

Informe de la Tarea Investigativa II, presentado por los estudiantes del equipo No. 29

Anabel Benítez González C211

Karen Dianelis Cantero López C211

15/12/2022

Título: Fister-Panetta Upper Bound for Cancer Growth. Some
Computational Remarks

Autores del artículo:

- Răzvan Bocu
- Dr Sabin Tabirca
- Yin Jie Chen

Publicado en : junio de 2008

Conferencia Internacional de Biocomputación, Bioinformática, y Tecnologías Biomédica,
2008.

1 Valoración del Artículo

1.1 Explicación de que trata

Este artículo resalta lo beneficioso que sería para la investigación del cáncer, una cooperación entre la biología y las matemáticas. Primeramente se explica brevemente el cáncer en términos biológicos sencillos. Luego el artículo presenta una descripción de los modelos matemáticos y biocomputacionales actuales de la terapia y progresión del cáncer. Explica la importancia de la modelación matemática y la computación en la investigación del cáncer, argumentando que estas proveen a los investigadores herramientas que les permiten realizar experimentos computacionales que serían muy difíciles de recrear en un ambiente experimental real, entre estos experimentos se encuentran modelar la evolución en el tiempo de estrategias de tratamiento ya usadas o incluso simular nuevas estrategias. Finalmente se propone una forma de optimizar la administración del tratatamiento, basada en el modelo de Fister y Panetta, el cual es modificado en pos de mejorar sus predicciones.

1.2 Problemática que se propone resolver

El artículo tiene como objetivo analizar el proceso de administración de la medicación contra el cáncer y proponer un modelo matemático de optimización para la administración del fármaco basándose en el estudio de la relación entre el medicamento y la oncogénesis (evolución del cáncer).

1.3 Técnicas utilizadas

En el artículo utilizan el modelo de Fister y Panetta, cuya ecuación analizaremos en la próxima sección.

1.4 Ecuaciones que ilustran el modelo matemático usado

Este modelo se representa en una sola ecuación:

$\frac{dN}{dt} = rN(t)F(N) - G(N, u(t))$ donde N representa el volumen del tumor, r denota la tasa de crecimiento del tumor y F es una función que se relaciona con la evolución de Θ , que representa el tamaño máximo del tumor. La función G describe la interacción entre el tratamiento $u(t)$ y el volumen del tumor N , debido a que la naturaleza de esta interacción no está bien definida, Fister y Panetta consideraron tres posibles relaciones:

1. La mayoría de las células cancerígenas mueren cuando el tumor alcanza su mayor volumen
2. El tratamiento es más efectivo cuando el tumor es pequeño pero tiene la mayor tasa de crecimiento (basado en la enfermedad o linfoma de Hodgkin)
3. El tratamiento es menos efectivo cuando menor cantidad de proteínas están disponibles para interactuar

Se supone que la función F sigue la ley de crecimiento de Gompertzian:

$$F(N) = \ln\left(\frac{\Theta}{N}\right)$$

Como ya mencionamos, la función $G(N, t)$ describe los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del fármaco sobre el sistema. En su estudio, Fister y Panetta comparan tres estrategias para matar células:

- $G(N) = \delta u(t)N$: hipótesis de Skipper
- $G(N) = \delta u(t) \frac{N}{K+N}$: modelo de E_{max}
- $G(N) = \delta u(t)F(N)$: hipótesis de Norton-Simon

En estas ecuaciones δ es la magnitud de la dosis, $u(t)$ describe la efectividad del fármaco dependiente del tiempo y K representa la afinidad del receptor por el fármaco.

