



Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias
Universidad Autónoma de Madrid

Matemáticas y salud: modelización y simulación para la mejora del tratamiento del cáncer.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Matemáticas

Autor: Carmen Díez

Tutor: Julia Novo

Curso 2021-2022

Resumen

TODO: abstract.

Abstract

TODO: abstract.

Índice general

1	Introducción y preliminares	1
1.1	Introducción	1
1.2	Modelización estadística del cáncer	1
1.3	Contraste de hipótesis estadísticas	2
1.4	Modelización del crecimiento tumoral: caso general	3
1.4.1	Crecimiento exponencial	3
1.4.2	Función logística y el modelo del rebrote	3
1.4.3	Modelo de crecimiento de von Bertalanffy y el modelo depen- diente de la superficie	4
1.4.4	Modelo de crecimiento de Gompertz	4
1.5	Modelización de la respuesta ante la quimioterapia y la cirugía	5
1.5.1	Modelización de los efectos de la quimioterapia	5
1.5.2	Efectos de la quimioterapia y la cirugía según el orden del tra- tamiento	6
2	Modelización del tratamiento del cáncer de próstata	9
2.1	Introducción	9
2.2	Desarrollo de un modelo	10
2.2.1	Modelo Ideta	10
2.2.2	Modelo preliminar	12
2.2.3	Modelo final	15
2.3	Simulación del modelo final	18
2.3.1	Modificación de la función de la concentración de andrógeno	18
2.3.2	Funciones y parámetros usados en el modelo	19
2.3.3	Resultados	21
3	Conclusión	27
	Bibliografía	29
A	Funciones implementadas en Matlab	31
A.1	Implementación del método de Euler	31
A.2	Sistema de ecuaciones del modelo	32
A.3	Andrógeno	33
A.4	Funciones λ_1 y λ_2	35
A.5	Función para graficar	36
B	Nociones básicas de métodos numéricos para EDO y la función ode45 de Matlab	39

CAPÍTULO 1

Introducción y preliminares

1.1. Introducción

Se denomina cáncer a un grupo amplio de enfermedades en las que un grupo de células no mueren cuando deberían o se dividen y expanden sin control por el cuerpo. En muchos casos, el cáncer provoca la muerte de quien lo tiene si no se trata a tiempo.

Las matemáticas juegan un papel importante en el estudio del cáncer: se puede modelizar desde cómo aparece y se expande un tumor, su curación, a cómo afecta y cómo afrontar la enfermedad del cáncer en una población. Por tanto, existen distintos posibles enfoques que ayudan a resolver diferentes preguntas:

- **Modelos estadísticos:** ¿Cómo se explica el aumento de casos de cáncer con la edad? ¿Qué fracción de gente será diagnosticada con cáncer en el próximo año?
- **Contraste de hipótesis estadísticas:** ¿Cómo se usa la estadística para decidir qué eficacia tiene cierto diagnóstico o tratamiento?
- **Modelización de sistemas dinámicos:** ¿Cómo se reproducen las células cancerosas? ¿Cómo desarrollan resistencia a los tratamientos a lo largo del tiempo?

A lo largo de la introducción se presentan las bases que ayudan a responder a estas preguntas, y posteriormente, se enfoca en la modelización de sistemas dinámicos, específicamente en la modelización del crecimiento del cáncer de próstata y de la respuesta de los pacientes ante distintos tratamientos para este cáncer.

1.2. Modelización estadística del cáncer

El análisis estadístico y probabilístico de los datos clínicos lleva años siendo un importante campo de estudio de la aparición del cáncer. Usando los primeros registros fiables de muertes de Europa del Este y EEUU, Nordling [6] observó que la probabilidad de desarrollar cáncer era proporcional a la sexta potencia de la edad. Como hipótesis, Nordling tomaba que los seres humanos necesitan sufrir un cierto número de mutaciones sucesivas en una misma célula, en concreto siete mutaciones, para desarrollar un tumor cancerígeno. Si una sola mutación causara cáncer, sería esperable que la

aparición del cáncer fuera igual de común entre personas de distintas edades una vez haya pasado el tiempo necesario para que la primera célula cancerosa se reproduzca lo suficiente para poder diagnosticar el cáncer.

Si se necesitaran dos mutaciones, la frecuencia de aparición del cáncer debería aumentar proporcionalmente con la edad, pues las células ya mutadas (es decir, las células que pueden mutar por segunda vez) aumentan de forma directamente proporcional con la edad. Si se necesitaran tres mutaciones, la frecuencia sería proporcional a la segunda potencia de la edad, con cuatro mutaciones, a la tercera potencia de la edad, y así sucesivamente. Observando los datos, Nordling concluyó que se cumplía la hipótesis de que el cáncer estaba provocado por mutaciones sucesivas en una misma célula, en concreto siete, y que la probabilidad de desarrollar un tumor cancerígeno es proporcional a la edad elevada a la sexta.

En 1954, Armitage y Doll [7] usaron registros de muertes de Inglaterra y Gales para estudiar la probabilidad de la muerte por cáncer en función de la edad. Observaron que el cáncer de colon, de estómago, de páncreas y de esófago seguían la relación propuesta por Nordling, pero el cáncer de pulmón, de próstata, de ovarios, de cuello uterino y de útero no. Por ello, Armitage y Doll propusieron una modificación del modelo: si la mutación número n , con $1 \leq n \leq 6$, necesaria para la aparición del cáncer ocurre a la edad t_0 , y el cáncer se diagnosticaba más tarde, a edad t , entonces la probabilidad de morir por cáncer es proporcional a $t_0^{n-1}(t - t_0)^{6-n}$. Esta teoría explicaría la mayor incidencia con la edad de los cánceres relacionados con los órganos reproductivos, siendo la probabilidad de las primeras mutaciones una función dependiente de ciertas hormonas o de algún factor similar. **TODO: Leer explicación Armitage Doll ($n \leq 6$?).**

1.3. Contraste de hipótesis estadísticas

Gracias al contraste de hipótesis estadísticas podemos estudiar la eficacia de un diagnóstico o tratamiento. Para explicar cómo funciona necesitamos ciertas bases. Primero, la fórmula de la probabilidad condicional:

$$(1.1) \quad P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)},$$

que nos da la probabilidad de que ocurra el evento A dado que B ya ha ocurrido. También sabemos que para cualquier evento B se cumple que:

$$(1.2) \quad P(B) = P(B|A)P(A) + P(B|A^c)P(A^c).$$

Usando ambos, podemos obtener el teorema de Bayes, en el que, dado $P(B) > 0$ y $P(B^c) > 0$, para cualquier evento A con $P(A) > 0$ tenemos:

$$(1.3) \quad P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B|A)P(A) + P(B|A^c)P(A^c)}.$$

Podemos aplicar el teorema de Bayes para comprobar la fiabilidad de los diagnósticos. Por ejemplo, siendo el evento M tener cierta mutación, suponemos que un test identifica correctamente al 95 % de las personas que sabemos que han sufrido esta mutación (es decir, la sensibilidad del test es $P(+|M) = 0,95$) e identifica al 99 % de personas que no tienen la mutación (la especificidad del test es $P(-|M^c) = 0,99$). Si la mutación no es típica (por ejemplo, $P(M) = 0,001$), entonces podemos usar (1.3) para saber cuál es la probabilidad de que, dado un resultado positivo, la persona tenga la mutación, es decir, la precisión del test:

$$(1.4) \quad \begin{aligned} P(M|+) &= \frac{P(+|M)P(M)}{P(+)} = \frac{P(+|M)P(M)}{P(+|M)P(M) + P(+|M^c)P(M^c)} \\ &= \frac{0,95 \times 0,001}{0,95 \times 0,001 + 0,01 \times 0,999} \approx 0,087 = 8,7 \%. \end{aligned}$$

Por otro lado, la probabilidad de que, dado un test negativo, el paciente no tenga la mutación ($P(M^c|-)$) es mayor que el 99,9 %. Por tanto, es fácil ver cómo un resultado negativo es prácticamente seguro pero, en cambio, un test positivo debería ser acompañado de otro tipo de pruebas para confirmar el diagnóstico.

1.4. Modelización del crecimiento tumoral: caso general

Muchos modelos clásicos de crecimiento pueden usarse para estudiar la reproducción de las células cancerosas. Algunos de estos modelos que se han usado a lo largo del tiempo son los siguientes:

1.4.1. Crecimiento exponencial

La reproducción por clonación (división en dos) de las células cancerosas puede modelizarse usando la ecuación del crecimiento exponencial. De la clonación podemos obtener la siguiente recurrencia lineal: $x_{n+1} = \alpha x_n$, con α tasa de crecimiento y x_0 condición inicial. De esta sacamos la siguiente ecuación diferencial:

$$(1.5) \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha x, \\ x(t_0) = x_0. \end{cases}$$

1.4.2. Función logística y el modelo del rebrote

En la reproducción de las células hay que tener en cuenta las limitaciones de recursos y espacio. Es por esto que aparece la ecuación logística, que impone un límite a la expansión de las células malignas:

$$(1.6) \quad \frac{dx}{dt} = \alpha x \left(1 - \frac{x}{K}\right),$$

siendo K la capacidad de carga.

Otro modelo que se ha usado para estudiar el comportamiento de las células cancerosas es el modelo del rebrote:

$$(1.7) \quad \frac{dx}{dt} = \alpha \left(1 - \frac{x}{K}\right).$$

Ambos modelos y los presentados más adelante siguen la siguiente fórmula general:

$$(1.8) \quad \frac{dx}{dt} = \text{tasa de crecimiento} - \text{tasa de mortalidad}.$$

1.4.3. Modelo de crecimiento de von Bertalanffy y el modelo dependiente de la superficie

El modelo de von Bertalanffy surge al observar que la frecuencia cardíaca y la tasa metabólica basal, es decir, la cantidad de energía gastada en reposo por un animal por unidad de tiempo, y que representaremos por M , son generalmente proporcionales a la superficie corporal del animal (SA) y no tanto a su volumen (V). Sabemos que $SA \propto V^{2/3}$ y, por tanto, $M \propto V^{2/3}$. En general, se puede asumir que $M \propto V^\lambda$ con $\lambda \in [\frac{2}{3}, 1]$. Con esto llegamos al siguiente modelo:

$$(1.9) \quad \frac{dx}{dt} = \alpha x^\lambda - \beta x^\mu,$$

siendo α y β constantes de proporcionalidad y $\lambda, \mu > 0$.

