



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

**Modelos matemáticos para modelizar componentes
ambientales relacionadas con el desarrollo de tumores**

Carlos Gumiel Yagüe

Facultad de Ciencias Matemáticas

Grado en Ingeniería Matemática

Dirigido por: Ana María Carpio Rodríguez

Departamento de Matemática Aplicada

Contenido

1.	Introducción	4
2.	Modelo 1	6
2.1.	Introducción al modelo 1	6
2.2.	Modelo matemático.....	7
2.3.	Adimensionalización del modelo	9
2.4.	Puntos de equilibrio	11
2.5.	Linealización del sistema.....	13
2.6.	Análisis numérico	14
2.6.1.	Latin Hypercube Sampling (LHS)	14
2.6.2.	Aplicación del método LHS en el sistema.....	16
2.6.3.	Parámetros significativos con programa estadístico SPSS	19
2.6.4.	Estudio final.....	20
2.7.	Conclusión modelo 1	22
3.	Modelo 2	23
3.1.	Introducción modelo 2	23
3.2.	Modelo matemático.....	24
3.3.	Adimensionalización del modelo	25
3.4.	Puntos de equilibrio	27
3.5.	Linealización del sistema.....	30
3.6.	Análisis del sistema sin tratamiento	33
3.6.1.	Conclusión sistema sin tratamiento.....	34
3.7.	Análisis sistema con tratamiento	35
3.7.1	Tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva	35
3.7.2.	Tratamiento con interleucina-2 (IL-2)	37
3.7.3.	Tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva e interleucina-2.....	39
3.7.4.	Conclusión sistema con tratamiento.....	43
3.8.	Conclusión modelo 2	44
3.9.	Posible continuación del estudio	45
4.	Resumen.....	46
4.1.	Abstract	46
5.	Anexo: Ejemplo MATLAB.....	47
5.1.	Modelo 1	47
5.2.	Modelo 2	49
	Bibliografía	50

1. Introducción

Un tumor es una alteración de los tejidos que produce un aumento de volumen, produciéndose así un agrandamiento anormal en la parte del cuerpo donde se encuentra.

Hay dos tipos de tumores diferentes. Por un lado están los tumores benignos y por el otro lado están los tumores malignos. Los tumores benignos son aquellos que no crecen de forma desproporcionada ni agresiva y además no invaden tejidos adyacentes, sin generar normalmente un riesgo para la vida. Se pueden extirpar y en la mayoría de los casos no vuelven a reaparecer. Por su parte, los tumores malignos son aquellos que si ocasionan una amenaza para la vida ya que son cancerosos pudiendo ocasionar la muerte si no se realiza un tratamiento a tiempo. Las células cancerosas pueden invadir y dañar tejidos y órganos cercanos al tumor. Estas células crecen rápidamente y de manera descontrolada.

El cáncer es el nombre común que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas con un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo. Se conocen más de 200 tipos de cáncer diferentes, siendo el de piel, pulmón, mama y colorrectal los más comunes.

La malignidad del cáncer es variable y depende de la agresividad de sus células. Las células cancerosas carecen del control reproductivo que requiere su función original, perdiendo características primitivas y obteniendo otras como la invasión de manera progresiva a órganos cercanos.

Personas de cualquier edad pueden padecer cáncer, incluso puede afectar a fetos, pero las probabilidades de sufrir un cáncer de los más comunes aumentan según avanza la edad. La carcinogénesis (proceso por el cual se produce el cáncer) es debido a anomalías en el material genético de las células. Éstas pueden ser ocasionadas por diferentes agentes carcinógenos, como son la radiación ionizante y ultravioleta, el humo del tabaco, la contaminación y distintos productos químicos procedentes de la industria. Otras son adquiridas durante la replicación normal del ADN al no corregirse los errores que se producen durante el proceso.

Una vez el tumor sea detectado, hay que efectuar los tratamientos pertinentes dependiendo de la localización y estado de este. Durante los últimos años se han efectuado grandes avances en la medicación contra el cáncer minimizando el daño a las células normales. A pesar de ello, hay ciertos tipos de cáncer que siguen presentando mal pronóstico. Entre los posibles tratamientos se encuentran la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia.

La inmunoterapia o terapia biológica consiste en el empleo de diversas moléculas, como las citoquinas, tratando de destruir las células cancerosas utilizando la capacidad del sistema inmunitario para erradicar procesos celulares disfuncionales concretos. Como

veremos más adelante, este tratamiento será de una gran importancia en este proyecto, ya que en el segundo de nuestros modelos empleamos dicho tratamiento.

Como es de imaginar, un diagnóstico temprano aumenta las posibilidades de supervivencia. Otros factores que también influyen son: la localización, la edad del paciente, el tipo histológico con su grado de diferenciación celular, sus características biológicas y citogenéticas. Alrededor del 50% de los pacientes con cáncer sobrevive una vez pasados 5 años desde el momento del diagnóstico. Algunos tipos de cáncer tienen un alto porcentaje de supervivencia como el cáncer de testículo (96%) y el melanoma (85%). En cambio, hay otros tipos cuyo porcentaje de supervivencia pasados los 5 años es bastante bajo como el cáncer de páncreas (5%).

Existen algunas medidas preventivas que pueden reducir la posibilidad de la aparición de cáncer. Entre ellas se encuentran: no fumar, mantener una dieta saludable, evitar una exposición prolongada al sol y a fuentes de radiación ultravioleta, practicar ejercicio físico y evitar agentes cancerígenos como el amianto, arsénico, benceno, berilio, gases de motores...

La Sociedad Americana Contra el Cáncer estima que alrededor del 13% de todas las muertes son ocasionadas por esta enfermedad, es decir, aproximadamente 1 de cada 8 muertes. En el año 2015, 8.8 millones de defunciones en el mundo fueron asociadas al cáncer y más de 14 millones de personas fueron diagnosticadas. La incidencia del cáncer por año es de 454.8 por cada 100.000 personas y la de mortalidad 171.2 siendo la mortalidad en hombres (207.9) más alta que en mujeres (145.4).

A continuación, veremos dos modelos matemáticos de desarrollo de cáncer distintos. En cada uno de ellos realizaremos un análisis de su estabilidad, y averiguaremos cuales son los parámetros con mayor importancia en el desarrollo del tumor (1° modelo) y cuál es el mejor tratamiento a llevar a cabo para conseguir un estado libre de cáncer (2° modelo). Durante el estudio de los dos modelos se ha utilizado el programa MATLAB para conseguir gráficas que nos muestren visualmente los resultados obtenidos. Además, se ha empleado el programa estadístico SPSS para realizar un pequeño estudio en el modelo 1.

2. Modelo 1

2.1. Introducción al modelo 1

El primer modelo matemático que vamos a ver fue publicado por Helen Moore y Natasha K. Li en 2004 en el “Journal of Theoretical Biology” con el título de “A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction”.

En él se analiza el comportamiento de un sistema matemático con el objetivo de adquirir información sobre la leucemia mieloide crónica (LMC)¹, un cáncer de la sangre. La leucemia mieloide crónica es una enfermedad que afecta a más de 1 de cada 100.000 personas y según diferentes investigaciones afecta alrededor del 15% del total de casos de leucemia en adultos. En 2011, en el Reino Unido se estimó que 680 personas fueron diagnosticadas LMC. Por su parte, en 2014, la Sociedad Americana contra el Cáncer estimó que 5.980 nuevos casos fueron diagnosticados en Estados Unidos y que alrededor de 810 personas murieron a causa de esta enfermedad. Se ha visto que no se producen grandes cambios en la incidencia de esta enfermedad entre los distintos países donde se ha estudiado.

Para este año 2017 la Sociedad Americana contra el Cáncer calcula que habrá aproximadamente 8.950 nuevos casos de LMC, de los cuales unos 5.230 serán en hombre y unos 3.720 en mujeres. Además, prevén que unas 1.080 personas morirán debido a esta enfermedad (610 hombres, 470 mujeres). También está estimado que alrededor de 1 de cada 555 personas en Estados Unidos sufrirá LMC a lo largo de su vida.

La LMC puede aparecer a cualquier edad pero es más propenso en personas mayores siendo la edad media al diagnosticarlo de 66 años. Además, es más frecuente en hombres que en mujeres. Un estudio realizado en EEUU muestra que en el año 1999 2 de cada 100.000 hombres sufría esta enfermedad mientras que en mujeres esta cifra descendía a 1.2.

No se conoce la causa de la LMC ni factores ambientales de riesgo de tener LMC aparte de una exposición de alta dosis de radiación como, por ejemplo, tras un accidente en una central nuclear.

La LMC tiene tres fases diferentes: la fase crónica o mielocitaria, la fase acelerada y la fase de transformación a leucemia aguda (crisis blástica). La primera fase es la más larga con una media entre 3 y 5 años, donde las células crecen de forma continua. Alrededor del 80-85% de los pacientes con esta enfermedad son diagnosticados en esta fase. La fase acelerada dura aproximadamente 6-8 meses y en ella se produce un aumento en el crecimiento de células al igual que en la última fase.

¹ En inglés: chronic myelogenous leukemia (CML)

En el modelo nos vamos a centrar en la primera fase, la fase crónica, debido a que los rápidos cambios producidos en el número de células durante la segunda y tercera fase hacen que se tengan peor información sobre los datos en estas dos últimas fases. Por ello, los tratamientos para esta enfermedad están centrados en la fase crónica.

Como veremos a continuación, en el modelo intervienen tres tipos diferentes de células: LMC (células cancerosas), células T no activadas² y las células T efectoras³. Los linfocitos T o células T son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular por lo que como podemos ver el sistema inmunológico tiene un papel importante en la dinámica del crecimiento de la LMC. Las células T no activadas son aquellas que al entrar en contacto con las células LMC pueden activarse, mientras que las células T efectoras están preparadas para una acción inmediata.

Además, aparecen 12 parámetros distintos en nuestro sistema. Nuestro objetivo en este capítulo será averiguar cuáles son los parámetros que tengan una mayor relevancia en el desarrollo a lo largo del tiempo de las células que intervienen en el modelo.

Para averiguar cuáles son estos parámetros hemos aplicado el método LHS al sistema en el programa MATLAB utilizando la función `ode23s` para resolver numéricamente las ecuaciones diferenciales de nuestro modelo. Además, se ha añadido un estudio en SPSS para investigar cuáles son los parámetros más significativos.

Nuestro modelo está previsto para un número de células alto, ya que si no es así no se obtendrán los resultados deseados debido a que se perderán datos con malas aproximaciones.

A continuación, exponemos el primer modelo que vamos a estudiar:

2.2. Modelo matemático

Sea t el tiempo expresado en días. Sean T_n , T_e y C los diferentes tipos de células en el sistema circulatorio medidos como concentración de células por μl . que consisten en las variables de nuestro sistema, que varían en el tiempo, siendo:

- T_n : células no activadas. Células que no estuvieron antes en contacto con lo que se está ensayando.
- T_e : células efectoras específicas de LMC. Células que realizan una función específica en respuesta a un estímulo.
- C : células cancerosas.

² En inglés: naive T cells

³ En inglés: effector T cells

El sistema de ecuaciones diferenciales que representa nuestro modelo es:

$$\begin{cases} \frac{dT_n}{dt} = s_n - d_n T_n - k_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) \\ \frac{dT_e}{dt} = \alpha_n k_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - d_e T_e - \gamma_e C T_e \\ \frac{dC}{dt} = r_c C \ln \left(\frac{C_{max}}{C} \right) - d_c C - \gamma_c C T_e \end{cases}$$

Utilizaremos las condiciones iniciales:

$$T_n(0) = 1.500 \text{ células}/\mu\text{l}; T_e(0) = 20 \text{ células}/\mu\text{l} \text{ y } C = 10.000 \text{ células}/\mu\text{l}$$

Como podemos observar, en el sistema aparecen 12 parámetros distintos que serán definidos a continuación.

