

# Universidad de La Habana

Facultad de Matemática y Computación

Ciencias de la Computación



## Informe de la Tarea Investigativa II

### INTEGRANTES:

Félix D. Acosta Rodríguez  
Dianelys Cruz Mengana  
Jordan Plá González

CURSO: 2021

## ESTUDIO DE LA DINÁMICA GLOBAL DE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS QUE REPRESENTAN UN TUMOR DURMIENTE

Año: 2015

Revista Aristas: Investigación Básica y Aplicada

Autores:

- Corina Plata Ante
- Paul Antonio Valle Trujillo
- Konstantin E. Starkov
- Luis N. Coria de Los Ríos

### 1. Introducción:

En este informe abordaremos la dinámica global de uno de los modelos que presentan el efecto de latencia tumoral desarrollados por K.M. Page y J.W. Uhr en 2005. Este se basa en la generación de anticuerpos que se efectúa como consecuencia de su interacción con las células cancerosas, es necesario destacar que este modelo se estudia mediante el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes, donde se obtienen cotas ínfimas y supremas para las variables de estado que lo conforman: densidad de células tumorales proliferantes, células tumorales que se encuentran en reposo y la concentración de anticuerpos. Dicho sea de paso, se aplica la teoría de estabilidad de LaSalle donde se propone una función candidata de Lyapunov con el fin de comprobar la existencia de un Dominio Acotado Positivamente Invariante y obtener las condiciones suficientes bajo las cuales las trayectorias van hacia un dominio acotado y permanecen ahí. Para ser mas precisos, nos basaremos en el estudio de la dinámica de una población de células malignas y anticuerpos, las cuales presentan el fenómeno de tumor dormiente a mediano y largo plazo.

### 2. Desarrollo:

La latencia tumoral puede ser generada como resultado de la respuesta del sistema inmune ante la presencia de células cancerosas, o incluso como producto de la aplicación de tratamientos tales como la quimioterapia o radioterapia. En estos casos la carga tumoral decrece hasta llegar a una pequeña densidad de células cancerosas y su presencia en el organismo persiste por un tiempo prolongado sin llegar a ser letal. Esta característica permite que el cáncer esté presente como una condición crónica con el fin de extender el tiempo de vida del paciente.

En el siguiente modelo, los anticuerpos son capaces de prevenir el crecimiento tumoral infinito. El método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes se emplea para encontrar las cotas conforme el tiempo aumenta (superiores e inferiores) expresadas en función de los parámetros incluidos en el modelo de tumor dormiente con la finalidad de determinar los límites de las dinámicas. Actualmente, este método ha sido utilizado para estudiar la dinámica global de varios sistemas biológicos que describen el crecimiento tumoral. Adicionalmente se encuentran las condiciones de existencia de un Dominio Positivamente Invariante. Esto implica que todas las trayectorias en el dominio positivo entrarán al conjunto compacto más grande y permanecerán ahí.

#### ■ Descripción del Modelo

La dinámica de este sistema se describe por las siguientes características: el crecimiento de las células cancerosas en reposo ( $x$ ) se deriva por la detención de ciclo que generan los anticuerpos a las células cancerosas proliferantes ( $\alpha_1 zy$ ), además de la detención de ciclo que se lleva a cabo de

manera natural en ausencia de los anticuerpos ( $my$ ). La disminución de la densidad de las células en reposo ocurre cuando los anticuerpos les inducen su apoptosis ( $\alpha_3zx$ ) y por su muerte natural ( $\lambda x$ ). El aumento de la densidad de las células cancerosas proliferantes ( $y$ ) depende de la relación entre su propio crecimiento menos la muerte natural de las mismas ( $r_0y$ ), y por su eliminación o transición al estado en reposo como consecuencia de su interacción con anticuerpos ( $\alpha_0zy$ ). Finalmente la generación de anticuerpos ( $z$ ) depende en la estimulación inmune ( $\gamma$ ) producida por las células cancerosas en reposo y proliferantes, respectivamente ( $zx, zy$ ); y decrece por el decaimiento natural ( $b$ ). Las ecuaciones diferenciales son:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \alpha_1zy - \alpha_3zx - \lambda x + my \\ \dot{y} &= r_0y - \alpha_0zy \\ \dot{z} &= \gamma z(x + y) - bz\end{aligned}$$

Asumimos que  $r_0 > 0$  siempre se cumple como una condición del crecimiento tumoral y que la dinámica está en el octante positivo  $R_+^3 = \{x \geq 0, y \geq 0, z \geq 0\} > 0$ .