Si $\lambda = \mu = 1$ tenemos crecimiento logístico (1.5) y si $\lambda = 1$ y $\mu = 2$ conseguimos la ecuación logística (1.6). Si tenemos $\lambda = \frac{2}{3}$ y $\mu = 1$ tenemos el modelo dependiente de la superficie.

1.4.4. Modelo de crecimiento de Gompertz

Este modelo surgió de un estudio del número de gente viva como función de su edad. Se asume que la población, $x(t)$, crece de acuerdo a tasa de natalidad, $g(t)$, que decrece, es decir, cuanto mayor sea una persona menos hijos tendrá. El modelo es el siguiente:

$$(1.10) \quad \frac{dx}{dt} = g(t)x(t),$$

$$(1.11) \quad \frac{dg}{dt} = -\alpha g(t).$$

Tomando la tasa de reproducción neta inicial como $g(0) = g_0$ y, usando la solución de la ecuación (1.11) y sustituyendo en la primera ecuación del sistema (1.10) obtenemos la siguiente solución:

$$(1.12) \quad \ln x(t) = \ln x_0 + \frac{g_0 - g(t)}{\alpha},$$

con población inicial $x_0 = x(0)$. Como $g(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$, entonces $\ln x(t) \rightarrow \ln x_0 + \frac{g_0}{\alpha}$. Interpretando $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t)$ como la capacidad de carga K , entonces $x(t) \rightarrow K$ cuando $t \rightarrow \infty$. Por tanto, $g_0 = \alpha \ln \frac{K}{x_0}$ y, entonces, $g(t) = \alpha \ln \frac{K}{x(t)}$ y, usando la primera ecuación del sistema (1.10) se obtiene:

$$(1.13) \quad \frac{dx}{dt} = \alpha x \ln \frac{K}{x},$$

que es el modelo de Gompertz.

1.5. Modelización de la respuesta ante la quimioterapia y la cirugía

A la hora de tratar el cáncer existen distintos métodos como la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia. Actualmente, la quimioterapia y la cirugía son los principales tratamientos y, en ciertos casos, se utilizan ambos para intentar curar el cáncer. En general, el tratamiento comienza con la cirugía y se sigue con la quimioterapia, pero una pregunta interesante es si un orden distinto afecta a la efectividad del tratamiento. El efecto de estos métodos así como la respuesta a esta pregunta se pueden estudiar mediante modelos matemáticos.

Por un lado, para modelizar el crecimiento tumoral antes del tratamiento podemos usar cualquiera de las ecuaciones (1.5), (1.6), (1.9) ó (1.13), denotando el lado derecho por $f(x)$ y siendo $x(t)$ el número de células en tiempo t . Por otro lado, tenemos la tasa de mortalidad derivada de la quimioterapia, denotada por $P(t, x)$. Un tratamiento es efectivo si $P(t, x) > f(x)$, es decir, si la tasa de mortalidad es mayor que la tasa de crecimiento. Existen distintos modelos que se han usado para describir la tasa de mortalidad en la quimioterapia:

1.5.1. Modelización de los efectos de la quimioterapia

Hipótesis log-kill

Según esta hipótesis la muerte de las células cancerosas gracias a la quimioterapia es proporcional a la población de células cancerosas:

$$(1.14) \quad P(t, x) = cx.$$

Hipótesis de Norton-Simon

Esta hipótesis propone que el ratio de muerte de las células cancerosas debido a la quimioterapia es proporcional a su tasa de crecimiento $f(x)$:

$$(1.15) \quad P(t, x) = cf(x).$$

Modelo E_{\max}

Según este modelo la muerte debido a la quimioterapia se produce a un ratio de saturación, es decir, llegado a cierto punto el ratio de mortalidad no continúa aumentando:

$$(1.16) \quad P(t, x) = \frac{cx}{x + \delta}.$$

1.5.2. Efectos de la quimioterapia y la cirugía según el orden del tratamiento

Hemos visto cómo modelar el efecto de la quimioterapia. Por su parte el efecto de la cirugía se puede añadir a los modelos cambiando la condición inicial de las ecuaciones diferenciales: la cirugía reduce el número de células cancerosas de golpe y, por tanto, el número de células inicial se convierte en el número de células cancerosas que quedan después de la cirugía. Como se ha dicho, en general se aplica primero cirugía y después quimioterapia (terapia adyuvante), pero también existe la posibilidad de aplicar primero quimioterapia y después cirugía (terapia neoadyuvante).

Terapia adyuvante

En este tipo de terapia suponemos que el tumor se inicia en tiempo $t = 0$, en cuanto se detecta se aplica cirugía en tiempo $t = t_s$ y, en adelante, se procede a tratar el tumor con quimioterapia. Tenemos, por tanto, el crecimiento del tumor sin haberlo detectado:

$$(1.17) \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x), & t \in [0, t_s], \\ x(0) = X_0, \end{cases}$$

con $f(x)$ correspondiente a uno de los modelos de crecimiento antes mencionados. Ahora, tomando x_c como el número de células cancerosas después de la cirugía y durante la quimioterapia, suponemos que después de la cirugía solo queda una fracción e^{-k} de las células cancerosas que había en tiempo t_s . Es decir, el nuevo número de células inicial en tiempo t_s se convierte en $x_c(t_s) = e^{-k} \left(\lim_{t \rightarrow t_s^-} x(t) \right)$. La nueva

ecuación diferencial que marca el crecimiento de las células cancerosas añade la tasa de mortalidad debida a la quimioterapia:

$$(1.18) \quad \frac{dx_c}{dt} = f(x_c) - P(t, x_c), \quad t \in [t_s, t_f].$$

El número de células del tumor al finalizar el tratamiento es el siguiente:

$$(1.19) \quad x_{sc} = x_c(t_f).$$

Terapia neoadyuvante

En este caso, una vez detectado el tumor (iniciado en tiempo $t = 0$) se aplica quimioterapia (en tiempo $t = t_c$) y, por último, le sigue la cirugía (en tiempo $t = t_s$). En este caso primero tenemos el crecimiento de las células cancerosas como en (1.17) hasta tiempo t_c en vez de t_s , es decir:

$$(1.20) \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x), & t \in [0, t_c], \\ x(0) = X_0, \end{cases}$$

Después, una vez comienza el tratamiento el modelo sigue las siguientes ecuaciones:

$$(1.21) \quad \begin{cases} \frac{dx_c}{dt} = f(x_c) - P(t, x_c), & t \in [t_s, t_f], \\ x_c(t_c) = x(t_c), \end{cases}$$

siendo el número final de células cancerosas (suponiendo de nuevo que después de la cirugía solo queda una fracción e^{-k} de las células cancerosas que había):

$$(1.22) \quad x_{cs} = e^{-k} \left(\lim_{t \rightarrow t_s^-} x_c(t_s) \right).$$

Qué tratamiento es más beneficioso para el paciente depende del modelo de crecimiento $f(x)$ escogido, al igual que de la tasa de mortalidad debida a la quimioterapia $P(t, x)$.

CAPÍTULO 2

Modelización del tratamiento del cáncer de próstata

2.1. Introducción

El cáncer de próstata es el cáncer más común entre los hombres. Entre 1930 y 1940 el cirujano Charles Huggins mostró que la castración, también llamada orquiectomía cuando se refiere a los testículos, en casos de cáncer de próstata con metástasis local producía una respuesta positiva, consiguiendo un gran retroceso del tumor. Esto sirvió para demostrar que el cáncer de próstata era hormonodependiente, así como lo son las propias células de la próstata.

En concreto, estas células dependen de los andrógenos (hormonas sexuales masculinas mayoritariamente segregadas por los testículos), específicamente de la testosterona y del 5- α -dihidrotestosterona (DHT), para poder sobrevivir y desarrollarse. Las células de la próstata reaccionan a estos andrógenos gracias al receptor androgénico (AR) y, en la mayoría de casos, las células prostáticas cancerosas también dependen de estos andrógenos. Dado que estas células necesitan el andrógeno para sobrevivir, el cáncer de próstata puede ser tratado mediante terapia de privación de andrógenos (ADT por sus siglas en inglés). Gracias a este tratamiento, se reduce el nivel de andrógenos en sangre, provocando la apoptosis o muerte natural de las células mutantes.

Aunque la castración sigue siendo el tratamiento estándar para el cáncer de próstata, a día de hoy se recurre con mayor frecuencia a métodos farmacológicos en vez de a quirúrgicos, como el ADT. Este tratamiento es en general muy efectivo, pero puede provocar serios efectos secundarios en el paciente como osteoporosis, diabetes y problemas de riñón y corazón. Además, a lo largo de la terapia, el tumor va ganando resistencia al ADT, pasando las células de ser dependientes del andrógeno (AD) a ser independientes (AI), y existe debate sobre qué tratamiento aplicar cuando el ADT deja de tener efecto.

En general, el ADT se aplica de forma continua hasta que aparece la resistencia por parte del tumor. En algunos casos, se aplica el tratamiento de forma intermitente (IAS), de tal manera que los pacientes reciben ADT hasta que un marcador tumoral (en general el antígeno prostático específico o PSA, una enzima segregada por las

células de la próstata) baja a cierto nivel. En este punto, el paciente deja de recibir ADT hasta que el nivel de PSA vuelve a subir. Este ciclo se mantiene hasta que el tumor gana resistencia, es decir, hasta que el ADT deja de afectar lo suficiente al PSA en un intervalo específico de tiempo. Se espera que, aplicando el tratamiento de forma intermitente, se reduzcan los efectos secundarios y la aparición de la resistencia tumoral sea más lenta.

2.2. Desarrollo de un modelo

A continuación, presentamos distintos modelos que intentan reproducir de la forma más precisa posible los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. Usando estos modelos esperamos entender mejor cómo funciona el cáncer de próstata y, en concreto, cómo evoluciona aplicando ADT. Además, se podrían usar en pacientes individuales para calcular qué intervalos de tiempo en el tratamiento serían más beneficiosos para ellos.

