



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis matemático y tratamiento óptimo del modelo que describe el crecimiento de células cancerígenas propuesto por De Pillis y colaboradores

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

René Eduardo Rodríguez Pérez

Asesorado por

Dra. Beatriz Bonilla Capilla

Puebla Pue.
30 de Junio de 2021



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis matemático y tratamiento óptimo del modelo que describe el crecimiento de células cancerígenas propuesto por De Pillis y colaboradores

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

René Eduardo Rodríguez Pérez

Asesorado por

Dra. Beatriz Bonilla Capilla

Puebla Pue.
30 de Junio de 2021

Título: Análisis matemático y tratamiento óptimo del modelo que describe el crecimiento de células cancerígenas propuesto por De Pillis y colaboradores

Estudiante: RENÉ EDUARDO RODRÍGUEZ PÉREZ

COMITÉ

Dr. Velázquez Castro Jorge
Presidente

Dr. Oliveros Oliveros José Jacobo
Secretario

Dra. Morin Castillo María Monserrat
Vocal

Dr. Guerrero Sánchez Wuiyebaldo Fermín
Vocal

Dra. Beatriz Bonilla Capilla
Asesor

*Dedicado a mis padres,
por su infinito amor y apoyo.*

Agradecimientos

Agradezco a mi asesora, la Dra. Beatriz Bonilla, por su gran apoyo y dedicación al guiarme durante la realización de este proyecto de tesis.

A mi familia por ser mi sostén y brindarme su infinito amor a lo largo de la licenciatura. A mis hermanas Karla y Alejandra por cultivar en mí la curiosidad por aprender cosas nuevas, y en especial a mis padres René y Guadalupe por siempre apoyar mis sueños.

Finalmente, quiero agradecer a mis compañeras y compañeros de licenciatura por ofrecerme su amistad, principalmente a Alfonso por todo su apoyo académico y moral.

Gracias a todas y a todos.

Índice general

1. Introducción	3
1.1. Problema del cáncer y su tratamiento	3
1.2. Análisis de estabilidad de sistemas de ecuaciones diferenciales	5
1.2.1. Puntos de equilibrio en sistemas lineales	6
1.2.2. Polinomio característico	7
1.2.3. Estabilidad mediante linealización	7
1.2.4. Teorema de linealización de Liapunov y Poincaré	8
1.3. Revisión de modelos matemáticos para tumores	9
1.3.1. Modelo de tratamiento quimioterapéutico de tumores sólidos homogéneos	9
1.3.2. Modelo matemático de crecimiento heterogéneo de tumores sólidos	12
1.3.3. Modelo matemático de competición entre el cáncer y el sistema inmune de Chrobak y Herrero	14
2. Antecedentes del modelo propuesto por De Depillis et al.	21
2.1. Modelos Lotka-Volterra para interacciones inmune-tumorales	21
2.2. Modelo de inmunoterapia Kirschner Panetta	23
2.2.1. Sistema de ecuaciones	23
2.2.2. Antigenicidad tumoral	24
2.2.3. Conclusiones	27
2.3. Modelo matemático de tratamiento mixto: Quimioterapia e inmunoterapia	28
2.3.1. Análisis de estabilidad	29
2.3.2. Simulación en lenguaje Python	33
3. Simulaciones de tratamiento numérico del modelo De Depillis	35
3.1. Resultados numéricos	35
3.2. Conclusiones	38
4. Implementación de la teoría de control óptimo al modelo matemático de Depillis	39
4.1. Teoría del control óptimo	39
4.1.1. El problema del control óptimo	40
4.1.2. Principio del mínimo de Pontryagin	41
4.2. Consideraciones previas	42
4.3. Aplicación del control lineal	45
4.3.1. Simulación de control óptimo lineal	48
4.3.2. Simulación del sistema T-M con control óptimo lineal	48
4.4. Control cuadrático	49
4.4.1. Aplicación de control lineal cuadrático	49
4.4.2. Simulación del sistema T-M con control lineal cuadrático	52
5. Conclusiones	55

x

ÍNDICE GENERAL

Bibliografía

57

Resumen

El cáncer es un conjunto de padecimientos que pueden aparecer en cualquier tejido del cuerpo, sucede cuando las células de este comienzan a reproducirse sin control hasta sobrepasar al número de células sanas, provocando que el tejido y, en consecuencia, el cuerpo no pueda funcionar correctamente. Este padecimiento es tan común que forma parte de las primeras causas de muerte de las personas a nivel mundial. Es debido a esto que cada vez hay más interés por ahondar en su funcionamiento y que su estudio es transdisciplinario.

Desde nuestra perspectiva como físicos, su estudio se aborda por medio del uso de la modelación matemática y con ayuda del análisis computacional. El reto de este estudio radica en la identificación de los componentes fundamentales que describen el crecimiento y comportamiento de un tumor, con base en la información obtenida por los médicos.

Esta investigación se centra en el análisis matemático y simulación en lenguaje Python de sistemas biológicos, específicamente tumores, su crecimiento e interacción con la respuesta del sistema inmune del cuerpo humano para luego estudiarlo bajo tratamiento de quimioterapia. Se presenta un análisis y discusión de distintos modelos con el fin de lograr identificar los elementos básicos de la modelación matemática de estos fenómenos y el tipo de estabilidad de sus puntos críticos.

Además de una revisión del modelo tratamiento mixto de De Pillis et al.(2006), considerando únicamente un tratamiento de quimio, seguido de un análisis de estabilidad para caracterizarlo. Y como primera aproximación, se busca la implementación de un análisis numérico para determinar la dosis mínima de fármaco para eliminar las células enfermas, en función de la periodicidad de las dosis, manteniendo la población de células inmunes por encima de un umbral sano.

Finalmente, usando la teoría del control óptimo y el principio de Pontryagin, se propone una función del tiempo que determine la dosis a administrar según el día de tratamiento, de manera que esta sea la mínima necesaria para eliminar las células tumorales del sistema y cuyos efectos en la salud del paciente sean mínimos, es decir, una dosis óptima con ayuda de controles lineales y lineales cuadráticos.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Problema del cáncer y su tratamiento

El cáncer es una enfermedad que representa un cúmulo de casos en los que las células de un tejido sufren daño provocando que se reproduzcan sin control y pierdan su función de apoptosis, a estas acumulaciones de células se les llama tumores o neoplasias, las cuales al crecer pueden destruir los tejidos en los que se encuentran o incluso pueden llegar a sustituirlos. Además, según su comportamiento pueden clasificarse como benignos o malignos, según su capacidad de diseminarse a otros tejidos. Este sencillo mecanismo da lugar a 200 tipos de cáncer conocidos, todos distintos entre sí con diferentes síntomas y con distintos métodos de diagnóstico como de tratamiento. Sin embargo, en el 2020, los cuatro tipos de cáncer más diagnosticados fueron: Cáncer de mama, cáncer de pulmón, colorrectal y de próstata [1].

Durante años los científicos han estudiado las causas de este padecimiento y se ha encontrado que estas pertenecen diversas naturalezas que van desde hábitos de alimentación, exposición a ciertos tipos de radiación, predisposición genética o mutaciones aleatorias en el ADN de las células, por lo que es prácticamente imposible predecir cuando este padecimiento pueda presentarse. Aunado a esto, con los años de investigación se ha observado que a pesar de tratarse del mismo padecimiento, sus características y propiedades cambian según el paciente y el tejido en cuestión por lo que estandarizar su estudio aún no es una opción [2].

Según cifras del 2017, solo el 26 % de los países con bajos ingresos cuentan con los servicios de patología necesarios para atender por completo a su población, por lo que casi el 70 % de las muertes en el mundo por este padecimiento corresponden a estos países. En México, al año se diagnostican alrededor de 191 mil casos de pacientes con cáncer de los cuales más del 43 % fallecen [3]. De los casos totales, el 30 % pueden ser prevenidos, otro 30 % puede ser diagnosticado oportunamente y, para el 40 % restante de los casos, se han desarrollado varios tipos de tratamiento que van desde métodos hormonales, tratamientos con radiación ionizante, quimioterapia, entre otros. Sin embargo, con el fin de permitir una mayor tasa de éxito, la investigación de esta enfermedad es de carácter transdisciplinario.

A pesar de que los tratamientos más comunes para el cáncer son la quimioterapia y la radioterapia, la mayoría de los pacientes reciben una combinación de distintos tratamientos. Existen distintos tratamientos y su eficacia depende del tipo de cáncer, su etapa, la ubicación, etc. Algunas de las terapias usadas actualmente se presentan a continuación:

- **Cirugía:** Para este tratamiento, se extrae el tumor directamente del tejido para evitar que continúe creciendo.
- **Quimioterapia:** En esta terapia, se administran fármacos por intravenosa u oral, estos medicamentos eliminan a las células enfermas y sanas.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. PROBLEMA DEL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO

- **Radioterapia:** Debido a que las células en reproducción son especialmente sensibles a la radiación, esta terapia elimina el cáncer por medio de la interacción con partículas radioactivas (Radioterapia interna) o por la absorción de radiación dirigida desde fuera del cuerpo (Radioterapia externa).
- **Terapias dirigidas:** Este tratamiento funciona por medio de la administración de moléculas afines a objetivos presentes en las células cancerígenas, de forma que al interactuar, sólo se libere los fármacos en las células marcadas.
- **Inmunoterapia:** Consiste en la estimulación del sistema inmune por medio de sustancias producidas o activadas en un laboratorio, con el fin de que sea el mismo sistema inmune el responsable de frenar o contener el crecimiento del cáncer.
- **Terapia hormonal:** Se usa en el caso de tratar un tumor cuyo crecimiento esté estimulado por hormonas, como el cáncer de mama o de próstata, deteniendo la liberación normal de estas hormonas.
- **Hipertermia:** Debido a que las células cancerígenas son más sensibles a la temperatura, este tratamiento, por medio del aumento de temperatura de la zona en que se encuentra el tumor, elimina las células cancerígenas sin dañar las células sanas.
- **Terapia fotodinámica:** Se administra un medicamento que reacciona a cierta longitud de onda de radiación electromagnética, la cual decae más rápido en células sanas que en enfermas. Luego se expone a la luz que activa el fármaco, eliminando así a las células cancerígenas.

El uso de estos tratamientos tiene distinta efectividad en distintos pacientes por lo que no basta únicamente con aplicar una terapia, hace falta estudiar la interacción con el cuerpo y el cáncer para así planificar tratamientos más eficaces, salvaguardando la integridad y salud de los pacientes, Como respuesta a estos requerimientos, desde la física se aborda esta problemática por medio de la formulación de modelos matemáticos que permitan predecir el comportamiento del cáncer con base a su interacción con la respuesta inmune del cuerpo. Por lo que, partiendo de modelos sencillos como el de Lotka-Volterra, estos modelos han crecido en complejidad considerando cada vez más variables y fenómenos alrededor del crecimiento del cáncer.

El desarrollo de esta tesis tiene como objetivo general el obtener una función del tiempo que determine la dosis de quimioterapia necesaria para minimizar la cantidad de células tumorales en el sistema, la cantidad de unidades de quimio administradas a lo largo del tratamiento y que mantenga los niveles de células inmunes por encima de un umbral sano. Para esto, se proponen los siguientes objetivos particulares:

- Repasar de los conceptos y definiciones básicas para el análisis de estabilidad de sistemas de ecuaciones diferenciales.
- Revisar distintos modelos matemáticos que describan el crecimiento y el tratamiento de cáncer con el fin de que el lector logre familiaridad con su estructura y la dinámica de los sistemas de ecuaciones.
- Por medio de una aproximación numérica estimar una dosis mínima de quimioterapia que elimine las células tumorales con base a una periodicidad de infusión de quimioterapia propuesta.
- Estudiar la teoría de control óptimo y el principio de Pontryagin.
- Aplicar los conceptos y condiciones del control óptimo al modelo de tratamiento mixto de De Pillis para obtener un control que minimice la cantidad de células tumorales y el número de unidades de quimioterapia administradas al sistema.

Para comenzar, es necesario retomar algunos métodos y conceptos matemáticos de análisis que serán usados a lo largo de este trabajo, en la siguiente sección se presenta una breve revisión de estos.

1.2. Análisis de estabilidad de sistemas de ecuaciones diferenciales

Con el desarrollo de la modelación matemática, ha surgido la necesidad de conocer el comportamiento de diversos sistemas de ecuaciones diferenciales, sin embargo, la complejidad de los modelos usados complica y hasta imposibilita su resolución y en consecuencia su análisis. Debido a esto se recurrió al análisis de estabilidad de dichos sistemas como alternativa para el estudio de la dinámica en el espacio fase de un sistema.

Por medio de este método cualitativo podemos conocer las soluciones de equilibrio o puntos críticos que satisfacen el sistema mencionado anteriormente. Además de prever si con el pasar del tiempo el sistema se desplazará en el espacio fase desde un punto crítico hacia otro dependiendo de las condiciones iniciales o de frontera del mismo.

A continuación se revisará la herramienta matemática, conceptos y sus métodos para el análisis correcto de sistemas de ecuaciones diferenciales, comenzando por conceptos previos y análisis de estabilidad por linealización.

Conceptos básicos

Un sistema de ecuaciones diferenciales de la siguiente forma se denomina autónomo si t no aparece explícitamente en las expresiones F o G .

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= F(x, y) \\ \dot{y} &= G(x, y) \end{aligned} \right\} \quad (1.1)$$

A las variables $x(t)$, $y(t)$ se les llama **variables de estado** del sistema y al plano XY se le conoce como **plano de fases** o espacio fase si el sistema cuenta con tres o más variables de estado. Cada solución del sistema puede representarse como un punto en el plano fase, este conjunto de puntos dibuja una curva en el mismo, la cual corresponde a distintas condiciones iniciales para el mismo sistema. En cada punto (x, y) de la curva es posible encontrar un vector tangente a la misma, este vector es $\vec{V} = (F(x, y), G(x, y))$ y al conjunto de vectores en distintos puntos del plano fase se denomina **Campo de direcciones**.

Si existe una solución del sistema $x(t) = x_0$ y $y(t) = y_0 \forall t \in \mathbb{R}$ con (x_0, y_0) un punto en el espacio fase y además $F(x_0, y_0) = G(x_0, y_0) = 0$, entonces se dice que el punto (x_0, y_0) es un punto crítico o punto de equilibrio.

Las órbitas dibujadas en el espacio fase tienen tres propiedades importantes:

- Cada trayectoria representa infinito número de soluciones.
- Dos trayectorias carecen de puntos en común.
- Trayectorias cerradas representan soluciones periódicas.

Trayectorias en el espacio de fases y puntos críticos

Para el caso del sistema autónomo (1.1), las trayectorias u órbitas se definen como la curva proyección en dos dimensiones de una solución particular del sistema. Por otro lado, los puntos críticos de este sistema pueden definirse como las soluciones independientes del tiempo, es decir, son puntos estacionarios en el plano de fases. Estos puntos representan órbitas formadas por un solo punto.

Estabilidad del punto crítico

A continuación se definirán los distintos tipos de estabilidad que puede tener un punto crítico en el espacio fase, para esto se considerará el punto $(0, 0)$ como punto crítico del sistema presentado anteriormente.

- **Punto crítico estable:** Un punto crítico es estable si para cualquier número $R > 0$, existe $r > 0$, con $r \leq R$, tal que todas las trayectorias que en el tiempo $t = t_0$ se encuentren en el interior de la circunferencia $x^2 + y^2 = r^2$, permanecerán dentro de la circunferencia $x^2 + y^2 = R^2 \forall t > t_0$
- **Punto crítico asintóticamente estable:** Un punto crítico es asintóticamente estable si todas las trayectorias dentro de la circunferencia $x^2 + y^2 = r_0^2$ con $r_0 > 0$, se aproximan al origen cuando $t \rightarrow \infty$
- **Punto crítico inestable:** Un punto crítico es inestable si para un $t = t_0$ las trayectorias cercanas a este se alejan para todo $t > t_0$

1.2.1. Puntos de equilibrio en sistemas lineales

Para estos casos la dinámica del sistema y el tipo de estabilidad del punto crítico se caracteriza por medio de los eigenvalores de la matriz del sistema. Para ilustrar esta sección, consideremos un sistema autónomo lineal como el que se muestra a continuación con un único punto crítico en $(0, 0)$:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a_1x + b_1y \\ \frac{dy}{dt} &= a_2x + b_2y \end{aligned}$$

La matriz de este sistema es la matriz $A = \begin{pmatrix} a_1 & b_1 \\ a_2 & b_2 \end{pmatrix}$ y si el determinante de A es no nulo, entonces λ_1 y λ_2 son distintos de cero. Según el comportamiento de las trayectorias alrededor del punto de equilibrio, se les llamará nodo, punto de silla, centro y foco.

Nodo

Los eigenvalores λ_1 y λ_2 son números reales y de mismo signo. Para cada signo tienen los siguientes comportamientos:

- **Eigenvalores positivos:** Las trayectorias se alejan del punto de equilibrio.
- **Eigenvalores negativos:** Las trayectorias se acercan al punto de equilibrio.

Nodo impropio: En este caso los eigenvalores son el mismo $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$

Punto de silla

Los eigenvalores λ_1 y λ_2 son números reales y de distinto signo, además, cuando $t \rightarrow \infty$ es posible apreciar que las trayectorias que se acercan al punto de equilibrio y se alejan de él, por lo tanto, un punto de silla es un punto inestable.

Centro

Los eigenvalores son números imaginarios puros y las trayectorias en el espacio fase son elípticas que no se acercan al punto crítico. Por lo que, es estable pero no asintóticamente estable.

Foco

Los eigenvalores son números complejos conjugados con parte real no nula y las trayectorias en el espacio fase son espirales para los cuales hay dos posibilidades:

- **Parte real negativa:** Las trayectorias se acercan al punto crítico
- **Parte real positiva:** Las trayectorias se alejan del punto de equilibrio.

1.2.2. Polinomio característico

Otra forma de expresar las características del punto crítico es a través de la traza (T) y del determinante (D) de la matriz A del sistema por medio del polinomio característico:

$$P_A(\lambda) = \lambda^2 - T\lambda + D$$

Por lo que es posible calcular los eigenvalores con ayuda de la fórmula general

$$\lambda_1, \lambda_2 = \frac{T \pm \sqrt{T^2 - 4D}}{2}$$

Según los valores de D y T en esta ecuación, es posible verificar lo siguiente:

- Si $T^2 - 4D < 0$: Entonces λ_1, λ_2 son números complejos conjugados y su parte real es $\frac{T}{2}$. Además si los eigenvalores son:
 - **Imaginario puros** si $T = 0$ (Centro estable)
 - **Parte real negativa** si $T < 0$ (Foco estable)
 - **Parte real positiva** si $T > 0$ (Foco inestable)
- Si $D < 0$: Entonces $T^2 - 4D > T^2$ y los eigenvalores son números reales de signo distinto y representan puntos de silla inestables.
- Si $D > 0$ y $T^2 - 4D \geq 0$: Entonces los eigenvalores son números reales y del mismo signo que T , según su signo tenemos distintos casos:
 - $T < 0$
 - $T^2 - 4D = 0$: Los eigenvalores son iguales y negativos (Nodo impropio asintóticamente estable)
 - $T^2 - 4D > 0$: Los eigenvalores son números reales, distintos y negativos (Nodo asintóticamente estable)
 - $T > 0$
 - $T^2 - 4D = 0$: Los eigenvalores son iguales y positivos (Nodo impropio inestable)
 - $T^2 - 4D > 0$: Los eigenvalores son números reales, distintos y positivos (Nodo inestable)

1.2.3. Estabilidad mediante linealización

A continuación se introducirá un método para conocer la estabilidad de los puntos críticos de ecuaciones no lineales [4], para esto consideremos nuevamente el sistema autónomo (1.1) con el punto crítico (x_0, y_0) tal que las funciones $F(x, y)$ y $G(x, y)$ sean de clase $C^1(\mathbb{R}^2)$, aproximando $z = F(x, y)$ y $z = G(x, y)$ por sus planos tangentes en (x_0, y_0) , tenemos

$$F(x, y) \approx \frac{\partial F}{\partial x}(x_0, y_0) \cdot (x - x_0) + \frac{\partial F}{\partial y}(x_0, y_0) \cdot (y - y_0)$$

$$G(x, y) \approx \frac{\partial G}{\partial x}(x_0, y_0) \cdot (x - x_0) + \frac{\partial G}{\partial y}(x_0, y_0) \cdot (y - y_0)$$

Reescribiéndolo en notación matricial si $(x, y) \approx (x_0, y_0)$

$$\begin{pmatrix} F(x, y) \\ G(x, y) \end{pmatrix} \approx \mathbf{A} \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix} \quad (1.2)$$

Donde \mathbf{A} es la matriz jacobiana

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial F}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial G}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial G}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix}$$

Por lo que cuando $(x, y) \rightarrow (x_0, y_0)$ el sistema 1.2 se aproxima al sistema **linealizado** 1.3.

