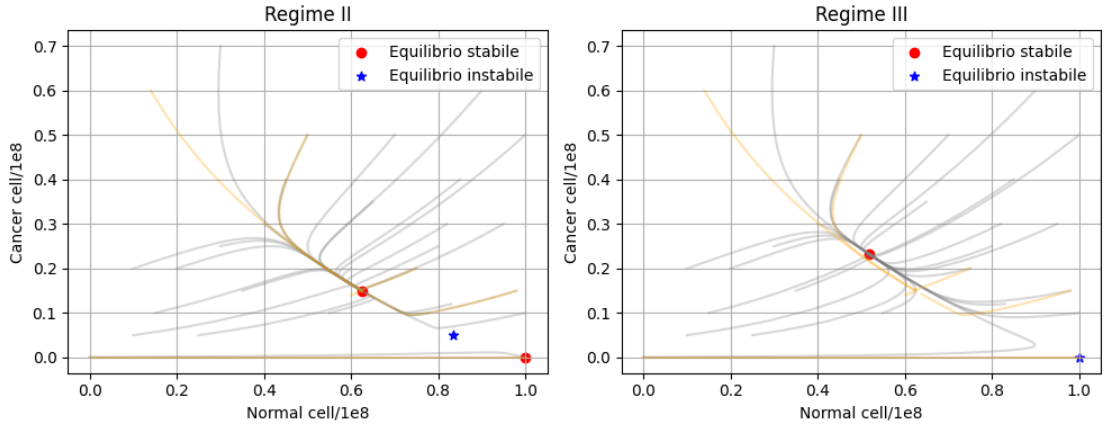


Figura 4.1. Traiettorie delle soluzioni  $(N(t), A(t))$

Nel regime *II* il sistema può evolvere verso due diversi equilibri stabili:  $P_0$  (equilibrio sano) e  $P_2$  (equilibrio tumorale). La condizione  $\beta_3 > \beta_3^{th}$  indica che la risposta tissutale è ancora efficiente, ma  $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^{th}$  mostra che la risposta non è del tutto capace di contrastare l'aggressività del tumore. La resilienza dell'equilibrio sano, cioè l'ampiezza del bacino

di attrazione di  $P_0$ , gioca un ruolo fondamentale. La formazione di una massa tumorale può essere favorita da fattori esterni, come l'esposizione a agenti cancerogeni esterni, che aumentano le condizioni iniziali di cellule tumorali e consentono di superare la soglia che divide i bacini di attrazione  $P_0$  e  $P_2$ . Infine, nel regime *III* ci troviamo in presenza di un grave danneggiamento del sistema di riparo, in quando  $\beta_3 < \beta_3^{th}$ . Qui l'equilibrio tumorale  $P_2$  è globalmente stabile: la nascita e lo sviluppo di cellule tumorali avvengono indipendentemente dalle condizioni iniziali, come visibile in figura (4.1). Il passaggio dal regime *II* al regime *III* rappresenta una vera e propria perdita di resilienza del sistema biologico: l'organismo con la risposta biologica non è più in grado di riportare il sistema allo stato di equilibrio sano, in quanto questo stato ha perso completamente la propria stabilità, anche in presenza di perturbazioni minime. Da questo grafico si osserva che, nel regime *II*, le traiettorie del sistema collassano verso uno dei due punti di equilibrio in base al valore iniziale  $(N(0), A(0))$ , e che lo *stable manifold* di  $P_1$  funge da separatrice tra i due bacini di attrazione. Nel regime *III* invece tutte le traiettorie- ad esclusione di quella che ha come condizione iniziale  $(N(0), A(0)) = (N_0, 0)$ , che converge nell'equilibrio  $P_0$  - tendono verso il punto di equilibrio  $P_2$ , unico punto globalmente attrattivo.