Teniendo en cuenta las tres estrategias, y luego de escalar los modelos, se llega a lo conocido como : "Límite Superior de Fister-Panetta":

$$P_1 : \frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{1}{N}\right) - u(t)\delta N$$

$$P_2 : \frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{1}{N}\right) - u(t)\frac{\delta N}{k+N}$$

$$P_3 : \frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{1}{N}\right)[1 - \delta u(t)]$$

1.5 Condiciones iniciales o de frontera

Se considera que $G(N, t) = 0$ cuando no se usa ningún tratamiento efectivo. Se denota de forma simbólica $N(0) = N_0$

1.6 Resultados a los que arriban

- Al resolver P_1 , se obtiene que: $N(t) = (e^{e^C})e^{-rt+r\delta \int_0^t u(x)dx}$. Teniendo el cuenta el caso cuando $t = 0$, se obtiene como condición inicial que: $N(0) = e^{e^C} = N_0$
Entonces se puede concluir $N(t) = (N_0)e^{-rt+r\delta \int_0^t u(x)dx}$
- P_2 no se pudo resolver por métodos algebraicos.
- Al resolver P_3 se obtiene que $N(t) = e^{\int_0^t r \ln \frac{1}{x}(1-\delta u(x))dx}$

Se concluye que $\frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{1}{N}\right)$ representa una cota superior para el crecimiento del tumor, y P_3 se acerca bastante a esta cota

Al usar métodos numéricos en las 3 ecuaciones y manteniendo las constantes : $u = 1, \delta = 0.1$, y $r = [0.1, 0.05, 0.2]$ se obtienen los siguientes gráficos: 3

Las gráficas de P_1 y P_2 aparentan tener una tasa de crecimiento sensiblemente menos abrupta. En otras palabras, estos modelos matemáticos de la terapia de administración de medicamentos configuran las mejores opciones para diseñar una estrategia de administración de medicamentos y, por lo tanto, tienen más posibilidades de ser utilizados para la calibración de la actividad médica real.

2 Ejemplos Numéricos

2.1 Puntos de Equilibrio y Estabilidad de Dichos Puntos

Debido a que nuestro paper no contaba con un Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias; usamos el sistema mostrado en el paper 31 [3] para realizar el análisis de puntos de equilibrio y estabilidad de estos puntos.

$$\begin{cases} x' = 4\sqrt{3}r^2x + xy(x - 4r) - \sqrt{3}rx^2 \\ y' = 0.5x^2y - 2rxy + y^2(\sqrt{3}r - 0.5y) \end{cases}$$

De este sistema de ecuaciones se han encontrado 6 puntos fijos

- $P_1(0, 0)$

- $P_2(0, 2\sqrt{3}r)$
- $P_3(4r, 0)$
- $P_4(4r, 2\sqrt{3}r)$
- $P_5(r, \sqrt{3}r)$
- $P_6(r, \sqrt{3}r)$

La matriz Jacobiana del sistema es la siguiente:

$$J = \begin{pmatrix} 4\sqrt{3}r^2 - 4ry + 2xy - 2\sqrt{3}rx & -4rx + x^2 \\ xy - 2ry & 0.5x^2 - 2rx + 2\sqrt{3}ry - 1.5y^2 \end{pmatrix}$$

Analicemos el punto de equilibrio $P_2(0, 2\sqrt{3}r)$

La matriz Jacobiana en este punto quedaría:

$$J_{(0, 2\sqrt{3}r)} = \begin{pmatrix} -4\sqrt{3}r^2 & 0 \\ -4\sqrt{3}r^2 & -6r^2 \end{pmatrix}$$

De aquí, la traza: $\tau = -4\sqrt{3}r^2 - 6r^2$, el determinante es : $\Delta = 24\sqrt{3}r^4$.

$$\text{Luego, } \tau^2 - 4\Delta = r^4(84 - 48\sqrt{3})$$

Se cumple que :

$$-\Delta > 0$$

$$-\tau^2 - 4\Delta > 0$$

$$-\tau < 0$$

Entonces el punto $(0, 2\sqrt{3}r)$ representa un nodo estable. Su plano de fase se puede observar aquí: 6