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \mathbf{A} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad (1.3)$$

Una vez linealizado el sistema, es necesario encontrar los eigenvalores del sistema por lo que debemos calcular el determinante de la siguiente matriz:

$$\mathbf{A} - \alpha \mathbf{I} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial x}(x_0, y_0) - \alpha & \frac{\partial F}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial G}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial G}{\partial y}(x_0, y_0) - \alpha \end{pmatrix}$$

Este determinante es el polinomio característico del sistema, del cual se obtendrán los eigenvalores que se usarán para caracterizar el sistema de ecuaciones según los criterios de estabilidad mencionados.

1.2.4. Teorema de linealización de Liapunov y Poincaré

Este teorema nos ayuda a caracterizar el sistema 1.1 con ayuda de los eigenvalores de la matriz jacobiana \mathbf{A}

- El punto crítico (x_0, y_0) del sistema original autónomo 1.1 es asintóticamente estable si y sólo si todos los eigenvalores de la matriz jacobiana \mathbf{A} tienen parte real negativa. Esto significa que el punto crítico del sistema linealizado 1.3 es asintóticamente estable.
- El punto crítico (x_0, y_0) del sistema original autónomo 1.1 es inestable si y sólo si todos los eigenvalores de la matriz jacobiana \mathbf{A} tienen parte real positiva. Esto significa que el punto crítico del sistema linealizado 1.3 es inestable.

Si los eigenvalores de \mathbf{A} son distintos entre sí y distintos de cero, tenemos los siguientes casos:

- Si $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$, entonces (x_0, y_0) es un nodo asintóticamente estable.
- Si $\lambda_1 > \lambda_2 > 0$, entonces (x_0, y_0) es un nodo inestable.
- Si $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$, entonces (x_0, y_0) es un punto de silla.
- Si λ_1 es un número imaginario y su parte real es menor que cero, entonces (x_0, y_0) es un foco asintóticamente estable.
- Si λ_1 es un número imaginario y su parte real es mayor que cero, entonces (x_0, y_0) es un foco inestable.

Para el caso en el que la matriz jacobiana \mathbf{A} tiene eigenvalores complejos conjugados con parte real igual a cero, o cuando el determinante de \mathbf{A} es cero y no tiene eigenvalores reales positivos, no es posible obtener información sobre la estabilidad del punto de equilibrio con este proceso de linealización.

Estabilidad de sistemas de n ecuaciones diferenciales

Para sistemas de n ecuaciones diferenciales, tenemos el siguiente criterio de estabilidad. Sea $n \in \mathbb{N}$, $\mathbf{A} \in M_{n \times n}(\mathbb{R})$ y $\mathbf{x}' = \mathbf{A} \cdot \mathbf{x}$ un sistema de ecuaciones diferenciales lineales homogéneas de primer orden de coeficientes constantes. Consideremos el polinomio característico.

$$p(\lambda) = \det \begin{pmatrix} a_{11} - \alpha & a_{12} & a_{13} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \alpha & a_{23} & \dots & a_{2n} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} - \alpha & \dots & a_{3n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & a_{n3} & \dots & a_{nn} - \alpha \end{pmatrix}$$

Se verifica lo siguiente:

- Si todas las raíces del polinomio característico tienen parte real negativa, todas las soluciones del sistema son asintóticamente estables.
- Si al menos una de las raíces del polinomio característico tiene parte real positiva, todas las soluciones del sistema son inestables.
- Supongamos que todas las raíces del polinomio característico tienen parte real no positiva y que $\lambda_1 = i\sigma_1, \dots, \lambda_l = i\sigma_l$ son todas las que tienen parte real nula. Sea k_j la multiplicidad de $\lambda_j = i\sigma_j$. Esto significa que el polinomio característico puede factorizarse de la forma:

$$p(\alpha) = (\lambda - i\sigma_1)^{k_1} \dots (\lambda - i\sigma_l)^{k_l} Q(\lambda)$$

Donde todas las raíces de Q tienen parte real negativa. Entonces toda solución del sistema es estable, pero no asintóticamente estable, si para todo $j = 1, \dots, l$ la matriz \mathbf{A} tiene k_j eigenvectores ortogonales para el eigenvalor $\lambda_j = i\sigma_j$. De otra forma, todas las soluciones son inestables.

Después de esa breve revisión, es posible ahondar en análisis de sistemas de ecuaciones diferenciales y los fenómenos físicos que modelan. A continuación se incluyen algunos de los modelos preliminares que se estudiaron antes de abordar el modelo principal, esto es con el fin de lograr familiaridad con los métodos de modelación matemática y el análisis de los mismos.

1.3. Revisión de modelos matemáticos para tumores

1.3.1. Modelo de tratamiento quimioterapéutico de tumores sólidos homogéneos

Para iniciar, consideremos el modelo matemático presentado por (Preziosi, 2003, pp. 102-108) un tumor sólido homogéneo bajo tratamiento quimioterapéutico descrito sin pérdida de generalidad por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales (Ecs. 1.4 y 1.5). Existen dos tipos de administración de droga citotóxica sobre el tumor: Infusión continua y periódica, para este modelo, se ocupará únicamente el caso de infusión continua.

$$\frac{dN}{dt} = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} \right) - \mu AN \tag{1.4}$$

$$\frac{dA}{dt} = a(t) - \lambda A - \gamma AN \tag{1.5}$$

La ecuación (1.4) expone la evolución del número de células tumorales (N) respecto al tiempo. Del lado derecho de la ecuación, el primer término establece la existencia de un punto (θ) de

saturación del sistema, es decir, el número máximo de células que pueden coexistir en el tumor. Este parámetro θ está determinado por la disponibilidad de nutrientes y otros recursos vitales. El segundo término denota la razón de reducción de las células tumorales debido a la presencia de quimioterapia, la cual elimina las células cancerosas.

Por otro lado, la ecuación (1.5) modela la relación entre la concentración promedio de fármaco (A) que se administra al tumor respecto al tiempo. Los términos de la derecha de esta ecuación corresponden a la razón a la cual el fármaco se libera en el tumor, su razón de decaimiento (vida media) y la tasa a la cual se vuelve inefectivo como resultado de la muerte celular respectivamente.

Como es de esperarse, después de cierto tiempo de administración, la concentración del medicamento y el número de células en el tumor llegarán a un valor de equilibrio. Es justo en este caso límite en el cual se analizarán las soluciones de equilibrio de las ecuaciones (1.4) y (1.5). Que el sistema haya alcanzado sus valores de equilibrio implica:

$$0 = kN \left(1 - \frac{N}{\theta} - \frac{\mu A}{k} \right) \quad (1.6)$$

$$0 = a(t) + A(\lambda + \gamma N) \quad (1.7)$$

De la ecuación (1.6) tenemos los siguientes dos casos que se analizarán por separado.

$$N = 0$$

$$\left(1 - \frac{N}{\theta} - \frac{\mu A}{k} \right) = 0$$

■ **Caso 1**

Bajo la consideración de que $N = 0$, la ecuación (1.7) se reduce a:

$$A = \frac{a(t)}{\lambda} \quad (1.8)$$

Este primer caso representa un equilibrio sin células tumorales, por lo que el punto de equilibrio es $(0, \frac{a(t)}{\lambda})$

■ **Caso 2**

Si ahora consideramos $\left(1 - \frac{N}{\theta} - \frac{\mu A}{k} \right) = 0$, de este caso podemos despejar A de la ecuación (1.6) obteniendo así:

$$A = \frac{k}{\mu} \left(1 - \frac{N}{\theta} \right) \quad (1.9)$$

De la ecuación (1.7) despejamos A para después igualarlo con la expresión (1.9), obtenemos:

$$\frac{a(t)}{\lambda + \gamma N} = \frac{k}{m} \left(1 - \frac{N}{\theta} \right) \quad (1.10)$$

Desarrollando esta expresión obtenemos:

$$N^2 + \frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\theta\gamma}{\lambda} \right) N + \frac{\theta\lambda}{\gamma} \left(\frac{a(t)\mu}{k\lambda} - 1 \right) \quad (1.11)$$

Resolviendo por N , obtenemos dos raíces:

$$N_1 = \frac{-\lambda + \gamma\theta + \gamma \sqrt{\frac{\lambda^2 k + 2\lambda\gamma k\theta + \gamma^2 k\theta^2 - 4\gamma\mu\theta a(t)}{\gamma^2 K}}}{2\gamma} \quad (1.12)$$

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN
1.3. REVISIÓN DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA TUMORES

$$N_2 = \frac{-\lambda + \gamma\theta - \gamma\sqrt{\frac{\lambda^2 k + 2\lambda\gamma k\theta + \gamma^2 k\theta^2 - 4\gamma\mu\theta a(t)}{\gamma^2 K}}}{2\gamma} \quad (1.13)$$

Estas dos raíces representan dos puntos de equilibrio distintos: $(N_{\pm}, \frac{k}{\mu}(1 - \frac{N}{\theta}))$ Donde N_{\pm} representa la primera y la segunda raíz de N.

A continuación analizaremos los tres puntos de equilibrio del sistema para identificar su naturaleza y prever la dinámica en el plano de fases. Primero calculando al matriz jacobiana A del sistema de ecuaciones (1.4 - 1.5), tenemos

$$A = \begin{pmatrix} k - 2N\frac{k}{\theta} - \mu A & -\mu N \\ -\gamma A & -\lambda - \gamma N \end{pmatrix}$$

Ahora sustituiremos los valores de A y N de cada punto crítico y se obtendrán sus eigenvalores, para simplificar el análisis, usaremos los valores $k = \theta = \mu = a = \lambda = 1$ y $\gamma = 0,5$ propuestos en el libro (Preziosi, 2003, pp. 107).

▪ **Punto** $(0, \frac{a(t)}{\lambda})$

Para este punto, la matriz A menos la matriz identidad multiplicada por alfa da como resultado la siguiente matriz, de la cual calcularemos su determinante

$$\begin{vmatrix} -\frac{\alpha\gamma}{\lambda} + k & 0 \\ -\frac{\alpha\gamma}{\lambda} & -\alpha - \lambda \end{vmatrix}$$

Su determinante es

$$\frac{a\alpha\gamma + a\gamma\lambda + \alpha^2\lambda - \alpha k\lambda + \alpha\lambda^2 - k\lambda^2}{\lambda} = 0$$

Resolviendo por α , obtenemos los eigenvalores

$$\alpha_1 = -\lambda = -1$$

$$\alpha_2 = -\frac{\alpha\gamma}{\lambda} + k = 0,5$$

Se obtienen dos eigenvalores distintos, reales y de distintos signos, por lo tanto, este punto crítico es un **punto de silla inestable**.

▪ **Punto** $(N_+, \frac{k}{\mu}(1 - \frac{N}{\theta}))$

Primero se evaluará el punto crítico en cuestión en la matriz jacobiana y se restará la matriz identidad multiplicada por α , esta matriz resultante es bastante grande por lo que se omitirá en este documento, después de calcular su determinante, obtenemos la expresión para α , resolviendo esta ecuación por α y usando los valores dados para cada una de las constantes, obtenemos los siguientes eigenvalores:

$$\alpha_1 = -1,4270...$$

$$\alpha_2 = -0,3090...$$

Los cuales son números reales negativos del mismo signo, por lo que este punto crítico es un **nodo atractor**, es decir, las trayectorias se acercan al punto con el pasar del tiempo.

▪ **Punto** $(N_-, \frac{k}{\mu}(1 - \frac{N}{\theta}))$

Nuevamente, se evalúa el punto crítico en la matriz A, restando la matriz identidad multiplicada por α , para después calcular el determinante del resultado anterior y resolver por α para así obtener ambos eigenvalores, nuevamente usando los valores para las constantes dadas anteriormente, se obtienen los siguientes valores de eigenvalores:

$$\alpha_1 = 0,809016...$$

$$\alpha_2 = 1,927050...$$

Son números reales, positivos del mismo signo, por lo que se trata de un **nodo repulsor**, es decir, las trayectorias se alejan de este punto de equilibrio con el pasar del tiempo.

Después de este breve análisis con los conceptos revisados en la sección anterior, podemos concluir que en el espacio fase de este sistema de ecuaciones diferenciales, las órbitas convergerán al punto $(N_+, \frac{k}{\mu} (1 - \frac{N}{\theta}))$, cuando $t \rightarrow \infty$.

1.3.2. Modelo matemático de crecimiento heterogéneo de tumores sólidos

En esta sección se presenta el análisis de otro modelo matemático en el cual no se incluye el papel del tratamiento quimioterapéutico. Este modelo propuesto por (Preziosi, 2003, pp. 108-112) se restringe a ilustrar la dinámica dentro de un tumor heterogéneo sólido, por lo que únicamente se contempla la relación entre tres categorías de células: Células proliferantes (P), células quiacentes (Q), células necróticas (D).

En este sistema muestra el ciclo de las células tumorales, las cuales crecen alrededor de una fuente de nutrimentos como podría ser un vaso sanguíneo, al tener cubiertas sus necesidades nutrimentales, estas células comienzan a multiplicarse libremente (Células proliferantes). Al continuar proliferando, el espacio físico cerca de la fuente de nutrientes no es suficiente por lo que algunas de las células tumorales se ven desplazadas lejos de esta, dichas células al no contar con suficientes nutrientes para continuar con su ciclo de reproducción, se encuentran en un estado *estático* en el que no mueren pero tampoco proliferan (Células quiacentes). Por último, mientras en el núcleo siga creciendo la población debido al gran abastecimiento de nutrientes, el tumor seguirá creciendo hasta que las células de la periferia se encuentren tan lejos del núcleo que comiencen a morir (Células necróticas). A continuación se presenta el modelo matemático que expresa esta dinámica.

Sistema de ecuaciones diferenciales

$$\frac{dP}{dt} = (k_{PP} - k_{PQ} - k_{PD})P + k_{QP}Q \quad (1.14)$$

$$\frac{dQ}{dt} = k_{PQ}P - (k_{QP} + k_{QD})Q \quad (1.15)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_{PD}P + k_{QD}Q - \lambda D \quad (1.16)$$

En la ecuación (1.14) tenemos que el cambio en el número de células proliferantes respecto del tiempo es igual al número de células proliferantes, la cual depende de la razón (k_{PP}) a la que las mismas se reproducen y generan otras células proliferantes menos la razón a la cual las células P dejan de reproducirse y se convierten en quiacentes (k_{PQ}), menos la tasa a la que las células P mueren (k_{PD}); más el número de células Q que se vuelven proliferantes (k_{QP}).

Por otro lado, la ecuación (1.15) nos indica que el cambio de las células quiacentes o estacionarias respecto al tiempo es igual al número de células P que se vuelven estacionarias (k_{PQ}), menos la cantidad de células que cambian de Q a P y las Q que mueren (k_{QP} y k_{QD} respectivamente).

Finalmente, la ecuación (1.16) expresa que el número de células muertas o necróticas cambia en el tiempo y es igual a la cantidad de células P que mueren (k_{PD}) más las células estacionarias que mueren (k_{QD}) menos las células muertas que se degradan (λ).

Análisis de estabilidad del sistema

Ahora realizaremos el análisis de los puntos de equilibrio de este sistema de ecuaciones: Igualando cada una de las ecuaciones a cero, obtenemos:

$$(k_{PP} - k_{PQ} - k_{PD})P + k_{QP}Q = 0 \quad (1.17)$$

$$k_{PQ}P - (k_{QP} + k_{QD})Q = 0 \quad (1.18)$$

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN
1.3. REVISIÓN DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA TUMORES

$$k_{PD}P + k_{QD}Q - \lambda D = 0 \quad (1.19)$$

Despejando el término $k_{PQ}P$ de las ecuaciones (1.17) y (1.18) e igualándolas entre ellas tenemos la ecuación 1.20. Además obteniendo el término $k_{PD}P$ de la ecuación (1.19), nuestro sistema de ecuaciones se reduce a:

$$(k_{PP} - k_{PD})P + k_{QP}Q = (k_{QP} + k_{QD})Q \quad (1.20)$$

$$\lambda D - k_{QD}Q = k_{PD}P \quad (1.21)$$

En la ecuación (1.20) podemos observar que el término $k_{QP}Q$ aparece en ambos lados de la igualdad, eliminándolos y sustituyendo término $k_{PD}P$ de la ecuación (1.21) en la primera y reduciendo términos obtenemos que:

$$D = \frac{k_{PP}}{\lambda}P \quad (1.22)$$

Una vez obtenido este resultado, si sustituimos (1.22) en (1.19) y despejamos Q, tenemos:

$$Q = \frac{(k_{PD} - k_{PP})}{k_{QD}}P \quad (1.23)$$

Sustituyendo el valor de Q en (1.18) y resolviendo por P tenemos que $P = 0$, por lo tanto el punto de equilibrio es $(P, Q, D) = (0, 0, 0)$

Para clasificar la estabilidad el punto de equilibrio mediante linealización, es necesario calcular los eigenvalores del sistema, por lo que escribiremos la matriz jacobiana del sistema de ecuaciones para poder restarle la matriz identidad multiplicada por α .

$$\begin{pmatrix} (k_{PP} - k_{PQ} - k_{PD}) & k_{QP} & 0 \\ k_{PQ} & -(k_{QP} + k_{QD}) & 0 \\ k_{PD} & k_{QD} & -\lambda \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \alpha & 0 & 0 \\ 0 & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & \alpha \end{pmatrix}$$

Asignando a las constantes los siguientes valores: $k_{PP} = 0,5$, $k_{PQ} = 0,4$, $k_{PD} = 0,2$, $k_{QP} = 0,2$ y $k_{QD} = 0,6$ presentados en el libro *Cancer modelling and simulation* [5]. Y restando las matrices y sustituyendo los valores de dichas constantes, obtenemos la siguiente matriz:

$$\begin{pmatrix} -(0,1 + \alpha) & 0,2 & 0 \\ 0,4 & -(0,8 + \alpha) & 0 \\ 0,2 & 0,6 & \lambda - \alpha \end{pmatrix}$$

Ahora es necesario calcular su determinante, después, reduciendo términos e igualando a cero, obtenemos la siguiente ecuación.

$$-\alpha^3 + (\lambda - 0,9)\alpha^2 + 0,9\lambda\alpha = 0 \quad (1.24)$$

Resolviendo la ecuación (1.24) por el valor α , se obtienen las siguientes raíces:

$$\alpha_1 = -\frac{9}{10}$$

$$\alpha_2 = 0$$

$$\alpha_3 = \lambda$$

Tenemos tres eigenvalores, uno negativo, otro positivo y otro igual a cero, por el criterio de estabilidad para un sistema de n ecuaciones, tenemos que si al menos una de las raíces del polinomio característico tiene parte real positiva, todas las soluciones del sistema son **inestables**, lo cual era de esperarse debido al fenómeno descrito por el modelo.

1.3.3. Modelo matemático de competición entre el cáncer y el sistema inmune de Chrobak y Herrero

En este modelo propuesto por Chrobak y Herrero [6], se presenta una dinámica de competición entre las células tumorales y las inmunes ya que al desarrollarse un tumor, se dice que dichas células compiten entre sí debido a que cuando las células tumorales comienzan a desarrollarse, son localizadas por medio de señales químicas haciendo que las células inmunes sean atraídas al lugar donde se encuentra el tumor en desarrollo. Al llegar, estas segregan sustancias antígenas dentro de las células enfermas para eliminarlas, sin embargo, segregan también otras sustancias que estimulan la creación de nuevos vasos sanguíneos los cuales proveen al tumor de nutrientes que ayudan a su desarrollo. Por lo tanto, estimular el sistema inmune resulta frecuentemente en un crecimiento rápido del cáncer, fragmentación y metástasis. A esto se le llama inmunidad adaptativa y permite al cáncer mantener una morfología estable en condiciones micro ambientales particulares. A continuación se presenta el sistema de ecuaciones diferenciales que modelan este fenómeno.