En todos los modelos aparecen las dos poblaciones de células (AI y AD) y se utiliza el PSA como marcador tumoral. Los modelos se basan en los presentados por Ideta et al. [9] y Jackson et al. [8]. El modelo final es el presentado en Portz et al. [2].

2.2.1. Modelo Ideta

El modelo Ideta incluye dos poblaciones de células cancerosas: las dependientes del andrógeno (AD), representadas por la variable $X_1(t)$, y las independientes del andrógeno (AI), representadas por la variable $X_2(t)$. Estas poblaciones se modelan con las siguientes ecuaciones:

$$(2.1) \quad \frac{dX_1}{dt} = \overbrace{\alpha_1 p(A) X_1}^{\text{proliferación}} - \overbrace{\beta_1 q(A) X_1}^{\text{apoptosis}} - \overbrace{m(A) X_1}^{\text{mutación}},$$

$$(2.2) \quad \frac{dX_2}{dt} = \underbrace{\alpha_2 X_2}_{\text{proliferación}} - \underbrace{\beta_2 X_2}_{\text{apoptosis}} + \underbrace{m(A) X_1}_{\text{mutación}},$$

Las tasas de proliferación y apoptosis de las células AI son constantes (α_2 y β_2 respectivamente), mientras que las tasas de las AD dependen de la concentración de andrógeno, $A(t)$. Por un lado, la tasa de proliferación de las AD es $\alpha_1 p(A)$, siendo $p(A)$ la siguiente función:

$$(2.3) \quad p(A) = \frac{A}{A + k_1}.$$

Vemos por tanto que, al aumentar el nivel de andrógeno, $p(A)$ se acerca a 1, y la tasa de proliferación alcanza su máximo α_1 . En este modelo, las células AD no pueden reproducirse sin andrógeno.

Por otro lado, la tasa de apoptosis de las AD es $\beta_1 q(A)$, con $q(A)$:

$$(2.4) \quad q(A) = k_2 + (1 - k_2) \frac{A}{A + k_3}.$$

En este caso, la tasa de apoptosis tiende a β_1 si aumenta el nivel de andrógeno ($q(A)$ tiende a 1) y a $\beta_1 k_2$ si no existe andrógeno.

Además, las células AD mutan a AI a un ritmo $m(A)$:

$$(2.5) \quad m(A) = m_1 \left(1 - \frac{A}{a_0} \right),$$

siendo $a_0 > 0$ una constante que marca el valor de concentración de andrógeno en situaciones normales. Entonces, al decrecer el nivel de andrógeno, la tasa de mutación $m(A)$ tiende a m_1 . A un nivel normal de andrógeno se tiene que $A(t) = a_0$ y la tasa de mutación es cero. En este modelo con condiciones normales, las células AI no mutan a AD de vuelta. Pero si $A(t) > a_0$, en cuyo caso $m(A) < 0$, este radio negativo se podría interpretar como una mutación de células AI a AD. Es decir, en ausencia de andrógeno aparecen más células independientes y, si se alcanzara mayor cantidad de andrógeno que lo normal, se podría interpretar como que vuelven a aparecer más células dependientes.

La concentración de andrógeno, $A(t)$, puede ser medida clínicamente y manipulada durante el tratamiento con los fármacos. Podemos modelar su dinámica durante el tratamiento intermitente mediante la siguiente ecuación:

$$(2.6) \quad \frac{dA}{dt} = \gamma(a_0 - A) - \gamma a_0 u(t),$$

con $u(t)$ marcando cuándo se está recibiendo tratamiento:

$$(2.7) \quad u(t) = \begin{cases} 0 & \text{sin recibir tratamiento,} \\ 1 & \text{recibiendo tratamiento.} \end{cases}$$

Resolviendo la ecuación vemos que la solución es la siguiente:

$$(2.8) \quad A(t) = \begin{cases} e^{-\gamma t} A(0) + a_0 & \text{sin recibir tratamiento,} \\ e^{-\gamma t} A(0) & \text{recibiendo tratamiento.} \end{cases}$$

TODO: lo de $A(0)$ revisar.

En un periodo sin tratamiento, la concentración de andrógeno alcanza el nivel normal a_0 a medida que $t \rightarrow \infty$. Al estar recibiendo tratamiento, el andrógeno se

reduce a una tasa γ . Usando este modelo para modelizar el nivel de andrógeno, $A(t)$ nunca será mayor de a_0 y, por tanto, no existe mutación de células independientes a dependientes.

La concentración de antígeno prostático específico (PSA), $P(t)$, sigue una función lineal dependiente de las dos poblaciones de células cancerosas:

$$(2.9) \quad P(t) = c_1 X_1(t) + c_2 X_2(t).$$

2.2.2. Modelo preliminar

En el siguiente modelo, la tasa de crecimiento de las células AD sigue el modelo de cuota celular de Droop [10]. Este es un modelo que sirve para estudiar el crecimiento de una población limitada por ciertos recursos. Considerando el recurso un nutriente esencial para la población tenemos una nueva variable, $Q(t)$, que marca la cuota celular de este nutriente, es decir, su concentración dentro de las propias células. Si cierta población $x(t)$ no alcanza la cuota celular mínima del nutriente, q_{\min} , comienza a desaparecer:

$$(2.10) \quad \frac{dx}{dt} = \mu \left(1 - \frac{q_{\min}}{Q} \right) x,$$

con q_{\min} una constante fisiológica y μ la tasa positiva de crecimiento neto. Si $Q > q_{\min}$, el término entre paréntesis es positivo y la población x aumenta. En cambio, si $Q < q_{\min}$, la población decrece.

Llevándolo a nuestro caso, la activación del receptor androgénico (AR) está altamente relacionada con la reproducción de las células. Este receptor es intracelular, por lo que solo detecta y se activa con el andrógeno dentro de la propia célula. Por esto, podemos tomar como nutriente necesario el andrógeno, siendo entonces x la población celular y Q la cuota celular de andrógeno, es decir, la concentración de andrógeno intracelular.

Usando la cuota celular para la proliferación de las células dependientes del andrógeno, las poblaciones de células AD (X_1) y AI (X_2) cumplen las siguientes ecuaciones:

$$(2.11) \quad \frac{dX_1}{dt} = \overbrace{\mu_m \left(1 - \frac{q_{\min}}{Q} \right) X_1}^{\text{proliferación}} \overbrace{-\delta X_1}^{\text{apoptosis}} \overbrace{-m_1(Q)X_1 + m_2(Q)X_2}^{\text{mutación}},$$

$$(2.12) \quad \frac{dX_2}{dt} = \underbrace{r X_2}_{\text{crecimiento neto}} \underbrace{-m_2(Q)X_2 + m_1(Q)X_1}_{\text{mutación}},$$

donde, en (2.11), μ_m es la tasa máxima de proliferación, q_{\min} es la cuota celular mínima y δ la tasa de apoptosis de las AD. En (2.12), r es la tasa de crecimiento

neto (tasa de crecimiento menos la tasa de apoptosis) de las AI. Todas estas variables son constantes positivas. Por último, $m_1(Q)$ y $m_2(Q)$ son funciones que marcan la mutación de AD a AI y de AI a AD respectivamente.

En conjunto, el comportamiento de la tasa de proliferación de las células AD ($\mu_m \left(1 - \frac{q_{\min}}{Q}\right)$) sigue la lógica explicada en la ecuación del modelo de Droop (2.10). La tasa es cero o negativa cuando $Q(t) \leq q_{\min}$, es decir, cuando la cuota celular de andrógeno es igual o menor a la mínima (las células necesitarán más andrógeno para reproducirse y crecer). Al aumentar $Q(t)$, la tasa de proliferación se acerca al máximo μ_m (ya que $\frac{q_{\min}}{Q}$ tiende a 0).

A diferencia del modelo Ideta, en este aparece una tasa de mutación específica entre células AI y AD, $m_2(Q)$, además de la tasa de mutación entre AD y AI, $m_1(Q)$, que ya aparecía en el anterior modelo. Podemos añadir este cambio tomando como hipótesis que, en un entorno rico en andrógeno, las células independientes del andrógeno pueden recuperar la dependencia. Estas funciones siguen las ecuaciones de Hill:

$$(2.13) \quad m_1(Q) = k_1 \frac{K_1^n}{Q^n + K_1^n},$$

$$(2.14) \quad m_2(Q) = k_2 \frac{Q^n}{Q^n + K_2^n}.$$

Como se explica en [5], las ecuaciones de Hill se suelen usar para modelar el comportamiento de la unión de ligandos¹ a macromoléculas en función de la concentración del ligando. Esta unión marca la tasa de producción de un elemento Y . Siendo X^* la concentración de ligando y $f(X^*)$ la tasa a la que se produce Y , tenemos dos posibilidades. Si el ligando es un activador (activa la producción de Y) tendremos una función monótona creciente de esta forma:

$$(2.15) \quad f(X^*) = \beta \frac{X^{*n}}{X^{*n} + K^n}.$$

Al contrario, si es un represor, la función será monótona decreciente y tendrá esta forma:

$$(2.16) \quad f(X^*) = \beta \frac{K^n}{X^{*n} + K^n}.$$

En ambas funciones β , K y n son constantes. El parámetro β marca el valor máximo de la función $f(X^*)$. Tomando la función de activación (2.15) y, sabiendo que es monótona creciente, si tomamos el límite cuando X^* tiende a infinito es β . Para el caso de la función de represión (2.16), al ser monótona decreciente, el máximo

¹Un ligando es una sustancia (en general una molécula pequeña) que forma un complejo con una biomolécula. [13]

se da cuando $X^* = 0$ y de nuevo, $f(X^*) = \beta$. En este valor se dice que se alcanza el punto de saturación.

La constante K representa el valor para el que la función $f(X^* = K) = \frac{\beta}{2}$ (está al 50 % de saturación). Se llama la constante de activación y tiene unidades de concentración como X^* .

Por último, n es el coeficiente de Hill. A mayor coeficiente, la curva de la función es más empinada. Por ejemplo, para $n = 1$ tenemos una curva poco empinada, necesitando una mayor concentración X^* para alcanzar el máximo $f(X^*) = \beta$ en la función de activación y el mínimo $f(X^*) = 0$ en una de represión. En el caso en el que el coeficiente es $n = 1$ también se la conoce como ecuación de Michaelis-Menten.