3 Conclusiones

Este trabajo nos acerca a la investigación, muy fomentada en nuestra facultad. Gracias a esta asignatura contamos con las bases para poder adentrarnos en líneas de investigación muy importantes en la actualidad, algunas de las cuales pueden salvar la vida de miles e incluso millones de personas, con el uso de ecuaciones diferenciales se puede predecir y modelar la evolución de enfermedades y epidemias con bastante precisión. El paper que analizamos en esta tarea, se enfoca mucho en algo que consideramos de suma importancia, la necesidad de colaboración entre biólogos y matemáticos para lograr continuar avanzando en la investigación de una enfermedad tan problemática para la sociedad contemporánea como lo es el cáncer. Relacionado a continuar en esta línea de investigación, consideramos que nos faltan algunos conocimientos básicos de biología necesarios para entender las investigaciones previas del tema, este problema es fácil de solucionar dedicando algo de tiempo a su estudio, más aún si se cuenta con un profesional que nos guíe y ayude, por tanto estamos abiertas a la posibilidad de colaborar en investigaciones relacionadas con el cáncer y aportar nuestro granito de arena a la comunidad científica.

4 Bibliografía Consultada

1. C. Henry Edwards, Penney D.E., Calvis D. T. “Ecuaciones Diferenciales y Problemas con Valores en la Frontera”. Pearson Education, 2009.
2. Răzvan Bocu, Dr Sabin Tabirca, Yin Jie Chen. Fister-Panetta Upper Bound for Cancer Growth. Some Computational Remarks.
3. Joanna M. Chrobak, Henar Herrero. Un modelo matemático de competición entre cáncer y sistema inmune.

5 Anexos

```
def Method(func,r):
    h=0.1
    s = 200
    n = (s/h)/3
    x0 = 0
    y0 = 0.1
    u0 = y0
    x1=x0
    x = [x0]
    y=[y0]

    for i in np.arange(n):
        x1 = x1+h
        u0 = y0 + h*func(x0,y0,r )
        y0 = y0 + h * (func(x0,y0,r) + func(x1, u0,r))
        y.append(y0)
        x0 += h
        x.append(x0)

    return x , y
```

Figure 1: Método de Euler Mejorado

```
def P1(t,N,r):
    return r*N* log(1/N).real - 0.1*N

def P2(t,N,r):
    return r*N*log(1/N).real - (0.1*N)/(1+N)

def P3(t,N,r):
    return r*N*log(1/N).real * (1-0.1)
```