Sistema de ecuaciones diferenciales

Para este modelo se propone el siguiente sistema de ecuaciones

$$\frac{dx}{dt} = ax + xy(x - b) - cx^2 \quad (1.25)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{2}x^2y - dxy + y^2(c - \frac{1}{2}y) \quad (1.26)$$

Donde $x(t)$ son el número de células tumorales y $y(t)$ el número de células inmunes, x es proporcional al volumen ocupado y y es proporcional a la densidad de células inmunes por unidad de volumen del cuerpo. Además las constantes a , b , c y d pueden ser expresadas en función de un parámetro $\lambda \geq 1$ de la siguiente forma:

$$a = 4\sqrt{3}\lambda^2$$

$$b = 4\lambda$$

$$c = \sqrt{3}\lambda$$

$$d = 2\lambda$$

De la ecuación (1.25), tenemos que el a es la tasa de crecimiento del tumor, el segundo término representa la interacción de las células inmunes con el tumor y la liberación de las sustancias que estimulan la angiogénesis y además tenemos los casos:

- Si $x < b$ El tumor es pequeño y puede ser vencido por la respuesta inmune o puede entrar en equilibrio.
- Si $x > b$ El tumor no puede ser controlado por el sistema inmune.

El tercer término $-cx^2$ es referente a la creación de un núcleo de células muertas dentro del tumor, debido a la formación de esferoides de células hasta que los nutrientes no son suficientes y las del centro comienzan a morir, como se mencionó en la sección anterior.

Para la siguiente ecuación (1.26), el primer término nos habla sobre la estimulación del sistema inmune por parte del tumor. El segundo término $-dxy$ es debido a las células inmunes que mueren durante la lucha contra el tumor. El siguiente término describe la respuesta inmune, además nos indica los siguientes casos:

- Si $y < 2c$ La concentración de células inmunes continuará creciendo.

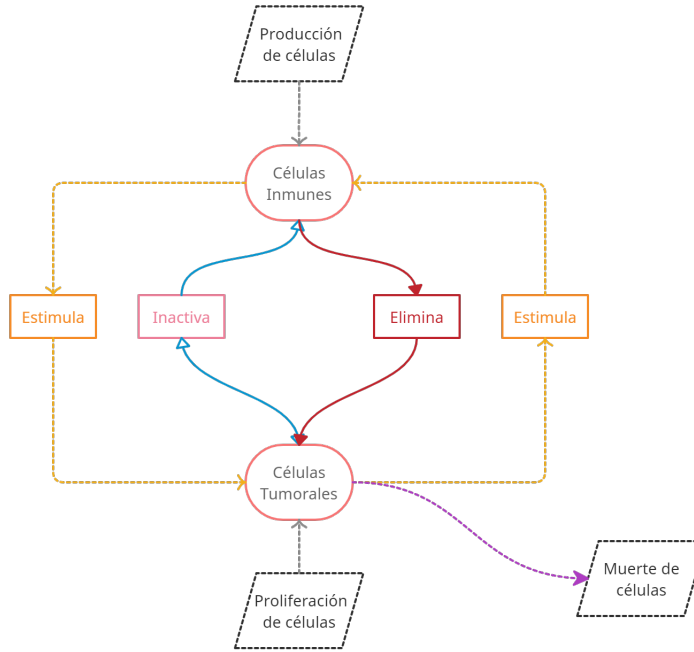


Figura 1.1: Diagrama de interacciones entre células inmunes y células cancerígenas descritas en el modelo de competición entre sistema inmune y células tumorales.

- Si $y > 2c$ La concentración decrecerá después de alcanzar un punto de saturación de $2c$

El comportamiento del sistema inmune-cáncer descrito por el modelo anterior puede resumirse por medio de la figura 1.1, la cual muestra a detalle qué tipos de interacción tienen. La flecha color amarillo representa la estimulación de una de las variables de estado sobre la otra y apunta el sentido en el que se realiza. La flecha roja representa la eliminación de una variable por parte de la otra, parte de la célula que reduce hacia la reducida. La flecha azul representa la interacción entre dos variables de estados.

Análisis de estabilidad

A continuación se presenta el proceso para realizar el análisis de estabilidad del sistema. Reescribiendo el sistema en función de las constantes mencionadas anteriormente e igualándolo a cero, el sistema puede reescribirse de la siguiente manera:

$$4\sqrt{3}\lambda^2 x + xy(x - 4\lambda) - \sqrt{3}\lambda x^2 = 0 \quad (1.27)$$

$$\frac{1}{2}x^2 y - 2\lambda xy + y^2(\sqrt{3}\lambda - \frac{1}{2}y) = 0 \quad (1.28)$$

Se resuelve este sistema de ecuaciones para encontrar sus puntos críticos, podemos considerar los siguientes casos:

- **Caso 1** $x = 0$ y $y = 0$
El primer punto crítico es $(0, 0)$
- **Caso 2** $x = 0$ y $y \neq 0$

Para este caso tenemos de la ecuación (1.28)

$$y^2(\sqrt{3} - \frac{1}{2}y) = 0$$

$$\Rightarrow y = 2\sqrt{3}\lambda$$

Por lo que el punto crítico para este caso es $(0, 2\sqrt{3}\lambda)$

■ **Caso 3** $x \neq 0$ y $y = 0$

Obtenemos de la ecuación (1.27)

$$4\sqrt{3}\lambda^2 = \sqrt{3}\lambda x$$

$$\Rightarrow x = 4\lambda$$

Obteniendo el punto crítico $(4\lambda, 0)$

■ **Caso 4** $x \neq 0$ y $y \neq 0$

Despejando y de la ecuación (1.27), tenemos

$$y = \frac{\sqrt{3}\lambda x^2 - 4\sqrt{3}\lambda^2 x}{x(x - 4\lambda)} \quad (1.29)$$

Sustituyendo esta expresión en la ecuación (1.28) y simplificando, se obtiene que

$$\lambda x^3 - 8\lambda^2 x^2 + 19\lambda^3 x - 12\lambda^4 = 0 \quad (1.30)$$

Resolviendo, obtenemos las raíces de x

$$x_1 = \lambda$$

$$x_2 = 3\lambda$$

$$x_3 = 4\lambda$$

Sustituyendo cada una de estas raíces en la ec.(1.28), obtenemos las siguientes tres posibilidades:

• **Raíz** x_1

Se obtiene el siguiente valor de y

$$y = \sqrt{3}\lambda$$

Por lo que el punto de estabilidad es $(\lambda, \sqrt{3}\lambda)$

• **Raíz** x_2

En este caso, el valor de y es:

$$y = \sqrt{3}\lambda$$

Entonces el punto crítico es $(3\lambda, \sqrt{3}\lambda)$

• **Raíz** x_3

La expresión para y es:

$$y = 2\sqrt{3}\lambda$$

Por lo que el punto de estabilidad es $(4\lambda, 2\sqrt{3}\lambda)$

Se obtuvieron los puntos críticos:

$$\begin{matrix} (0, 0) & (0, 2\sqrt{3}\lambda) & (4\lambda, 0) \\ (\lambda, \sqrt{3}\lambda) & (3\lambda, \sqrt{3}\lambda) & (4\lambda, 2\sqrt{3}\lambda) \end{matrix}$$

Una vez obtenidos todos los puntos críticos del sistema, es posible continuar con el análisis de cada uno.

Análisis de estabilidad en puntos críticos del sistema de ecuaciones

Ahora analizaremos la estabilidad de los puntos críticos encontrados anteriormente, primero se calculará la matriz jacobiana

$$\begin{pmatrix} 4\sqrt{3} + 2xy - 4\lambda y - 2\sqrt{3}\lambda x & x^2 - 4\lambda x \\ xy - 2\lambda y & \frac{1}{2}x^2 - 2\lambda x + 2\sqrt{3}\lambda y - \frac{3}{2}y^2 \end{pmatrix}$$

A continuación se presentan los análisis de cada punto y la matriz jacobiana después de que se evalúen los puntos críticos.

■ **Punto 1** $(0, 0)$

Para este punto la matriz quedaría de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} 4\sqrt{3} - \alpha & 0 \\ 0 & -\alpha \end{pmatrix}$$

donde α son los eigenvalores a encontrar. Calculando la determinante de la matriz anterior, obtenemos los siguientes valores para α :

$$\alpha = \pm \frac{\sqrt{16\sqrt{3}}}{2}$$

Son dos raíces reales iguales de distinto signo, por lo cual se trata de un punto de silla, es decir, un punto inestable. Esto es de esperarse ya que representa una configuración del sistema en el que no hay células tumorales ni inmunes.

■ **Punto 2** $(0, 2\sqrt{3}\lambda)$

Al evaluar este punto en la matriz jacobiana, ésta se reescribe de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} -8\sqrt{3}\lambda^2 + 4\sqrt{3} - \alpha & 0 \\ 0 & -6\lambda^2 - \alpha \end{pmatrix}$$

Calculando el determinante de la matriz anterior y resolviendo por α , obtenemos los siguientes valores:

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= -6\lambda^2 \\ \alpha_2 &= -8\sqrt{3}\lambda^2 + 4\sqrt{3} \end{aligned}$$

Son dos raíces reales distintas y negativas, por lo cual se trata de un nodo estable. Este punto presenta la situación en la que las células inmunes superan a las tumorales por lo que su población converge a un valor constante.

■ **Punto 3** $(4\lambda, 0)$

Después de evaluar este punto en la matriz jacobiana, ésta tiene de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} (-4\sqrt{3}\lambda^2 - \alpha & 0 \\ 0 & -\alpha \end{pmatrix}$$

Después de calcular el determinante de la matriz y resolviendo por los eigenvalores, obtenemos los siguientes valores para los eigenvalores:

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= -6\lambda^2 \\ \alpha_2 &= -8\sqrt{3}\lambda^2 + 4\sqrt{3} \end{aligned}$$

Se trata de raíces reales distintas negativas, por lo que se trata de un nodo estable. Este caso representa la ausencia de respuesta por parte del sistema inmune por lo que la población de células tumorales crece hasta el valor de 4λ que es el punto de saturación contemplado en el sistema a partir del cual dejará de crecer dicho número de células y se mantendrá.

■ **Punto 4** $(4\lambda, 2\sqrt{3}\lambda)$

Para este punto la matriz quedaría de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} 4\sqrt{3}\lambda^2 - \alpha & 0 \\ 4\sqrt{3}\lambda^2 & -6\lambda^2 - \alpha \end{pmatrix}$$

donde α son los eigenvalores a encontrar. Calculando la determinante de la matriz anterior, obtenemos que los valores de α son de distintos signos por lo que se trata de un punto de silla.

$$\alpha_1 = -6\lambda^2$$

$$\alpha_2 = 4\sqrt{3}\lambda^2$$

Para este punto, es fácil ver que se trata del caso en el que las células tumorales superan en número a las inmunes, por lo que este punto en el plano de fases no es estable.

■ **Punto 5** $(\lambda, \sqrt{3}\lambda)$

Al evaluar este punto en la matriz, ésta tendrá la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} -\alpha & -3\lambda^2 \\ -\sqrt{3}\lambda^2 & 9\lambda^2 - \alpha \end{pmatrix}$$

Calculando la determinante de la matriz anterior y resolviendo por los eigenvalores α , obtenemos que valores de α son de distintos signos por lo que se trata de un punto de silla.

$$\alpha_{\pm} = \lambda^2 \left(\frac{9}{2} \pm \frac{\sqrt{12\sqrt{3} + 81}}{2} \right)$$

En este caso α representa ambas raíces del eigenvalor. Aquí el punto muestra una configuración del sistema en el que las células tumorales se ven superadas por las inmunes por lo que son reducidas a cero.

■ **Punto 6** $(3\lambda, \sqrt{3}\lambda)$

Evaluando este punto en la matriz jacobiana, se obtendrá como resultado la siguiente matriz:

$$\begin{pmatrix} -\alpha & -3\lambda^2 \\ \sqrt{3}\lambda^2 & -\alpha \end{pmatrix}$$

donde α son los eigenvalores a encontrar. Calculando la determinante de la matriz anterior para después resolver por los eigenvalores, obtenemos que los valores de α son números imaginarios puros por lo que se trata de un centro estable pero no asintóticamente.

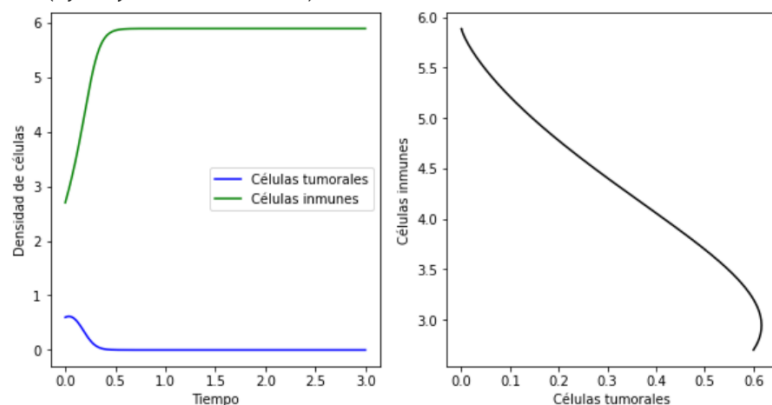
$$\alpha_1 = -3^{\frac{3}{4}}i\lambda^2$$

$$\alpha_2 = 3^{\frac{3}{4}}i\lambda^2$$

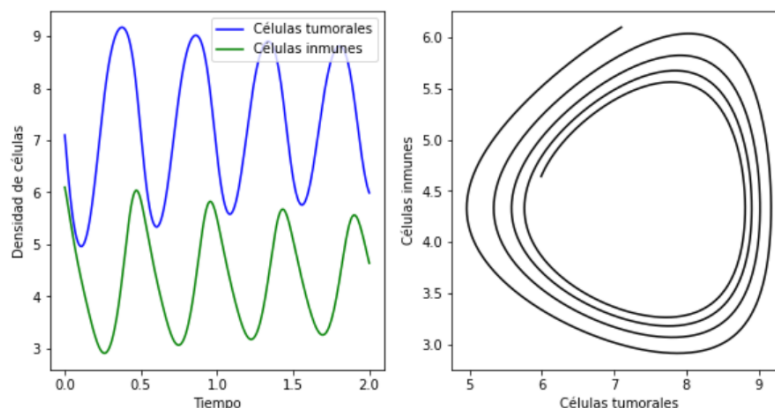
Este punto presenta la situación en la que ambas variables se mantienen en equilibrio compitiendo entre sí en un ciclo.

A continuación se presentará un análisis que ahonda más en el análisis de éstas últimas tres situaciones usando simulación computacional.

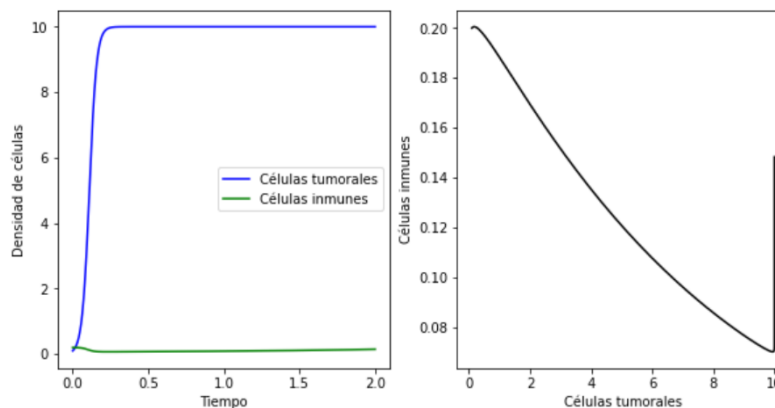
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN
1.3. REVISIÓN DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA TUMORES



(a)



(b)



(c)

Figura 1.2: Distintos comportamientos del sistema para distintos valores del parámetro λ y condiciones iniciales. Izquierda: Representación del comportamiento entre células tumorales y células inmunes. Derecha: Dinámica de interacción entre ambas poblaciones. (a) Eliminación con condiciones iniciales $x_0 = 0,6$, $y_0 = 2,7$ y $\lambda = 1,7$. (b) Coexistencia entre ambos tipos de células con condiciones iniciales $x_0 = 7,1$, $y_0 = 6,1$ y $\lambda = 2,5$, derecha: Ciclo de crecimiento y disminución del número de células. (c) Máximo, representa una completa superación de células tumorales aún con aumento de las inmunes, simulación con condiciones iniciales $x_0 = 0,1$, $y_0 = 0,2$ con el mismo valor para λ que el caso anterior.

Análisis de comportamiento del sistema en el plano de fases

Al variar la condición inicial en del número de células de cada tipo y el valor de λ que se incluye en el modelo, se obtienen distintos tipos de comportamiento para el sistema, a continuación se discuten tres casos distintos en los cuales se puede desarrollar el sistema. En cada caso se presentan un par de graficas las cuales corresponden a la evolución de las células tumorales e inmunes en el tiempo, la segunda corresponde a la interacción entre ambos tipos de célula.

- **Eliminación**

Para este caso, el número de células inmunes es casi cinco veces más grande que el de las células tumorales, ambos crecen, sin embargo las células cancerígenas se ven suprimidas por las inmunes hasta ser neutralizadas. Este caso se encuentra ilustrado en la figura (1.2a) izquierda. En la parte derecha, se muestra la relación entre ambas variables.

- **Coexistencia**

Para esta simulación el número inicial de ambas son muy cercanos, sin embargo, las células inmunes se ven ligeramente superadas entrando así en un estado de equilibrio en el que si las celular inmunes disminuyen, las cancerígenas aumentarán, este aumento implica un aumento de masa en el tejido por lo que más células inmunes serán atraídas hacia el sitio donde se encuentra el tumor creciente para suprimirlo. No obstante recordemos que las células inmunes producen sustancias que estimulan la proliferación de las células enfermas, por lo que estas ultimas aumentaran y las inmunes disminuirán para iniciar nuevamente este ciclo como se aprecia en la figura (1.2b) izquierda. Esta dinámica se puede observar con mayor detalle en la parte derecha de la misma figura.

- **Máximo**

Para este tercer caso, las células tumorales superan por completo a la respuesta inmune del cuerpo, llegando así a un nivel máximo en el que supone un nivel mortal para el paciente (véase figura 1.2c), llegando a un punto de saturación previsto por las ecuaciones del modelo.

Es posible observar la relación entre el comportamiento del sistema en el plano de fases (Figura 1.2, derecha) y los puntos críticos encontrados durante el análisis de estabilidad del sistema de ecuaciones. Naturalmente el desarrollo de cada caso es totalmente dependiente de la respuesta inmunitaria.

Capítulo 2

Antecedentes del modelo propuesto por De Depillis et al.

2.1. Modelos Lotka-Volterra para interacciones inmune-tumorales

Este modelo de dos ecuaciones diferenciales fue propuesto por Lotka y Volterra en el año de 1920, este describe la relación poblacional entre dos variables de estado que comúnmente se asocian con el rol de presas y depredadores dentro de un ecosistema aislado. Si la cantidad de recursos disponibles aumenta, la población de presas aumentará por lo que habrá mayor cantidad de alimento para los depredadores resultando también en un aumento de su población de los segundos. Al crecer el número de depredadores, la demanda de comida será mayor por lo que la población de presas se verá suprimida hasta un punto en el que no sea suficiente para abastecer a los depredadores haciendo que la población de los mismos también disminuya. De esta forma, este sistema de ecuaciones nos muestra que el número de depredadores está intrínsecamente relacionado con el número de presas en el ecosistema.

Este modelo en su forma más elemental consiste en un par de ecuaciones acopladas, a continuación se presenta el sistema de ecuaciones diferenciales.

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy \quad (2.1)$$

$$\frac{dy}{dt} = cxy - dy \quad (2.2)$$

La primera ecuación muestra la variación de la población de presas respecto del tiempo. El primer término de esta ecuación es el término de crecimiento del número de presas a una razón a , la cual está relacionada con la disponibilidad de recursos. El segundo presenta la razón a la cual las presas y es proporcional al número de encuentros que estas tengan con los depredadores y la constante b .

Mientras tanto, la ecuación (2.2) representa la variación del número de depredadores respecto del tiempo y esta depende de la cantidad de recursos que los depredadores logren obtener, es decir, el número de presas cazadas, mientras que el segundo término es la razón a la cual mueren.

Es importante destacar que las soluciones de este sistema suelen ser periódicas o tienden a un punto fijo.

Es posible realizar algunas modificaciones al modelo matemático presentado anteriormente para poder aplicarlo a un sistema biológico, en particular a la modelación de un tumor, con este fin, las

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE DEPILLIS ET AL.