Podemos ver representadas ambas funciones en las figuras 2.1 y 2.2.

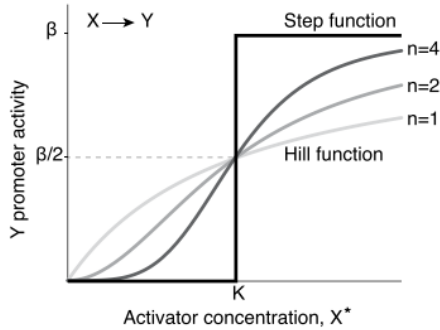


Figura 2.1: Función de Hill de activación (2.15) [5]. Correspondiente con la función para $m_2(Q)$ (2.14).

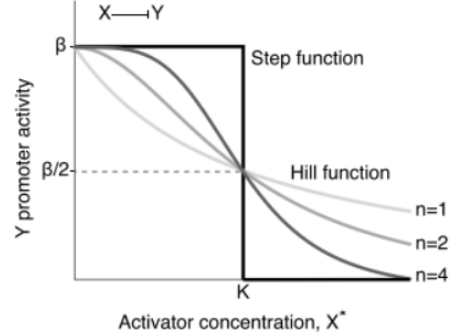


Figura 2.2: Función de Hill de represión (2.16) [5]. Correspondiente con la función para $m_1(Q)$ (2.13).

Aplicado al modelo, X^* se corresponde con el andrógeno Q y $f(X^*)$ la tasa a la que las nuevas células aparecen tras la mutación. La ecuación para $m_1(Q)$ (2.13) es una ecuación de represor y la de $m_2(Q)$ (2.14) de activador. Esto se traduce en el modelo en que, para niveles normales de andrógeno, la tasa de mutación de AD a AI, $m_1(Q)$, es baja, mientras que para niveles bajos de andrógeno la tasa es alta. En cambio, la tasa de mutación de AI a AD, $m_2(Q)$, es alta para niveles normales de andrógeno y baja para niveles bajos de andrógeno. Además, c_1 y c_2 serán las tasas máximas de mutación entre AD y AI y entre AI y AD respectivamente, y K_1 y K_2 las constantes de activación, es decir, las concentraciones de andrógeno a las cuales la tasa de mutación es la mitad del máximo.

La cuota celular de andrógeno en las células dependientes del andrógeno, $Q(t)$, se puede modelar de la siguiente manera:

$$(2.17) \quad \frac{dQ}{dt} = v_m \left(\frac{q_m - Q}{q_m - q_{\min}} \right) \left(\frac{A}{A + v_h} \right) - \mu_m(Q - q_{\min}) - bQ,$$

con A la concentración de andrógeno en sangre, q_{\min} la cuota celular mínima, q_m la cuota celular máxima, v_m la tasa de captación de andrógeno máxima, v_h la tasa

de captación a nivel de saturación medio, μ_m la tasa máxima de proliferación y b la tasa de degradación del andrógeno intracelular debido al metabolismo celular. En concreto, v_h es la constante de activación de la ecuación de Michaelis-Menten:

$$(2.18) \quad v_m \left(\frac{A}{A + v_h} \right).$$

En total, se consigue que a medida que A aumenta, la tasa de captación de andrógeno en las células (primer sumando de (2.17)) se acerca al máximo. Este máximo se satura en base a la cuota celular actual, $Q(t)$, y la cuota celular máxima q_m . Las células utilizan el andrógeno que tienen dentro para su reproducción hasta alcanzar la cuota celular mínima a un ritmo μ_m . Además, el andrógeno se degrada a un ritmo constante b debido al metabolismo celular. La captación de andrógeno de la propia célula se basa en el modelo de Packer et al. [11].

Para modelar la cantidad de andrógeno A se puede usar la ecuación (2.6) que aparece en el modelo Ideta.

La concentración del PSA, $P(t)$, sigue de nuevo una función lineal dependiente de las dos poblaciones celulares:

$$(2.19) \quad P(t) = c_1 X_1(t) + c_2 X_2(t).$$

2.2.3. Modelo final

El modelo final usa la cuota celular para modelar ambas poblaciones celulares (y no solo las células AD como en el preliminar):

$$(2.20) \quad \frac{dX_1}{dt} = \overbrace{\mu_m \left(1 - \frac{q_{\min,1}}{Q_1} \right)}^{\text{proliferación}} X_1 \overbrace{-d_1 X_1}^{\text{apoptosis}} \overbrace{-\lambda_1(Q_1)X_1 + \lambda_2(Q_2)X_2}^{\text{mutación}},$$

$$(2.21) \quad \frac{dX_2}{dt} = \overbrace{\mu_m \left(1 - \frac{q_{\min,2}}{Q_2} \right)}^{\text{proliferación}} X_2 \overbrace{-d_2 X_2}^{\text{apoptosis}} \overbrace{-\lambda_2(Q_2)X_2 + \lambda_1(Q_1)X_1}^{\text{mutación}},$$

En este modelo, las tasas de apoptosis son constantes en ambas poblaciones, d_1 y d_2 respectivamente. Por otro lado, ambas poblaciones celulares tienen la misma tasa máxima de proliferación μ_m , pero la cuota celular de andrógeno mínima es diferente para ambas poblaciones, en concreto $q_{\min,2} < q_{\min,1}$. Gracias a esta desigualdad, el modelo captura adecuadamente el comportamiento de la célula en relación con los niveles de andrógeno.

En el modelo preliminar, se presentó la relevancia de usar la cuota celular para tener en cuenta el comportamiento del AR. En este nuevo modelo se añade el comportamiento específico de las células AI. En su caso, el AR puede activarse sin necesidad

de andrógeno o la sensibilidad del AR puede estar amplificada, consiguiendo un nivel parecido de reproducción similar al de las células normales recurriendo a menos andrógeno. Esto queda reflejado con la restricción $q_{\min,2} < q_{\min,1}$, representando que las células independientes tienen mayor capacidad de proliferación en entornos con poco andrógeno.

Las cuotas celulares se modelan con la misma ecuación del modelo preliminar (2.17) pero teniendo dos cuotas celulares distintas, Q_1 para las células AD y Q_2 para las AI:

$$(2.22) \quad \frac{dQ_i}{dt} = v_m \left(\frac{q_m - Q_i}{q_m - q_{\min,i}} \right) \left(\frac{A}{A + v_h} \right) - \mu_m(Q_i - q_{\min,i}) - bQ_i.$$

Todos los parámetros son iguales para ambas poblaciones excepto las cuotas mínimas $q_{\min,1}$ y $q_{\min,2}$.

Las tasas de mutación siguen las mismas ecuaciones que en el modelo preliminar (2.13) y (2.14):

$$(2.23) \quad \lambda_1(Q) = c_1 \frac{K_1^n}{Q^n + K_1^n},$$

$$(2.24) \quad \lambda_2(Q) = c_2 \frac{Q^n}{Q^n + K_2^n},$$

con c_1 y c_2 las tasas máximas de mutación entre AD y AI y entre AI y AD respectivamente, y K_1 y K_2 la concentración de andrógeno a la cual la tasa de mutación es la mitad del máximo.

En este modelo, se introduce una nueva ecuación para el PSA. Se asume que el PSA se produce en una tasa proporcional a las dos poblaciones X_1 y X_2 y a sus cuotas celulares Q_1 y Q_2 , y se elimina de la sangre a un radio constante:

$$(2.25) \quad \frac{dP}{dt} = \overbrace{\sigma_0(X_1 + X_2)}^{\text{producción de base}} + \overbrace{\sigma_1 X_1 \frac{Q_1^m}{Q_1^m + \rho_1^m} + \sigma_2 X_2 \frac{Q_2^m}{Q_2^m + \rho_2^m}}^{\text{producción dependiente de andrógeno}} \overbrace{-\delta P}^{\text{eliminación}},$$

con P el PSA, δ la tasa de eliminación del PSA, σ_0 , σ_1 , σ_2 , ρ_1 y ρ_2 parámetros relacionados con la producción de PSA. En concreto, σ_0 es la tasa base de creación de PSA. Además, se utilizan de nuevo ecuaciones de Hill para modelar el radio de producción de PSA dependiente del andrógeno, siendo σ_1 y σ_2 las tasas de producción máximas debido a las células AD y AI respectivamente. La tasa dependiente del andrógeno se separa en dos pues ambas poblaciones se comportan de forma distinta ante el andrógeno.

El rango de valores que pueden tomar las constantes se presentan en la [Tabla 2.1](#).

Parámetro	Significado	Valores
μ_m	Tasa máxima de proliferación	0,025 – 0,045/día
$q_{min,1}$	Cuota celular mínima de las AD	0,175 – 0,45 nM
$q_{min,2}$	Cuota celular mínima de las AI	0,1 – 0,3 nM
d_1	Tasa de apoptosis de las AD	0,015 – 0,02/día
d_2	Tasa de apoptosis de las AI	0,015 – 0,02/día
c_1	Tasa máxima de mutación de AD a AI	0,00015/día
c_2	Tasa máxima de mutación de AI a AD	0,0001/día
K_1	Constante de activación para la mutación de AD a AI	0,08 nM
K_2	Constante de activación para la mutación de AI a AD	1,7 nM
q_m	Cuota celular máxima	5 nM
v_m	Tasa máxima de captación de andrógeno	0,275 nM/día
v_h	Tasa de captación de andrógeno al 50 % de saturación	4 nM
b	Tasa de degradación de la cuota celular	0,09/día
σ_0	Tasa de producción base de PSA	0,004–0,04 ag/ml/célula/día
σ_1	Tasa de producción de PSA de las células AD	0,05 – 0,3 ag/ml/célula/día
σ_2	Tasa de producción de PSA de las células AI	0,05 – 0,35 ag/ml/célula/día
ρ_1	Constante de activación para la producción de PSA de las células AD	1,3 nM
ρ_2	Constante de activación para la producción de PSA de las células AI	1,1 nM
δ	Tasa de eliminación de PSA en sangre	0,08 /día

Tabla 2.1: Rango de valores de los parámetros del modelo final [2].