Primera ecuación:

Esta ecuación describe la variación de las células T_n en el tiempo. Sus componentes son:

- s_n : constante que indica las nuevas células T_n que entran en el sistema circulatorio.
- d_n : tasa de mortalidad de las células T_n .
- k_n : diferenciación celular de las células T_n .
- η : concentración estándar de la mitad de saturación en un término de “Michaelis–Menten”.

Segunda ecuación:

Esta ecuación describe la variación de las células T_e en el tiempo. Sus componentes son:

- α_n : proliferación celular de las células T_e .
- α_e : reclutamiento celular de las células T_e .
- d_e : tasa de mortalidad de las células de T_e .
- γ_e : constante que expresa la pérdida de células T_e debido a C .

Tercera ecuación:

Esta ecuación describe la variación de las células cancerosas C en el tiempo. Sus componentes son:

- r_c : tasa de crecimiento de las células cancerosas C .
- C_{max} : máximo valor posible de las células C .
- d_c : tasa de mortalidad de las células C .

- γ_c : constante que expresa la pérdida de células C debido a T_e .

2.3. Adimensionalización del modelo

Debido a que nuestro modelo contiene 12 parámetros distintos vamos a realizar a continuación una adimensionalización del modelo para trabajar con un modelo sin dimensiones y reducir el número de parámetros y así obtener un modelo con el que resulte más fácil trabajar.

Para ello tomamos:

$$\widetilde{T}_n = T_n \frac{d_n}{s_n}; \quad \widetilde{C} = C \frac{\gamma_e}{d_n}; \quad \widetilde{T}_e = T_e \frac{\gamma_c}{d_n} \text{ y } \widetilde{t} = d_n t$$

Obteniendo el siguiente modelo:

$$\begin{cases} \frac{d\widetilde{T}_n}{d\widetilde{t}} = 1 - \widetilde{T}_n - \zeta_1 \widetilde{T}_n \left(\frac{\widetilde{C}}{\widetilde{C} + \zeta_2} \right) \\ \frac{d\widetilde{T}_e}{d\widetilde{t}} = \zeta_3 \widetilde{T}_n \left(\frac{\widetilde{C}}{\widetilde{C} + \zeta_2} \right) + \zeta_4 \widetilde{T}_e \left(\frac{\widetilde{C}}{\widetilde{C} + \zeta_2} \right) - \zeta_5 \widetilde{T}_e - \widetilde{C} \widetilde{T}_e \\ \frac{d\widetilde{C}}{d\widetilde{t}} = \zeta_6 \widetilde{C} \ln \left(\frac{\zeta_7}{\widetilde{C}} \right) - \zeta_8 \widetilde{C} - \widetilde{C} \widetilde{T}_e \end{cases}$$

Como se puede observar, el número de variables se ha visto reducido a 8, quedando así un modelo más manejable.

Veamos a continuación como hemos conseguido nuestro modelo adimensionalizado.

- En primer lugar,

$$\frac{dT_n}{dt} = s_n - d_n T_n - k_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right)$$

se convierte en:

$$\frac{d\widetilde{T}_n}{d\widetilde{t}} = \frac{d_n}{s_n} \frac{1}{d_n} \frac{dT_n}{dt} = \frac{1}{s_n} \frac{dT_n}{dt} = 1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{k_n}{s_n} T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) =$$

$$\begin{aligned}
&= 1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{k_n d_n}{s_n d_n} T_n \left(\frac{\gamma_e C}{d_n C + \eta} \right) = \\
&= 1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{k_n d_n}{d_n s_n} T_n \left(\frac{\frac{\gamma_e}{d_n} C}{\frac{\gamma_e}{d_n} C + \frac{\gamma_e}{d_n} \eta} \right)
\end{aligned}$$

Por tanto,

$$\begin{aligned}
\frac{d\bar{T}_n}{d\bar{t}} &= 1 - \bar{T}_n - \frac{k_n}{d_n} \bar{T}_n \left(\frac{\tilde{C}}{\tilde{C} + \frac{\gamma_e \eta}{d_n}} \right) = 1 - \bar{T}_n - \zeta_1 \bar{T}_n \left(\frac{\tilde{C}}{\tilde{C} + \zeta_2} \right) \\
&\text{con } \zeta_1 = \frac{k_n}{d_n} \text{ y } \zeta_2 = \frac{\gamma_e \eta}{d_n}
\end{aligned}$$

- En segundo lugar,

$$\frac{dT_e}{dt} = \alpha_n k_n T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - d_e T_e - \gamma_c C T_e$$

se convierte en:

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{T}_e}{d\bar{t}} &= \frac{\gamma_c}{d_n} \frac{1}{d_n} \frac{dT_e}{dt} = \frac{\gamma_c}{d_n^2} \frac{dT_e}{dt} = \\
&= \frac{\alpha_n k_n \gamma_c}{d_n^2} T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \frac{\alpha_e \gamma_c}{d_n^2} T_e \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - \frac{d_e \gamma_c}{d_n^2} T_e - \frac{\gamma_c^2}{d_n^2} C T_e = \\
&= \frac{\alpha_n k_n \gamma_c s_n d_n}{d_n^2 d_n s_n} T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \frac{\alpha_e \gamma_c}{d_n^2} T_e \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - \frac{d_e \gamma_c}{d_n^2} T_e - \frac{\gamma_c^2 d_n \gamma_e}{d_n^2 \gamma_e d_n} C T_e
\end{aligned}$$

Por tanto,

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{T}_e}{d\bar{t}} &= \frac{\alpha_n k_n s_n \gamma_c}{d_n^3} \bar{T}_n \left(\frac{\tilde{C}}{\tilde{C} + \frac{\gamma_e \eta}{d_n}} \right) + \frac{\alpha_e}{d_n} \bar{T}_e \left(\frac{\tilde{C}}{\tilde{C} + \frac{\gamma_e \eta}{d_n}} \right) - \frac{d_e}{d_n} \bar{T}_e - \frac{\gamma_c}{\gamma_e} \tilde{C} \bar{T}_e = \\
&= \zeta_3 \bar{T}_n \left(\frac{\tilde{C}}{\tilde{C} + \zeta_2} \right) + \zeta_4 \bar{T}_e \left(\frac{\tilde{C}}{\tilde{C} + \zeta_2} \right) - \zeta_5 \bar{T}_e - \tilde{C} \bar{T}_e
\end{aligned}$$

$$\text{con } \zeta_3 = \frac{\alpha_n k_n s_n \gamma_c}{d_n^3}; \zeta_4 = \frac{\alpha_e}{d_n}; \zeta_5 = \frac{d_e}{d_n} \text{ y considerando } \frac{\gamma_c}{\gamma_e} \approx 1$$

- En tercer lugar,

$$\frac{dC}{dt} = r_c C \ln \left(\frac{C_{max}}{C} \right) - d_c C - \gamma_c C T_e$$

se convierte en:

$$\begin{aligned}\frac{d\tilde{C}}{d\tilde{t}} &= \frac{\gamma_e}{d_n} \frac{1}{d_n} \frac{dC}{dt} = \frac{\gamma_e}{d_n^2} \frac{dC}{dt} = \frac{\gamma_e r_c}{d_n^2} C \ln\left(\frac{C_{max}}{C}\right) - \frac{\gamma_e d_c}{d_n^2} C - \frac{\gamma_e \gamma_c}{d_n^2} C T_e = \\ &= \frac{\gamma_e r_c}{d_n^2} C \ln\left(\frac{\frac{\gamma_e}{d_n} C_{max}}{\frac{\gamma_e}{d_n} C}\right) - \frac{\gamma_e d_c}{d_n^2} C - \frac{\gamma_e \gamma_c}{d_n^2} C T_e\end{aligned}$$

Por tanto,

$$\begin{aligned}\frac{d\tilde{C}}{d\tilde{t}} &= \frac{r_c}{d_n} \tilde{C} \ln\left(\frac{\frac{\gamma_e}{d_n} C_{max}}{\tilde{C}}\right) - \frac{d_c}{d_n} \tilde{C} - \tilde{C} \tilde{T}_e = \zeta_6 \tilde{C} \ln\left(\frac{\zeta_7}{\tilde{C}}\right) - \zeta_8 \tilde{C} - \tilde{C} \tilde{T}_e \\ &\text{con } \zeta_6 = \frac{r_c}{d_n}; \zeta_7 = \frac{\gamma_e}{d_n} C_{max} \text{ y } \zeta_8 = \frac{d_c}{d_n}\end{aligned}$$

Para facilitar la notación, a partir de ahora utilizaremos T_n en vez de \tilde{T}_n ; T_e en lugar de \tilde{T}_e y C en vez de \tilde{C} .

2.4. Puntos de equilibrio

Una vez que ya sabemos cuáles son las ecuaciones diferenciales que forman nuestro modelo, nos interesa saber cuáles son los puntos donde hay una estabilidad. Para ello, igualamos las tres ecuaciones a 0 y despejamos las variables obteniendo así los puntos de equilibrio.

$$\begin{cases} \frac{dT_n}{dt} = 1 - T_n - \zeta_1 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) = 0 \\ \frac{dT_e}{dt} = \zeta_3 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) + \zeta_4 T_e \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) - \zeta_5 T_e - C T_e = 0 \\ \frac{dC}{dt} = \zeta_6 C \ln\left(\frac{\zeta_7}{C}\right) - \zeta_8 C - C T_e = 0 \end{cases}$$

En primer lugar, obtenemos un punto de equilibrio trivial P_1 obtenido al dar a las variables T_n , T_e y C los valores 1,0,0 respectivamente ($P_1 = (1,0,0)$). A continuación, obtenemos los puntos de equilibrio no triviales, aquellos en los que C es solución de la ecuación

$$\zeta_6 \ln \zeta_7 - \zeta_6 \ln C - \zeta_8 - \frac{\zeta_3 C (C + \zeta_2)}{[(C + \zeta_5)(C + \zeta_2) - \zeta_4 C](C + \zeta_2 + \zeta_1 C)} = 0$$

Veamos cómo hemos obtenido dichos resultados.

- 1º punto de equilibrio: $P_1 = (1,0,0)$.

$$\zeta_6 C \ln\left(\frac{\zeta_7}{C}\right) - \zeta_8 C - CT_e = C\left(\zeta_6 \ln\left(\frac{\zeta_7}{C}\right) - \zeta_8 - T_e\right) = 0 \rightarrow C = 0$$

$$\Rightarrow \zeta_3 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) + \zeta_4 T_e \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) - \zeta_5 T_e - CT_e = -\zeta_5 T_e = 0 \rightarrow T_e = 0$$

$$\Rightarrow 1 - T_n - \zeta_1 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) = 1 - T_n = 0 \rightarrow T_n = 1$$

Por tanto, nuestro primer punto de equilibrio es $P_1 = (1,0,0)$.