2.1. MODELOS LOTKA-VOLTERRA PARA INTERACCIONES INMUNE-TUMORALES

células inmunes ($E(t)$) son modeladas como si se tratasen de depredadores y las células tumorales ($T(t)$) como presas de un ecosistema aislado. Por lo tanto este modelo matemático modificado tiene la siguiente forma:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET \quad (2.3)$$

$$\frac{dE}{dt} = s + p \frac{ET}{g + t} - mET - dE \quad (2.4)$$

La ecuación (2.3) presenta el número de células tumorales, en el primer término se describe su crecimiento logístico, donde bT es el punto de saturación de población y a es el máximo crecimiento. El segundo término es la pérdida de células debido a la interacción con la respuesta inmune del cuerpo.

La ecuación (2.4) modela el cambio en la población de células inmunes, donde el primer término es la razón de producción de células inmunes, seguido del término conocido como el término de crecimiento de Michaelis-Menten de reclutamiento debido a la estimulación del sistema inmune por parte de la presencia de células tumorales en el sistema. El tercer término representa el decaimiento de las células efectoras debido a la interacción con las células tumorales y, finalmente, el término $-dE$ es debido a la muerte de células efectoras por apoptosis a una razón d . Este modelo predice un valor crítico para las células inmunes bajo el cual, el crecimiento no puede ser controlado (Fenómeno de escape).

En 1998, una tercera ecuación fue introducida al modelo anterior por Kirschner y Panetta, esta nueva ecuación describe la concentración de una molécula efectora ($C(t)$), llamada citocina Interleucina-2 (IL-2), la cuales son responsables de la mediación de la respuesta inmune a la presencia del tumor por medio de la comunicación celular. Debido a esta modificación el nuevo modelo es el siguiente.

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_1 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1 \quad (2.5)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} \quad (2.6)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_2 C \quad (2.7)$$

La ecuación (2.5) nuevamente describe la dinámica del número de células efectoras, el primer término es debido a la estimulación inmune provocada por el tumor proporcional a la antigenicidad del mismo, menos el término de apoptosis de las células efectoras. El tercer término es la potenciación de la proliferación del sistema inmune debido a las citocinas IL-2 y el término s_1 debido al tratamiento que se usa para aumentar el número de células efectoras.

En la ecuación (2.6), nuevamente se describe el cambio en el número de células tumorales comenzando con el término de crecimiento logístico menos la cantidad de células eliminadas por las células efectoras.

Por último, en la ecuación (2.7), se presenta el cambio en la concentración de la citocina IL-2, donde el primer término es la producción de IL-2 por células efectoras luego de ser estimuladas por la presencia del tumor. El término s_2 es el factor de tratamiento menos el decaimiento de la IL-2 por su vida media.

Para este modelo, se hizo un análisis de estabilidad y teoría moderna de bifurcación [7] y se clasificaron sus comportamientos significativos, sus principales implicaciones son:

Para tumores con nivel antigénico bajo, el sistema inmune no es capaz de detectarlo. Para una mediana antigenicidad, su dinámica es cíclica oscilando de 8 a 10 años, periodo en el cual, la mayoría del tiempo permanece indetectable pero después hay un crecimiento rápido. Cuando hay un alto nivel de antigenicidad, el tumor permanece latente pero no es detectable pero cualquier cambio como cambio de antigenicidad puede resultar en un tumor recurrente.

2.2. Modelo de inmunoterapia Kirschner Panetta

Debido al reto clínico que implica el cáncer, se han desarrollado distintos tipos de tratamientos para terminar con él, uno de estos tratamientos es la inmunoterapia. El tratamiento por inmunoterapia consiste en el uso conjunto de las citoquinas, también llamadas citocinas, y la inmunoterapia celular adaptativa (*ACI*, por sus siglas en inglés). Las citocinas son proteínas hormonales que estimulan tanto la inmunidad natural como la específica. Son producidas principalmente por los linfocitos, o células T activadas, durante la activación de fagocitos en respuesta a un antígeno.

Una de las citocinas principales en la activación de linfocitos, es la Interleucina-2 (*IL - 2*), sus principales responsabilidades además de la activación es el desarrollo y diferenciación de los linfocitos. Esta citocina es producida por células T $CD4^+$ y en menor cantidad por las $CD8^+$ (También conocida como *CTLs* o células T citotóxicas).

Se ha comprobado clínicamente que el tratamiento con estimulación inmune mejora la respuesta de la actividad de *CTLs* y una recuperación de la necrosis celular natural mejora la expansión de las células T citotóxicas.

Por otro lado la inmunoterapia celular adaptativa se trata de la inyección de las células inmunes con cierta respuesta antitumoral, previamente cultivadas y grandes cantidades de *IL - 2*, esto como parte de dos distintos tratamientos:

- **Terapia por células LAK (*Lymphokine-Activated killer cell*)**

Estas células son cultivadas con altas concentraciones de *IL - 2* de los leucocitos provenientes la sangre periférica de los pacientes. Una vez listas, las células se inyectan de vuelta en el sitio del tumor.

- **Terapia por linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)**

Para esta terapia, se extraen linfocitos del tumor del paciente, estos se incuban con grandes cantidades de *IL - 2*, se hace un compuesto con linfocitos granulares (Células NK) y células CTLs para ser inyectadas en el tumor del paciente. Por lo anterior esta terapia para el cáncer representa una alternativa menos agresiva con el paciente.

2.2.1. Sistema de ecuaciones

Este modelo matemático está basado en el modelo Lotka-Volterra modificado por Panetta (Panetta et al. 1998) con la diferencia de contar con una expresión para la concentración del tratamiento por células TIL o LAK en lugar de un tratamiento por infusión de *IL-2*, este modelo está dado por las siguientes expresiones.

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L} + s_1 \quad (2.8)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2 T (1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} \quad (2.9)$$

$$\frac{dI_L}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I_L + s_2 \quad (2.10)$$

La primera ecuación representa el cambio de la población de células efectoras, el primer término de la ecuación describe el aumento de células efectoras debido a la presencia de las células tumorales, el parámetro c es el factor de antigenicidad del tumor, esto puede entenderse como qué tan ajeno es el tumor al cuerpo y dependiendo de eso, se derivará la respuesta inmune. El siguiente término corresponde a la muerte de dichas células con una vida media de $\frac{1}{\mu_2}$ días. La tercera parte representa el término de proliferación de las células efectoras, las cuales son estimuladas por la citocina *IL-2*. Por último el término de s_1 es el término de tratamiento que representa la entrada de células LAK o TIL. Para la segunda ecuación que describe la proliferación de las células tumorales con

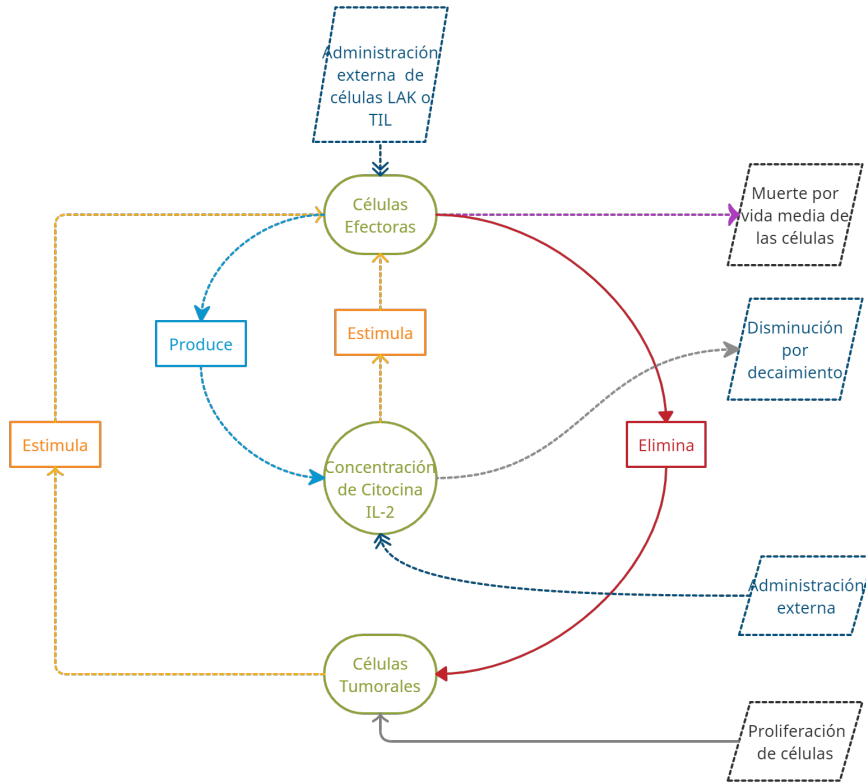


Figura 2.1: Diagrama de interacciones entre células efectoras, células cancerígenas y la concentración de citocina IL-2 descritas por el modelo de Inmunoterapia.

crecimiento lineal con un punto de saturación bT y el segundo término es debido a la pérdida de células tumorales gracias a la respuesta inmune a una tasa a que caracteriza la fuerza de la misma. Respecto a la tercera ecuación, esta aborda la dinámica de la concentración de IL-2, la cual depende de la estimulación por parte del sistema inmune y el tumor, como se describe en el primer término; además se incluye la pérdida o degradación de concentración dado por el factor μ_3 y el último término es por la entrada externa de IL-2 al sistema.

Estas interacciones entre las tres variables de estado descritas por las ecuaciones (2.8 - 2.10) son representadas como un diagrama de flujo en la figura 2.3. La flecha roja representan la eliminación de una variable por parte de otra partiendo de la célula que elimina hacia la célula eliminada. La flecha azul claro representa la producción de citocina por parte de las células efectoras. Las flechas amarillas muestran la estimulación de una variable por parte de otra, señalando de la variable de estado que estimula hacia la estimulada. Las flechas color azul oscuro muestran la administración externa de una de las variables de estado. Las flechas color gris representan el aumento o disminución de las variables de estado según el sentido de la flecha. Finalmente la flecha morada muestra la muerte por vida media de las células efectoras.

Para este modelo se presentan los siguientes valores de constantes [8]:

2.2.2. Antigenicidad tumoral

Para que pueda existir una respuesta inmune por parte del cuerpo, es necesario que el tumor cuente con ciertas señales de identidad que lo diferencien de las demás células del cuerpo, a estas señales se les llama antígenos tumorales[9], los antígenos son cualquier molécula que pueda ser

**CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE
DEPILLIS ET AL.**

2.2. MODELO DE INMUNOTERAPIA KIRSCHNER PANETTA

Constantes	Valor (m^3)	Constantes	Valor($Dias^{-1}$)
g ₁	2×10^7	μ_2	0,03
g ₂	1×10^5	p_1	0,1245
		r_2	0,18
		b	1×10^{-9}
g ₃	1×10^3	a	1
		μ_3	10
		p_2	5

Tabla 2.1: Constantes del modelo Panetta

reconocida por el sistema inmunitario y son los siguientes:

- Antígenos específicos del tumor (TSA): Estas proteínas son ajenas cuerpo del paciente y están relacionadas con la oncogénesis.
- Antígenos asociados al tumor (TAA): Estas proteínas se encuentran en el organismo del paciente, sin embargo, se presentan en mayor cantidad en las células tumorales.
- Antígenos restringidos a tejido (TRA): Las proteínas TRA sólo se presentan en tejidos muy específicos por lo que su presencia fuera de estos representa una señal de alarma para el sistema inmunitario.

Una vez que el sistema inmune ha detectado estas irregularidades en la expresión de los antígenos, procede con la activación de distintas respuestas inmunes.

Análisis de resultados numéricos

El parámetro c en la ecuación (2.8), representa el coeficiente de antigenicidad del tumor que varía en un intervalo de $0 \leq c \leq 0,05$. Para el análisis de este modelo matemático, se ahondará sobre cuatro casos distintos en los que las células tumorales cuentan con diferentes valores para el factor de antigenicidad y sus respectivas simulaciones numéricas en lenguaje Python¹

- **Caso $c = 8,55 \times 10^{-5}$**

Para este primer caso, el valor de c es de $8,55e - 5$ y como se muestra en la figura (2.2a), esto muestra una baja y lenta respuesta inmune que resulta en un decrecimiento momentáneo de las células tumorales, seguida de un incremento que hace que la reacción del sistema inmune se vea superada por mucho, hasta llegar al punto de saturación del sistema mientras que los niveles de concentración del tratamiento de inmunoterapia no es suficiente para estimular el sistema inmune y contrarrestar al tumor.

- **Caso $c = 0,01$**

Este caso se ve reflejado en la figura (2.2b), aquí se aumentó considerablemente el valor de c a 0,01, la respuesta inmune es mayor y es suficiente para suprimir la presencia de las células tumorales, sin embargo, hay constantes oscilaciones en el número de células enfermas de sólo unos días de duración. Aquí se puede apreciar el mismo tipo de dinámica que tienen los modelos basado en el modelo presa-depredador de Lotka Volterra, si comienzan a aparecer células tumorales, el número de efectoras crecerá hasta suprimirlas y luego disminuirá, esto a su vez, permite que las células tumorales proliferen.

¹Para consultar el programa de simulación del modelo Panetta puede acceder por medio del siguiente enlace: https://github.com/EduardoRodrigue/Programas-de-tesis/blob/148fe993ea2a0b020566888cfc155e6efd26c876/Modelo_Panneta.ipynb

**CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE
DEPILLIS ET AL.
2.2. MODELO DE INMUNOTERAPIA KIRSCHNER PANETTA**

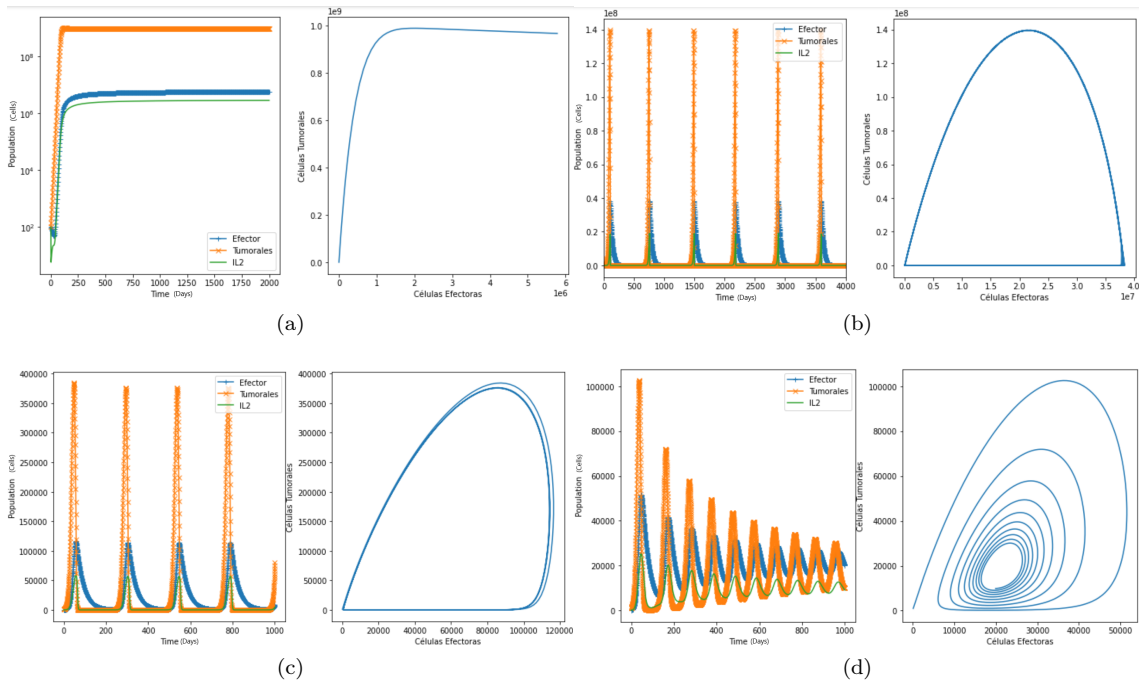


Figura 2.2: Interacción entre las células efectoras, tumorales y las IL-2 (Izquierda), gráfico de la dinámica de la población de células efectoras y tumorales con un factor (Derecha). (a) Factor de antigenicidad de $c = 8,55e - 5$. (b) Factor de antigenicidad $c = 0,01$. (c) Interacción cíclica con un factor de antigenicidad $c = 0,02$. (d) Coexistencia de las células efectoras y tumorales, éstas últimas con un factor de antigenicidad de $c = 0,035$.

■ **Caso $c = 0,02$**

Si ahora, se aumenta un poco más el factor de antigenicidad ($c = 0,02$), es posible notar una mejora en la respuesta inmune del cuerpo del paciente, como se puede apreciar en la figura (2.2c). En comparación con el caso anterior, con este nivel de antigenicidad es posible lograr que los picos en el número de células enfermas sea bajo, sin embargo, nuevamente se observa el ciclo que notamos en el caso anterior, el cáncer no aumenta pero tampoco es erradicado, entrando así en un ciclo (Figura 2.2c derecha).

■ **Caso $c = 0,035$**

Por último, al continuar con el aumento del factor de antigenicidad es posible visualizar un mejor panorama para el paciente, ejemplo de esto son los resultados de la simulación donde se usó un valor de $c = 0,035$ resultando en una oscilación de los tres parámetros que resultará en su convergencia a un valor fijo con el pasar del tiempo (Figura 2.2d), sin embargo, esta convergencia es muy lenta resultando así en un tratamiento largo e incómodo para el paciente.

2.2.3. Conclusiones

Con base a las simulaciones presentadas en este capítulo, es posible concluir que a pesar de que un tratamiento por inmunoterapia puede resultar una buena opción para combatir el cáncer debido a que sus efectos secundarios pueden resultar en un menor malestar en comparación a los producidos por tratamientos más agresivos. Por otro lado, este procedimiento por sí solo no asegura un tratamiento corto ni barato por lo que se debería considerar como un método complementario a otro más eficaz. A continuación se abordará el modelo matemático central de este trabajo de investigación, el cual modela un tratamiento mixto de inmunoterapia y quimioterapia.

2.3. Modelo matemático de tratamiento mixto: Quimioterapia e inmunoterapia

En esta sección se presenta el modelo matemático principal de este trabajo de investigación, introducido por de Pillis y Randunskaya en 2006 [10], este modelo considera cuatro tipos distintos de células y un tratamiento combinado de quimioterapia e inmunoterapia.

Dado por seis variables de estado, las ecuaciones diferenciales del modelo son las siguientes:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (2.11)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g\frac{T^2}{h + T^2}N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N \quad (2.12)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL - j\frac{D^2T^2}{k + D^2T^2}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_I LI}{g_I + I} + V_L(t) \quad (2.13)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C \quad (2.14)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m(t) \quad (2.15)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + V_I(t) \quad (2.16)$$

Donde:

$$D = d\frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l} \quad (2.17)$$

Las ecuaciones (2.11) a la (2.14) describen el cambio de las células tumorales (T), Natural Killer (N), $CD8^+T$ (L) y linfocitos circulantes (C). Mientras que las ecuaciones (2.15) y (2.16) describen la concentración de quimioterapia e inmunoterapia respectivamente. Por último, la ecuación (2.17) es el término de muerte celular fraccional que representa las interacciones negativas entre las células $CD8^+T$ y tumorales.

Cada uno de los términos del sistema anterior tienen una razón específica para considerarse e incluirse en el mismo. Comenzando por la ecuación (2.11), el primer término describe el crecimiento de dicha población hasta un punto de saturación, seguido del término de disminución debido a la interacción con las células NK (N) y el término fraccional de reducción por parte de las células NK y $CD8^+T$ al interactuar con las enfermas. Y por último el término de muerte debido a la concentración de fármaco antineoplásico, la descripción de $(1 - e^{-M})$ denota los factores externos que impiden que la dosis de fármaco llegue integra al sistema y elimine por completo las

**CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE
DEPILLIS ET AL.**
2.3. MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMIENTO MIXTO: QUIMIOTERAPIA E
INMUNOTERAPIA

población en cuestión.

En la ecuación (2.12), los primeros dos términos es debido a que el aumento de células NK está ligado al estado de salud del paciente, el cual se traduce en la población de linfocitos circulantes; durante el tratamiento, las células madre se ven suprimidas resultando en una baja de linfocitos y afectando la producción de células NK. Un tercer término de reclutamiento por la presencia de las células cancerígenas en el sistema, el cual se obtiene de modificar el término de Michaelis-Menten que describe interacciones célula-célula. Al interactuar con las células tumorales, se inactiva el potencial citolítico de las células NK o $CD8^+T$, es decir, éstas pierden la capacidad de causar daño celular al descomponer a la membrana de las células enfermas, esto es trazado por el cuarto término de esta ecuación. Finalmente está el término de eliminación por quimioterapia.