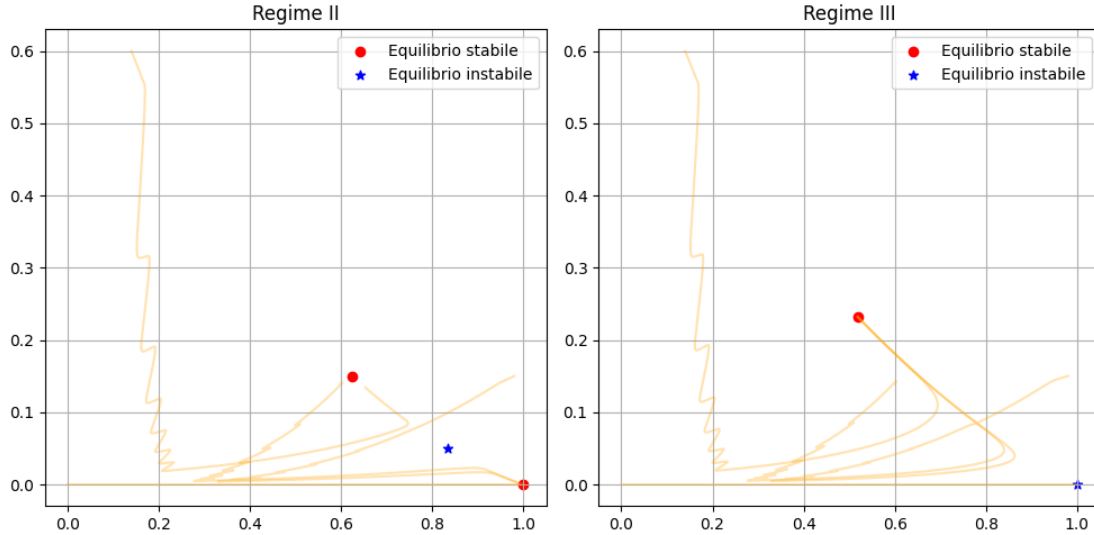


Figura 4.2. Traiettorie delle soluzioni  $(N(t), A(t))$  al sistema con chemioterapia

Sono riportate alcune traiettorie della precedente figura, evidenziate in arancione, per evidenziare la variazione indotta dalla somministrazione della chemioterapia.

La somministrazione della chemioterapia, come mostrato in questa figura, non altera né la natura né la stabilità dei punti di equilibrio, sia nel regime *II* che nel regime *III*. Dal grafico si osserva invece un'variazione nella dimensione del bacino di attrazione dell'equilibrio  $P_0$  nel caso del regime *II* : in questo nuovo scenario infatti, alcune traiettorie che in assenza di chemioterapia convergevano verso l'equilibrio tumorale  $P_2$ , vengono ora deviate verso l'equilibrio sano  $P_0$ . Nel regime *III* invece, come già analizzato in precedenza, la

terapia non conduce alla guarigione definitiva, ma produce un rallentamento della dinamica: le traiettorie impiegano un tempo maggiore per raggiungere l'equilibrio tumorale  $P_2$ . Nella figura seguente sono riportati i diagrammi di biforcazione al variare di  $\beta_1$  e  $\beta_3$ . Quando  $\beta_3$  varia, fissato  $\beta_1$ , possiamo osservare due differenti scenari a seconda del valore di  $\beta_1$ . Nel pannello di sinistra, quando  $\beta_1 < \beta_1^{th}$ , si verifica una transizione tra i regimi  $I$  e  $III$  attraverso una biforcazione transcritica. Riprendendo quanto detto in precedenza, al variare dei parametri alcuni equilibri possono perdere la stabilità, mentre altri scoppiano: in questo caso, quando  $\beta_3 = \beta_3^{th}$ , l'equilibrio  $P_0$  diventa stabile e l'equilibrio  $P_2$  scompare. Nel pannello di destra invece, il tumore è molto aggressivo,  $\beta_1 > \beta_1^{th}$ , e osserviamo una transizione dal regime  $I$  al regime  $II$  tramite una biforcazione a nodo di sella, seguita da una biforcazione transcritica dal regime  $II$  al regime  $III$ . Prima di entrare nel regime  $III$ , esiste un intervallo di valori,  $\beta_3^{th} < \beta_3 < \beta_{3,\Delta}^{th}$  in cui la comparsa del tumore dipende dalle condizioni iniziali.