- 2º punto de equilibrio: $P_2 = (\bar{T}_n, \bar{T}_e, \bar{C})$ solución de la ecuación:

$$0 = \zeta_8 - \zeta_6 \ln(\zeta_7) + \zeta_6 \ln(C) + \frac{\zeta_3 C(C + \zeta_2)}{[(C + \zeta_5)(C + \zeta_2) - \zeta_4 C](C + \zeta_2 + \zeta_1 C)}$$

$$\frac{dT_n}{dt} = 0 \Rightarrow 1 - T_n - \zeta_1 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) = 0 \rightarrow T_n = \frac{1}{1 + \zeta_1 \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right)}$$

Sustituimos en:

$$\frac{dT_e}{dt} = 0 \Rightarrow \zeta_3 \left(\frac{1}{1 + \zeta_1 \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right)}\right) \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) + \zeta_4 T_e \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right) - \zeta_5 T_e - CT_e = 0 \rightarrow$$

$$\rightarrow T_e = \frac{\zeta_3 \left(\frac{1}{1 + \zeta_1 \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right)}\right) \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right)}{C + \zeta_5 - \zeta_4 \left(\frac{C}{C + \zeta_2}\right)} = \frac{\zeta_3 C(C + \zeta_2)}{[(C + \zeta_5)(C + \zeta_2) - \zeta_4 C](C + \zeta_2 + \zeta_1 C)}$$

Sustituimos en:

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} = 0; C \neq 0 &\Rightarrow \zeta_6 \ln\left(\frac{\zeta_7}{C}\right) - \zeta_8 - \frac{\zeta_3 C(C + \zeta_2)}{[(C + \zeta_5)(C + \zeta_2) - \zeta_4 C](C + \zeta_2 + \zeta_1 C)} = \\ &= \zeta_6 \ln \zeta_7 - \zeta_6 \ln C - \zeta_8 - \frac{\zeta_3 C(C + \zeta_2)}{[(C + \zeta_5)(C + \zeta_2) - \zeta_4 C](C + \zeta_2 + \zeta_1 C)} = 0 \end{aligned}$$

El primer y el tercer término de la última expresión son una constante mientras que $-\zeta_6 \ln C$ decrece cuando C aumenta. Por su parte, los únicos puntos que anulan el último término de la ecuación son $C = 0$, $C = -\zeta_2$ y teniendo en cuenta que C no puede ser negativo, se tiene que a medida que aumentamos la variable C dicho término crece ya que el mayor exponente de C (C^3) se encuentra en el denominador. Como consecuencia, solo

puede haber como máximo un valor de C que anule la última expresión y, por consiguiente, solo puede haber como máximo un punto de equilibrio más aparte de P_1 , que denotaremos como $P_2 = (\bar{T}_n, \bar{T}_e, \bar{C})$, que ocurrirá cuando $\zeta_6 \ln \zeta_7 > \zeta_8$, es decir, cuando $\ln\left(\frac{\gamma_e}{a_n} C_{max}\right) > \frac{d_c}{r_c}$. Para que dicho punto de equilibrio tenga sentido, \bar{T}_n, \bar{T}_e y \bar{C} tienen que ser no negativos.

2.5. Linealización del sistema

Realizamos la linealización de nuestro sistema para determinar el comportamiento de nuestras variables en los puntos de equilibrio previamente calculados. Para ello, debemos realizar la matriz Jacobiana del sistema que obtendremos al derivar las tres ecuaciones del sistema respecto de cada una de las variables. Llamaremos a dicha matriz A .

$$A = \begin{pmatrix} 1 - \zeta_1 \left(\frac{C}{C + \zeta_2} \right) & 0 & -\frac{\zeta_1 \zeta_2 T_n}{(C + \zeta_2)^2} \\ \zeta_3 \left(\frac{C}{C + \zeta_2} \right) & \zeta_4 \left(\frac{C}{C + \zeta_2} \right) - \zeta_5 - C & \frac{\zeta_2 \zeta_3 T_n}{(C + \zeta_2)^2} + \frac{\zeta_2 \zeta_4 T_n}{(C + \zeta_2)^2} - T_e \\ 0 & -C & \zeta_6 \left(\ln \left(\frac{\zeta_7}{C} \right) - 1 \right) - \zeta_8 - T_e \end{pmatrix}$$

- Punto de equilibrio 1: $P_1 = (1,0,0)$.

Evaluamos P_1 en nuestra matriz obteniendo el siguiente resultado:

$$A(P_1) = \begin{pmatrix} -1 & 0 & -\zeta_1/\zeta_2 \\ 0 & -\zeta_5 & \zeta_3/\zeta_2 \\ 0 & 0 & -\zeta_6 - \zeta_8 \end{pmatrix}$$

Como se puede observar, $A(P_1)$ es una matriz triangular superior. Por tanto, se tiene que sus autovalores son los elementos de la diagonal principal, es decir:

$$\lambda_1 = -1; \lambda_2 = -\zeta_5; \lambda_3 = -\zeta_6 - \zeta_8$$

Debido a que los tres autovalores obtenidos son negativos ($\zeta_5 > 0; \zeta_6 > 0; \zeta_8 > 0$) tenemos que el punto de equilibrio P_1 es asintóticamente estable.

- Resto de puntos de equilibrio: $P_2 = (\bar{T}_n, \bar{T}_e, \bar{C})$

Debido a la complejidad del sistema, no se puede calcular los autovalores de manera convencional. Por ello, utilizamos la técnica llamada “Muestreo de hipercubo latino”

(latin hypercube sampling (LHS)) para obtener una muestra casi aleatoria de los valores de los parámetros de nuestro modelo (en el punto 2.6.1 explicaremos en que consiste dicho método) y así poder calcular los autovalores de nuestro sistema.

Para realizar el muestreo del punto P_2 tomamos los siguientes intervalos: $\bar{T}_n \in (0, 5.000)$; $\bar{T}_e \in (0, 5.000)$; $\bar{C} \in (1, 400.000)$ mientras que los intervalos utilizados para los parámetros han sido especificados en el punto 2.6.1. Una vez muestreados los valores de todos los parámetros y los de \bar{T}_n , \bar{T}_e y \bar{C} nos disponemos a calcular los autovalores de la matriz. Los autovalores obtenidos (calculados utilizando la función *eig* de MATLAB) son números reales negativos ó números imaginarios cuya parte real está acotada por -1.0001 . Por ello, se puede asumir que el punto de equilibrio P_2 es asintóticamente estable.

Por tanto, como conclusión, podemos afirmar que cuando ocurre $\ln\left(\frac{\gamma_e}{d_n} C_{max}\right) > \frac{d_c}{r_c}$ el sistema tiene dos puntos de equilibrio asintóticamente estables, P_1 y P_2 , mientras que en caso de que $\ln\left(\frac{\gamma_e}{d_n} C_{max}\right) < \frac{d_c}{r_c}$ se tiene que el sistema solo dispone de un punto de equilibrio asintóticamente estable, P_1 .

2.6. Análisis numérico

Ahora nos disponemos a estudiar la relación de los parámetros del sistema con el número de células cancerosas para averiguar cuales tienen una mayor influencia en los resultados finales. Debido a la incertidumbre que genera el problema realizaremos dicho estudio a través del análisis numérico. Para ello, vamos a utilizar un método similar al muestreo Monte Carlo, el método LHS.

2.6.1. Latin Hypercube Sampling (LHS)⁴

Antes de empezar a analizar los resultados obtenidos en nuestras simulaciones vamos a explicar brevemente en que consta el método LHS y cuáles son sus pasos a seguir. El LHS se asegura que los parámetros elegidos para resolver numéricamente el sistema estén bien distribuidos consiguiendo así un diseño de muestreo muy eficiente. Las distintas fases del método son:

- Definir función de distribución para cada parámetro.

En primer lugar debemos definir una función de distribución para cada uno de los 12 parámetros del sistema. Se ha considerado que todos los parámetros siguen una distribución uniforme, siendo estos los intervalos a los que pertenece cada uno:

⁴ Muestreo de hipercubo latino

$s_n \in (0, 0.5)$	$d_n \in (0, 0.5)$	$k_n \in (0, 0.1)$	$\eta \in (0, 1000)$
$\alpha_n \in (0, 1)$	$\alpha_e \in (0, 1)$	$d_e \in (0, 0.5)$	$\gamma_e \in (0, 0.1)$
$r_c \in (0, 0.5)$	$C_{max} \in (1.5 \times 10^5, 4 \times 10^5)$	$d_c \in (0, 0.8)$	$\gamma_c \in (0, 0.1)$

- Calcular el número N de simulaciones necesarias.

No existe una fórmula como tal para calcular el número N de simulaciones, por tanto, podemos escoger el número de simulaciones que deseemos. En nuestro caso, utilizaremos N=500.

- Dividir el rango de cada parámetro en N intervalos equiprobables.

Ahora dividimos el rango de cada parámetro en N intervalos equiprobables, ya que N es el número de simulaciones que vamos a realizar y deseamos coger cada vez un intervalo distinto. En nuestro caso, al seguir distribuciones uniformes todos nuestros parámetros, este paso es sencillo, pero en caso de utilizar otras funciones de distribución estos serían los pasos a seguir:

- o Sea x un parámetro con función de densidad $f(x)$.
- o Tenemos N valores muestreados de x : x_1, x_2, \dots, x_N ; donde cada uno tiene un mínimo y un máximo (x_i^{min}, x_i^{max} con $i \in \{1, \dots, N\}$) que deben ser calculados.
- o Sea $F(x)$ la función de distribución del parámetro x . Entonces $[F(x)]_{x_{min}}^{x_{max}} = 1$
- o $\frac{1}{N} = \int_{x_i^{min}}^{x_i^{max}} f(x) dx = F(x_i^{max}) - F(x_i^{min})$
- o En el primer intervalo, x_1^{min} será igual al valor mínimo del rango de $f(x)$. Por tanto, x_1^{max} se calculará mediante la siguiente expresión:

$$x_1^{max} = F^{-1}\left[F(x_1^{min}) + \frac{1}{N}\right]$$

- o El resto de intervalos se calcularán de la misma forma, asignando a x_{i+1}^{min} el valor de x_i^{max} y calculando x_{i+1}^{max} mediante la expresión:

$$x_{i+1}^{max} = F^{-1}\left[F(x_{i+1}^{min}) + \frac{1}{N}\right]$$

- Crear la matriz LHS.

Creamos la matriz LHS de dimensiones $N \times K$ donde N es el número de simulaciones y K es el número total de parámetros en el sistema. En nuestro caso, las dimensiones de nuestra matriz son 500×12 .

El método LHS es un tipo de muestreo sin reemplazamiento, en la que cada intervalo equiprobable es muestreado una vez. La matriz LHS se construye de la siguiente manera:

- o Sea F la distribución conjunta del vector aleatorio \vec{X} de los K parámetros.
- o F_j es la distribución acumulada de \vec{X}_j , y $X_{i,j}$ es la j-ésima componente del vector i-ésima

- Supongamos que sea posible producir N vectores independientes e idénticamente distribuidos de estos parámetros, $\vec{Y}_1, \dots, \vec{Y}_N$, donde \vec{Y}_l tiene una correcta distribución conjunta F .
- Formamos una matriz $N \times K$ con los vectores \vec{Y} , siendo \vec{Y}_l la fila l -ésima de la matriz.
- Reemplazamos para toda columna de esta matriz todo elemento por su puesto en la columna. Llamamos a esta matriz R siendo r_{ij} su elemento en la fila i y columna j .
- Finalmente la tabla LHS es creada donde el elemento i,j viene dado por:

$$Z_{i,j} = F_j^{-1} N^{-1} (r_{ij} + \xi_{ij} - 1)$$

donde ξ_{ij} ($i = 1, \dots, N; j = 1, \dots, K$) son $N \cdot K$ variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas uniformemente entre 0 y 1.

- Muestrear los valores de cada parámetro y realizar las N simulaciones.

Los índices conseguidos en la matriz LHS son reemplazados por los valores de los parámetros correspondientes conseguidos anteriormente.

- Realizar el análisis de los resultados.

Para finalizar, se introducen los valores de los parámetros en el sistema y se realiza un análisis de los resultados.

2.6.2. Aplicación del método LHS en el sistema

Para realizar el método LHS empleamos el programa MATLAB utilizando la función *lhsdesign* con los intervalos de los parámetros anteriormente mencionados.

Al realizar el método LHS obtenemos 500 conjuntos de parámetros diferentes. Para cada uno de los 500 conjuntos resolvemos el sistema a lo largo de un periodo de 750 días guardando el valor más alto de C obtenido durante el transcurso de los 750 días que denotaremos como \bar{C} .