2.3. Simulación del modelo final

En este apartado presentamos distintas simulaciones del modelo final usando Matlab [12]. Los códigos completos se encuentran en el [Apéndice A](#).

Para escoger los parámetros y datos iniciales utilizamos los casos clínicos presentados en Akakura et al. [14] y usados en Portz et al. [2] y en Stepien et al. [1]. Los pacientes de estos casos fueron tratados con terapia de supresión de andrógenos intermitente, con supresión durante 6 meses o más y, después, una interrupción del tratamiento de entre 2 y 11 meses. En estos casos, la concentración de andrógeno y de PSA fueron medidos clínicamente mes a mes. En el momento que la concentración de PSA alcanzaba aproximadamente los 20 ng/mL se retomaba el tratamiento de supresión. Esta dinámica continuaba durante 21 a 47 meses.

Para nuestra simulación nos centraremos en los datos del primer paciente y realizaremos diversas pruebas para observar distintos resultados según la duración de los periodos con y sin tratamiento.

Usaremos las funciones del modelo final, con parámetros dentro de los rangos especificados en la [Tabla 2.1](#) y, en concreto, con los valores expuestos en la [Tabla 2.2](#). Para el valor de la concentración de andrógeno usaremos una versión modificada de la ecuación (2.6) del modelo Ideta. En esta sección, primero explicaremos el cambio a la función de la concentración del andrógeno (2.6). Posteriormente, presentamos las ecuaciones a resolver (y, en concreto, las resueltas con el método de Euler) y los parámetros y datos iniciales usados en la simulación.

2.3.1. Modificación de la función de la concentración de andrógeno

La ecuación que modela la cuota celular (Q_i) en el modelo final (2.22) utiliza el valor del andrógeno en sangre ($A(t)$). En el modelo Ideta teníamos una ecuación diferencial que modelaba el comportamiento de la concentración de andrógeno:

$$(2.6 \text{ revisión}) \quad \frac{dA}{dt} = \gamma(a_0 - A) - \gamma a_0 u(t),$$

con $u(t) = 1$ si el paciente está recibiendo tratamiento y $u(t) = 0$ si no. La solución de la ecuación era la siguiente:

$$(2.8 \text{ revisión}) \quad A(t) = \begin{cases} e^{-\gamma t} A(0) + a_0 & \text{sin recibir tratamiento,} \\ e^{-\gamma t} A(0) & \text{recibiendo tratamiento.} \end{cases}$$

En vez de usar los datos de andrógeno obtenidos en los estudios clínicos usaremos esta ecuación con una pequeña modificación para la simulación. La ecuación expuesta modela adecuadamente la caída y el crecimiento rápidos de la concentración de andrógeno a la hora de empezar con la supresión o pararla respectivamente. Pero,

usando esta ecuación, la concentración de andrógeno alcanza valores muy cercanos a cero durante el tratamiento. Esto, por un lado, no tiene sentido biológico, pues la concentración de andrógeno en sangre se mantiene por encima de un mínimo sin acercarse tanto a cero, y, por otro lado, provoca resultados inesperados en el resto de ecuaciones del modelo final. Por tanto, hemos modificado la ecuación para que el valor mínimo de concentración de andrógeno en sangre sea siempre mayor o igual a 0,5 nM, que es un valor razonable observando los datos de andrógeno de los distintos pacientes en Portz et al. [2]. La nueva ecuación es de la siguiente forma:

$$(2.26) \quad \frac{dA}{dt} = \gamma(a_0 - A) - \gamma(a_0 - 0,5)u(t),$$

de tal manera que la solución es:

$$(2.27) \quad A(t) = \begin{cases} e^{-\gamma t}A(0) + a_0 & \text{sin recibir tratamiento,} \\ e^{-\gamma t}A(0) + 0,5 & \text{recibiendo tratamiento.} \end{cases}$$

TODO: no sería $A(0)$ la constante que multiplica si no $A(0) - a_0$ o $A(0) - 0,5$? Aclararlo para hablar del valor inicial abajo (o en el siguiente apartado?). Para el valor inicial de A escogemos el valor usual de andrógeno durante los periodos sin tratamiento de las gráficas de Portz et al. [2] el valor que usan en la interpolación, mencionar tal vez que el valor mínimo también es el que usan en la interpolación. Poner la gráfica de andrógeno aquí porque son todas iguales...

Vemos que este cambio solo afecta a la ecuación cuando hay tratamiento, es decir, con $u(t) = 1$. Con la nueva ecuación obtenemos resultados más cercanos a los medidos clínicamente.

TODO: Cabe destacar que el valor inicial...

El código que implementa la función de la concentración de andrógeno $A(t)$ se encuentra en la [Sección A.3](#).

2.3.2. Funciones y parámetros usados en el modelo

Para la simulación utilizamos las ecuaciones (2.20), (2.21), (2.22) con $i = 1, 2$ y (2.25). Las resolvemos mediante el método de Euler y con la función `ode45` de Matlab. En ambos casos los valores de parámetros y valores iniciales proceden del caso 1 que aparece en Stepien et al. [1] y en Portz et al. [2].

Primero, usando el método de Euler, consideramos una partición $t_0 < t_1 < \dots < t_N = t_f$ del intervalo $[t_0, t_f]$. Escogiendo una partición equiespaciada y sabiendo que, en nuestro caso, $t_0 = 0$, tenemos que $\Delta t = \frac{T}{N}$ y $t_n = n\Delta t$. Entonces, con $g^n \approx g(t_n)$

y $n = 1, 2, \dots, N$, las funciones con el método de Euler son las siguientes:

$$(2.28) \quad \frac{X_1^{n+1} - X_1^n}{\Delta t} = \mu_m \left(1 - \frac{q_{\min,1}}{Q_1^n} \right) X_1^n - d_1 X_1^n - \lambda_1(Q_1^n) X_1^n + \lambda_2(Q_2^n) X_2^n,$$

$$(2.29) \quad \frac{X_2^{n+1} - X_2^n}{\Delta t} = \mu_m \left(1 - \frac{q_{\min,2}}{Q_2^n} \right) X_2^n - d_2 X_2^n - \lambda_2(Q_2^n) X_2^n + \lambda_1(Q_1^n) X_1^n,$$

$$(2.30) \quad \frac{Q_1^{n+1} - Q_1^n}{\Delta t} = v_m \left(\frac{q_m - Q_1^n}{q_m - q_{\min,1}} \right) \left(\frac{A}{A + v_h} \right) - \mu_m(Q_1^n - q_{\min,1}) - bQ_1^n,$$

$$(2.31) \quad \frac{Q_2^{n+1} - Q_2^n}{\Delta t} = v_m \left(\frac{q_m - Q_2^n}{q_m - q_{\min,2}} \right) \left(\frac{A}{A + v_h} \right) - \mu_m(Q_2^n - q_{\min,2}) - bQ_2^n,$$

$$(2.32) \quad \frac{P^{n+1} - P^n}{\Delta t} = \sigma_0(X_1^n + X_2^n) + \frac{\sigma_1(Q_1^n)^m}{(Q_1^n)^m + \rho_1^m} X_1^n + \frac{\sigma_2(Q_2^n)^m}{(Q_2^n)^m + \rho_2^m} X_2^n - \delta P^n.$$

Estas ecuaciones están implementadas en la [Sección A.2](#).

Los valores iniciales utilizados son los siguientes:

$$\begin{aligned} X_1(0) &= \alpha\beta P(0), & Q_1(0) &= 0,4, & P(0) &= 15, \\ X_2(0) &= (1 - \alpha)\beta P(0), & Q_2(0) &= 0,4, \end{aligned}$$

con $\alpha = \frac{14,9}{15}$ y $\beta = 1$. Para el valor inicial de P usamos el primer valor medido clínicamente que aparece en las gráficas de Portz et al. [2].

Los valores de los parámetros aparecen recogidos en la [Tabla 2.2](#).

$\sigma_0 = 0,02$	$q_{\min,1} = 0,363$	$c_1 = 0,00016$	$v_m = 0,27$	$\rho_1 = 1,3$
$\sigma_1 = 0,28$	$q_{\min,2} = 0,153$	$c_2 = 0,00012$	$v_h = 4$	$\rho_2 = 1,1$
$\sigma_2 = 0,34$	$q_m = 5$			
$d_1 = 0,016$	$K_1 = 0,8$	$b = 0,09$	$\delta = 0,08$	$\mu_m = 0,027$
$d_2 = 0,017$	$K_2 = 1,7$			

Tabla 2.2: Valores de los parámetros del modelo final.

Para el valor de A usamos la función (2.27) con los valores iniciales especificados en el apartado anterior 2.3.1. $\lambda_1(Q)$ y $\lambda_2(Q)$ son las funciones (2.23) y (2.24) respectivamente, usando los valores aproximados de Q_1 y Q_2 . **TODO: volver a copiar las funciones aquí como revisión?** Las funciones λ_1 y λ_2 están implementadas en la [Sección A.4](#).

Para este mismo problema de valores iniciales utilizamos, además, `ode45` de Matlab para comparar los resultados. El funcionamiento de `ode45` y una explicación más detallada del método de Euler se dan en el [Apéndice B](#). La implementación del método de Euler aparece en la [Sección A.1](#).

2.3.3. Resultados

A continuación, presentamos tres simulaciones para observar la evolución del PSA bajo distintas condiciones. En la primera, escogemos periodos de tiempo similares a los del caso del primer paciente para comprobar que obtenemos resultados similares a los dados en Portz et al. [2] aún usando una función de andrógeno distinta. En este caso, tenemos ciclos con y sin tratamiento de 180 días. El caso real del paciente dura 1400 días, pero lo simulamos durante 1800 para obtener una predicción del comportamiento del PSA y de las poblaciones celulares. En la siguiente, consideramos periodos largos con tratamiento (? días) y periodos cortos sin él (? días). Por último, cogemos el caso contrario, periodos cortos con tratamiento (? días) y periodos largos sin él (? días). Los dos últimos se desarrollan a lo largo de ? días. Con estos dos casos observamos si, según el modelo, un tratamiento distinto hubiera sido mejor en el paciente. Para crear las gráficas usamos el código que aparece en la [Sección A.5](#).