Figure 2: Funciones P_1, P_2, P_3

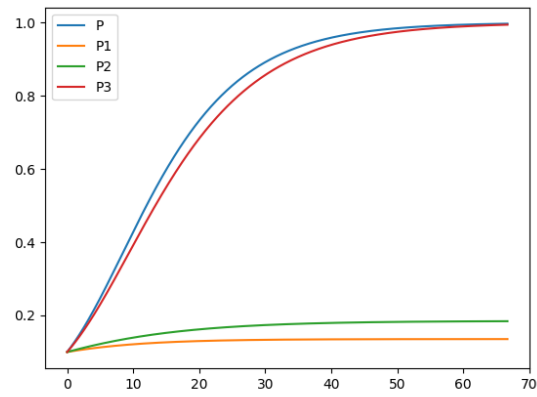


Figure 3: Aproximaciones para $r=0.05$

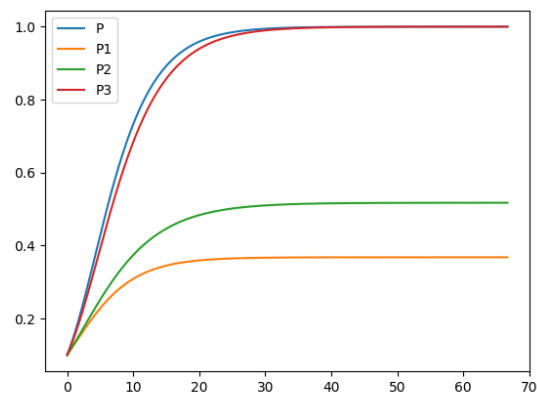


Figure 4: Aproximaciones para $r=0.1$

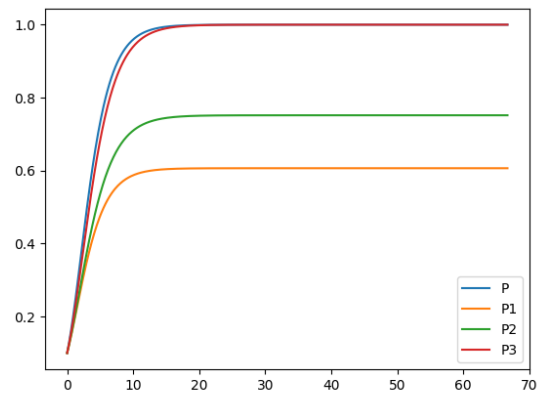


Figure 5: Aproximaciones para $r=0.2$

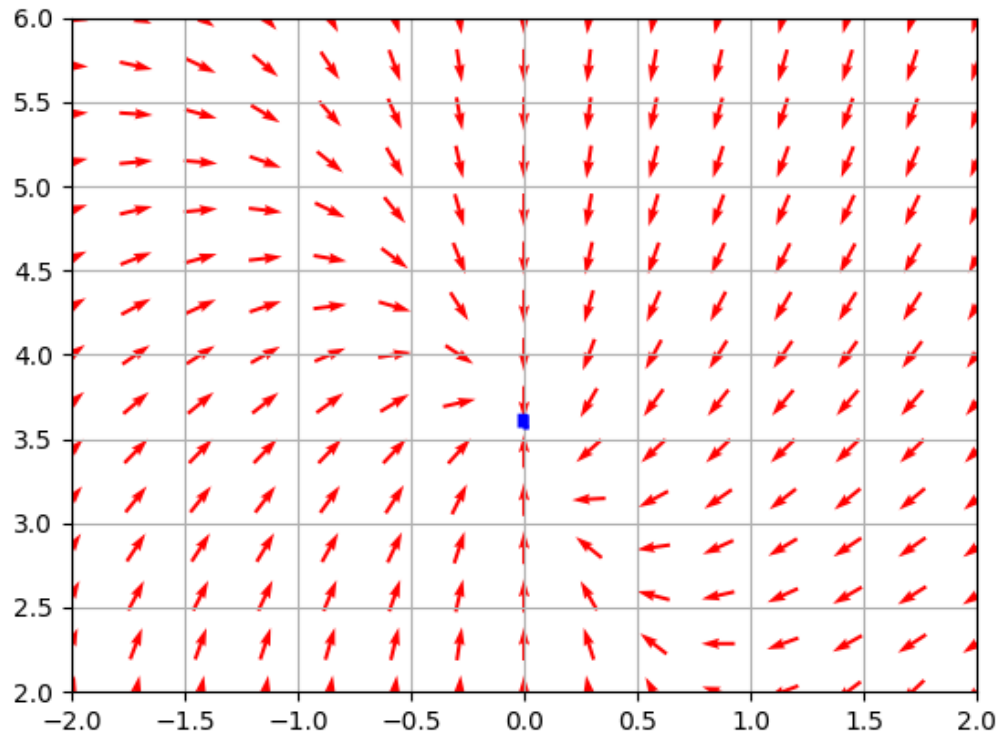


Figure 6: Plano de fases para $r=1$

```
def pltdf(f, xran=[-5,5], yran=[-5,5], grid=[15,15], color = 'red'):
    x = np.linspace(xran[0], xran[1], grid[0])
    y = np.linspace(yran[0], yran[1], grid[1])

    def dx_dt(x,y, t=0): return map(eval,f)
    x , y = np.meshgrid(x,y)
    DX,DY = dx_dt(x,y)
    M = np.hypot(DX,DY)
    M[M==0] = 1
    DX = DX/M
    DY = DY/M
    plt.quiver(x,y,DX,DY, pivot = 'mid', color = color)
    plt.xlim(xran)
    plt.ylim(yran)
    plt.grid('on')

function= ["4*sqrt(3)*x+x*y*(x-4) - sqrt(3)*x*x", " 0.5*x*x*y - 2*x*y+y*y*(sqrt(3)-0.5*y)" ]
pltdf(function, xran=[-2,2], yran=[2,5])
plt.show()
```

Figure 7: Código en python para generar el plano de fases