A continuación representamos gráficamente (Figura 2.1) el valor de cada parámetro con el correspondiente \bar{C} conseguido. Es decir, realizamos 12 gráficas diferentes, una por cada parámetro, donde el eje X representa el valor del parámetro utilizado en la resolución del sistema, y el eje Y muestra el valor de \bar{C} obtenido.

Se puede observar que los dos parámetros cuyos valores tienen una clara influencia en el valor de \bar{C} son r_c y d_c , correspondientes a la tasa de crecimiento y de muerte de las células cancerosas.

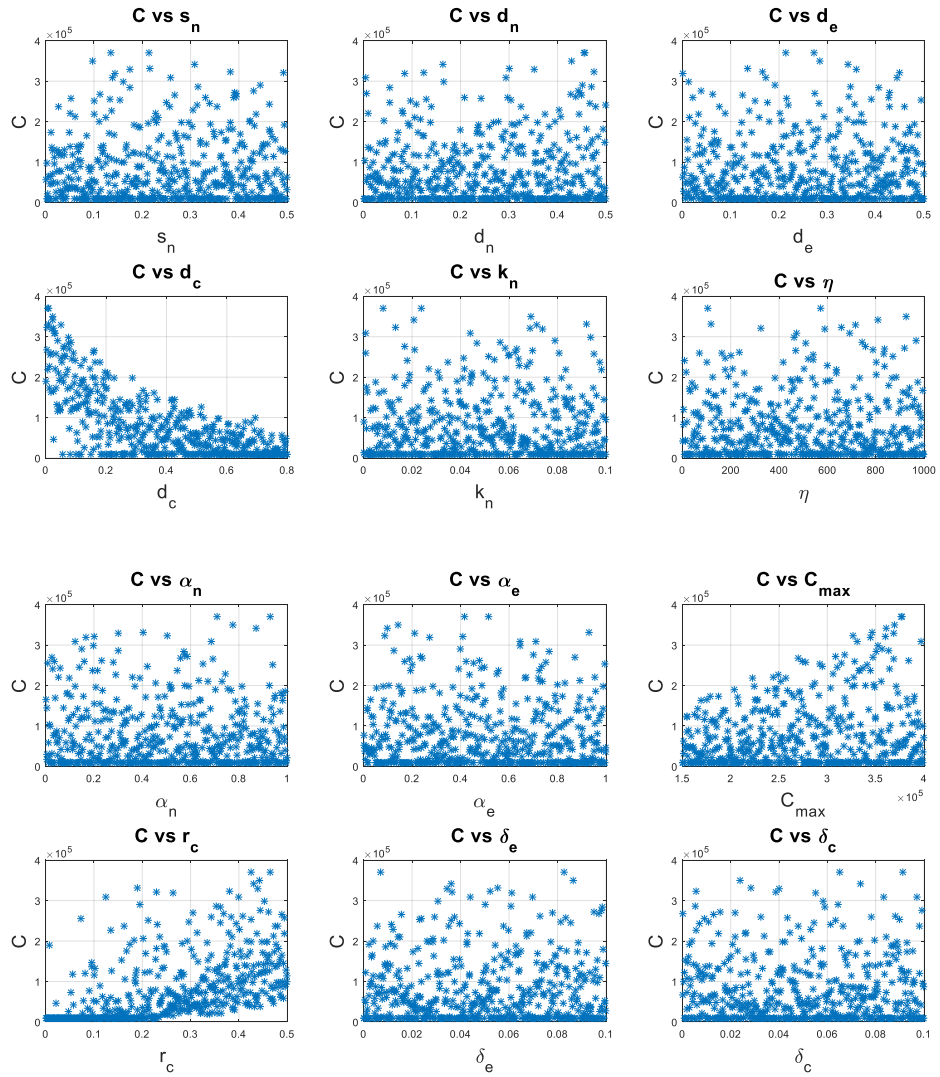


Figura 2.1. Valor de \bar{C} conseguido para cada valor de cada parámetro.

Analizando la Figura 2.2 vemos como según aumenta el valor de d_c el valor de \bar{C} va disminuyendo. A pesar de ello, para algunos valores altos de d_c (cerca de 0.8) se puede encontrar que el valor obtenido de \bar{C} es cercano a 50.000.

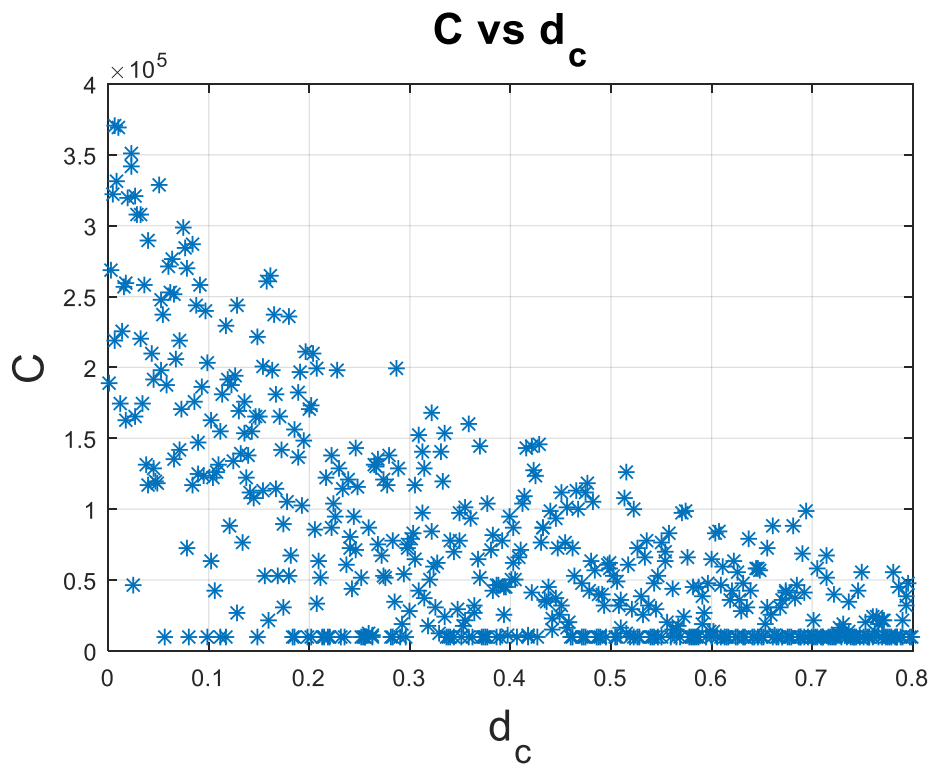


Figura 2.2 Valor de \bar{C} conseguido para cada valor de d_c

Por su parte, según disminuye el valor de r_c el valor de \bar{C} va disminuyendo. Sin embargo, hay un número muy pequeño de casos en los que el valor de r_c es muy pequeño y aun así el valor obtenido de \bar{C} es ligeramente mayor que el valor inicial de células cancerosas.

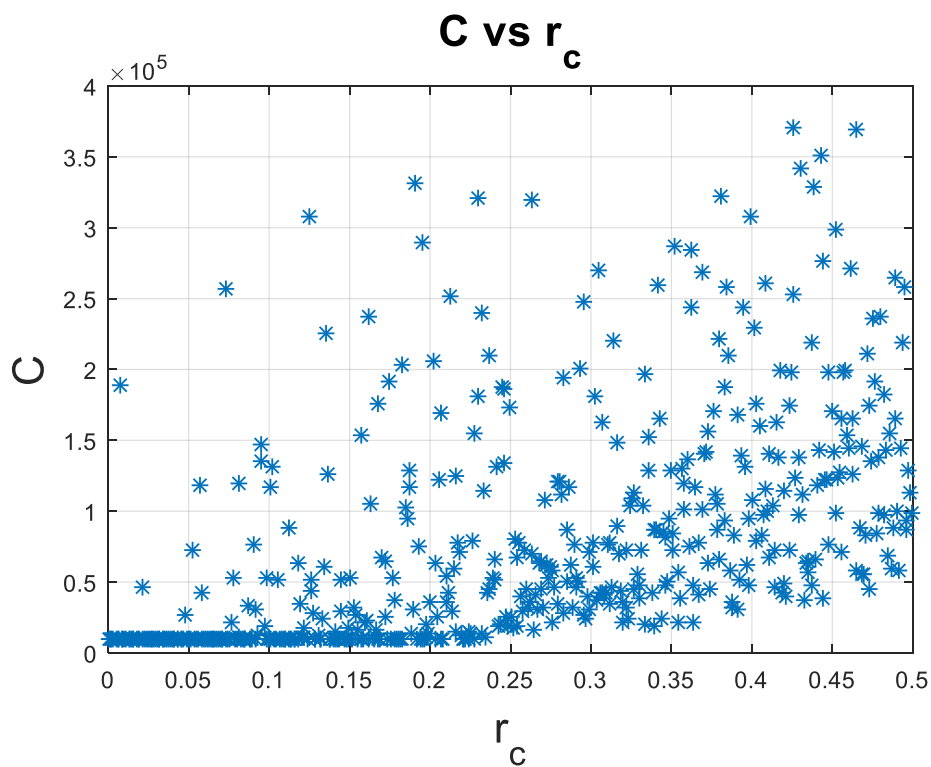


Figura 2.3. Valor de \bar{C} conseguido para cada valor de r_c

2.6.3. Parámetros significativos con programa estadístico SPSS

Ahora utilizamos el programa estadístico SPSS para emplear otro método para averiguar los parámetros que son estadísticamente significativos. Para ello, volvemos a utilizar los 500 conjuntos de parámetros anteriormente utilizamos. Asociamos un 1 a \bar{C} si el conjunto de parámetros daba un valor de células cancerosas máximo superior a 22.500, y un 0 en caso contrario. Realizamos un modelo de regresión logística obteniendo los resultados mostrados en la Tabla 2.1. La regresión logística consiste en un modelo explicativo-predictivo en el cual se establece una relación entre una variable dependiente cualitativa (\bar{C}) y variables explicativas independientes cualitativas o cuantitativas (parámetros). Entre sus objetivos se encuentra cuantificar la importancia de la relación entre las variables independientes y la variable dependiente.

Como podemos observar en los resultados obtenidos, los dos únicos parámetros que aparecen en la ecuación del modelo (Paso 2) son r_c y d_c . Por tanto, nuevamente tenemos que estos dos parámetros son los únicos cuyos valores tienen importancia a la hora de conseguir el valor de células cancerosas máximo.

En la última columna de la Tabla 2.1. (Exp (B)) nos indica si la variable asociada a esa fila es un factor protector (si $\text{Exp}(B) < 1$) o un factor de riesgo (si $\text{Exp}(B) > 1$). Por tanto, como podemos ver, d_c es un factor protector mientras que r_c es un factor de riesgo.

Variables en la ecuación

	B	Sig. ⁵	Exp(B)
Paso 1 ^a r_c	17,244	,000	30823709,532
Constante	-2,917	,000	,054
Paso 2 ^b d_c	-33,675	,000	,000
r_c	76,389	,000	1,497E+33
Constante	,845	,048	2,328

a. Variables especificadas en el paso 1: r_c.

b. Variables especificadas en el paso 2: d_c.

Tabla 2. 1. Resultados obtenidos con SPSS

⁵ P-valor: medida de la fuerza de la evidencia de los datos en contra de la hipótesis nula. Mientras más pequeño sea más fuerte será la evidencia de la muestra en rechazar H_0 y por tanto mayor sentido tiene el estudio.

2.6.4. Estudio final

Finalmente, realizamos un estudio de las gráficas en las que cada uno de los dos ejes representa un parámetro. Así, realizamos $\binom{12}{2} = 66$ gráficas distintas en las que los puntos en color azul son aquellos en los que los valores de \bar{C} son menores a 22.500 células/ μl mientras que los valores superiores a 22.500 son representados en color rojo. Nuevamente observamos que en la mayoría de gráficas no se puede sacar conclusión alguna, solo en aquellas gráficas en las que aparecen los parámetros r_c y d_c podemos ver como sí hay una tendencia de agrupamiento entre los puntos del mismo color. Esto se debe a que solo r_c y d_c son parámetros significantes para el resultado final y el valor del resto de parámetros no influye en el valor de \bar{C} .