### ■ Análisis Global del Modelo de Tumor Durmiente

Se definen las cotas del dominio donde se encuentran todos los conjuntos compactos invariantes del modelo y se determinan las condiciones suficientes bajo las cuales este dominio es atractivo y positivamente invariante.

#### - Localización de Conjuntos Compactos Invariantes

Se toma la función localizadora  $h_1 = x/y$  con  $y > 0$ . Al aplicar el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes si  $\alpha_3 < \alpha_0$  entonces se puede establecer el siguiente resultado.

**Teorema:** Si  $\alpha_3 < \alpha_0$  se mantiene, entonces todos los conjuntos compactos invariantes están contenidos en el dominio:  $K(h_1) = \{\frac{x}{y} \geq \frac{m}{\lambda + r_0}\}$ .

#### - Existencia de un Dominio Positivamente Invariante

Con el fin de probar la existencia de un dominio positivamente invariante se considera la función candidata de Lyapunov  $h_2 = \beta_1x + \beta_2y + \beta_3z - \ln z$  con  $z > 0$  y los coeficientes positivos  $\beta_i > 0$ ;  $i = 1, 2, 3$ . Después se calcula su derivada y se obtiene la siguiente fórmula:

$L_f h_2 = -(\beta_1\alpha_3 - \gamma\beta_3)xz - (\alpha_0\beta_2 - \gamma\beta_3 - \alpha_1\beta_1)yz - (\gamma + \lambda\beta_1)x - (\gamma - m\beta_1 - r_0\beta_2)y - b\beta_3z + b$  de donde se derivan las condiciones para los coeficientes  $\beta_1 \geq \frac{\gamma\beta_3}{\alpha_3}$ ,  $\beta_2 < \frac{\gamma}{r_0}$  y  $\beta_3 \leq \frac{\alpha_3\alpha_0}{\alpha_1 + \alpha_3r_0}$ . Al definir  $L_f h_2|_{U_1} < 0$  en  $R_+^3$  donde  $K(h_1) \subset U_1$  y las condiciones se satisfacen, entonces se define un dominio  $U_1 = L_f h_2 < 0$  en  $R_+^3 \cap \{z > 0\}$ , lo cual implica que todas las trayectorias en  $R_+^3$  entran al dominio  $U_1$  y permanecen ahí. Esto significa que para cada punto  $(x, y, z)^T \in R_+^3$ , su conjunto  $\omega$  límite  $\omega((x, y, z)^T)$  es un conjunto no vacío y compacto invariante, por lo tanto:

$$\omega((x, y, z)^T) \subset U_1$$

**Teorema:** Este modelo tiene un atractor global atractivo, esto significa que todas las trayectorias en  $R_+^3$  tenderán hacia el conjunto compacto invariante más grande en el dominio  $U_1$ .

### ■ Resultados Obtenidos

#### Sistema 1:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \alpha_1zy - \alpha_3zx - \lambda x + my \\ \dot{y} &= r_0y - \alpha_0zy \\ \dot{z} &= \gamma z(x + y) - bz\end{aligned}$$

Los valores de los parámetros utilizados son:

$\alpha_1 = 0.1$ ,  $\alpha_2 = 1$ ,  $\alpha_3 = 0$ ,  $b = 1$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\lambda = 0.1$ ,  $m = 0.01$  y  $r = 0.1$  con  $x(0) = 1$ ,  $y(0) = 0.1$  y  $z(0) = 0.001$ .