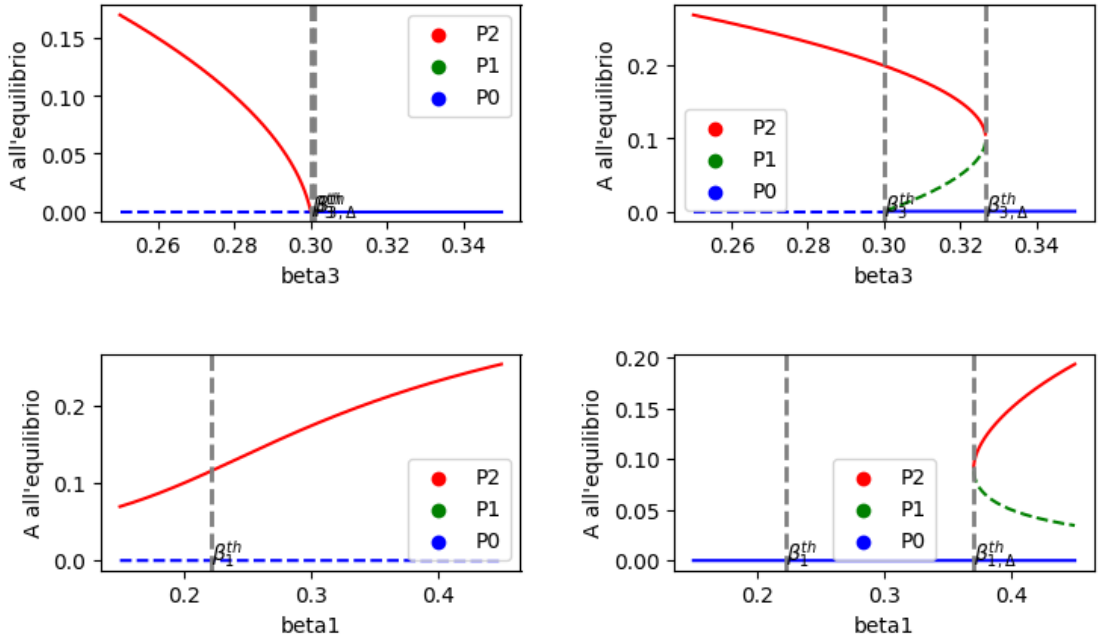


Figura 4.3. Grafici di biforcazione

Confrontando i due casi sopra citati, possiamo discutere sul ruolo dei fattori intrinseci o estrinseci nella nascita del tumore. Poichè è possibile la transizione diretta dal regime  $I$  al regime  $II$  quando  $\beta_1 > \beta_1^{th}$ , possiamo concludere che i fattori estrinseci rappresentino la causa principale dell'insorgenza del tumore, ma combinati con un minore contributo di fattori intrinseci ( $\beta_3 < \beta_{3,\Delta}^{th}$ ). D'altra parte, la possibilità di una transizione diretta dal regime  $I$  al regime  $III$  implica che un tumore poco aggressivo possa insorgere solo a causa di fattori intrinseci.