Veamos como ejemplos las gráficas r_c y d_c “vs” s_n

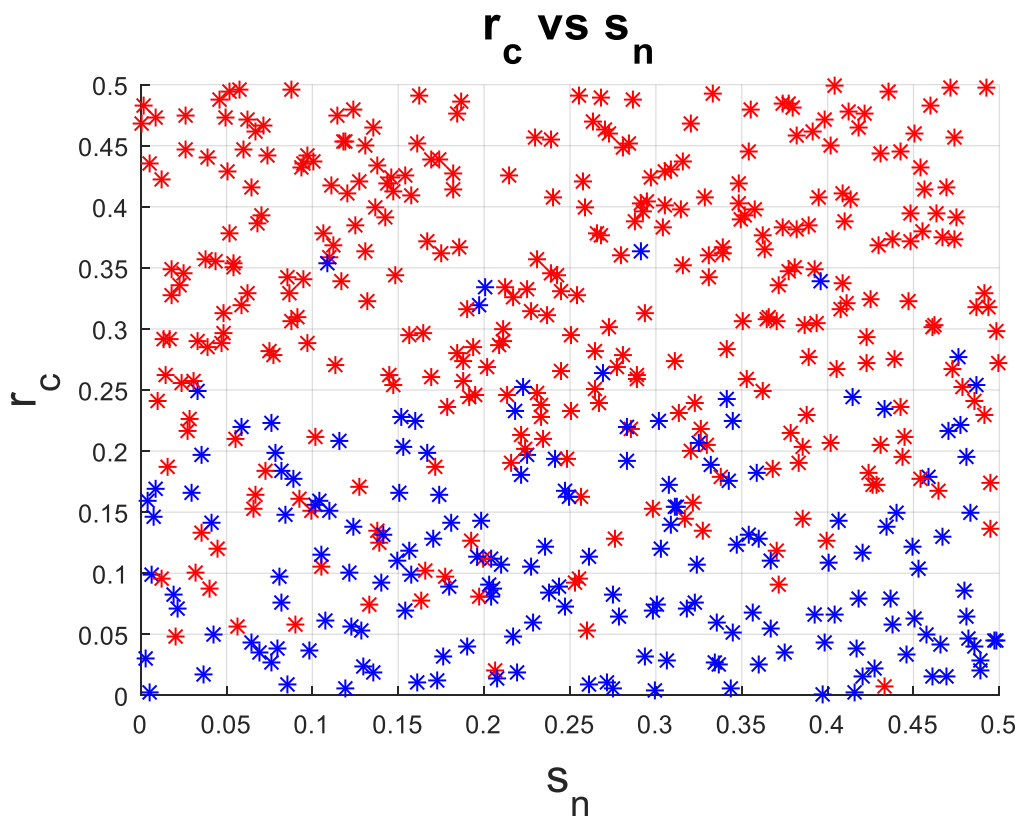


Figura 2.4. r_c “vs” s_n . Rojo: superiores a 22.500; Azul: menores a 22.500

En esta primera gráfica podemos analizar como los puntos rojos (valores de \bar{C} mayores a 22.500) aparecen en su mayoría en la parte superior de la misma, mientras que los puntos azules lo hacen en la parte inferior. Como anteriormente hemos comentado, esto significa que los valores de \bar{C} se ven influenciados por r_c y que sin embargo el valor de s_n es insignificante para el resultado final.

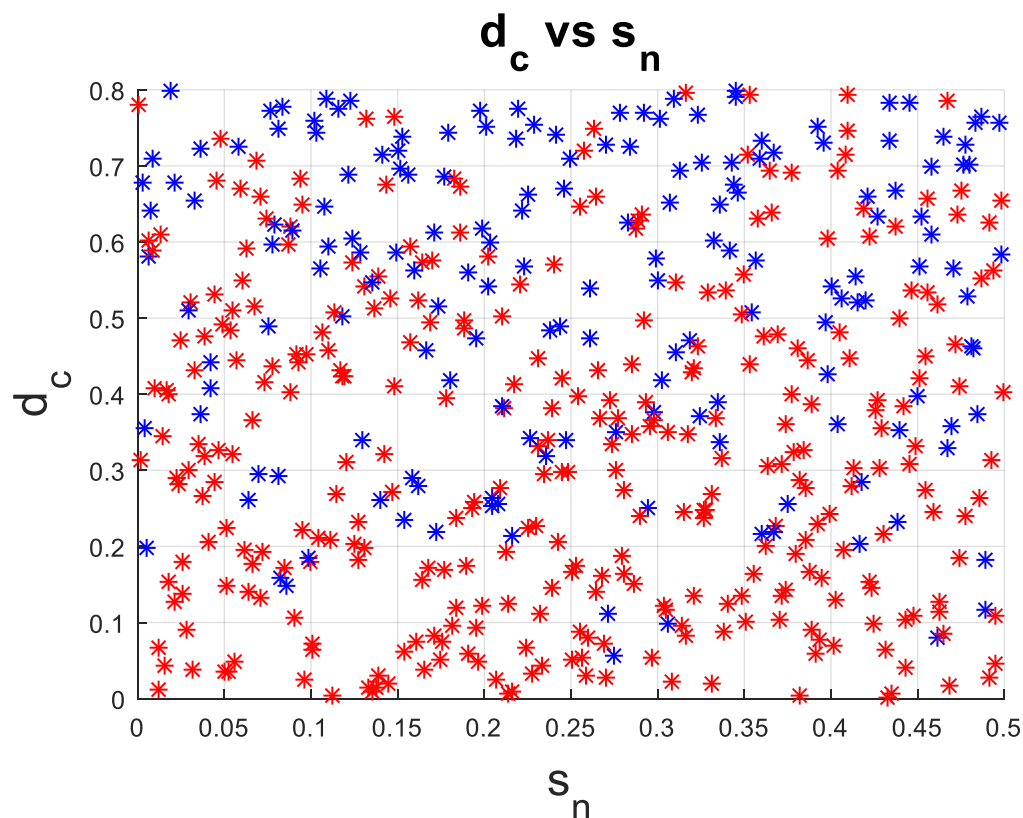


Figura 2.5. d_c "vs" s_n . Rojo: superiores a 22.500; Azul: menores a 22.500

En esta gráfica (Figura 2.5) observamos como para valores de d_c menores a 0.2 obtenemos en su mayoría puntos rojos, es decir, valores de \bar{C} mayores a 22.500.

Por último, incluimos la gráfica de los dos parámetros con influencia en el resultado obtenido de \bar{C} (Figura 2.6). Podemos concluir que para combinaciones de valores bajos de r_c y valores altos d_c se consigue que el valor de \bar{C} sea menor a 22.500 células/ μ l, mientras que para combinaciones de valores altos de r_c y valores bajos d_c se consigue que el valor de \bar{C} sea mayor a 22.500 células/ μ l.

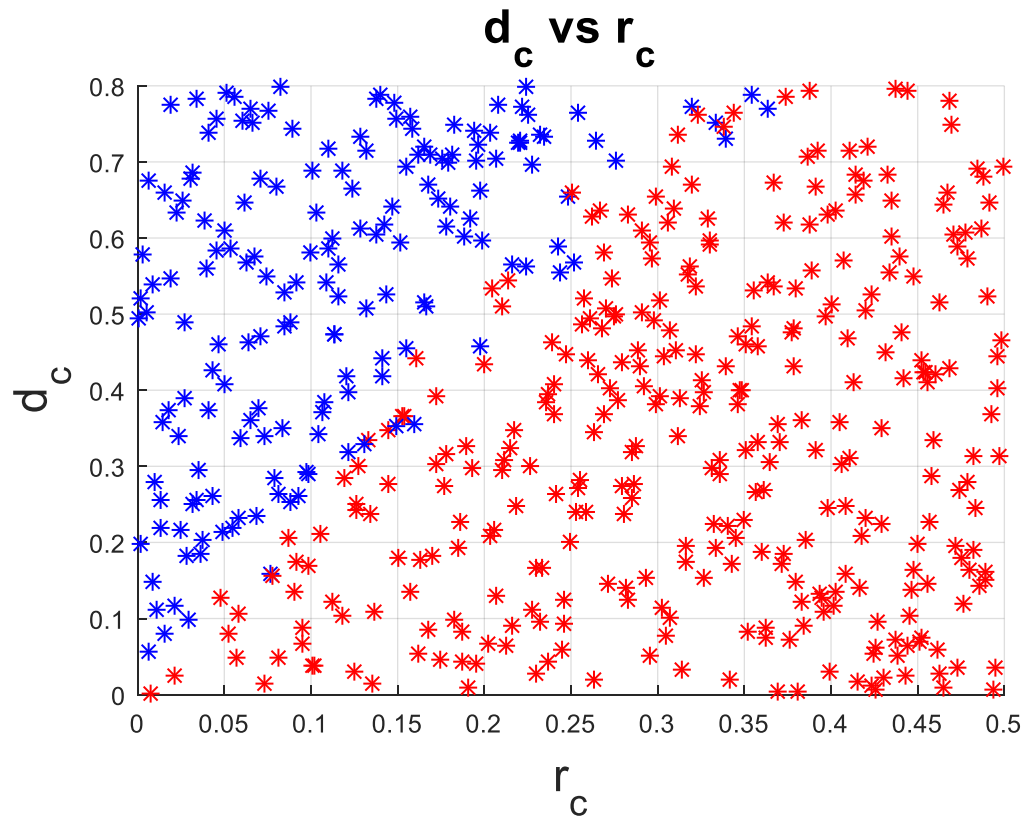


Figura 2.6. d_c "vs" r_c . Rojo: superiores a 22.500; Azul: menores a 22.500

2.7. Conclusión modelo 1

En este primer modelo disponíamos de 12 parámetros que determinaban los valores de nuestras variables. Después de realizar un estudio sobre la estabilidad de nuestro sistema, hemos aplicado el método LHS a nuestro modelo con el objetivo de averiguar que parámetros tenían una mayor influencia en el resultado final. Como hemos podido comprobar, hay dos parámetros que tienen un papel fundamental en el valor más de C a lo largo de los 750 días que dura la simulación. Estos parámetros son d_c y r_c , correspondientes a la tasa de mortalidad de las células cancerosas y a su tasa de crecimiento respectivamente.

Como era de imaginar, valores altos en la mortalidad de células cancerosas nos proporcionan muy buenos resultados al igual que ocurre con los valores bajos en el crecimiento de dichas células.

Finalmente, también se ha realizado un estudio en SPSS obteniendo idénticos resultados a los anteriormente mencionados.

3. Modelo 2

3.1. Introducción modelo 2

El segundo modelo matemático que vamos a estudiar fue escrito por Denise Kirschner y John Carl Panetta en el “Journal of Mathematical Biology” en el año 1997 con el título de “Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction”.

Recordamos, como anteriormente hicimos en el modelo anterior, que el sistema inmunológico tiene un papel fundamental a la hora de combatir los tumores, siendo por ello la inmunoterapia del cáncer el tema principal de este artículo. La inmunoterapia del cáncer es un tratamiento que utiliza al sistema inmunológico para tratar el cáncer. Son tres los grupos de inmunoterapia que hay: celular, de anticuerpos y de citoquinas, siendo este último grupo en el que nuestro modelo estará basado. Las citoquinas son un grupo de proteínas que son producidas dentro de un tumor por diferentes tipos de células. Es conocido que tienen la habilidad de organizar la respuesta inmunológica siendo esta la razón por la que son utilizadas por los tumores para permitirles el crecimiento sin censura.