Luego,

$$\begin{aligned}\dot{x} &= 0,1zy - 0,1x + 0,01y \\ \dot{y} &= 0,09y - 1,1zy \\ \dot{z} &= z(x + y) - z\end{aligned}$$

### Análisis de puntos de equilibrio:

Sean,

$$\begin{aligned}f(x, y, z) &= 0,1zy - 0,1x + 0,01y \\ g(x, y, z) &= 0,09y - 1,1zy \\ h(x, y, z) &= z(x + y) - z\end{aligned}$$

Si  $(\bar{x}, \bar{y})$  es un punto de equilibrio del sistema:

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

entonces se cumple que:

$$f(x, y, z) = g(x, y, z) = h(x, y, z) = 0$$

$$\begin{cases} 0,1zy - 0,1x + 0,01y = 0 & (I) \\ 0,09y - 1,1zy = 0 & (II) \\ z(x + y) - z = 0 & (III) \end{cases} \quad (1)$$

Operando con  $II$

$$\begin{aligned}0,09y - 1,1zy &= 0 \\ -1,1zy &= -0,09y \\ z &= \frac{-0,09y}{-1,1y} \\ z &= \frac{9}{110}\end{aligned}$$

Terminando de resolver el sistema, tenemos a  $P(\frac{2}{13}, \frac{11}{13}, \frac{9}{110})$  como punto de equilibrio del sistema.

### Análisis de la estabilidad del punto de equilibrio:

Usando la matriz jacobiana:

$$J(x, y, z) = \begin{pmatrix} -0,1 & 0,1z + 0,01 & 0,1y \\ 0 & 0,09 - 1,1z & 1,1y \\ z & z & x + y - 1 \end{pmatrix} \quad (2)$$

$$J\left(\frac{2}{13}, \frac{11}{13}, \frac{9}{110}\right) = \begin{pmatrix} -0,1 & \frac{1}{55} & \frac{11}{30} \\ 0 & 0 & \frac{121}{130} \\ \frac{9}{110} & \frac{9}{110} & 0 \end{pmatrix} \quad (3)$$

$$|J\left(\frac{2}{13}, \frac{11}{13}, \frac{9}{110}\right)| = 0,009 \neq 0$$

$\Rightarrow$  El sistema es no degenerado en torno al punto  $\left(\frac{2}{13}, \frac{11}{13}, \frac{9}{110}\right)$

Luego,

$$P(\lambda) = \begin{vmatrix} -0,1 - \lambda & \frac{1}{55} & \frac{11}{30} \\ 0 & -\lambda & \frac{121}{130} \\ \frac{9}{110} & \frac{9}{110} & -\lambda \end{vmatrix} \quad (4)$$

$$P(\lambda) = (-0,1 - \lambda)\left(\lambda^2 - \frac{9}{10} \cdot \frac{121}{130}\right) + \frac{9}{110}\left(\frac{1}{55} \cdot \frac{121}{130} + \frac{11}{130}\lambda\right) = 0$$

resultando

$$\lambda_1 = 0,291283790824 \rightarrow \text{número real positivo}$$

$$\lambda_2 = -0,281537462457$$

$$\lambda_3 = -0,1097463283662$$

Utilizando el teorema de Lyapunov, tenemos que:

- El sistema es un sistema no lineal autónomo (SNLA) dado que las funciones  $f, g, h$  no dependen explícitamente de  $t$ .
- El sistema es no degenerado en torno al punto  $\left(\frac{2}{13}, \frac{11}{13}, \frac{9}{110}\right)$ .
- Existe un valor propio de  $J\left(\frac{2}{13}, \frac{11}{13}, \frac{9}{110}\right)$  con parte real positiva.

$\Rightarrow$  **El punto de equilibrio es inestable**

### 3. Conclusiones:

Con la aplicación del método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes se encontraron cotas superiores para todas las variables de estado que representan las poblaciones celulares del modelo de tumor durmiente propuesto. Este método permite el análisis de diferentes tipos de modelos biológicos-matemáticos conformados por más de dos ecuaciones diferenciales ordinarias y no lineales. Se comprobó la inestabilidad del punto de equilibrio del sistema mediante los métodos estudiados, arrojando los resultados anteriormente expuestos.