Fissiamo ora  $\beta_3$  e facciamo variare  $\beta_1$ : anche in questo caso possiamo trovarci di fronte a due possibili scenari. Nel caso in cui la risposta tissutale al tumore sia bassa, cioè

$\beta_3 < \beta_3^{th}$ , non ci sono biforcazioni e per ogni valore di  $\beta_1$  il sistema permane nel regime *III*. Se invece la risposta tissutale è alta, e cioè  $\beta_3 > \beta_3^{th}$ , si ha una transizione dal regime *I* al regime *II*, tramite una biforcazione a nodo di sella. In questo caso, il sistema rimane nel regime *II* per ogni  $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^{th}$  e non si verificano transizioni al regime *III*. Le biforcazioni che separano i regimi possono essere viste come punti di non ritorno, superati i quali il sistema non riesce più a tornare allo stato sano e cambia qualitativamente il proprio comportamento. La biforcazione a nodo di sella rappresenta una perdita graduale della stabilità; la biforcazione transcritica invece segna un collasso strutturale del punto di equilibrio. Confrontando questi due grafici notiamo che le cellule sane riescono a garantire l'integrità tissutale contro le cellule tumorali grazie a un forte sistema di riparazione, mentre le cellule tumorali più aggressive dipendono fortemente dalle condizioni iniziali e dall'instabilità genetica quando competono con le cellule sane.

## 4.2 Trattamento come tentativo di permettere transizioni critiche

Concentriamoci ora sul trattamento del cancro: in questo caso particolare prendiamo in considerazione la somministrazione della chemioterapia, ma considerazioni analoghe potrebbero essere estese ad altri trattamenti, come per esempio radioterapia o chirurgia. Come mostrato nel capitolo precedente, possiamo modellare la somministrazione del farmaco introducendo una terza equazione nel sistema. È importante notare che il farmaco agisce per un tempo finito  $t_f > 0$ , dopo il quale il suo effetto decade:  $v(t) = 0$  per ogni  $t \geq t_f$ : questo implica che, per  $t \rightarrow +\infty$ , tutte le soluzioni del sistema (4.2) coincideranno con quelle del sistema (2.1).

Questo aspetto ha un'importante implicazione dal punto di vista ecologico. Nel sistema reale, il trattamento può essere visto come una perturbazione esterna nello spazio delle fasi, che altera temporaneamente lo stato del sistema, senza modifiche alle dinamiche intrinseche. Da ciò deriva che la possibilità di cura è strettamente legata alle proprietà di stabilità e resilienza del sistema stesso. Se la dinamica che descrive la crescita tumorale in un paziente non raggiunge mai uno stato di cura stabile, allora non sarà mai possibile una cura completa: è ciò che accade nel regime *III*, a causa del danneggiamento del sistema di riparazione. Anche se durante il trattamento la traiettoria si avvicina all'equilibrio sano, una volta terminata la somministrazione torna all'equilibrio tumorale. Il trattamento, in questi casi, può quindi solo prolungare la sopravvivenza, ma non portare alla guarigione, poichè sarebbe necessario un cambiamento sistemico capace di alterare la struttura stessa delle interazioni cellulari. Quanto più il sistema si avvicina all'equilibrio di cura, più tempo richiederà la crescita del tumore, poichè la traiettoria impiega molto ad oltrepassare il punto di sella. D'altro canto, anche se il sistema dovesse presentare un equilibrio di cura stabile il trattamento potrebbe non essere efficace se la soluzione non dovesse raggiungere il bacino di attrazione di quell'equilibrio. Questo accade per esempio nel regime *II*, nella somministrazione delle sole 4 dosi, come abbiamo visto in precedenza. In altre parole, la condizione necessaria per la riuscita del trattamento è che il sistema presenti almeno un equilibrio stabile di cura, mentre la condizione sufficiente è che il sistema si muova nella direzione del bacino di attrazione dell'equilibrio stabile. Quando il bacino

di attrazione di questo equilibrio viene raggiunto, si può sospendere la terapia, poichè il sistema riparatorio dell'organismo eliminerà le cellule tumorali rimaste e muoverà la traiettoria verso l'equilibrio di cura. In questa prospettiva, la resilienza del sistema gioca un ruolo cruciale: più ampio e profondo è il bacino di attrazione dell'equilibrio di cura, più difficile sarà raggiungerlo, e quindi maggiori dosi o più intensi trattamenti saranno necessari per ottenere una cura effettiva. Questo concetto spiega anche perché pazienti con diagnosi simili possano rispondere in modo diverso alla stessa terapia: piccole differenze dei parametri o nelle condizioni iniziali possono determinare l'appartenenza a bacini di attrazione differenti, portandoli quindi a differenti esiti, come vedremo nella prossima sezione.