En 2013, Antoni Ribas, oncólogo de la Universidad de California en Los Ángeles, realizó un estudio con 135 pacientes tratados con inmunoterapia obteniendo que 51 de los pacientes (38%) respondieron significativamente al tratamiento incrementando tal porcentaje hasta el 52% entre aquellos pacientes que recibieron una dosis más alta. Otro estudio realizado sobre 53 pacientes, liderado esta ocasión por Jedd Wolchok del hospital Memorial Sloan Kettering en Nueva York, obtuvo resultados similares siendo 21 los pacientes (40%) que respondieron correctamente al tratamiento, aumentando el porcentaje a 53% a aquellos pacientes a los que se les empleó la combinación de dosis que finalizó siendo más eficaz.

En este modelo vamos a estudiar la dinámica que rige el comportamiento entre células cancerosas, células efectoras del aparato inmunológico y la interleucina-2 (IL-2)⁶, ya que se cree que hay pruebas de que la proteína IL-2 puede ayudar al aparato inmunológico a batallar el cáncer. Escogemos la interleucina-2 debido a que las citoquinas son proteínas que regulan y coordinan el comportamiento del sistema inmunitario, como anteriormente hemos mencionado, siendo la proteína IL-2 la principal citoquina responsable de la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos.

Este estudio es muy útil, ya que nos permite averiguar que tratamientos son más eficientes para batallar el desarrollo del tumor a lo largo del tiempo. Exponemos a continuación nuestro segundo modelo.

⁶ En inglés: cytokine interleukin-2

3.2. Modelo matemático

Sea t el tiempo. Nuestro modelo está representado según el sistema de ecuaciones diferenciales que definimos a continuación que consta de 3 ecuaciones con 3 variables, que dependen del tiempo, y 12 parámetros distintos.

Las variables de nuestro sistema serán:

- $E(t)$: células activas del sistema inmunológico, células efectoras.
- $T(t)$: células tumorales.
- $I_L(t)$: concentración de IL-2 en la parte del tumor que estamos modelizando.

El sistema de ecuaciones diferenciales que representa nuestro modelo es:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L} + s_1 \\ \frac{dT}{dt} = r_2(T)T - \frac{aET}{g_2 + T} \\ \frac{dI_L}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I_L + s_2 \end{cases}$$

Sujeto a las condiciones iniciales:

$$E(0) = E_0; T(0) = T_0 \text{ y } I_L = I_{L_0}$$

Ahora procederemos a explicar los parámetros que forman parte de nuestro sistema de ecuaciones diferenciales.

Primera ecuación:

Esta ecuación describe la variación de las células E en el tiempo. Sus componentes son:

- c : antígeno tumoral⁷.
- μ_2 : inverso de la vida media de las células efectoras.
- p_1 y g_1 : p_1 y g_1 pertenecen al tercer término de ecuación $\frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L}$ que es un término de proliferación de las células efectoras que son estimuladas por IL-2.
- s_1 : parámetro que representa una fuente externa de células efectoras.

⁷ En inglés: antigenicity of the tumor

Segunda ecuación:

Esta ecuación describe la variación de las células T en el tiempo. Sus componentes son:

- $r_2(T) = r_2(1 - bT)$: función logística de crecimiento.
- a : indica la fuerza de la respuesta inmunológica.
- g_2 : pertenece al segundo término de la ecuación junto con el parámetro a . Dicho término nos indica la pérdida de células cancerosas.

Tercera ecuación:

- p_2 y g_3 : aparece en el término $\frac{p_2ET}{g_3+T}$ que nos indica la producción auto limitada de IL-2.
- μ_3 : representa la tasa de pérdida de IL-2.
- s_2 : parámetro que representa una fuente externa de IL-2.

3.3. Adimensionalización del modelo

Ahora procedemos a la adimensionalización del sistema. Para ello, reemplazamos las variables que forman parte de nuestro sistema por variables adimensionales, es decir, variables sin una dimensión física asociada. Sobre este sistema adimensionalizado se realizará posteriormente un análisis de estabilidad.

Para realizar la adimensionalización del sistema tomamos:

$$x = \frac{E}{E_0}; y = \frac{T}{T_0}; z = \frac{I_L}{I_{L_0}} \text{ y } \tau = t_s t$$

El modelo adimensionalizado que obtenemos es el siguiente:

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} + s_1 \\ \frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} \\ \frac{dz}{d\tau} = \frac{p_2 xy}{g_3 + y} - \mu_3 z + s_2 \end{cases}$$

Veamos a continuación como se han obtenido dichos resultados.

En primer lugar,

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

se convierte en:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= \frac{1}{E_0} \frac{dE}{dt} = \frac{1}{E_0 t_s} \frac{dE}{dt} = \frac{c}{E_0 t_s} T - \frac{\mu_2}{E_0 t_s} E + \frac{p_1 E I_L}{E_0 t_s (g_1 + I_L)} + \frac{s_1}{E_0 t_s} = \\ &= \frac{c}{E_0 t_s} \frac{T_0}{T_0} T - \frac{\mu_2}{E_0 t_s} E + \frac{p_1 E I_L}{E_0 t_s (g_1 + I_L)} \frac{I_{L_0}}{I_{L_0}} + \frac{s_1}{E_0 t_s} \end{aligned}$$

Por tanto,

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= \frac{c T_0}{E_0 t_s} y - \frac{\mu_2}{t_s} x + \frac{p_1 x z}{t_s \left(\frac{g_1}{I_{L_0}} + z \right)} + \frac{s_1}{E_0 t_s} = \frac{dx}{d\tau} = \bar{c} y - \bar{\mu}_2 x + \frac{\bar{p}_1 x z}{\bar{g}_1 + z} + \bar{s}_1 \\ \bar{c} &= \frac{c T_0}{E_0 t_s}; \bar{\mu}_2 = \frac{\mu_2}{t_s}; \bar{p}_1 = \frac{p_1}{t_s}; \bar{g}_1 = \frac{g_1}{I_{L_0}} \text{ y } \bar{s}_1 = \frac{s_1}{E_0 t_s} \end{aligned}$$

En segundo lugar,

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

se convierte en:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{d\tau} &= \frac{1}{T_0} \frac{dT}{dt} = \frac{1}{T_0 t_s} \frac{dT}{dt} = \frac{r_2(T)T}{T_0 t_s} - \frac{aET}{T_0 t_s (g_2 + T)} = \frac{r_2(1 - bT)T}{T_0 t_s} - \frac{aET}{T_0 t_s (g_2 + T)} = \\ &= \frac{r_2 \left(1 - b \frac{T_0}{T_0} T \right) T}{T_0 t_s} - \frac{aET}{T_0 t_s (g_2 + T)} \frac{E_0}{T_0} \end{aligned}$$

Por tanto,

$$\begin{aligned} \frac{dy}{d\tau} &= \frac{r_2(1 - by)y}{t_s} - \frac{aE_0 xy}{T_0 t_s \left(\frac{g_2}{T_0} + y \right)} = \bar{r}_2(1 - \bar{b}y)y - \frac{\bar{a}xy}{\bar{g}_2 + y} \\ \bar{r}_2 &= \frac{r_2}{t_s}; \bar{b} = bT_0; \bar{a} = \frac{aE_0}{T_0 t_s} \text{ y } \bar{g}_2 = \frac{g_2}{T_0} \end{aligned}$$

Por último,

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

se convierte en:

$$\frac{dz}{d\tau} = \frac{1}{I_{L_0}} \frac{dI_L}{dt} = \frac{1}{I_{L_0} t_s} \frac{dI_L}{dt} = \frac{p_2 E T}{I_{L_0} t_s (g_3 + T)} - \frac{\mu_3 I_L}{I_{L_0} t_s} + \frac{s_2}{I_{L_0} t_s} = \frac{E_0 T_0}{E_0 T_0 I_{L_0} t_s (g_3 + T)} - \frac{\mu_3 I_L}{I_{L_0} t_s} + \frac{s_2}{I_{L_0} t_s}$$

Por tanto,

$$\frac{dz}{d\tau} = \frac{p_2 E_0 x y}{I_{L_0} t_s \left(\frac{g_3}{T_0} + y \right)} - \frac{\mu_3}{t_s} z + \frac{s_2}{I_{L_0} t_s} = \frac{\bar{p}_2 x y}{\bar{g}_3 + y} - \bar{\mu}_3 z + \bar{s}_2$$

$$\bar{p}_2 = \frac{p_2 E_0}{I_{L_0} t_s}; \bar{g}_3 = \frac{g_3}{T_0}; \bar{\mu}_3 = \frac{\mu_3}{t_s} \text{ y } \bar{s}_2 = \frac{s_2}{I_{L_0} t_s}$$

3.4. Puntos de equilibrio

Ahora procederemos a buscar los puntos de equilibrio del sistema, es decir, aquellos puntos que pueden controlar el comportamiento a tiempos largos del sistema. Para ello, igualamos las tres ecuaciones diferenciales a cero y despejamos las tres variables.

Realizando dicho procedimiento obtenemos los siguientes puntos de equilibrio:

- 1° punto de equilibrio:

El primer punto de equilibrio es el punto trivial $E_0 = (0,0,0)$. Se consigue al tomar $s_1 = 0$ y $s_2 = 0$.

- 2° punto de equilibrio:

El segundo punto de equilibrio es el punto $E_0 = \left(\frac{s_1}{\mu_2}, 0, 0 \right)$. Dicho punto se obtiene al considerar $s_1 > 0$ y $s_2 = 0$.

- 3° punto de equilibrio:

El tercer punto de equilibrio es el punto $E_0 = \left(0, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right)$. Obtenemos este punto después de considerar $s_1 = 0$ y $s_2 > 0$.

- 4° punto de equilibrio:

El cuarto y último punto de equilibrio es el punto $E_0 = \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right)$ que se obtiene al tomar $s_1 > 0$ y $s_2 > 0$.

Veamos a continuación como se han obtenido los anteriores puntos de equilibrio:

Para conseguir los puntos de equilibrio se va a considerar los valores de los parámetros s_1 y s_2 . Primero supondremos que ambos parámetros son iguales a cero, luego consideraremos que $s_1 > 0$, después tomaremos $s_2 > 0$ y finalmente tomaremos ambos, s_1 y s_2 , mayores que cero.

- 1º punto de equilibrio: $E_0 = (0,0,0)$ con $s_1 = 0$ y $s_2 = 0$.

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} = 0 \\ \frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = 0 \\ \frac{dz}{d\tau} = \frac{p_2 xy}{g_3 + y} - \mu_3 z = 0 \end{cases}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = y \left(r_2(1 - by) - \frac{ax}{g_2 + y} \right) = 0 \rightarrow y = 0$$

Sustituimos en:

$$\frac{dz}{d\tau} = 0 \Rightarrow -\mu_3 z = 0 \rightarrow z = 0$$

Y ahora en:

$$\frac{dx}{d\tau} = 0 \Rightarrow -\mu_2 x = 0 \rightarrow x = 0$$

Consiguiendo así el punto $E_0 = (0,0,0)$

- 2º punto de equilibrio: $E_0 = \left(\frac{s_1}{\mu_2}, 0, 0 \right)$ con $s_1 > 0$ y $s_2 = 0$.

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} + s_1 = 0 \\ \frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = 0 \\ \frac{dz}{d\tau} = \frac{p_2 xy}{g_3 + y} - \mu_3 z = 0 \end{cases}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = y \left(r_2(1 - by) - \frac{ax}{g_2 + y} \right) = 0 \rightarrow y = 0$$

Sustituimos en:

$$\frac{dz}{d\tau} = 0 \Rightarrow -\mu_3 z = 0 \rightarrow z = 0$$

Y ahora en:

$$\frac{dx}{d\tau} = 0 \Rightarrow -\mu_2 x + s_1 = 0 \rightarrow x = \frac{s_1}{\mu_2}$$

Obteniendo así el punto $E_0 = \left(\frac{s_1}{\mu_2}, 0, 0\right)$.