TODO: mencionar qué queremos en general: bajo PSA y bajo nivel células AI (si suben mucho malo).

TODO: hacer ejemplos, por ejemplo 15/15/15..., sin largo con corto, y sin corto con largo... (con 200, sin 200, total 1400/1800) , (200,100,1500), (100,200,1500). 5 y 5 periodos o similar.

TODO: decir tratamiento/no o ADT.

TODO: errores?

Caso 1 con predicción: 200 días con tratamiento y 200 días sin tratamiento durante 1400 y 1800 días

TODO: es parecido y la predicción como en el paper. **TODO:** poner menos en la caption (ya viene en el título). Qué gráficas poner y cómo? **TODO:** andrógeno mejor ponerlo arriba?

200 días con tratamiento y 100 días sin tratamiento durante 1800 días

100 días con tratamiento y 200 días sin tratamiento durante 1800 días

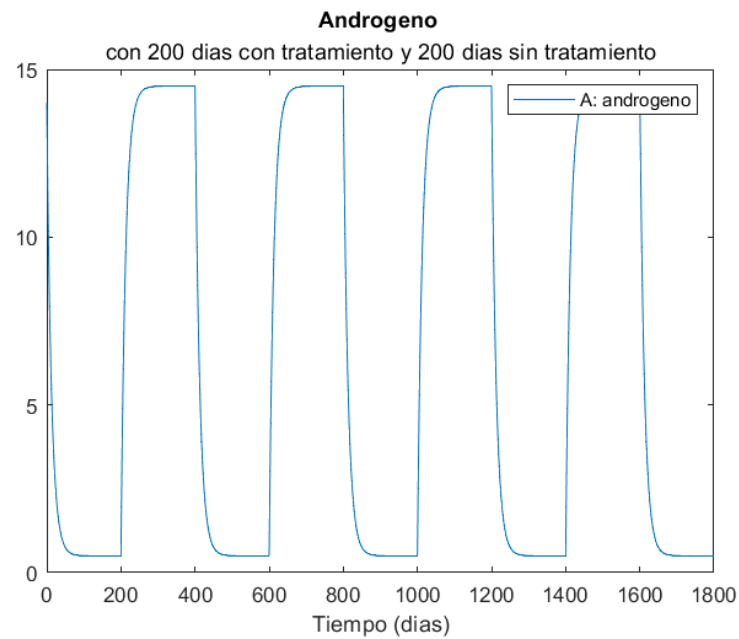


Figura 2.3: Valor de la concentración de andrógeno con 200 días de tratamiento y 200 días sin él durante 1800 días.

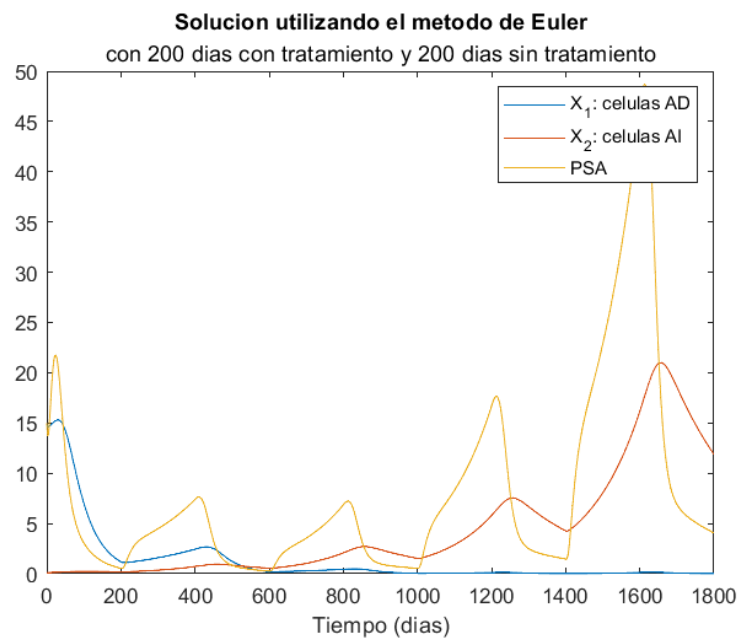


Figura 2.4: Valor de las poblaciones celulares y de PSA con 200 días de tratamiento y 200 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

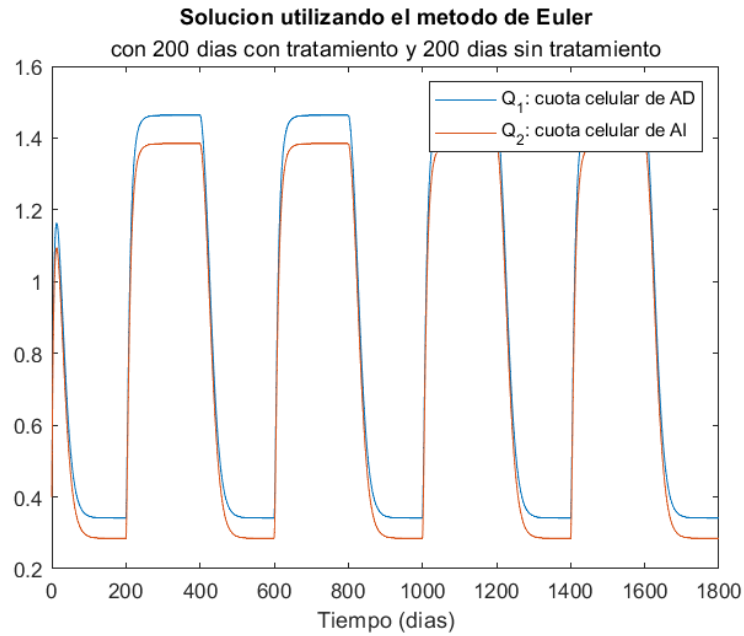


Figura 2.5: Valor de las cuotas celulares con 200 días de tratamiento y 200 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

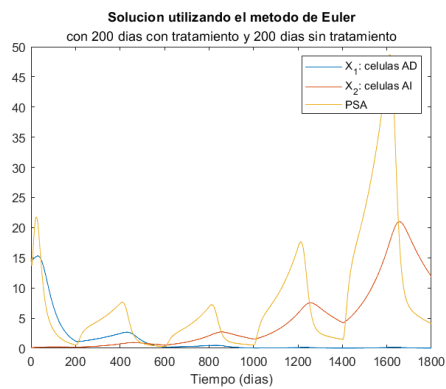


Figura 2.6: Valor de las poblaciones celulares y de PSA con 200 días de tratamiento y 200 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

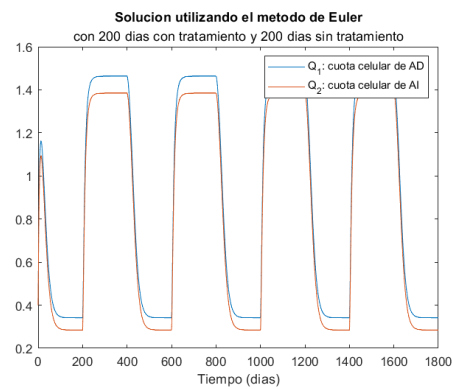


Figura 2.7: Valor de las cuotas celulares con 200 días de tratamiento y 200 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

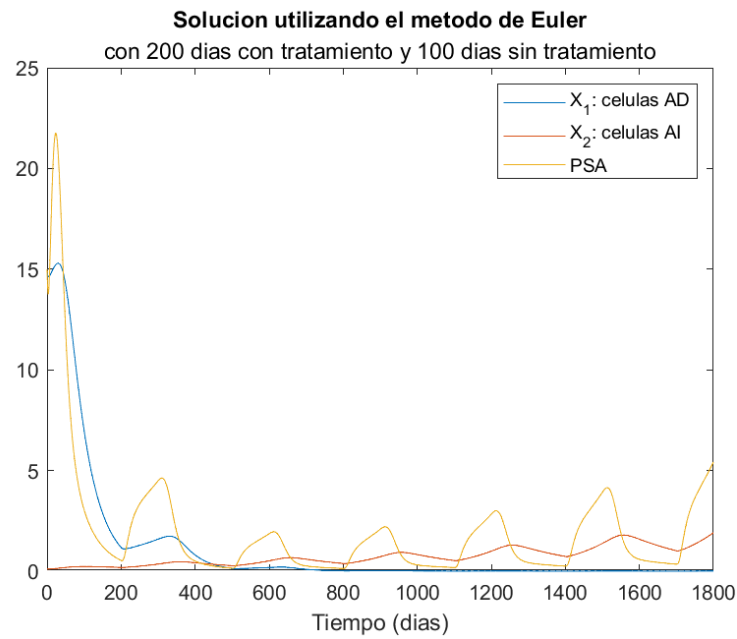


Figura 2.8: Valor de las poblaciones celulares y de PSA con 200 días de tratamiento y 100 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

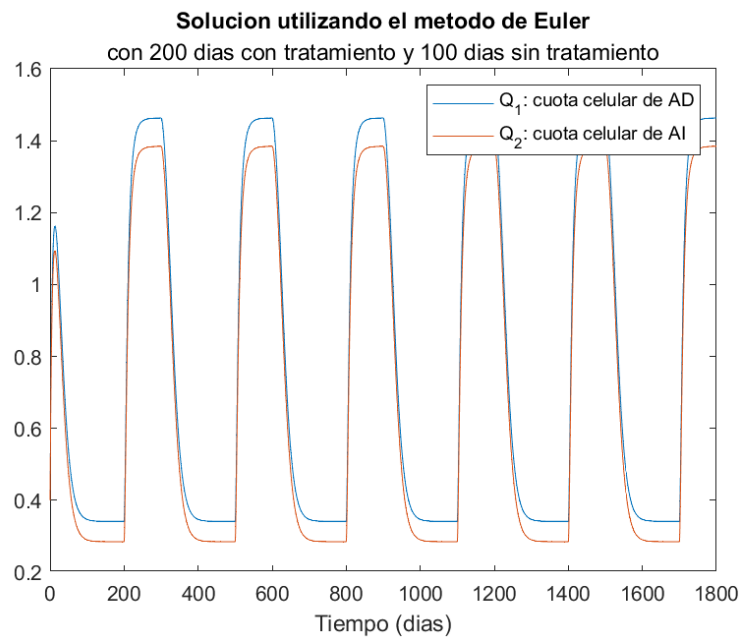


Figura 2.9: Valor de las cuotas celulares con 200 días de tratamiento y 100 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