### 4.3 Analisi di resilienza

Definiamo ora in modo rigoroso il significato di latitudine, precarietà e resistenza, e diamo una chiave di lettura del modello sinora studiato in questi termini.

**Latitudine**  $Lr(P)$ : misura la dimensione del bacino di attrazione di un equilibrio, cioè quanto è ampio l'insieme di condizioni iniziali che conducono verso quello stato. Più elevata è la latitudine, maggiore lo stato è resiliente: il sistema può quindi assorbire perturbazioni senza spostarsi in un altro regime. Nel modello di Fassoni e Yang (2016) [Fassoni and Yang \[2016\]](#), questa grandezza è calcolata come il rapporto tra l'area del bacino di attrazione e l'area totale di una regione biologicamente significativa. Nei tre regimi analizzati in questa tesi, abbiamo:

1. Regime *I*:  $L(P_0) = 1$ ,  $L(P_2) = 0$ ;
2. Regime *II*:  $L(P_0) + L(P_2) = 1$ ;
3. Regime *III*:  $L(P_0) = 0$ ,  $L(P_2) = 1$ .

La latitudine è proporzionale all'area delle condizioni iniziali che portano il sistema in un certo equilibrio; è influenzata direttamente dai parametri  $\beta_1$  e  $\beta_3$  in quanto:

1. Aumentare  $\beta_3$  aumenta la latitudine di  $P_0$ ;
2. Aumentare  $\beta_1$  aumenta la latitudine di  $P_2$  e diminuisce quella di  $P_0$ .

**Precarietà**  $Pr(P)$ : rappresenta la minima perturbazione necessaria per far uscire il sistema dal bacino di attrazione di un equilibrio stabile. Quindi un equilibrio è più precario se si trova vicino alla separatrice. Nel modello di Fassoni e Yang (2016) [Fassoni and Yang \[2016\]](#), questa misura è definita come la distanza minima tra il punto di equilibrio e il bordo del bacino di attrazione, considerando però solo le direzioni biologicamente rilevanti (ad esempio: riduzione delle cellule sane e aumento di quelle tumorali)

1. Regime *I*: il punto sano è stabile e resistente;
2. Regime *III*: il punto tumorale è stabile e la sua precarietà è proporzionale alla massa tumorale totale. Questo accade in quando nel regime *III* il punto tumorale è

globalmente stabile e il sistema evolve verso quello stato a prescindere dalle condizioni iniziali: finchè esisterà anche solo una quantità, anche discreta, di cellule tumorali, il sistema andrà verso il punto tumorale.

**Resistenza**  $R(P)$ : descrive quanto è profondo il bacino di attrazione, ovvero quanto è difficile spostare il sistema fuori da quello stato. Più un sistema è resistente, più richiede perturbazioni forti per cambiare equilibrio. In questo contesto, una maggiore resistenza implica la necessità di dosi più intense per spostare il sistema verso lo stato di guarigione. Nel modello, la resistenza è legata alla pendenza della funzione di crescita in prossimità dell'equilibrio: è influenzata dai parametri  $r_N$  ed  $r_A$ . In ultima analisi, applichiamo ora una terapia personalizzata a tre pazienti. La figura mostra come piccole differenze nei parametri comportino variazioni nella dimensione dei bacini di attrazione e di conseguenza, nell'esito del trattamento. L'unica differenza tra le tre simulazioni è il tasso di apoptosi  $\varepsilon_A$ , in quanto tutti e tre i pazienti ricevono lo stesso medicinale, nello stesso schema terapeutico: 8 dosi settimanali di 10 mg ciascuna.