- 3º punto de equilibrio: $E_0 = \left(0, 0, \frac{s_2}{\mu_3}\right)$ con $s_1 = 0$ y $s_2 > 0$

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} = 0 \\ \frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = 0 \\ \frac{dz}{d\tau} = \frac{p_2 xy}{g_3 + y} - \mu_3 z + s_2 = 0 \end{cases}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = y \left(r_2(1 - by) - \frac{ax}{g_2 + y} \right) = 0 \rightarrow y = 0$$

Sustituimos en:

$$\frac{dz}{d\tau} = 0 \Rightarrow -\mu_3 z + s_2 = 0 \rightarrow z = \frac{s_2}{\mu_3}$$

Y ahora en:

$$\frac{dx}{d\tau} = 0 \Rightarrow -\mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} = x \left(-\mu_2 + \frac{p_1 z}{g_1 + z} \right) = 0 \rightarrow x = 0$$

Consiguiendo el punto $E_0 = \left(0, 0, \frac{s_2}{\mu_3}\right)$

- 4º punto de equilibrio: $E_0 = \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2}, 0, \frac{s_2}{\mu_3}\right)$ con $s_1 > 0$ y $s_2 > 0$.

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} + s_1 = 0 \\ \frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = 0 \\ \frac{dz}{d\tau} = \frac{p_2 xy}{g_3 + y} - \mu_3 z + s_2 = 0 \end{cases}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = r_2 y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y} = y \left(r_2(1 - by) - \frac{ax}{g_2 + y} \right) = 0 \rightarrow y = 0$$

Sustituimos en:

$$\frac{dz}{d\tau} = 0 \Rightarrow -\mu_3 z + s_2 = 0 \rightarrow z = \frac{s_2}{\mu_3}$$

Y ahora en:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} = 0 &\Rightarrow -\mu_2 x + \frac{p_1 x \frac{s_2}{\mu_3}}{g_1 + \frac{s_2}{\mu_3}} + s_1 = 0 \Rightarrow x \left(-\mu_2 + \frac{p_1 \frac{s_2}{\mu_3}}{g_1 + \frac{s_2}{\mu_3}} \right) = -s_1 \Rightarrow \\ &\Rightarrow x \left(\frac{-\mu_2 \left(g_1 + \frac{s_2}{\mu_3} \right) + p_1 \frac{s_2}{\mu_3}}{g_1 + \frac{s_2}{\mu_3}} \right) = -s_1 \Rightarrow x \left(\frac{-\mu_2 (\mu_3 g_1 + s_2) + p_1 s_2}{\mu_3 g_1 + s_2} \right) = -s_1 \rightarrow \\ &\rightarrow x = \frac{-s_1 (\mu_3 g_1 + s_2)}{-\mu_2 (\mu_3 g_1 + s_2) + p_1 s_2} = \frac{s_1 (\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2 (\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \end{aligned}$$

Obteniendo así el último punto de equilibrio $E_0 = \left(\frac{s_1 (\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2 (\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right)$

3.5. Linealización del sistema

Una vez obtenidos los puntos de equilibrio nos disponemos a estudiar la estabilidad del sistema en dichos puntos. Para ello, calculamos las derivadas parciales del sistema obteniendo así la matriz jacobiana, que llamaremos A.

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_2 + \frac{p_1 z}{g_1 + z} & c & \frac{p_1 x g_1}{(g_1 + z)^2} \\ -\frac{a y}{g_2 + y} & r_2 (1 - 2b y) - \frac{a x g_2}{(g_2 + y)^2} & 0 \\ \frac{p_2 y}{g_3 + y} & \frac{p_2 x g_3}{(g_3 + y)^2} & -\mu_3 \end{pmatrix}$$

Ahora sustituimos los puntos de equilibrio en la matriz jacobiana para posteriormente calcular los autovalores de la matriz.

- 1º punto de equilibrio: $E_0 = (0,0,0)$

$$A(0,0,0) = \begin{pmatrix} -\mu_2 & c & 0 \\ 0 & r_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_3 \end{pmatrix}$$

Como podemos observar tenemos una matriz diagonal, por tanto, los autovalores de la matriz $A(E_0)$ son los elementos de su diagonal, es decir:

$$\lambda_1 = -\mu_2; \lambda_2 = r_2; \lambda_3 = -\mu_3$$

Todos los parámetros del sistema son positivos, por ello se tiene que λ_1 y λ_3 son negativos mientras que λ_2 es positivo. Como consecuencia de ello, nos encontramos con un punto silla localmente inestable.

- 2° punto de equilibrio: $E_0 = \left(\frac{s_1}{\mu_2}, 0, 0\right)$

$$A\left(\frac{s_1}{\mu_2}, 0, 0\right) = \begin{pmatrix} -\mu_2 & c & \frac{p_1 s_1}{g_1 \mu_2} \\ 0 & r_2 - \frac{a s_1}{g_2 \mu_2} & 0 \\ 0 & \frac{p_2 s_1}{g_3 \mu_2} & -\mu_3 \end{pmatrix}$$

Calculamos los autovalores de la matriz $A\left(\frac{s_1}{\mu_2}, 0, 0\right)$

$$\left| A\left(\frac{s_1}{\mu_2}, 0, 0\right) - \lambda I \right| = \begin{vmatrix} -\mu_2 - \lambda & c & \frac{p_1 s_1}{g_1 \mu_2} \\ 0 & r_2 - \frac{a s_1}{g_2 \mu_2} - \lambda & 0 \\ 0 & \frac{p_2 s_1}{g_3 \mu_2} & -\mu_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(-\mu_2 - \lambda) \left(r_2 - \frac{a s_1}{g_2 \mu_2} - \lambda \right) (-\mu_3 - \lambda) = 0$$

Por tanto, sus autovalores son:

$$\lambda_1 = -\mu_2; \lambda_2 = r_2 - \frac{a s_1}{g_2 \mu_2}; \lambda_3 = -\mu_3$$

Como podemos observar, tanto λ_1 como λ_3 son menores que 0, por lo que tenemos que la estabilidad de este segundo punto de equilibrio depende del valor de λ_2 que toma valores diferentes en función de s_1 .

Si $s_1 > \frac{r_2 g_2 \mu_2}{a} = s_1^{crit}$ se tiene que $\lambda_2 < 0$, por lo que todos los autovalores resultan ser negativos consiguiendo así un punto localmente estable.

Si $s_1 < \frac{r_2 g_2 \mu_2}{a} = s_1^{crit}$ se tiene que $\lambda_2 > 0$, por lo que tenemos dos autovalores negativos y un autovalor positivo, obteniendo así un punto localmente inestable.

- 3° punto de equilibrio: $E_0 = \left(0, 0, \frac{s_2}{\mu_3}\right)$

$$A\left(0, 0, \frac{s_2}{\mu_3}\right) = \begin{pmatrix} -\mu_2 + \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2} & c & 0 \\ 0 & r_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_3 \end{pmatrix}$$

Los autovalores asociados a la matriz A evaluada en el tercer punto de equilibrio son sus elementos de la diagonal principal debido a que se trata de una matriz triangular superior.

$$\lambda_1 = -\mu_2 + \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2}; \lambda_2 = r_2; \lambda_3 = -\mu_3$$

Tenemos que λ_2 es positivo mientras que λ_3 es negativo. Por ello, siempre tendremos un punto de silla inestable, sin importar cuál sea el valor de λ_1 , que será negativo si:

$$s_2 < \frac{\mu_2 g_1 \mu_3}{p_1 - \mu_2} = s_2^{crit}$$

λ_1 será positivo en caso contrario.

- 4° punto de equilibrio: $E_0 = \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right)$

$$A \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right) =$$

$$= \begin{pmatrix} -\mu_2 + \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2} & c & \frac{p_1 s_1 g_1 \mu_3^2}{(\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2)(\mu_3 g_1 + s_2)} \\ 0 & r_2 - \frac{a}{g_2} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right) & 0 \\ 0 & \frac{p_2}{g_3} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right) & -\mu_3 \end{pmatrix}$$

Calculamos los autovalores asociados a la matriz A evaluada en E_0 .

$$\left| A \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right) - \lambda I \right| =$$

$$= \begin{vmatrix} -\mu_2 + \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2} - \lambda & c & \frac{p_1 s_1 g_1 \mu_3^2}{(\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2)(\mu_3 g_1 + s_2)} \\ 0 & r_2 - \frac{a}{g_2} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right) - \lambda & 0 \\ 0 & \frac{p_2}{g_3} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right) & -\mu_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

$$= \left(-\mu_2 + \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2} - \lambda \right) \left(r_2 - \frac{a}{g_2} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right) - \lambda \right) (-\mu_3 - \lambda)$$

Por tanto, sus autovalores son:

$$\lambda_1 = -\mu_2 + \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2}; \lambda_2 = r_2 - \frac{a}{g_2} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right); \lambda_3 = -\mu_3$$

Para que este último punto de equilibrio sea localmente estable todos sus autovalores deben ser menores que cero. Evidentemente, $\lambda_3 = -\mu_3 < 0$. Para que sus otros dos autovalores sean también negativos debe cumplirse:

$$\lambda_1 = -\mu_2 + \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2} < 0 \Rightarrow \frac{p_1 s_2}{g_1 \mu_3 + s_2} < \mu_2 \Rightarrow p_1 s_2 < \mu_2 (g_1 \mu_3 + s_2) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow p_1 s_2 - \mu_2 s_2 < \mu_2 g_1 \mu_3 \Rightarrow s_2 < \frac{\mu_2 g_1 \mu_3}{p_1 - \mu_2}$$

$$\lambda_2 = r_2 - \frac{a}{g_2} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right) < 0 \Rightarrow r_2 < \frac{a}{g_2} \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{\mu_2(\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2} \right) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \frac{r_2 g_2 (\mu_2 (\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2)}{a (\mu_3 g_1 + s_2)} < s_1$$

Es decir, tiene que suceder:

$$s_1 > \frac{r_2 g_2 (\mu_2 (\mu_3 g_1 + s_2) - p_1 s_2)}{a (\mu_3 g_1 + s_2)}$$

$$s_2 < \frac{\mu_2 g_1 \mu_3}{p_1 - \mu_2} = s_2^{crit}$$

3.6. Análisis del sistema sin tratamiento

Primero vamos a estudiar el modelo sin tratamiento, es decir, $s_1 = s_2 = 0$. Posteriormente, en el punto 3.7. analizaremos el sistema con dos tratamiento individuales diferentes para concluir con un estudio del tratamiento combinado de ambos procedimientos.

- Caso $s_1 = s_2 = 0$

Fijando el valor de los parámetros $\mu_2, p_1, g_1, g_2, r_2, b, a, \mu_3, p_2, g_3$ ⁸ y variando el valor del parámetro c conseguimos los siguientes resultados.

- Para $c = 0.00005$

Se puede observar como el número de células cancerosas crece de manera muy rápida en un breve espacio de tiempo y luego se mantiene constante. Lo mismo ocurre para las células efectoras y las células IL-2, aunque estas alcanzan un nivel prácticamente nulo comparado las células cancerosas.

- Para $c = 0.01$

El número de células cancerosas se mantiene constante a niveles mínimos durante un tiempo de aproximadamente 1000 días. Entonces alcanzan niveles muy altos durante un

⁸

$\mu_2 = 0.03$	$p_1 = 0.1245$	$g_1 = 2 \times 10^7$	$g_2 = 1 \times 10^5$	$r_2 = 0.18$
$b = 1 \times 10^{-9}$	$a = 1$	$\mu_3 = 10$	$p_2 = 5$	$g_3 = 1 \times 10^3$

transcurso muy breve de tiempo hasta volver a alcanzar niveles mínimos. Este suceso se repite periódicamente.