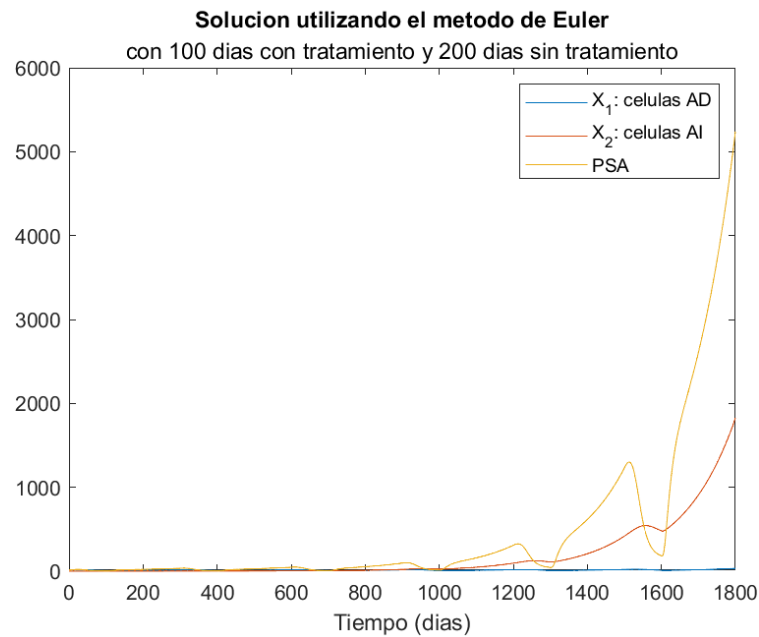


Figura 2.10: Valor de las poblaciones celulares y de PSA con 100 días de tratamiento y 200 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

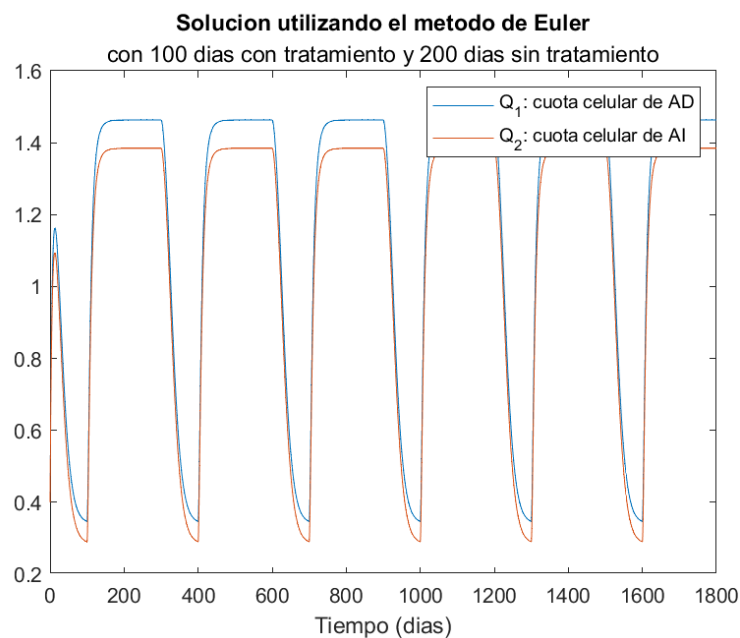


Figura 2.11: Valor de las cuotas celulares con 100 días de tratamiento y 200 días sin él durante 1800 días con el método de Euler.

CAPÍTULO 3

Conclusión

Bibliografía

- [1] STEPIEN, TRACY & KOSTELICH, ERIC & KUANG, YANG. (2020). *Mathematics + Cancer: An Undergraduate 'Bridge' Course in Applied Mathematics*. SIAM Review. 62. 244-263. 10.1137/18M1191865.
- [2] PORTZ, TRAVIS AND KUANG, YANG AND NAGY, JOHN D. (2012). *A clinical data validated mathematical model of prostate cancer growth under intermittent androgen suppression therapy*. AIP Advances 2. 011002.10.1063/1.3697848.
- [3] DORMAND, J. R. AND P. J. PRINCE. (1980). *A family of embedded Runge-Kutta formulae*. J. Comp. Appl. Math., Vol. 6, pp. 19–26.
- [4] SHAMPINE, L. F. AND M. W. REICHEL. (1997). *The MATLAB ODE Suite*. SIAM Journal on Scientific Computing, Vol. 18, pp. 1–22.
- [5] URI ALON. (2007). *An introduction to systems biology : design principles of biological circuits*. Boca Raton, Fl: Chapman & Hall/Crc.
- [6] NORDLING C. O. (1953). *A new theory on cancer-inducing mechanism*. British journal of cancer, 7(1), 68–72.
- [7] ARMITAGE, P., & DOLL, R. (1954). *The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis*. British journal of cancer, 8(1), 1–12.
- [8] JACKSON, T. (2003). *A mathematical model of prostate tumor growth and androgen-independent relapse*. Discrete And Continuous Dynamical Systems - Series B, 4(1), 187-201.
- [9] IDETA, A., TANAKA, G., TAKEUCHI, T., & AIHARA, K. (2008). *A Mathematical Model of Intermittent Androgen Suppression for Prostate Cancer*. Journal Of Nonlinear Science, 18(6), 593-614.
- [10] DROOP, M. (1968). *Vitamin B12 and Marine Ecology. IV. The Kinetics of Uptake, Growth and Inhibition in Monochrysis Lutheri*. Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom, 48(3), 689-733.
- [11] PACKER, A., LI, Y., ANDERSEN, T., HU, Q., KUANG, Y., & SOMMERFELD, M. (2011). *Growth and neutral lipid synthesis in green microalgae: a mathematical model*. Bioresource technology, 102(1), 111-117.

- [12] *MathWorks*, <https://es.mathworks.com/> (accedido el 23/03/2022).
- [13] *Wikipedia: Ligando (bioquímica)*, [https://es.wikipedia.org/wiki/Ligando_\(bioquímica\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Ligando_(bioquímica)) (accedido el 1/04/2022).
- [14] AKAKURA, K., BRUCHOVSKY, N., GOLDENBERG, S. L., RENNIE, P. S., BUCKLEY, A. R., & SULLIVAN, L. D. (1993). *Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen*. *Cancer*, 71(9), 2782–2790.

APÉNDICE A

Funciones implementadas en Matlab

TODO: explicar brevemente los códigos. Revisar los valores por defecto, etc.

A.1. Implementación del método de Euler

```
1 function [t, y] = mi_euler(f,t0,T,y0,h)
2     % MI_EULER Resuelve un sistema de EDOs mediante Euler
   explicito.
3     % Params:
4     %   f: Y'=f(t,Y) matriz con la expresion de las EDOs.
5     %   t0: tiempo inicial.
6     %   T: tiempo final.
7     %   y0: Y(t0)=y0 vector con el valor inicial.
8     %   h: tamaño de las particiones de en el intervalo [
   t0,T].
9     % return:
10    %   t: los x0s donde se ha evaluado ([t0,T] dividido en
   N pasos).
11    %   y: la matriz solucion.
12
13    %h=1e-5;
14    N=(T-t0)/h;
15    t= t0:h:T; % tamaño N+1
16    y=zeros(length(y0),N+1);
17    y(:,1)=y0;
18    for n=1:N
19        % Euler explicito: y_{n+1}=y_n+h*f(t_n,y_n)
20        y(:,n+1)=y(:,n)+h*f(t(n),y(:,n));
21    end
22 end
```

A.2. Sistema de ecuaciones del modelo

```

1 function dydt = dAlldt(t,y, dias_con, dias_sin)
2     %dAlldt Devuelve el sistema de EDOs.
3     % Params:
4     %   t: escalar t de la que dependen las funciones.
5     %   y: vector de las propias funciones (Q1, Q2, X1, X2
6         y P).
7     %   dias_con: dias con tratamiento de supresion
8         androgeno.
9     %   dias_sin: dias de descanso del tratamiento de
10        supresion androgeno.
11
12     % return:
13     %   dydt: vector con las ecuaciones dQ1/dt, dQ2/dt, dX1
14        /dt, dX2/dt y
15        dP/dt.
16
17     % Parametros para dQi/dt
18     vm = 0.27;
19     qm = 5;
20     vh = 4;
21     b = 0.09;
22     qmin = [0.363 0.153]; %caso1
23     mum = 0.027;          %caso1
24
25     % Parametros para dXi/dt
26     %qmin = [0.363 0.153]; %caso1
27     %mum = 0.027;          %caso1
28     d = [0.016 0.017];    %caso1
29
30     % Parametros para dP/dt
31     sigma = [0.02 0.28 0.34]; %caso 1
32     delta = 0.08;
33     rho = [1.3 1.1];
34
35     dydt = zeros(5,1);
36
37     %dydt(1) = dQ1/dt, y(1) = Q1.
38     s1 = vm*((qm - y(1))/(qm - qmin(1)));
39     s2 = A(t, dias_con, dias_sin)/(A(t, dias_con, dias_sin)
40        +vh);
41     s3 = mum*(y(1)-qmin(1));
42     s4 = b*y(1);
43     dydt(1) = s1*s2 - s3 - s4;
44
45     %dydt(2) = dQ2/dt, y(2) = Q2.