Paziente	Valore
1	$\varepsilon_A^1 = \frac{1}{100} \text{giorni}^{-1}$
2	$\varepsilon_A^2 = 0.95 \times \varepsilon_A^1$
3	$\varepsilon_A^3 = 0.9 \times \varepsilon_A^1$

Tabella 4.1. I diversi valori di  $\varepsilon_A$  nei tre pazienti analizzati.

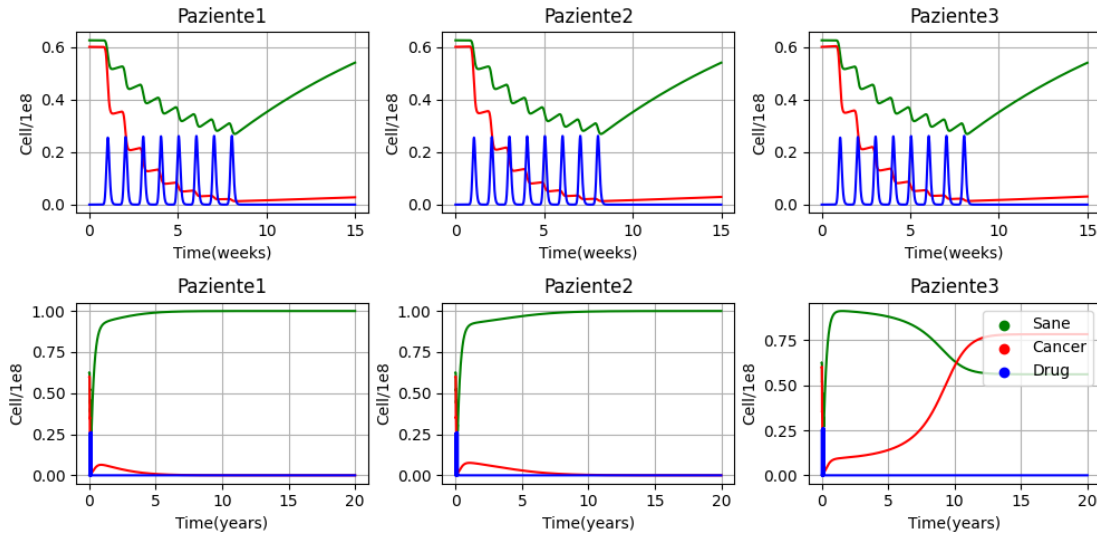


Figura 4.4. Soluzione del sistema (4.2) nel caso di tre pazienti con diverso parametro di apoptosi.

È evidente che anche piccole variazioni del tasso di apoptosi influenzano significativamente l'esito del trattamento. Tutti i pazienti si trovano nello stesso regime, cioè il *II* e

nelle stesse condizioni iniziali. Nel primo caso, il paziente ha un tasso di apoptosi alto: il numero di cellule tumorali diminuisce visibilmente già dopo la prima dose, e su una scala annuale, possiamo concludere che le cellule convergeranno a zero dopo il terzo anno. Il secondo caso presenta un paziente con un tasso di apoptosi leggermente ridotto: in questo caso, il paziente guarirà ma su una scala temporale più ampia, infatti occorreranno circa il doppio degli anni del paziente precedente. Nel terzo paziente, con un valore di apoptosi ancor più basso, il paziente, nonostante il trattamento e un iniziale calo delle cellule tumorali, non riuscirà a guarire.



## Capitolo 5

# Conclusioni

Lo scopo di questo lavoro è stato analizzare le dinamiche che portano all'insorgenza e alla diffusione del tumore all'interno del corpo umano.

Per farlo, abbiamo considerato un modello basato su equazioni differenziali ordinarie (ODE) che descrive l'interazione tra cellule sane e tumorali, tralasciando per semplicità alcuni fenomeni biologicamente rilevanti come l'angiogenesi. Il modello di riferimento è di tipo logistico.