Para la ecuación (2.13), como se asume que sin presencia de células tumorales no hay población de células $CD8^+T$, el cambio de población consiste en muertes por causas naturales de éstas. El segundo término es de reclutamiento por los restos de células lisadas por las NK, es decir, proporcional al número de células muertas (NT) y además, la presencia de células tumorales estimula el sistema inmune, esta respuesta es proporcional al número de encuentros de los linfocitos circulantes con el tumor (CT) como muestra el cuarto término. El quinto término es debido a la inactivación de las células $CD8^+T$ por los altos niveles de dichas células activas, esto puede ser prevenido por medio de la administración de citocina $IL - 2$. El sexto término es por la intervención de quimioterapia; el séptimo y octavo son debido a la intervención de fármaco TIL de inmunoterapia que refuerzan a las células inmunitarias por medio de la adición de células inmunes específicas ($v_L(t)$).

En la ecuación (2.14) se presenta en los primeros dos términos la generación a una razón constante de linfocitos circulantes con una vida media β y como tercer término la muerte por tratamiento. Finalmente, en las ecuaciones (2.15) y (2.16), los primeros términos representan la razón de decaimiento de cada fármaco administrado, seguidos de sus funciones de cantidad administrada.

Todas estas interacciones entre las variables de estado del sistema de ecuaciones (2.11 - 2.17) descritas por el modelo de tratamiento mixto. Las flechas rojas representa la eliminación de las variables de estado, parten de la variable que elimina hacia la eliminada. Las flechas amarillas muestran la estimulación de una variable de estado sobre otra siguiendo el sentido de las flechas. Las flechas de color azul claro representa la interacción entre dos variables de estado. Las flechas color azul oscuro muestran la administración externa de quimioterapia e inmunoterapia. Las flechas grises muestra el aumento de los linfocitos circulantes o disminución por decaimiento de quimioterapia e inmunoterapia. Finalmente las flechas moradas representan la muerte de las células inmunes por vida media.

2.3.1. Análisis de estabilidad

Debido al propósito de esta tesis, durante lo que resta del desarrollo del proyecto, el tratamiento considerado será únicamente conformado por quimioterapia, además, debido a la complejidad de las ecuaciones es necesario realizar un tratamiento anterior al análisis de estabilidad del mismo.

No dimensionalización del sistema

Restringiendo el modelo a un tratamiento de quimioterapia, el sistema de ecuaciones del que partiremos es el siguiente:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - c^*NT - DT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (2.18)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g\frac{T^2}{h + T^2}N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N \quad (2.19)$$

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE
 DEPILLIS ET AL.
 2.3. MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMIENTO MIXTO: QUIMIOTERAPIA E
 INMUNOTERAPIA

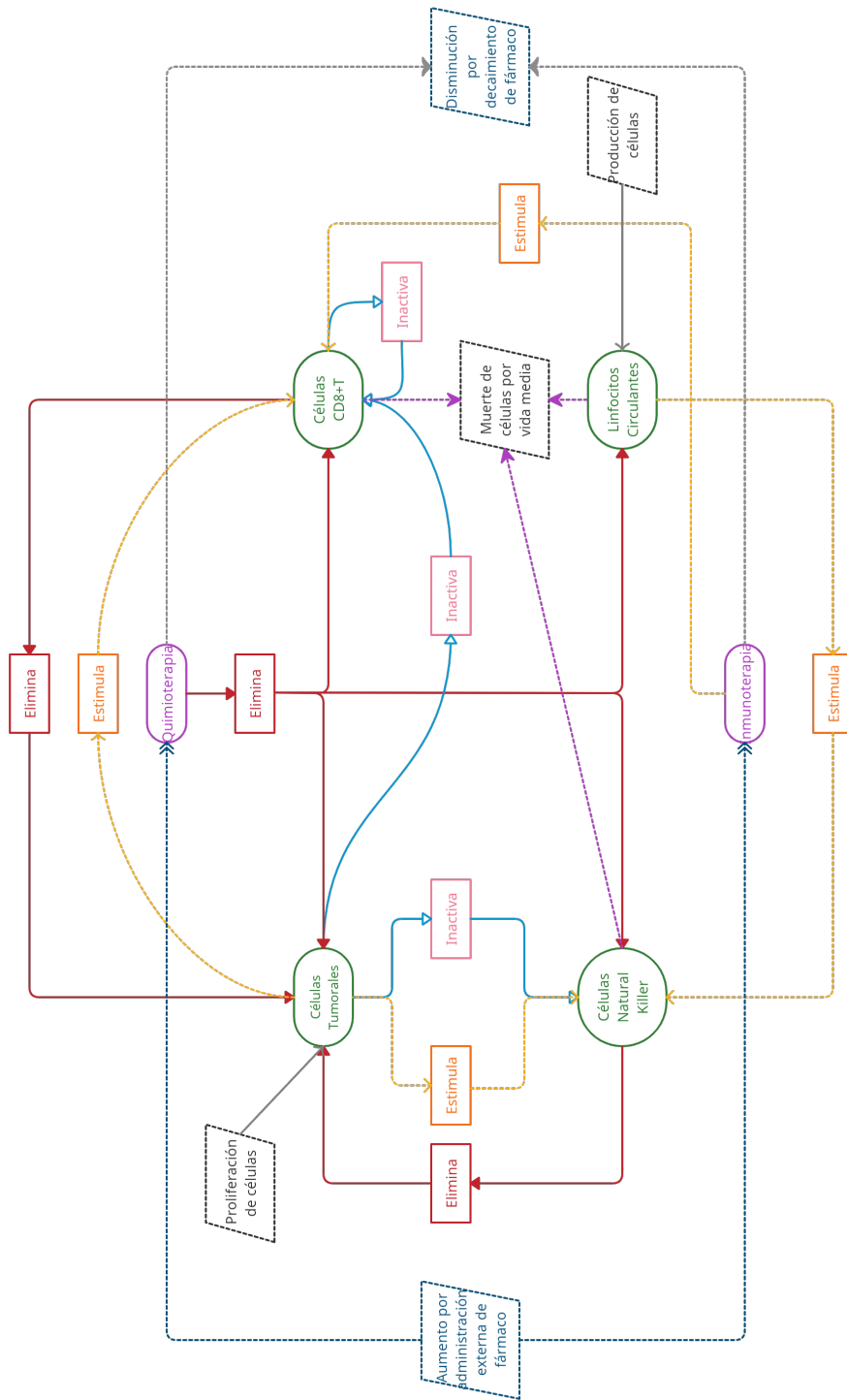


Figura 2.3: Diagrama de interacciones entre células tumorales, Natural killer, $CD8^+T$, linfocitos circulantes, inmunoterapia y quimioterapia descritas por el modelo de tratamiento mixto.

**CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE
DEPILLIS ET AL.**
2.3. MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMIENTO MIXTO: QUIMIOTERAPIA E
INMUNOTERAPIA

$$\frac{dL}{dt} = -mL - j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} L - qLT + (r_1 N + r_2 C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L \quad (2.20)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C \quad (2.21)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m(t) \quad (2.22)$$

Reescalando con las variables adimensionales: t, n, l, c, τ, d . Y las variables reescaladoras: $\delta, \epsilon, \eta, \theta, \lambda, \phi$ y μ . Se define:

$$\begin{aligned} T &= \delta t & N &= \epsilon n & L &= \eta l \\ C &= \theta c & t &= \phi \tau & D &= \mu d \end{aligned}$$

Sustituyendo las variables de estado en el sistema de ecuaciones (2.18 - 2.22), despejando las constantes de las diferenciales y definiendo las siguientes variables de estado no dimensionales:

$$\begin{aligned} C^* &= C \frac{a^3}{\epsilon \alpha} & f^* &= \frac{f}{a} & g^* &= \frac{g}{a} & h^* &= hb^2 \\ p^* &= \frac{p}{ab} & j^* &= \frac{j}{a} & k^* &= \frac{k}{d^2} & q^* &= \frac{q}{ab} \\ r_1^* &= \frac{r_1 \epsilon \alpha}{a^3} & r_2^* &= \frac{r_2 \alpha}{a^2} & u^* &= \frac{u \epsilon \alpha}{a^2 b} & \beta^* &= \frac{\beta}{a} \end{aligned}$$

Al sustituirlas sin los asteriscos y cambiando de vuelta las variables, se obtiene el siguiente sistema no dimensionalizado, el cual se utilizará para realizar el análisis de estabilidad.

$$\frac{dT}{dt} = T(1 - T) - cNT - Td - T(1 - e^{-M}) \quad (2.23)$$

$$\frac{dN}{dt} = C - fN + N \frac{T^2}{h + T^2} - pNT - N(1 - e^{-M}) \quad (2.24)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + L \frac{d^2 T^2}{k + d^2 T^2} - qLT - (r_1 N + r_2 C)T - uNL^2 - L(1 - e^{-M}) \quad (2.25)$$

$$\frac{dC}{dt} = 1 - \beta C - C(1 - e^{-M}) \quad (2.26)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m \quad (2.27)$$

Análisis de estabilidad

Partiendo del sistema de ecuaciones (2.23 - 2.27), después de igualar a cero cada ecuación, se procede a resolver el sistema para encontrar sus puntos críticos. Después de hacerlo, se obtienen las siguientes raíces, las cuales se usarán como casos para sustituirse en los eigenvalores que se encontrarán más adelante. Las raíces encontradas son:

$$\begin{aligned} T_1 &= 0 & T_2 &= -Nc - d + e^{-M} \\ N &= \frac{C(T^2 + h)e^M}{T^3 p e^M + T^2 f e^M - T^2 + T h p e^M + f h e^M + h e^M - h} \\ L_1 & & L_2 & \\ C &= \frac{e^M}{\beta e^M + e^M - 1} \\ M &= \frac{v_m}{\gamma} \end{aligned}$$

**CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE
DEPILLIS ET AL.
2.3. MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMIENTO MIXTO: QUIMIOTERAPIA E
INMUNOTERAPIA**

Donde L_1 y L_2 son las raíces de L , sin embargo, debido a la extensión de sus expresiones fueron omitidas en este trabajo². Por lo tanto, los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones son:

$$\begin{aligned} (T_1, N, L_1, C, M) & \quad (T_1, N, L_2, C, M) \\ (T_2, N, L_1, C, M) & \quad (T_2, N, L_2, C, M) \end{aligned}$$

Sin embargo, al poner atención en los puntos donde se usa la segunda raíz de T , es posible notar que $T = T(N, M)$ y a la vez $N = N(C, T, M)$, por lo que al sustituir la expresión de N en la expresión de T y resolver, se obtienen cuatro expresiones nuevas de T independiente de N . Por lo que finalmente se obtiene un total de diez puntos críticos: Dos para T_1 y ocho para los casos en los que se usa T_2 , los cuales se omitiran en el texto debido a su extensión.

Ahora para continuar con el análisis de estabilidad del sistema es necesario calcular los eigenvalores correspondientes al modelo. Para esto se calculará la matriz Jacobiana \mathbf{A} correspondiente y restaremos la matriz identidad multiplicada por α , obteniendo así la siguiente matriz:

$$\begin{bmatrix} -Nc - 2T - \alpha - d + e^{-M} & -Tc & 0 & 0 & -Te^{-M} \\ -\frac{2NT^3}{(T^2+h)^2} + \frac{2NT}{T^2+h} - Np & \frac{T^2}{T^2+h} - Tp - \alpha - f - 1 + e^{-M} & 0 & 1 & -Ne^{-M} \\ -Cr_2 - \frac{2LT^3d^2}{(T^2d^2+k)^2} + \frac{2LTd^2}{T^2d^2+k} - Lq - Nr_1 & -L^2u - Tr_1 & -2LNU + \frac{T^2d^2}{T^2d^2+k} - Tq - \alpha - m - 1 + e^{-M} & -Tr_2 & -Le^{-M} \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha - \beta - 1 + e^{-M} & -Ce^{-M} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha - \gamma \end{bmatrix}$$

Calculando la determinante de esta matriz y resolviendo por los valores de alfa, se obtienen cinco eigenvalores en los cuales se evaluarán los puntos críticos obtenidos anteriormente, a continuación se presenta el análisis realizado a los puntos de equilibrio de acuerdo con los criterios para sistemas de n ecuaciones diferenciales revisados en el capítulo de preeliminarios.

- **Punto 1:** Cinco eigenvalores reales, de los cuales uno es positivo, por lo que el punto es **inestable**.
- **Punto 2:** Cinco eigenvalores reales negativos por lo que el punto es **estable**.
- **Punto 3 :** Dos eigenvalores reales negativos y dos complejos con parte real positiva y una negativa, por lo tanto el punto es **inestable**.
- **Punto 4:** Dos eigenvalores reales negativos y dos complejos con parte real negativa y uno positiva, por lo que el punto es **inestable**.
- **Punto 5:** Dos eigenvalores reales negativos y dos complejos con parte real positivo y uno negativo, por lo tanto el punto es **inestable**.
- **Punto 6:** Dos eigenvalores reales negativos y dos complejos con parte real negativa y un positivo, por lo tanto el punto es **inestable**
- **Punto 7:** Dos eigenvalores reales negativos y dos complejos con parte real negativa y un positivo, por lo tanto el punto es **inestable**
- **Punto 8:** Dos eigenvalores reales negativos y tres complejos con parte real negativa, por lo tanto el punto es **estable**
- **Punto 9:** Dos eigenvalores reales negativos y dos complejos con parte real negativa y un positivo, por lo tanto el punto es **inestable**

²Para consultar el programa de análisis de estabilidad del modelo Depillis puede acceder por medio del siguiente enlace: https://github.com/EduardoRodrigue/Programas-de-tesis/blob/148fe993ea2a0b020566888cfc155e6efd26c876/An%C3%A1lisis_de_estabilidad_Depillis.ipynb

- **Punto 10:** Dos eigenvalores reales negativos y tres complejos con parte real negativa, por lo tanto el punto es **estable**

Dado el análisis de estabilidad es posible prever el comportamiento del sistema, sin embargo, debido a la complejidad de las expresiones un análisis numérico podría arrojar más información como se muestra a continuación.

2.3.2. Simulación en lenguaje Python

Para la simulación de este modelo matemático fueron usados los parámetros del paciente número 9 presentados en el artículo [10], con las siguientes condiciones iniciales de poblaciones: 2×10^7 células tumorales, 1×10^3 células Natural Killer, 10 células $CD8^+T$, 6×10^8 linfocitos circulantes.

Para el tratamiento se consideró únicamente la intervención de quimioterapia con distintas dosis aplicadas a lo largo de 24 horas, para distintos periodos durante un año. Al resolver el sistemas de ecuaciones acopladas (2.18 - 2.22) y graficándolas, obtenemos los resultados de la figura 2.4

Estos resultados sólo son útiles para visualizar el comportamiento del sistema al aplicarse un tratamiento por quimioterapia con distintos periodos. Las oscilaciones en las poblaciones de células son debido a que el fármaco citotóxico no solo afecta a las células enfermas, si no también a las células inmunes, haciendo que el número total disminuya, al decaer la concentración de quimioterapia en el sistema, las distintas poblaciones comienzan a crecer hasta que se administra una nueva dosis. Notemos también que la amplitud de dichas oscilaciones, crece según la dosis aplicada y su longitud depende de la periodicidad del tratamiento. Además, en la parte derecha de la figura (2.4), se puede observar que la concentración de fármaco aumenta durante un día entero (24 horas) sin llegar a la altura correspondiente a la dosis administrada debido a que no es posible obtener una eficiencia total por distintos factores como el tiempo de decaimiento, características del sistema, etc. Luego de alcanzar el punto de concentración máxima, esta decae durante algunos días hasta volverse nula.

Con el fin de acercarnos al propósito de esta tesis, en el siguiente capítulo, se presenta un método computacional por medio del cual se obtiene una aproximación numérica a la dosis mínima necesaria para eliminar las células tumorales del paciente. Esto representa una mejor alternativa debido a la cantidad de puntos críticos del sistema.

**CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES DEL MODELO PROPUESTO POR DE
DEPILLIS ET AL.**
2.3. MODELO MATEMÁTICO DE TRATAMIENTO MIXTO: QUIMIOTERAPIA E
INMUNOTERAPIA

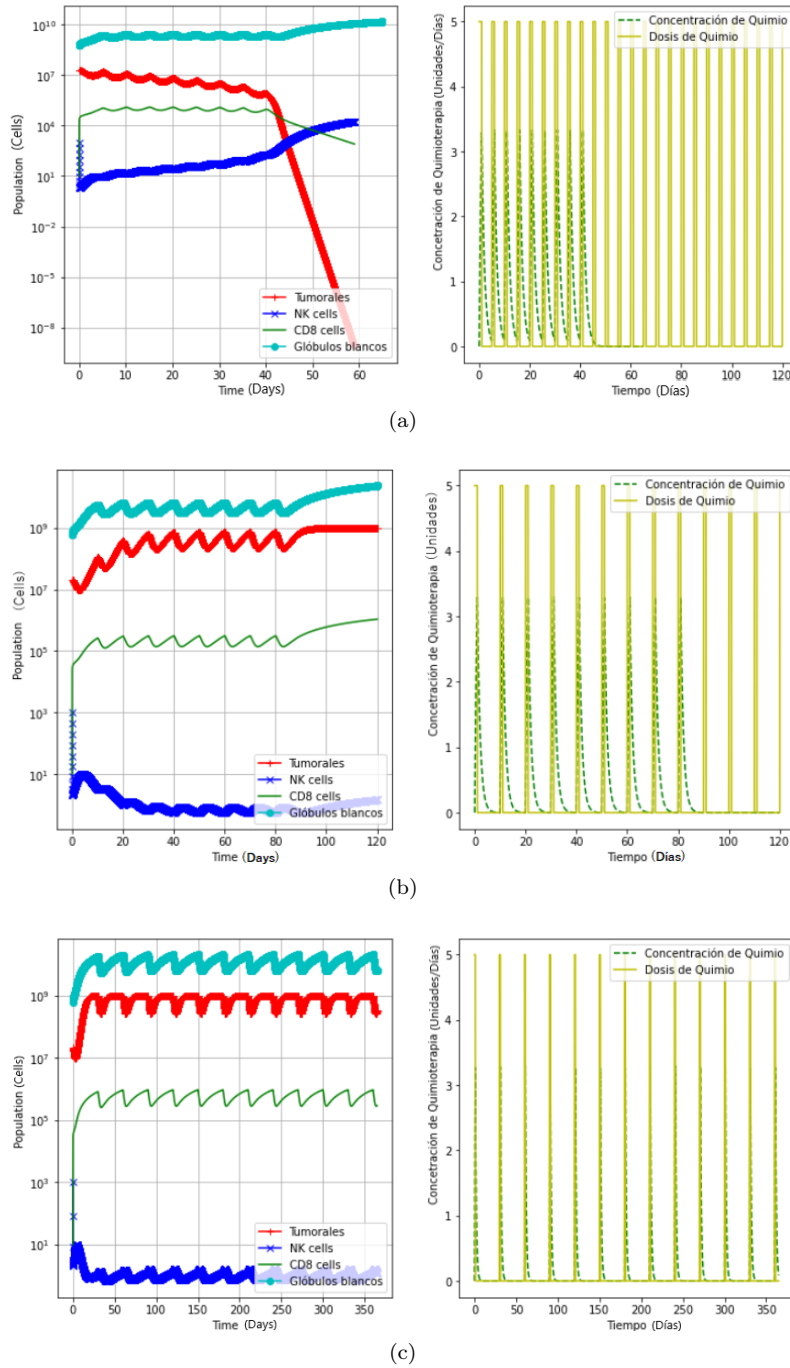


Figura 2.4: Simulación para distintos tratamientos. Izquierda: Respuesta por parte de las cuatro poblaciones de células. Derecha: Representación del periodo de tratamiento y concentración de quimioterapia. (a) Tratamiento con dosis 5 cada cinco días durante 45 días. (b) Tratamiento con dosis 5 cada 10 días por noventa días. (c) Tratamiento con dosis 5 cada treinta días por un año.