#### 4. Bibliografía:

- Colectivo de autores, Estudio de la dinámica global de algunos modelos matemáticos que representan un tumor dormiente. Congreso Internacional de Investigación Tijuana. Revista Aristas: Investigación Básica y Aplicada. ISSN 2007-9478, Vol. 4, Núm. 7. Año 2015.
- Conferencias de la asignatura

#### 5. Anexos:

Comparación entre los resultados obtenidos durante el desarrollo de la ecuación y los resultados arrojados en el artículo

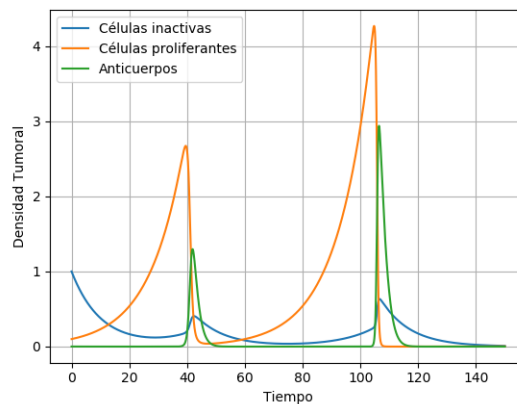
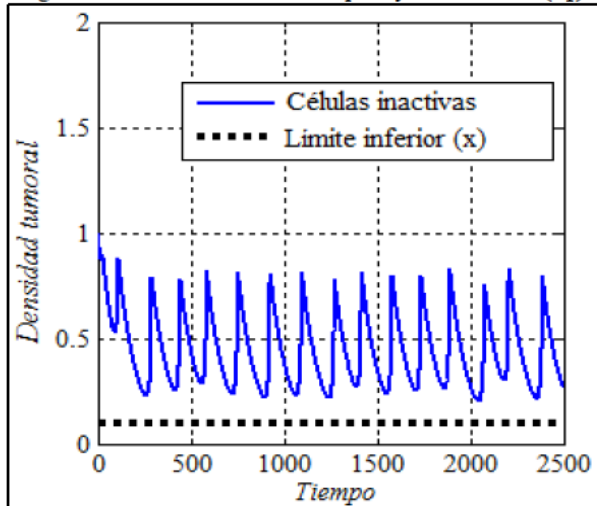


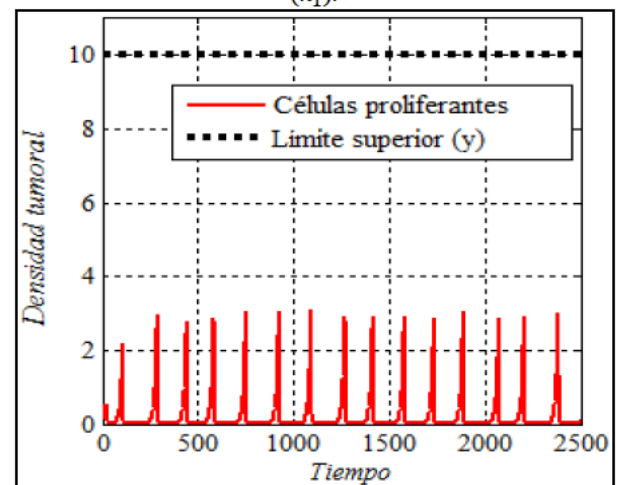
Figura 0. Obtenida mediante el código anexoado al informe

Figura 1. Densidad de células en reposo y el resultado  $K(h_1)$ .



Fuente: T. Stewart and E.F. Wheelock, "Cellular immune mechanisms and tumor dormancy", CRC Press, 1992. Control Toolbox (6.0), User's Guide, The Math Works, 2001, pp. 2-10-2-35.

Figura 2. Densidad de células proliferantes y el resultado  $(h_1)$ .



Fuente: T. Stewart and E.F. Wheelock, "Cellular immune mechanisms and tumor dormancy", CRC Press, 1992. Control Toolbox (6.0), User's Guide, The Math Works, 2001, pp. 2-10-2-35.