L'analisi del sistema ha messo in luce la presenza di tre regimi differenti, come enunciato nel paper di riferimento [Fassoni and Yang \[2016\]](#):

1. Nel regime *I* abbiamo uno stato di equilibrio sano;
2. Nel regime *II* si osserva una bistabilità, con la coesistenza di un equilibrio sano e un equilibrio tumorale;
3. Il regime *III* presenta un unico equilibrio tumorale.

Dal nostro studio è emerso come anche una situazione di equilibrio non debba essere valutata come statica, ma come il risultato di un continuo bilanciamento tra proliferazione cellulare e meccanismi di riparazione tissutale, come nel regime *I*, in cui l'insorgenza di cellule tumorali viene rapidamente compensata da un efficiente sistema di difesa.

Lo studio delle traiettorie nello spazio delle fasi ha permesso di visualizzare come evolve il sistema nei diversi scenari. Successivamente, abbiamo eseguito varie simulazioni, per validare i risultati teorici, e analizzare l'effetto di un trattamento chemioterapico, introdotto modellandolo come una somma di impulsi che decade dopo un certo periodo di tempo. Proprio a causa della forma in cui è stata definita la chemioterapia, abbiamo osservato come il trattamento non modifica la natura dei punti di equilibrio, che restano stabili o non stabili in base a come lo erano in precedenza, bensì fornisce un'interessante chiave di lettura in ottica della resilienza.

Per interpretare quindi questi fenomeni, abbiamo introdotto tre indicatori chiave, cioè latitudine, precarietà e resistenza. L'analisi ha mostrato che l'introduzione della chemioterapia ha come effetto il cambiamento della resilienza: nel regime *II* la chemioterapia permette l'aumento di dimensione del bacino di attrazione dell'equilibrio sano  $P_0$ , mentre

nel regime *III* ha il solo effetto di rallentare la traiettoria verso l'equilibrio tumorale  $P_2$  a causa della completa perdita di stabilità dell'equilibrio sano.

Attraverso questi indicatori siamo quindi in grado di descrivere la dinamica complessiva e di evidenziare come variazioni nei parametri possano favorire l'insorgenza e lo sviluppo della malattia.

Abbiamo infine proposto un approccio di terapia personalizzata, mostrando come variazioni, anche minime, nei parametri possano favorire l'insorgenza della malattia e determinare esiti diversi, sottolineando l'importanza di strategie terapeutiche mirate.

Il lavoro svolto evidenzia quindi quanto la modellazione matematica possa essere efficace per comprendere fenomeni complessi come la crescita tumorale. L'approccio utilizzato, fondato sul concetto di resilienza, fornisce una prospettiva alternativa rispetto ai classici metodi utilizzati, poichè consente di studiare la capacità del sistema di recuperare la propria funzionalità anche dopo perturbazioni significative. Questo studio offre spunti per possibili sviluppi futuri. Una naturale estensione del modello potrebbe includere ulteriori fattori biologici, come l'angiogenesi e la farmacoresistenza, al fine di ottenere una descrizione ancor più realistica.

# Bibliografia

- Vincenzo Capra. Un teorema di confronto per i sistemi di equazioni differenziali ordinarie del primo ordine. *Bollettino dell'Unione Matematica Italiana*.
- René Descartes. *The Geometry of René Descartes*. Open Court Publishing Company, Chicago, 1925. with a facsimile of the first edition, 1637.
- Artur C. Fassoni and Hyun M. Yang. An ecological resilience perspective on cancer: insights from a toy model. 2016. URL <https://arxiv.org/abs/1604.08921>.
- Hans Peter Fischer. Mathematical modeling of complex biological systems: from parts lists to understanding systems behavior. *Alcohol Per. Health*, 31:1, 2008.
- Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. Angiogenesi: Le fasi. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/angiogenesi>, 2022. URL <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/angiogenesi>.
- Steven H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Application to Physics, Biology, and Chemistry*. Perseus Publishing, 2001.



# Ringraziamenti