Capítulo 3

Simulaciones de tratamiento numérico del modelo De Depillis

3.1. Resultados numéricos

Después de conocer el comportamiento del sistema bajo tratamiento, se propuso una función objetivo, la cual tuviera como variable la dosis administrada al sistema con pasos de 0.1, y devolviera el número de células de cada uno de las 4 poblaciones que considera el modelo, los parámetros de dicha función propuesta son las condiciones iniciales de población, el periodo en el cual se administra la quimioterapia y la tiempo durante el cual se repetía este periodo¹. Esto con el fin de poder aproximar la cantidad mínima de dosis necesaria para erradicar o disminuir considerablemente el número de células cancerígenas. La diferencia de esta función con las que normalmente se manejan, es que esta es una función numérica por lo que su mínimo no puede ser calculado de la misma forma que con una función algebraica. Se graficó esta función para cada una de las células del sistema y se graficaron sobre un dominio de dosis de cero a cuarenta (Figura 3.1) ya que biológicamente no tiene caso tratar con dosis tan altas que resultarán en un deterioro excesivo de la salud del paciente.

Los resultados de esta función objetivo permiten concluir que para un tratamiento útil con posibilidades de éxito, la periodicidad del tratamiento no debe superar los 7 días ya que en caso de ser mayor, será necesaria una dosis más grande (Figura 3.1c) y para que sea viable biológicamente, su periodicidad debe ser menor a 7 días, logrando así que sean necesarias dosis menores a diez unidades (3.1c).

Luego de encontrar los mínimos de dosis en las que se eliminan las células tumorales, para tratamientos cada 3, 5, 7, 10, 12 y 15 días, se usaron dichas dosis en el programa principal que resuelve el sistema de ecuaciones, obteniendo así la figura (3.2), simulando tratamientos con los periodos anteriores durante un año.

En esta simulación se omitió el graficar la dinámica de los linfocitos circulantes ya que la escala a la que se encuentran no permitían una correcta visualización de las demás poblaciones.

Notemos que para los casos de tratamiento con periodo 3 (3.2a) y periodo 5 (3.2b), la concentración de antineoplásico en el sistema aumenta después de que se administra una dosis, decae lentamente y antes de que disminuya a cero, se administra otra dosis, por lo que podemos considerarlo como un tratamiento continuo, logrando una reducción total en sólo aproximadamente 100 y 190 días respectivamente. Esto se ve reflejado en las curvas de células tumorales, cuyas os-

¹Para consultar el programa de análisis de estabilidad del modelo Depillis puede acceder por medio del siguiente enlace: https://github.com/EduardoRodrigue/Programas-de-tesis/blob/148fe993ea2a0b020566888cfc155e6efd26c876/Dosis_Minima_Num%C3%A9rico_Depillis_SIN_INMUNO.ipynb

CAPÍTULO 3. SIMULACIONES DE TRATAMIENTO NUMÉRICO DEL MODELO DE DEPILLIS

3.1. RESULTADOS NUMÉRICOS

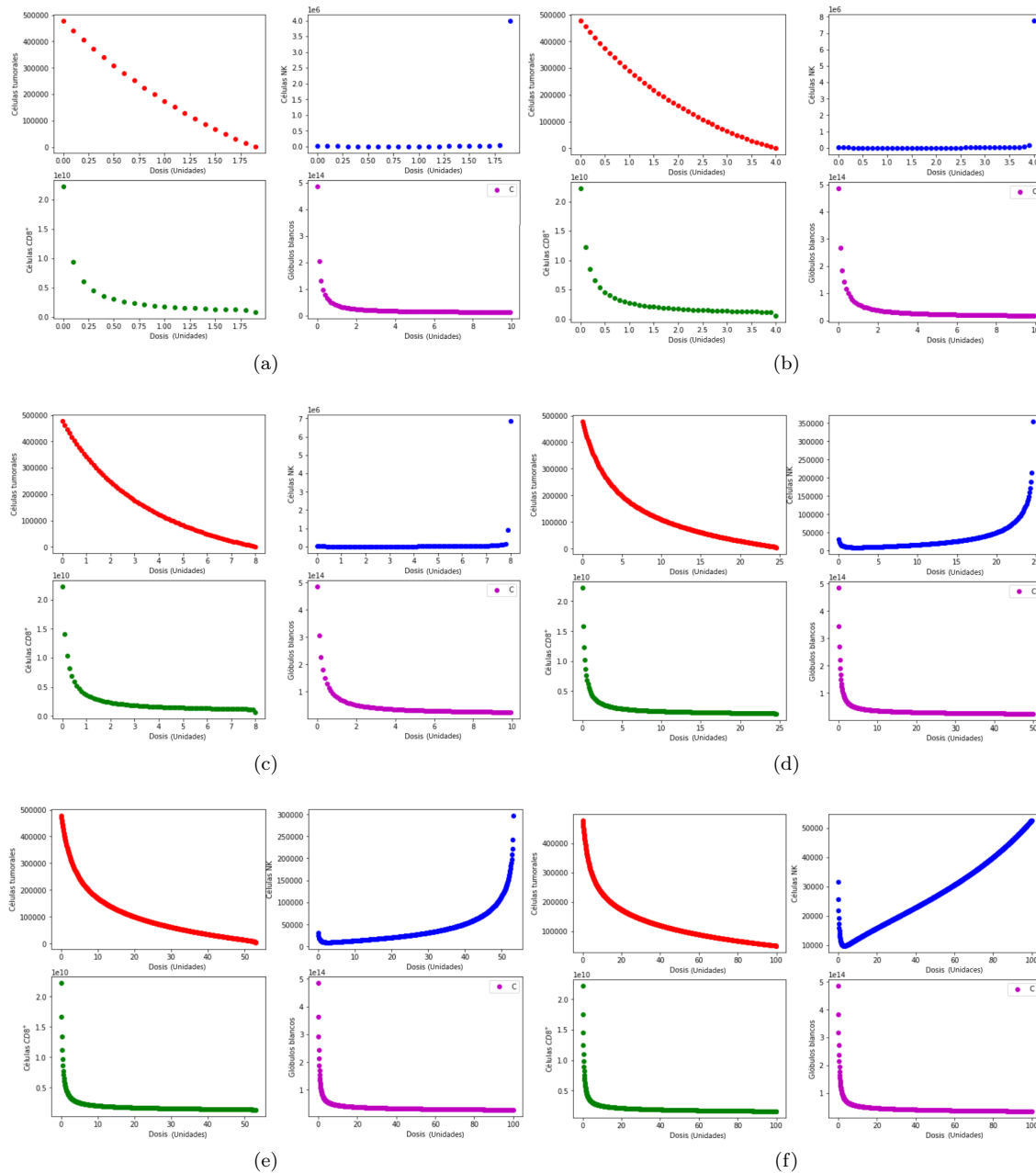


Figura 3.1: Resultados de la función objetivo para tratamientos con distinta periodicidad durante un año. (a) Tratamiento cada 3 días converge una dosis de 2 unidades. (b) Tratamiento cada 5 días converge para una dosis de 4 unidades. (c) El tratamiento con periodo de 7 días converge para una dosis de 8. (d) El tratamiento de periodo 10 converge para una dosis de 25 unidades. (e) Para un periodo de 12 días, la población de células tumorales colapsa para una dosis de aproximadamente 55 unidades. (f) Para un periodo de 15 días la población de células cancerígenas converge lentamente a una dosis mayor a 100 unidades.

CAPÍTULO 3. SIMULACIONES DE TRATAMIENTO NUMÉRICO DEL MODELO DE DEPILLIS 3.1. RESULTADOS NUMÉRICOS

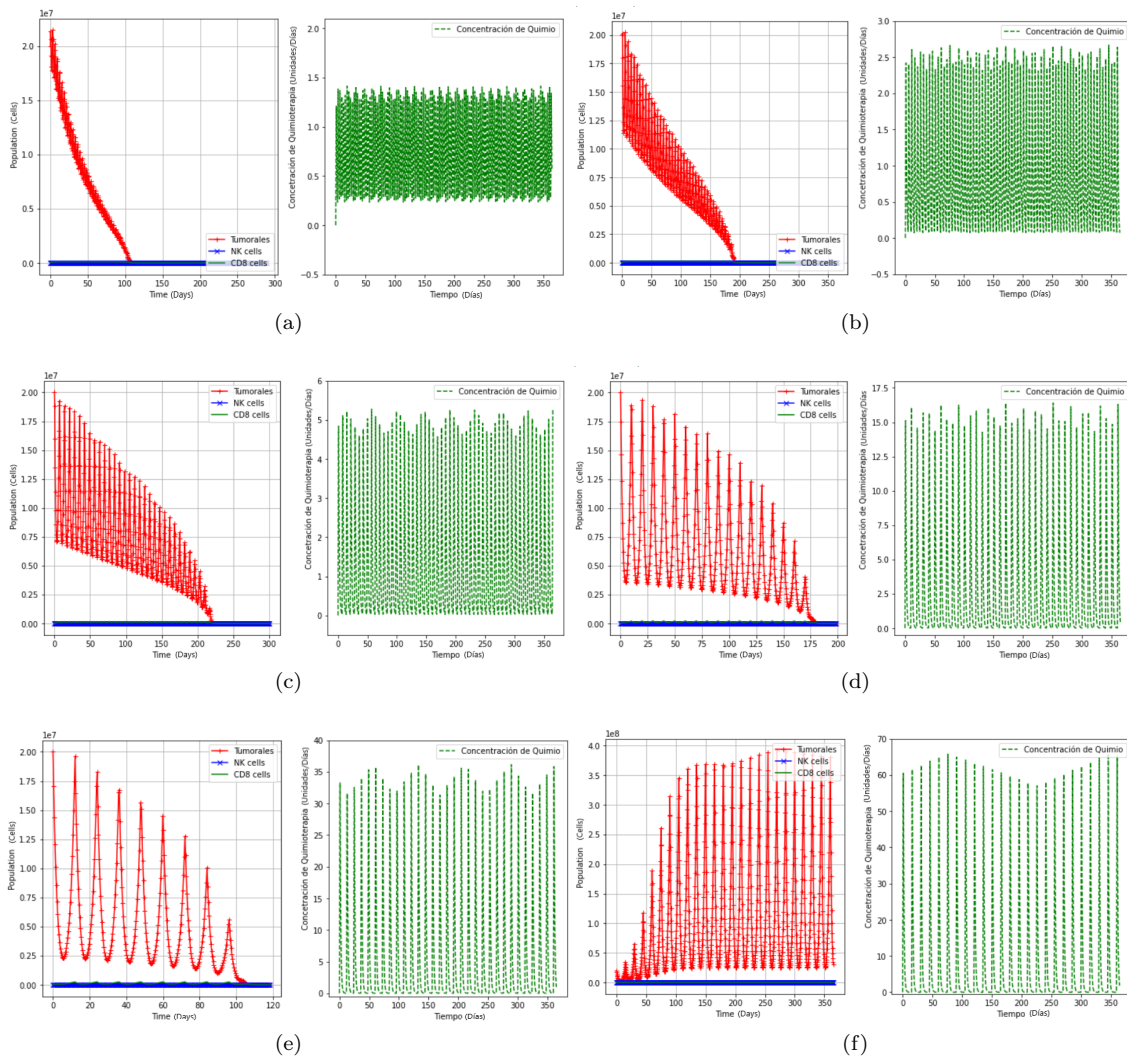


Figura 3.2: Relación entre número de células tumorales y concentración de quimioterapia en el sistema aplicando las dosis mínimas encontradas. (a) Tratamiento cada 3 días con dosis 2. (b) Tratamiento cada 5 días con dosis de 4 unidades. (c) Tratamiento con periodo de 7 días y dosis 8. (d) Tratamiento de periodo 10 días y dosis 25. (e) Tratamiento de 12 días con dosis de aproximada de 55 unidades. (f) Tratamiento cada 15 días y dosis de 100 unidades.

**CAPÍTULO 3. SIMULACIONES DE TRATAMIENTO NUMÉRICO DEL
MODELO DE DEPIILLIS**
3.2. CONCLUSIONES

oscilaciones no son tan pronunciadas. Por otro lado, para los casos de los tratamientos con periodo mayor a 5 días (Figuras 3.2c - 3.2e), dicha concentración es nula durante algunos días, permitiendo que la población de células enfermas aumente para después ser fraccionalmente disminuida por la siguiente dosis, haciendo sus oscilaciones cada vez más pronunciadas extendiendo, en consecuencia, la permanencia de la amenaza en el sistema. Por último, en el caso del tratamiento cada 15 días (Figura 3.2f) la amplitud de las oscilaciones son cada vez más grandes, resultando en que el aumento durante los periodos de concentración nula sea mucho mayor a la disminución por la siguiente dosis. Esta incapacidad por parte de los antineoplásicos para suprimir la enfermedad se ve traducida en la aparición de mínimos en la concentración promedio que coinciden con los máximos de población de células cancerígenas.

3.2. Conclusiones

Partiendo del análisis y las simulaciones realizadas, es posible concluir que para restringirse a un tratamiento de corta duración, hace falta administrar una dosis alta de quimio, sin embargo entre mayor sea ésta, más graves serán las consecuencias sobre el estado de salud del paciente (Véase figura 3.1). En caso de optar evitar daño al paciente, es necesario usar una periodicidad menor a una semana para terminar con las células tumorales por medio de dosis menores a diez unidades. Además, se puede observar en las simulaciones (Ver figura 3.2) que es posible reducir las oscilaciones de las células tumorales al usar una infusión continua de fármaco y esto a su vez reduce el tiempo de tratamiento.

Para poder obtener una función de dosis eficiente, se necesita recurrir a una nueva herramienta matemática, la teoría del control óptimo, la cual se presenta en el siguiente capítulo.

Capítulo 4

Implementación de la teoría de control óptimo al modelo matemático de Depillis

4.1. Teoría del control óptimo

Se estima que desde el tiempo de los griegos, estos se planteaban distintos problemas de optimización, sin embargo, estos no eran formulados concretamente por lo que no fue hasta el año de 1697 que Johann Bernoulli formuló su famoso problema de la Braquistócrona la cual se considera el primer problema de de optimización [11]. Tiempo después a mediados del siglo XX, durante la guerra fría en una universidad de Moscú, un grupo de investigadores matemáticos encabezados por Pontryagin presentaron su principio del máximo con el fin proponer soluciones a los problemas de optimización resultados de la guerra, principalmente la carrera espacial que la Unión Soviética mantuvo con los Estados Unidos. Después de terminada la guerra, esta nueva herramienta matemática se comenzó a emplear para la optimización de distintos procesos y aplicaciones como la economía, industria y investigación el área de la salud como en el caso de este trabajo de investigación.

Antes de comenzar a aplicar esta teoría, es necesario recapitular algunos conceptos y definiciones para un correcto uso de la teoría del control óptimo. Para esto es necesario tener conocimiento sobre como plantear un modelo matemático que describa correctamente el fenómeno en cuestión, identificar las variables que se desean optimizar y los resultados esperados de esto.

Esta formulación requiere:

- Una descripción matemática del proceso a controlar.
- Restricciones físicas del proceso.
- Una especificación del criterio de desempeño.

Modelo matemático

El proceso en cuestión debe ser descrito de la forma más simple posible y que a su vez, este sea capaz de predecir la respuesta del sistema a cada una de sus variables a través de ecuaciones diferenciales. Estas deben describir cada uno de los n estados de interés del sistema al tiempo t , llamados *estados* ($\mathbf{x}(t)$):

$$x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$$

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPIILLIS**
4.1. TEORÍA DEL CONTROL ÓPTIMO

Además, estos estados deben ser descritos en función de sus *controles de entrada* ($\mathbf{u}(t)$), los cuales son valores de entrada de interés a optimizar y denotados como:

$$u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t)$$

La descripción de dicho sistema debe ser presentado como un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas que incluyan los controles a optimizar:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= a_1(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t), u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t), t) \\ \dot{x}_2(t) &= a_2(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t), u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t), t) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n(t) &= a_n(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t), u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t), t) \end{aligned}$$

Cada una de las a_i son funciones de los demás estados, los controles y el tiempo.

Restricciones

Las restricciones son condiciones que se imponen al modelo para que éste pueda describir con mayor exactitud el fenómeno modelado. Estas son impuestas a los estados y a los controles con el fin de delimitar los estados permitidos o *trayectorias admisibles* y los valores de entrada permitidos o *controles admisibles* y también pueden delimitar el tiempo. Este estado del sistema restringido estará en una región S del espacio estado-temporal de dimensión $n + 1$, además cuando el tiempo final es fijo, S es un punto en este espacio fase.

Medida de desempeño o función objetivo

Con el fin de evaluar cuantitativamente el desempeño del sistema, se plantea una medida de desempeño la cual es maximizada o minimizada por un control óptimo, es decir valores de entrada específicos que satisfacen las restricciones impuestas. El rendimiento de un sistema se evalúa por una medida de la forma:

$$J = h(\mathbf{x}(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} g(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), t) dt \quad (4.1)$$

Donde g es función de todos los estados, todos los controles y el tiempo, h es el valor de la funcional g en el tiempo final, cabe destacar que son funciones escalares. Iniciando del primer estado y aplicando los controles para $t \in [t_0, t_f]$, hace que el sistema siga una trayectoria de estado. La medida de desempeño asigna un número real único a cada trayectoria del sistema.

4.1.1. El problema del control óptimo

Una vez entendido lo anterior, es posible resumir este problema en encontrar un control óptimo \mathbf{u}^* tal que haga que el sistema siga una trayectoria x^* que minimice la medida de desempeño J , es decir que nos proporcione una J^* . Cabe destacar que no es posible asegurar que este control óptimo exista ni que sea único.

Dado un control óptimo u^* tal que

$$\mathbf{u}^*(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), t)$$

A \mathbf{f} se le llama ley de control óptimo y es una regla que determina el control u^* para cualquier tiempo y estado.

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS**
4.1. TEORÍA DEL CONTROL ÓPTIMO

Por conveniencia es útil ocupar la función Hamiltoniana (\mathcal{H}), la cual para el contexto de la teoría del control óptimo se define como:

$$\mathcal{H}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \mathbf{p}(t), t) = g(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \mathbf{p}(t), t) + \mathbf{p}(t)[\mathbf{a}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \mathbf{p}(t), t)] \quad (4.2)$$

Dónde \mathbf{p} es el conjunto de variables de coestado y, además, el Hamiltoniano satisface las siguientes condiciones:

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{p}} = \dot{x}^*(t) \quad (4.3)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{x}} = -\dot{p}^*(t) \quad (4.4)$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \mathbf{u}} = 0 \quad (4.5)$$

4.1.2. Principio del mínimo de Pontryagin

Dado un control $u^* \in U$, el conjunto de los controles admisibles que hace que el sistema

$$\dot{x}(t) = a(x(t), u(t), t) \quad (4.6)$$

siga una trayectoria que minimice la funcional (4.1). Las condiciones necesarias [12] para que el control u^* sea óptimo, son:

$$\mathcal{H}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \leq \mathcal{H}(x^*(t), u(t), p^*(t), t) \quad (4.7)$$

Para todos los $u(t) \in U$ el conjunto de todos los controles aceptables del sistema y además

$$\dot{x}^*(t) = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \quad (4.8)$$

$$\dot{p}^*(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), p^*(t), t) \quad (4.9)$$

Bajo estos conceptos y definiciones de control óptimo, es posible aplicarlos a un modelo matemático con el fin de optimizar una función objetivo deseada. Cabe destacar que las soluciones de control óptimo pueden no ser únicas o no existir.

En la siguiente sección se presenta el procedimiento de aplicación al modelo de tratamiento mixto de inmunoterapia y quimioterapia de Depillis y Radunskaya. Esto con el fin de optimizar las dosis de quimioterapia administrada al sistema bajo las restricción de que sea suficiente para eliminar las células tumorales y mínima para evitar disminuir críticamente los niveles de células inmunes, principalmente las Natural Killer y linfocitos circulantes las cuales sirven como referente de la salud del paciente.

4.2. Consideraciones previas

Después de considerar únicamente el tratamiento de quimioterapia, el sistema de ecuaciones (2.11 - 2.17) puede simplificarse y reescribirse como se presenta en las ecuaciones (4.10) - (4.15). Sin embargo, este sistema sigue representando un inconveniente debido a su complejidad para ser resuelto analíticamente o aplicar directamente el principio del mínimo de Pontryagin, incluso con la implementación de un programa computacional.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (4.10)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g\frac{T^2}{h + T^2}N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N \quad (4.11)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL - j\frac{D^2T^2}{k + D^2T^2}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L \quad (4.12)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C \quad (4.13)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_m(t) \quad (4.14)$$

Con:

$$D = d\frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l} \quad (4.15)$$

Por esta razón, en ésta sección se presentará el análisis realizado con el fin de lograr una reducción del sistema y en consecuencia una simplificación del procedimiento que permita implementar la herramienta matemática del control óptimo, y así, obtener los resultados mencionados anteriormente¹. Para comenzar, se optó por un análisis numérico debido a la facilidad de su resolución por medio de simulaciones computacionales y la claridad de visualización que ofrece del comportamiento del sistema en conjunto (Figura 4.1).