```

```

40     s1 = vm*((qm - y(2))/(qm - qmin(2)));
41     %s2 = A(t, dias_con, dias_sin)/(A(t, dias_con, dias_sin
42         )+vh);
43     s3 = mum*(y(2)-qmin(2));
44     s4 = b*y(2);
45     dydt(2) = s1*s2 - s3 - s4;
46
47     %dydt(3) = dX1/dt, y(3) = X1.
48     s1 = mum*(1-(qmin(1)/y(1)))*y(3);
49     s2 = d(1) * y(3);
50     s3 = lambda1(y(1))*y(3);
51     s4 = lambda2(y(2))*y(4);
52     dydt(3) = s1 - s2 - s3 + s4;
53
54     %dydt(4) = dX2/dt, y(4) = X2.
55     s1 = mum*(1-(qmin(2)/y(2)))*y(4);
56     s2 = d(2) * y(4);
57     s3 = lambda2(y(2))*y(4);
58     s4 = lambda1(y(1))*y(3);
59     dydt(4) = s1 - s2 - s3 + s4;
60
61     %dydt(5) = dP/dt, y(5) = P.
62     % sigma(1) = sigma0, sigma(2) = sigma1, sigma(3) =
63         sigma2
64     s1 = sigma(1)*(y(3) + y(4));
65     s2 = y(3) * ((sigma(2)*y(1)^3)/(y(1)^3+rho(1)^3));
66     s3 = y(4) * ((sigma(3)*y(2)^3)/(y(2)^3+rho(2)^3));
67     s4 = delta*y(5);
68     dydt(5) = s1 + s2 + s3 - s4;
69 end

```

A.3. Andr3geno

```

1 function [val]=A(t, dias_con, dias_sin)
2     %ANDROGENO funcion que modela el cambio de androgeno.
3     % Comienza con una fase de tratamiento, seguida de una
4         fase de descanso
5     % indefinidamente. Modelada por la solucion de la EDO
6         en Ideta model
7     % (supplementary).
8     % Params:
9     % t: tiempo en el que calcular el valor de A(t)

```

```

8      % dias_con: dias con tratamiento de supresion
      % androgeno. Opcional,
9      % por defecto 60 dias.
10     % dias_sin: dias de descanso del tratamiento de
      % supresion androgeno.
11     % Opcional, por defecto 60 dias.
12     % a0: normal androgen concentration. Por defecto 20.
13     % gamma: androgen clearance rate. Por defecto 0.08
14     % return:
15     % val: valor de A(t).
16     arguments
17         t double
18         dias_con double = 60      %dias de tratamiento
19         dias_sin double = 60      %dias sin tratamiento
20         %a0 double = 20           %normal androgen
      % concentration
21         %gamma double = 0.08      %androgen clearance rate
22     end
23
24     a_min = 0.5;
25     a0 = 14.5;
26     gamma = 0.08;
27
28     ini0 = a0-a_min; %constante inicial
29     tf1 = 0; %tiempo inicial
30     val = 0;
31
32     % Bucle hasta encontrar si t esta en un periodo de
      % tratamiento o
33     % descanso y calcular el valor de A teniendo eso en
      % cuenta.
34     while true
35         tf2 = tf1+dias_con; %tiempo al terminar tratamiento
36         tf3 = tf2+dias_sin; %tiempo al terminar descanso
37
38         if (t >= tf1) && (t < tf2)
39             % de tf1 a tf2 con tratamiento
40             val = (ini0-a_min)*exp(-gamma*(t-tf1))+a_min;
41             break
42         end
43         b = (ini0-a_min)*exp(-gamma*(tf2-tf1))+a_min; %
      % valor de A al terminar tratamiento
44
45         if (t >=tf2) && (t < tf3)
46             % de tf2 a tf3 sin tratamiento
47             val = (b-a0)*exp(-gamma*(t-tf2))+a0;

```



```

48         break
49     end
50     ini0 = (b-a0)*exp(-gamma*(tf3-tf2))+a0; %valor de A
        al terminar descanso
51     tf1 = tf3; %nuevo tiempo inicial de nueva ronda
        tratamiento-descanso
52 end
53 end

```

A.4. Funciones λ_1 y λ_2

```

1 function [res] = lambda1(q)
2     %LAMBDA1 Funcion lambda para el primer par de variables
3     .
4     % Representa los ratios de transicion debido a
        mutaciones de las
5     % celulas de X1 (AD) a las de X2 (AI).
6     % Params:
7     %   q: valor de Q(t).
8     % return:
9     %   res: valor de la funcion.
10
11     c = [0.00016 0.00012];
12     K = [0.8 1.7];
13     res = c(1) * (K(1)^3/(K(1)^3 + q^3));
end

```

```

1 function [res] = lambda2(q)
2     %LAMBDA1 Funcion lambda para el segundo par de
        variables.
3     % Representalos ratios de transicion debido a
        mutaciones de las celulas
4     % de X2 (AI) las de X1 (AD).
5     % Params:
6     %   q: valor de Q(t).
7     % return:
8     %   res: valor de la funcion.
9
10     c = [0.00016 0.00012];
11     K = [0.8 1.7];
12     res = c(2) * (q^3/(K(2)^3 + q^3));
13 end

```

A.5. Función para graficar

```

1 function [] = All_plot(dias_con, dias_sin, t_fin)
2     %ALL_PLOT Grafica con las 5 EDOs.
3     % Param:
4     %   dias_con: dias con tratamiento de supresion
5         androgeno. Por defecto
6     %   60 dias.
7     %   dias_sin: dias de descanso del tratamiento de
8         supresion androgeno.
9     %   Por defecto 60 dias.
10    %   t_fin: tiempo en dias de fin del plot. Por defecto
11        500.
12    arguments
13        dias_con double = 190      %dias de tratamiento
14        dias_sin double = 190      %dias sin tratamiento
15        t_fin double = 1000
16    end
17
18    close all
19
20    %% Datos necesarios para el caculo del vector inicial.
21    alpha = 14.9/15;
22    beta = 1;                %caso 1-4
23    P0 = 15;
24    t_ini = 0;
25    %Q1(0) Q2(0) X1(0) X2(0) P(0)
26    Var0 = [0.4 0.4 alpha*beta*P0 (1-alpha)*beta*P0 P0];
27
28    %% Ecuaciones diferenciales, division y calculo.
29    S = @(t,y) dAlldt(t,y,dias_con, dias_sin);
30    h=10e-3;
31
32    [T, Y] = ode45(S, t_ini:h:t_fin, Var0);
33    [~, y] = mi_euler(S, t_ini, t_fin, Var0, h);
34
35    %% Graficas usando ode45.
36    % Q1 y Q2.
37    figure(1)
38    plot(T,Y(:,1:2));
39    legend('Q_1: cuota celular de AD', 'Q_2: cuota celular
40        de AI');
41    %lgd = legend({'Q_1: cuota celular de AD', 'Q_2: cuota
42        celular de AI', 'X_1: células AD', 'X_2: células AI
43        ', 'PSA'}, 'Location','northwest');
44    %lgd.NumColumns = 2;

```

```

39     title('Solucion utilizando ode45', ['con ' num2str(
        dias_con) ' dias con tratamiento y ' num2str(
        dias_sin) ' dias sin tratamiento'])
40     xlabel('Tiempo (dias)')
41
42     % X1, X2 y PSA.
43     figure(2)
44     plot(T,Y(:,3:5))
45     legend('X_1: células AD', 'X_2: células AI', 'PSA');
46     title('Solucion utilizando ode45', ['con ' num2str(
        dias_con) ' dias con tratamiento y ' num2str(
        dias_sin) ' dias sin tratamiento'])
47     xlabel('Tiempo (dias)')
48
49     %% Graficas usando mi funcion de Euler explicito.
50     % Q_1 y Q_2.
51     figure(3)
52     plot(T,y(1:2,:))
53     legend('Q_1: cuota celular de AD', 'Q_2: cuota celular
        de AI')
54     title('Solucion utilizando el metodo de Euler', ['con '
        num2str(dias_con) ' dias con tratamiento y '
        num2str(dias_sin) ' dias sin tratamiento'])
55     xlabel('Tiempo (dias)')
56
57     % X_1, X_2 y PSA.
58     figure(4)
59     plot(T,y(3:5,:))
60     legend('X_1: células AD', 'X_2: células AI', 'PSA')
61     title('Solucion utilizando el metodo de Euler', ['con '
        num2str(dias_con) ' dias con tratamiento y '
        num2str(dias_sin) ' dias sin tratamiento'])
62     xlabel('Tiempo (dias)')
63
64     %% Grafica con el error entre ambos metodos
65     figure(5)
66     semilogy(T,abs(Y-y')) % error absoluto entre ambos
        metodos
67     legend('Error Q_1', 'Error Q_2', 'Error X_1', 'Error
        X_2', 'Error PSA')
68     title('Semilogy Error entre ode45 y funcion de Euler
        propia', ['con ' num2str(dias_con) ' dias con
        tratamiento y ' num2str(dias_sin) ' dias sin
        tratamiento'])
69     xlabel('Tiempo (dias)')
70

```

```
71     %% Grafica del androgeno
72     figure(6)
73     for i = 1:length(T)
74         and(i) = A(T(i), dias_con, dias_sin);
75     end
76     plot(T,and)
77     legend('A: androgeno');
78     title('Androgeno ', ['con ' num2str(dias_con) ' dias
79         con tratamiento y ' num2str(dias_sin) ' dias sin
80         tratamiento'])
81     xlabel('Tiempo (dias)')
82 end
```

APÉNDICE B

Nociones básicas de métodos numéricos para EDO y la función ode45 de Matlab

Teniendo un problema de valores iniciales de la siguiente forma:

$$(B.1) \quad \begin{cases} y'(t) = f(t, y(t)), & t \in [t_0, t_f], \\ y(t_0) = y_0. \end{cases}$$

Consideramos una partición $t_0 < t_1 < \dots < t_N = t_f$ del intervalo $[t_0, t_f]$, obteniendo $y_n \approx y(t_n)$ con $n = 1, 2, \dots, N$ usando la siguiente recurrencia:

$$(B.2) \quad y(t_{n+1}) = y(t_n) + \int_{t_n}^{t_{n+1}} y'(t) dt = y(t_n) + \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(t, y(t)) dt$$

Para los distintos métodos la integral se aproxima usando diferentes reglas de cuadratura. Por ejemplo, para el método de Euler se utiliza la regla del rectángulo, tomando el valor de la integral como el siguiente:

$$(B.3) \quad \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(t, y(t)) dt \approx \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(t_n, y(t_n)) dt = h_n f(t_n, y(t_n)),$$

con $h_n = t_{n+1} - t_n$ y $n = 0, 1, \dots, N - 1$.

Para el caso del método Runge-Kutta clásico...

TODO: runge-kutta cómo funciona concreto. Decir que ode45 es los pares encajados.