Para estas simulaciones se considera un tratamiento de quimioterapia de diez unidades cada siete días durante cuatro meses (120 días), con condiciones iniciales $(T_0, N_0, C_0, M_0, L_0) = (2e7, 1e3, 6e8, 0, 10)$.

Primero se realizó una simulación prueba (Figura 4.1) la cual resuelve y grafica el sistema completo de las ecuaciones (4.10 - 4.15), este comportamiento será tomado como base para verificar el grado en que el nuevo sistema difiere del control. En la parte derecha de la misma figura, se observa la la relación del número de células tumorales con la dosis de quimio administrada, la línea denota la rápida caída del número de células enfermas que se observa en la gráfica izquierda. Con el fin de permitir una correcta visualización de la dinámica del sistema completo, se reescaló los valores de cada variable de la siguiente manera: El valor de quimioterapia, células Natural Killer, linfocitos circulantes, $CD8^+T$ y células tumorales se multiplicaron por los factores de 1×10^6 , 5×10^3 , 1×10^{-3} , 20 y 1 respectivamente.

¹Para consultar el programa de simulación para los sistemas reducidos de esta sección, puede acceder por medio del siguiente enlace: <https://github.com/EduardoRodrigue/Programas-de-tesis/blob/148fe993ea2a0b020566888cfc155e6efd26c876/Reduci%C3%B3nDeSistema.ipynb>

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS**
4.2. CONSIDERACIONES PREVIAS

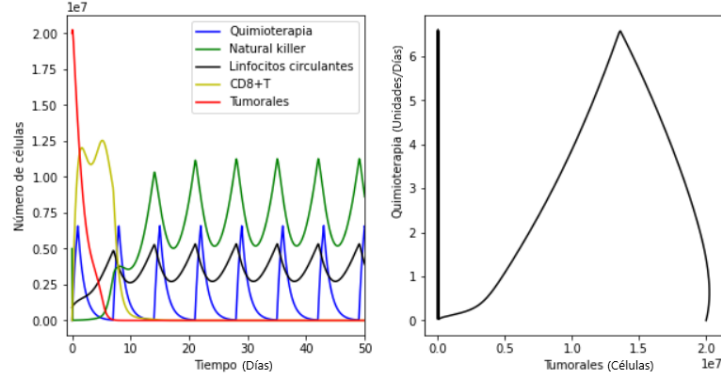


Figura 4.1: Comportamiento del sistema, simulación prueba

Para la segunda simulación se considera el sistema de ecuaciones diferenciales (4.16 - 4.19)

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (4.16)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m(t) \quad (4.17)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC + g\frac{T^2}{h + T^2}N - f_1N - pNT - k_N(1 - e^{-M})N \quad (4.18)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - k_C(1 - e^{-M})C \quad (4.19)$$

Bajo los mismos parámetros de la simulación anterior, sin embargo, para este caso se omitió la población de células $CD8^+T$, dichos resultados se muestran en la figura (4.2) y en el lado derecho de la misma se muestra el comportamiento del sistema en el plano de fases T-M. Este gráfico nos permitirá ver que tanto varía la dinámica del sistema a medida que se disminuyen las variables de estado.

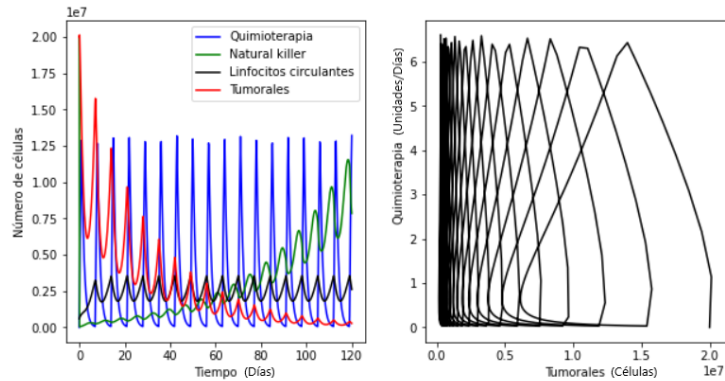


Figura 4.2: Comportamiento del sistema T-M-N-C

Nuevamente para facilitar la visualización, al graficar las soluciones del sistema (4.16 - 4.19) se reescalaron al multiplicarse por los factores 2×10^6 , 2×10^4 , 1×10^{-3} para las variables M, Nk, C y T respectivamente. Al comparar entre las figuras 4.1 y 4.2, podemos observar un gran cambio

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS**
4.2. CONSIDERACIONES PREVIAS

en el comportamiento del sistema, en especial en el número de células tumorales, esto se debe al rápido crecimiento de las células $CD8^+T$ contribuye a su rápida supresión. Una vez eliminando éste término, el sistema oscila hasta que el número de células tumorales converge lentamente a cero.

Para la tercera simulación se omitirá la contribución de los linfocitos circulantes, por lo que el sistema de ecuaciones será reducido al siguiente:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (4.20)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m(t) \quad (4.21)$$

$$\frac{dN}{dt} = g \frac{T^2}{h + T^2} N - f_1 N - pNT - k_N(1 - e^{-M})N \quad (4.22)$$

En la figura 4.3 se aprecia que la dinámica, tanto en el sistema como en el plano de fases, no tiene cambios significativos por lo que podríamos aproximar este resultado al de la simulación anterior para el sistema (4.16 - 4.19). Para la visualización de este caso se usaron los valores reescaladores: 1×10^6 , 2×10^4 y 1 para las variables M, N y T respectivamente.

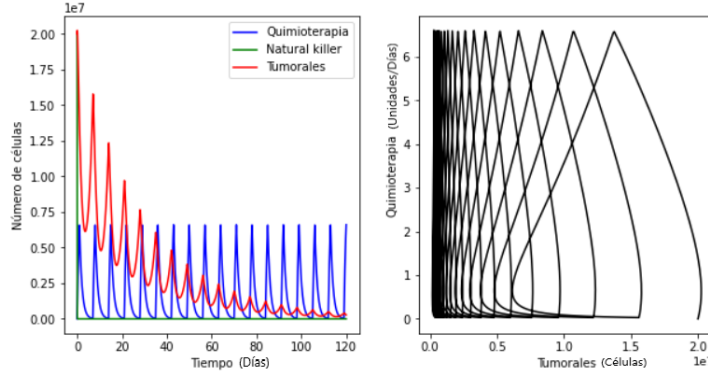


Figura 4.3: Comportamiento del sistema T-M-N

Finalmente en la cuarta simulación sólo se toman en cuenta las contribuciones de las células tumorales y la concentración de quimioterapia en el sistema. Por lo que el sistema de ecuaciones (4.23 - 4.24) modela este caso.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - K_T(1 - e^{-M})T \quad (4.23)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m(t) \quad (4.24)$$

Al resolver y graficar este sistema de ecuaciones obtenemos la figura 4.4 y al igual que en los resultados anteriores, es evidente que no hay cambios significativos en el comportamiento del sistema ni en el plano de fases, por lo que es posible aproximarlo a la tercera simulación. Para un correcto análisis se usaron los valores reescaladores: 1×10^6 y 1 para las variables de estado M y T respectivamente.

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS
4.3. APLICACIÓN DEL CONTROL LINEAL**

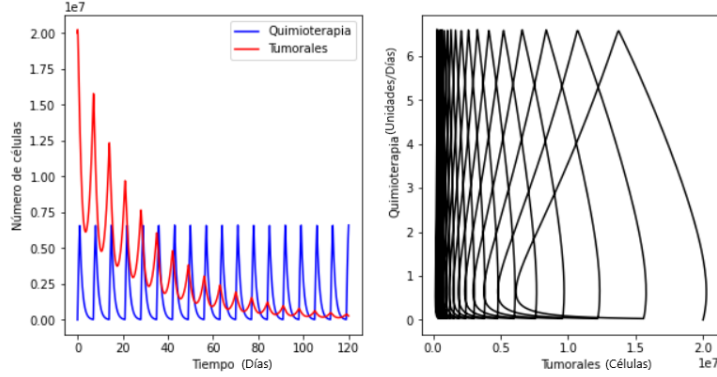


Figura 4.4: Comportamiento del sistema T-M

Con base en el análisis computacional que se ha presentado, es posible concluir que se puede aproximar el comportamiento del sistema completo (Simulación control o prueba) con el comportamiento del sistema de la cuarta simulación (Sistema T-M), las cuales tienen como única diferencia considerable el tiempo en el cual las células tumorales son eliminadas. Una vez dada esta conclusión, por simplicidad, comenzaremos aplicando el principio del mínimo de Pontryagin al sistema de ecuaciones (4.23 - 4.24).

4.3. Aplicación del control lineal

Debido a la complejidad de las expresiones del sistema de ecuaciones original, usaremos los argumentos concluidos en la sección de consideraciones previas para restringirnos al uso del sistema de ecuaciones (4.23 - 4.24) para aplicar la teoría del control óptimo. Por lo que a continuación procederemos a construir las expresiones necesarias para esta tarea².

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - K_T(1 - e^{-M})T$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_m(t)$$

Partiendo del sistema de ecuaciones que describen el sistema aislado de células cancerígenas bajo tratamiento quimioterapéutico, definiremos como el control u a la cantidad de dosis de quimioterapia que entra al sistema, además, con el fin de simplificar la resolución del sistema de ecuaciones cambiaremos el término de crecimiento logístico de las células tumorales a un crecimiento máximo y también aproximaremos la exponencial de la primera ecuación a segundo término en serie de Taylor. Reescribiendo en notación de control óptimo el sistema de ecuaciones del que partimos, se obtiene:

$$\frac{dx_1}{dt} = ax_1 - Kx_1x_2 \tag{4.25}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -\gamma x_2 + u \tag{4.26}$$

Sujeto a las condiciones iniciales

$$x_1(0) = 2 \times 10^7 \tag{4.27}$$

$$x_2(0) = 0 \tag{4.28}$$

²Para consultar el programa de implementación de control óptimo, puede acceder por medio del siguiente enlace: https://github.com/EduardoRodrigue/Programas-de-tesis/blob/148fe993ea2a0b020566888cfc155e6efd26c876/Control_optimo_T_M_sin_crecimiento_logistico.ipynb

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS
4.3. APLICACIÓN DEL CONTROL LINEAL**

Es posible observar (Ver figura 4.5) que aún después de las modificaciones a las ecuaciones reducidas del sistema T-M, se mantiene una dinámica bastante cercana de la figura 4.4, por lo tanto las simplificaciones realizadas no afectan significativamente la descripción del modelo sobre fenómeno.

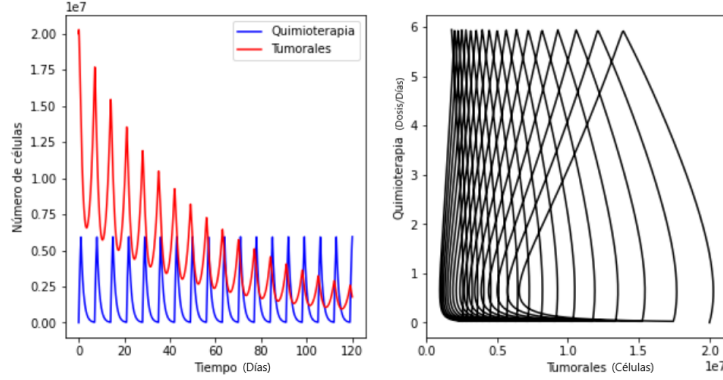


Figura 4.5: Simulación del sistema de ecuaciones (4.25 y 4.26). Izquierda: Dinámica de las variables de estado. Derecha: Plano de fases del sistema de ecuaciones simplificado.

Ahora proponemos como función objetivo a la medida de desempeño con base a la propuesta en [15] por de Pillis et al. (2007)

$$J(u) = \int_0^{t_f} (x_1(t) + u(t))dt$$

Por lo que al construir el Hamiltoniano del sistema como en la ecuación (4.2), éste estaría dado por la expresión:

$$\mathcal{H} = x_1 + u + \lambda_1(ax_1 - kx_1x_2) + \lambda_2(-\gamma x_2 + u)$$

La cual cumple con las condiciones

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \lambda_i} = \dot{x}_i \tag{4.29}$$

$$-\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x_i} = \dot{\lambda}_i \tag{4.30}$$

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 0 \tag{4.31}$$

Al aplicar las condiciones (4.29 - 4.31), se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones, el cual se resolverá para encontrar el control óptimo que minimice la función objetivo propuesta.

$$\frac{dx_1}{dt} = ax_1 - kx_1x_2 \tag{4.32}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -\gamma x_2 + u \tag{4.33}$$

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = \lambda_1(kx_2 - a) - 1 \tag{4.34}$$

$$\frac{d\lambda_2}{dt} = \lambda_1 kx_1 + \lambda_2 \gamma \tag{4.35}$$

$$\lambda_2 = -1 \tag{4.36}$$

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPLLIS**
4.3. APLICACIÓN DEL CONTROL LINEAL

Donde las ecuaciones de los coestados están sujetos a las condiciones de línea vertical final

$$\lambda_1(t_f) = 0 \quad (4.37)$$

$$\lambda_2(t_f) = 0 \quad (4.38)$$

Resolviendo la ecuación (4.33) y usando la condición inicial (4.28), se obtiene que la solución es:

$$x_2(t) = \frac{u}{\gamma}(1 - e^{-\gamma t}) \quad (4.39)$$

Ahora, resolviendo la ecuación (4.32) con ayuda de la condición inicial (4.27), la solución es:

$$x_1(t) = k_1 e^{at} e^{-\frac{ktu}{\gamma}} e^{-\frac{ku e^{-\gamma t}}{\gamma^2}} \quad (4.40)$$

Donde $k_1 = 2 \times 10^7$.

Ahora, partiendo de la ecuación (4.36), obtenemos lo siguiente

$$\lambda_2 = -1 \Rightarrow \dot{\lambda}_2 = 0$$

Sustituyendo estas dos expresiones en la ecuación (4.35) y despejando por la variable de coestado λ_1 , se tiene:

$$\lambda_1 = \frac{\gamma}{kx_1} \quad (4.41)$$

$$\Rightarrow \dot{\lambda}_1 = \frac{\gamma \dot{x}_1}{k x_1^2} \quad (4.42)$$

Una vez obtenido esto, sustituyendo las ecuaciones (4.41) y (4.42) en la ecuación (4.34) y desarrollando para obtener una expresión que sólo esté en función de las variables de estado x_1 y x_2 , se obtiene la ecuación

$$\frac{kx_2 - a}{x_1} \frac{2\gamma}{k} = 1$$

Si ahora sustituimos las ecuaciones (4.40) y (4.39) en la expresión anterior, obtenemos la expresión

$$\frac{2\gamma \left(\frac{ku(1-e^{-\gamma t})}{\gamma} - a \right) e^{-at} e^{-\frac{ku e^{-\gamma t}}{\gamma^2}} e^{\frac{ktu}{\gamma}}}{kk_1} = 1 \quad (4.43)$$

Esta expresión sólo está en función del control u y del tiempo por lo que sólo queda resolver la ecuación (4.43) por el valor del control u , obteniendo así la siguiente expresión:

$$u(t) = \frac{\gamma e^{\gamma t} (a(\gamma t e^{\gamma t} + 1) + \gamma(e^{\gamma t} - 1)W(z))}{k(\gamma t e^{\gamma t} + 1)(e^{\gamma t} - 1)} \quad (4.44)$$

Donde la W en la expresión es la función especial W de Lambert o función Omega, la cual se define $\forall z \in \mathbb{C}$ como:

$$z = W(z)e^{W(z)}$$

Y además z es:

$$z = \frac{(\gamma t e^{\gamma t} + 1) e^{-\frac{a\gamma t e^{\gamma t} + a + \gamma^2 t(e^{\gamma t} - 1) - \gamma e^{\gamma t} \log(kk_1 e^{t(a+\gamma)}) + \gamma e^{\gamma t} \log(2) + \gamma \log(kk_1 e^{t(a+\gamma)}) - \gamma \log(2)}{\gamma(e^{\gamma t} - 1)}}}{\gamma^2(e^{\gamma t} - 1)}$$

La ecuación (4.44) es el control óptimo que minimiza la función objetivo propuesta dadas las restricciones impuestas al sistema y optimiza únicamente al sistema del cual se obtuvo.

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS
4.3. APLICACIÓN DEL CONTROL LINEAL**

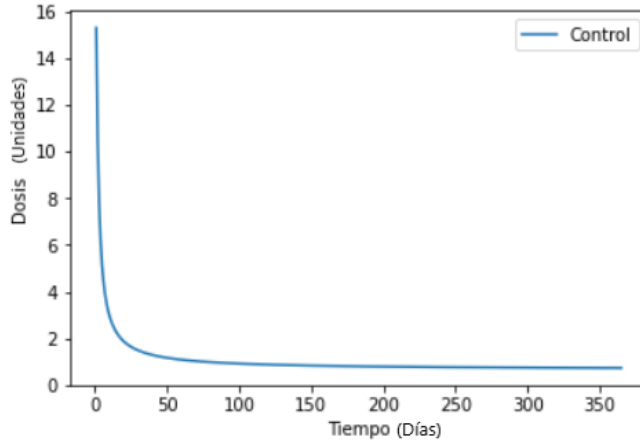


Figura 4.6: Comportamiento de la función control encontrada para la administración continua de dosis

4.3.1. Simulación de control óptimo lineal

Dada la expresión para el control óptimo u , esta preve el caso de una infusión continua de quimioterapia lo cual contribuye a minimizar el tiempo de tratamiento tal y como se concluyó al final del capítulo 3. Después de haber obtenido la expresión para el control u , se graficará para observar su comportamiento a lo largo del tiempo.

Al graficar la expresión (4.44), se puede ver que no elimina por completo las células tumorales y estas vuelven a crecer en casi un año, es decir, su número sólo fue minimizado, por lo que se multiplicó por un factor de 1.5 para asegurar el propósito de este trabajo, erradicarlas. Cabe destacar que por su forma es posible anticipar que se comporta como una función exponencial negativa por lo que para valores de $t < 1$, arrojará valores de dosis muy altos, sin embargo, en el programa se ha restringido la función de u de manera que comience a calcular la dosis a partir del día uno, comenzando así con una dosis de $u(1) = 15,31$ unidades. Ahora, es necesario verificar si esta expresión del control óptimo cumple con el objetivo de eliminar las células tumorales del sistema aislado, primero para el caso del sistema modelado por las ecuaciones (4.25) y (4.26).

4.3.2. Simulación del sistema T-M con control óptimo lineal

Al resolver el nuevamente el sistema de ecuaciones (4.25) y (4.26) y usar la expresión (4.44) del control obtenido en la sección de implementación del principio del mínimo de Pontryagin como función de dosis³, obtenemos la reducción total de las células tumorales por parte del tratamiento de quimioterapia de infusión continua propuesto (Ver figura 4.7a) y una concentración de dosis de fármaco en el sistema menor a 10 unidades por lo que podría considerarse una dosis aceptable sin repercusiones mayores.

Además en la figura (4.7b) lado izquierdo se ha realizado un zoom en la zona en la que las células tumorales alcanzan un nivel menor a una célula y es posible afirmar que bajo este tratamiento, las células enfermas son eliminadas en 55 días. Del lado derecho de la misma figura también se ha realizado un acercamiento en la misma zona y se puede apreciar que la concentración de fármaco en el sistema es menor a 1.5 unidades y la dosis que se sigue administrando en ese momento es menor a 1 unidad, por lo cual sería posible dejar de administrarlo en ese momento y que la concentración restante se encargue de evitar un rebrote mientras decae.

³Para consultar el programa de simulación del sistema T-M con control óptimo, puede acceder por medio del siguiente enlace: https://github.com/EduardoRodrigue/Programas-de-tesis/blob/148fe993ea2a0b020566888cfc155e6efd26c876/Control_optimo_T_M_sin_crecimiento_logistico.ipynb

Después de analizar el control obtenido, que representa la función de administración de quimioterapia, es posible comprobar que optimiza el sistema usado de manera satisfactoria dadas las restricciones impuestas.

4.4. Control cuadrático

El control cuadrático es uno de los controles más usados en distintas áreas como la física, estadística, economía, etc. Para los problemas de control óptimo, es común que se usen controles de la forma de la ecuación (4.45); donde el término α puede considerarse como un parámetro de regularización[13].

$$g(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t) = \frac{\alpha}{2} u^2 \quad (4.45)$$

El comportamiento cuadrático de la medida de desempeño a minimizar, sirve para resaltar el impacto que tienen los valores de los estados o controles mayores a 1 [14] y así obtener un control óptimo suave que en la práctica sirva para cuantificar el costo invertido en el sistema, que en el contexto de esta investigación representa el efecto negativo que tiene la infusión de quimioterapia en la salud del paciente.

4.4.1. Aplicación de control lineal cuadrático

Después del análisis de los resultados obtenidos con el uso de un control lineal al sistema de ecuaciones (4.25 - 4.26), es posible continuar con la aplicación de un control lineal cuadrático al mismo sistema de ecuaciones. El control lineal cuadrático requiere de un sistema lineal para ser aplicado[16], lo cual puede ser logrado por medio del cálculo de variaciones, sin embargo, esta herramienta matemática queda fuera de los estándares de la licenciatura en física por lo que la aplicación del control lineal cuadrático se realizó con ayuda de la paquetería *GEKKO* de Python.

Paquetería *GEKKO* de Python

La paquetería *GEKKO* de Python es una librería de código abierto que fue desarrollada por el laboratorio PRISM en la universidad de Brigham Young. Esta librería se especializa en la resolución de problemas de optimización dinámica con ecuaciones algebraicas diferenciales. El modelo matemático introducido en *GEKKO* es convertido a una representación de bajo nivel en lenguaje Fortran para ser resuelto y nuevamente se convierte de vuelta a lenguaje Python para facilitar su análisis.

Las ecuaciones diferenciales respecto al tiempo son discretizadas y transformadas a su forma algebraica para su solución masiva como se muestra en la ecuación (4.46).

$$\min_{u,z} \sum_i^n J(z_i, u_i) \quad (4.46)$$

$$f(z_i, u_i) = 0 \quad (4.47)$$

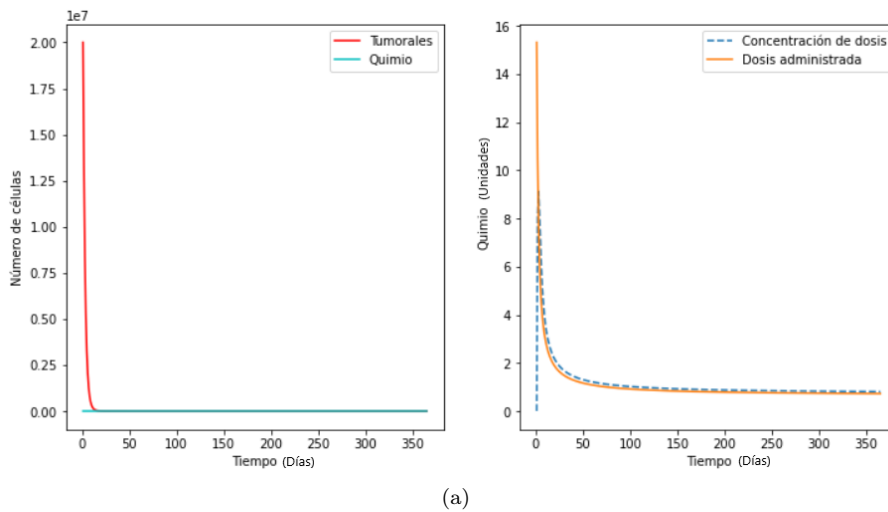
$$g(z_i, u_i) \geq 0 \quad (4.48)$$

$\forall i \in n$ Donde $z = [\frac{dx}{dt}, x]$, n es el número de puntos del intervalo de tiempo, f son las restricciones del sistema y g son las restricciones de inecuaciones.

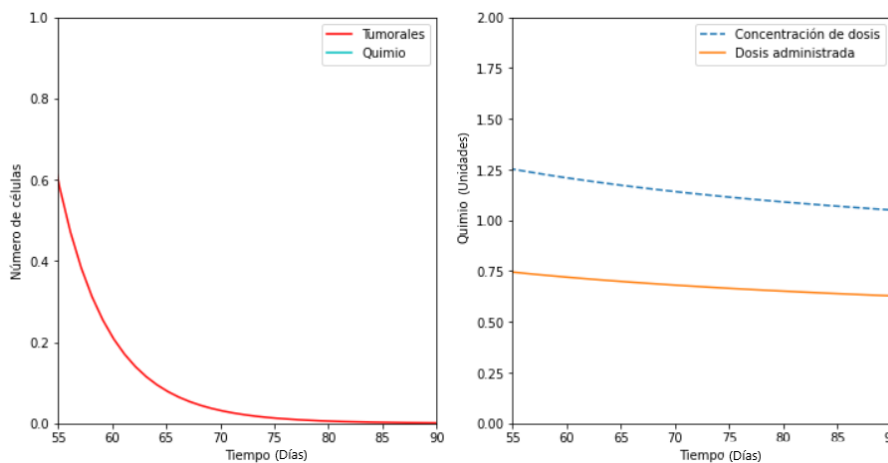
GEKKO manipula el sistema dado según el modo de operación escogido, existen nueve modos distintos[18]:

- **Simulación de estado estable** (Modo 1): En este tipo de simulaciones, se analiza el comportamiento del sistema cuando va llegando a su estado estable.

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS**
4.4. CONTROL CUADRÁTICO



(a)



(b)

Figura 4.7: Simulación del sistema T-M bajo tratamiento de quimioterapia dado por la expresión del control óptimo. (a) Izquierda: Comportamiento del sistema T-M bajo tratamiento. Derecha: Variación de la concentración de químico en el cuerpo y dosis administrada. (b) Izquierda: Zoom del tiempo de eliminación de células tumorales. Derecha: Dosis de químico administrada y concentración en el sistema en el momento de eliminación de las células tumorales.

CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPIILLIS

4.4. CONTROL CUADRÁTICO

- **Regresión de parámetros, actualización de parámetros del modelo** (Modo 2): Modelación matemática de la relación entre una respuesta escalar y una o más variables.
- **Optimización en tiempo real** (Modo 3): Es un control que intenta optimizar el desempeño de un proceso de ciclo cerrado.
- **Simulación dinámica simultánea** (Modo 4): Realiza simulaciones sobre las posibles respuestas de sistemas no lineales a los pasos en el vector de tiempo.
- **Estimación de horizonte móvil** (Modo 5): Es una estimación de optimización que usa las mediciones hechas para estimar los parámetros desconocidos.
- **Control óptimo no lineal** (Modo 6): Aplicación de un control no lineal.
- **Simulación dinámica secuencial** (Modo 7): Las ecuaciones diferenciales son resueltas de forma simultánea.
- **Estimación dinámica secuencial** (Modo 8): Estimación sin una cantidad fija de datos, ya que se van evaluando según se van obteniendo.
- **Optimización dinámica secuencial** (Modo 9): Se optimiza según se van obteniendo y evaluando los datos.

Tipos de variables Esta paquetería admite ocho tipos distintos de variables, las constantes y parámetros que son suministrados por el usuario, variables y otro tipo de variables que facilitan la optimización. A continuación se abordará cada una de ellas:

- **Constantes, parámetros y variables:**

Las constantes tienen valores numéricos y pueden ser escritos como variables tipo float. Los parámetros cumplen con las mismas características que las ctes. sin embargo, pueden presentarse en arreglos. Por último las variables son calculadas por el solucionador para cumplir con las restricciones del sistema y pueden ser números enteros o tener restricciones.
- **Ecuaciones:**

Para los modos dinámicos, se discretizan a lo largo del horizonte de tiempo y se resuelven simultáneamente, esta discretización sólo puede hacerse en una dimensión. La sintaxis de las ecuaciones es por medio de la expresión $z.dt()$ para la variable z
- **Funciones objetivo:**

En estas funciones pueden incluirse los demás tipos de variables. Si el sistema cuenta con más de una función objetivo, se reducirán a una sola para obtener así una sola solución.
- **Intermedios:**

Los intermedios son las restricciones del sistema y deben estar expresados explícitamente por una igualdad. Se resuelven y son sustituidas en cada iteración del solucionador.
- **Variable fija:**

Pueden ser parámetros estimados, perturbaciones medidas o no medidas, etc. Son parámetros propios del sistema que pueden representar un grado de libertad y están fijos a lo largo del horizonte.
- **Variable manipulada:**

Son variables fijas propias del sistema, sin embargo, son discretizadas a lo largo del horizonte y son dependientes del tiempo. Tienen como propósito ser manipuladas directamente por los controles.

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPLLIS**
4.4. CONTROL CUADRÁTICO

■ Variables de estado:

Son variables propias del sistema y además controlan los límites y las mediciones del mismo.

■ Variable controlada:

En los modos de control, las variables controladas añaden al sistema un objetivo al establecer el *setpoint* que el optimizador tendrá que alcanzar.

Una vez profundizando en las especificaciones de la paquetería es posible continuar con la programación del código para aplicar el control lineal cuadrático al modelo de ecuaciones reducidas y simplificadas.

4.4.2. Simulación del sistema T-M con control lineal cuadrático

Para comenzar con la programación con la paquetería GEKKO, es necesario comenzar definiendo nuestro sistema de ecuaciones.

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= ax_1 - Kx_1x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} &= -\gamma x_2 + u\end{aligned}$$

Sujetas a las condiciones iniciales

$$\begin{aligned}x_1(0) &= 2 \times 10^7 \\ x_2(0) &= 0 \\ u(0) &= 0\end{aligned}$$

Y además definiremos los límites para el control u :

$$0 \leq u \leq 3 \tag{4.49}$$

Finalmente definimos la expresión para la función objetivo:

$$J = \int x_1 + \frac{1}{2}u^2 dt \tag{4.50}$$

Donde el $\frac{1}{2}$ tiene por objetivo simplificar el resultado.

Al programar el sistema en GEKKO con estas variables⁴ es posible obtener un control definido por trozos (Ver figura 4.8c) que inicia administrando una dosis de quimioterapia igual al límite superior que acota al control (3 unidades) y lo mantiene durante un tiempo poco menor de siete días y medio. Finalmente la administración de fármaco comienza a disminuir convergiendo a un valor nulo. Este comportamiento de infusión de fármaco se ve reflejado en la curva de concentración, en la cual puede observarse un retraso en su aumento debido al tiempo de difusión en el sistema que es consecuencia del término de decaimiento de concentración que se obtiene al resolver la ecuación de estado de x_2 . Finalmente llega a su máximo (poco menor a 4 unidades/día) en el momento en el que deja de mantenerse constante la infusión de quimioterapia, este punto máximo es mayor que la cota superior del control, debido a la acumulación de fármaco administrado y después de este punto disminuye convergiendo a una concentración nula. Toda la dinámica de la concentración de quimioterapia resulta en un aumento momentáneo del número de células tumorales por la ausencia de tratamiento (Ver figura 4.8a), seguido de una disminución

⁴Para consultar el programa de control cuadrático con GEKKO, puede acceder con el siguiente enlace: https://github.com/EduardoRodrigue/Programas-de-tesis/blob/4f80c9b41f6234e28ed0d2005ab1ca82f30bfcc2/Control_Cuadratico_con_Gekko.ipynb

**CAPÍTULO 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO
AL MODELO MATEMÁTICO DE DEPILLIS**
4.4. CONTROL CUADRÁTICO

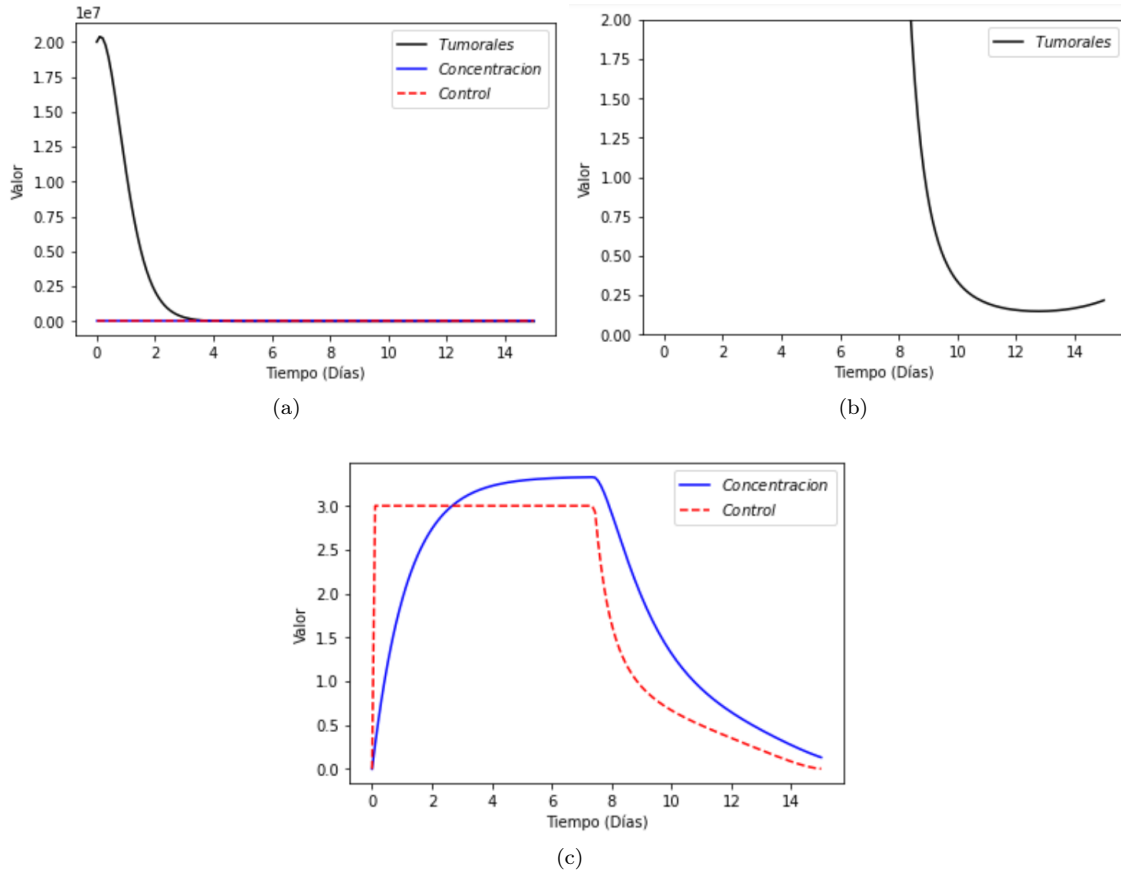


Figura 4.8: Simulación del sistema T-M bajo tratamiento de quimioterapia dado por la expresión del control óptimo lineal cuadrático. (a) Comportamiento del sistema T-M bajo tratamiento. (b) Zoom del tiempo de eliminación de células tumorales. (c) Comportamiento de la función de administración y concentración de quimioterapia en el sistema.

rápida para alcanzar un número menor a una unidad en aproximadamente nueve días (Figura 4.8b).

Por lo tanto, la implementación del control lineal cuadrático satisface la minimización de la función objetivo escogida y en consecuencia el sistema es optimizado según las restricciones impuestas.

Capítulo 5

Conclusiones

En esta sección se presentan las conclusiones finales que se han formulado a lo largo de la realización de este trabajo de investigación.

Dentro de los límites de este trabajo es posible concluir, con base a los resultados obtenidos numéricamente (Capítulo 3) y analíticamente, que la forma más eficiente de tratar un conjunto de células tumorales es por medio de la infusión continua de un tratamiento quimioterapéutico con una dosis como las obtenidas en la tesis al aplicar la teoría del control óptimo y que se presentan en el capítulo 4. Sin embargo, estos tipos de tratamiento implica un reto médico debido a la complejidad de controlar cuidadosamente que la infusión del fármaco sea igual a la indicada por la expresión de tratamiento obtenida. Otro rasgo necesario a considerar es que la herramienta del control óptimo lineal y cuadrático fue aplicada a un modelo simplificado de un conjunto de células tumorales aisladas por lo que a pesar de presentar dosis relativamente bajas, este tratamiento puede provocar efectos negativos en las células inmunes ya que no fueron consideradas al aplicar el control. Por otro lado, es importante señalar que al implementar el control lineal y cuadrático en el sistema reducido de dos ecuaciones, las formas encontradas son óptimas ya que logran minimizar la cantidad de células tumorales y dosis administradas. Y, aunque los dos controles fueron aplicados al mismo sistema de ecuaciones, en ambos casos se usaron diferentes restricciones y controles por lo que se trata de dos sistemas distintos.

Perspectiva a futuro

Dado que los resultados de esta tesis no satisfacen completamente las metas propuestas al inicio de la investigación, se propone como trabajo a futuro la profundización en el estudio del control óptimo y métodos matemáticos para lograr una implementación correcta del mismo para el sistema de ecuaciones completo del modelo matemático de tratamiento mixto sin recurrir a las múltiples aproximaciones y consideraciones que se usaron para simplificar el procedimiento del proyecto, esto debido a las exigencias de conocimiento que sobrepasan los estándares requeridos para el nivel licenciatura. Además, se propone analizar a profundidad los procesos que lleva a cabo la paquetería GEKKO, con el fin de crear un programa propio que pueda resolver problemas de esta índole.

Bibliografía

- [1] Cáncer. (2021, 3 marzo). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] ¿Qué es el cáncer? (2020, 26 octubre). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>
- [3] El cáncer en México y el Mundo. (s. f.). Asociación Mexicana de la Lucha Contra el Cáncer. Recuperado 15 de febrero de 2020, de <https://www.amlcc.org/el-cancer-en-mexico-y-el-mundo/>
- [4] Ingeniería técnica industrial especialidad en electrónica industrial. (2017). Tema 6.- Estabilidad en sistemas de ecuaciones diferenciales. <https://personal.us.es/niejimjim/tema06.pdf>
- [5] Preziosi, L. (2003). Cancer Modelling and Simulation. Chapman Hall/CRC.
- [6] M. Chrobak, J., Herrero, H. (2015). Un modelo matemático de competición entre cáncer y sistema inmune. Departamento de matemáticas universidad de Castilla-La Mancha.
- [7] Rivaz, A., Azizian, M., Soltani, M. (2019). Various Mathematical Models of Tumor Growth with Reference to Cancer Stem Cells: A Review. Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science, 43(2), 687–700. <https://doi.org/10.1007/s40995-019-00681-w>
- [8] Kirschner, D., Panetta, J. C. (1998). Modeling immunotherapy of the tumor - immune interaction. Journal of Mathematical Biology, 37(3), 235–252. <https://doi.org/10.1007/s002850050127>
- [9] Fundación Merck salud. (2018). Inmuno-Oncología. Aspectos científicos, clínicos, bioéticos y legales [Libro electrónico]. Fundación Merck salud. https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2020/02/DIGITAL_SEPARATA-INMUNO-ONCOLOGI%CC%81A.pdf
- [10] de Pillis, L. G., Gu, W., Randunskaya, A. E. (2005, 28 junio). Mixed Immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. Journal of Theoretical Biology, 238(2006), 841–862. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>
- [11] Ananganó-Alvarado, Georginio Zurita, Óscar-Gonzales. (2018). El Control Óptimo y su desarrollo a través de la historia.
- [12] Kirk, D. E. (2004). Optimal Control Theory. Dover Publications.
- [13] Alt, W., Schneider, C. (2014). Linear-quadratic control problems with L1-control cost. Optimal Control Applications and Methods, 36(4), 512–534. <https://doi.org/10.1002/oca.2126>
- [14] Anderson, B. D. O., Moore, J. B. (1990). Optimal Control. Prentice Hall.

- [15] de Pillis, L., Gu, W., Fister, K., Head, T., Maples, K., Murugan, A., Neal, T., Yoshida, K. (2007). Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, 209(1), 292–315. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.05.003>
- [16] Prasad, L. B., Tyagi, B., Gupta, H. O. (2014). Optimal Control of Nonlinear Inverted Pendulum System Using PID Controller and LQR: Performance Analysis Without and With Disturbance Input. *International Journal of Automation and Computing*, 11(6), 661–670. <https://doi.org/10.1007/s11633-014-0818-1>
- [17] C. (2020, 4 noviembre). Linealización de sistemas no lineales. *dademuchconnection*. <https://dademuch.com/2018/06/01/linealizacion-de-sistemas-no-lineales/>
- [18] Beal, L., Hill, D., Martin, R., Hedengren, J. (2018). GEKKO Optimization Suite. *Processes*, 6(8), 106. <https://doi.org/10.3390/pr6080106>