- Para $c = 0.02$

Misma situación que en el caso anterior. En este caso el periodo es de aproximadamente 250 días.

- Para $c = 0.035$

El número de células cancerosas, efectoras e IL-2 oscilan alcanzando con el paso del tiempo menores máximos y mayores mínimos. Tienen un periodo ligeramente superior a 100 días.

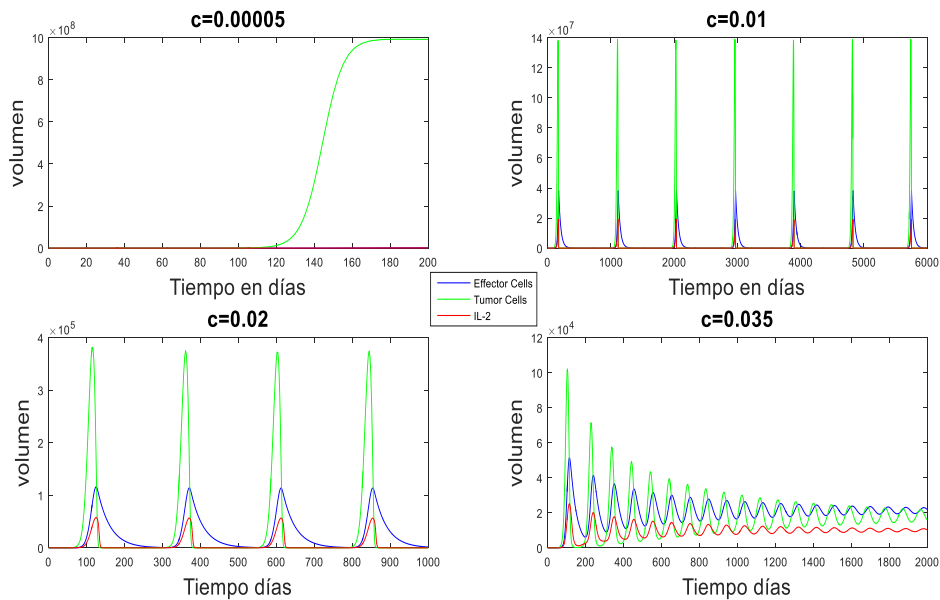


Figura 3. 1. Desarrollo de las variables a lo largo del tiempo. Azul: células efectoras; Verde: células tumorales; Rojo: concentración de IL-2.

3.6.1. Conclusión sistema sin tratamiento

Para valores extremadamente bajos del antígeno tumoral (parámetro c) el tumor se expande, mientras que para valores medios de dicho parámetro observamos una recaída del paciente cada cierta cantidad grande de días, que se ve reducida a medida que aumentamos el valor de c . Por su parte, para valores más altos de c , conseguimos que el número de células cancerosas oscile reduciéndose a un pequeño tumor que podría considerarse como inactivo.

3.7. Análisis sistema con tratamiento

Ahora vamos a estudiar los efectos que suceden al aplicar dos tratamientos distintos al paciente. Primero analizaremos cada uno individualmente y finalmente estudiaremos conjuntamente ambos tratamiento aplicados al mismo tiempo.

3.7.1 Tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva

El primer tratamiento que vamos a analizar es el tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva⁹ que se utiliza para ayudar al sistema inmunitario a combatir enfermedades, en este caso el cáncer. Se toman muestras de células T del paciente y se cultivan en el laboratorio aumentando el número de células T capaces de destruir células cancerosas. Finalmente estas células son devueltas al paciente. En nuestro sistema este hecho se muestra en el parámetro s_1 , que en esta ocasión tomará valores superiores a 0.

- Caso $s_1 > 0$; $s_2 = 0$

Podemos diferenciar 5 regiones distintas en la gráfica c vs s_1 en la que vemos como afecta el aumento de los valores de los parámetros c y s_1 .

En cuanto al valor del parámetro s_1 vemos que hay una diferenciación entre los valores superiores a s_1^{crit} y los inferiores a dicho valor, debido a que hay un cambio de signo de uno de los autovalores. Dados los valores de los parámetros anteriormente mencionados, se tiene que el valor de s_1^{crit} es igual a 540.

⁹ En inglés: Adoptive cellular immunotherapy (ACI)

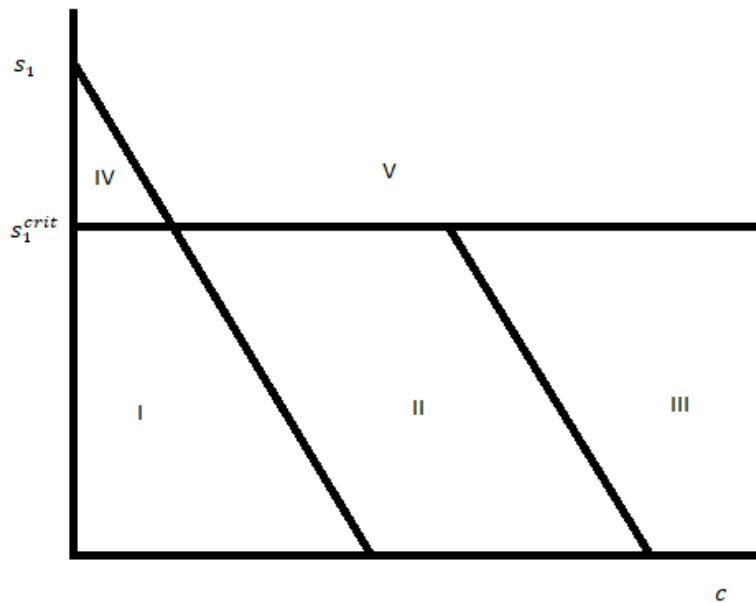


Figura 3. 2. Diagrama de bifurcación para el tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva.

- Región I: Nodo impropio estable. El tumor sobrevive alcanzando niveles máximos en un corto periodo de tiempo.
- Región II: Ciclo limite estable. A medida que nos acercamos a la región III el periodo del límite decrece.
- Región III: Nodo estable espiral producto de una bifurcación Hopf.
- Región IV: Dependiendo de las condiciones iniciales el tumor sobrevive o es el sistema inmune quien se impone.
- Región V: El sistema inmune se impone al tumor.

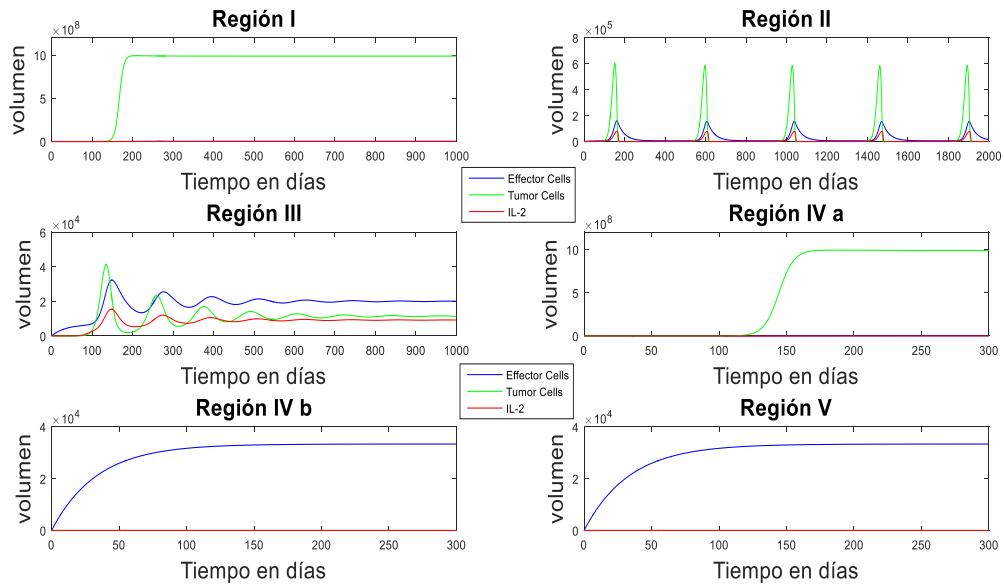


Figura 3. 3. Resultados de cada una de las regiones para el tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva. Azul: células efectoras; Verde: células tumorales; Rojo: concentración de IL-2. Región I: $c = 0,00005$; $s_1 = 150$. Región II: $c = 0,015$; $s_1 = 165$. Región III: $c = 0,035$; $s_1 = 200$. Región IVa: $c = 0,00005$; $s_1 = 600$. Región IVb: $c = 0,005$; $s_1 = 1000$. Región V: $c = 0,035$; $s_1 = 1000$.

3.7.2. Tratamiento con interleucina-2 (IL-2)

El segundo tratamiento que vamos a ver es el tratamiento con interleucina-2¹⁰ que es una proteína componente de las citoquinas del sistema inmune. Ayuda a aumentar la producción de varios componentes diferentes del sistema inmunitario que se encuentran en la sangre ayudando al cuerpo a combatir el cáncer. En nuestro modelo este tratamiento se verá reflejado en el parámetro s_2 que será superior a 0.

- Caso $s_1 = 0$; $s_2 > 0$

Podemos diferenciar 4 regiones distintas en la gráfica c vs s_2 en la que vemos como afecta el aumento de los valores de los parámetros c y s_2 .

En cuanto al valor del parámetro s_1 vemos que hay una diferenciación entre los valores superiores a s_2^{crit} y los inferiores a dicho valor, debido a que hay un cambio de signo de uno de los autovalores al igual que ocurriría en el caso anterior con el valor de s_1^{crit} . Con los valores de los parámetros anteriormente mencionados, el valor de s_2^{crit} es igual a 63.492.063,49.

¹⁰ En inglés: Interleukin-2

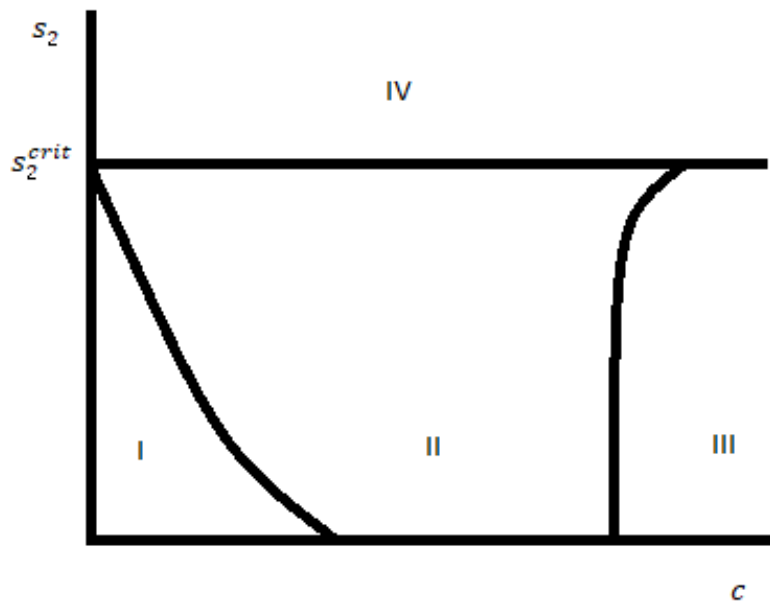


Figura 3. 4. Diagrama de bifurcación para el tratamiento con IL-2

- Región I: Las células cancerosas crecen de manera muy rápida para luego mantenerse a un nivel estable. Las células efectoras y la concentración de IL-2 permanecen estables a un nivel prácticamente nulo.
- Región II: Ciclo límite estable. A medida que nos acercamos a la región III el periodo del límite decrece, al igual que sucedía en el caso anterior también en la región II.
- Región III: Espiral estable producto de una bifurcación Hopf, como en la región III del caso previo.
- Región IV: Las células cancerosas y la concentración de IL-2 se mantienen estables mientras que las células efectoras crecen de manera exponencial.

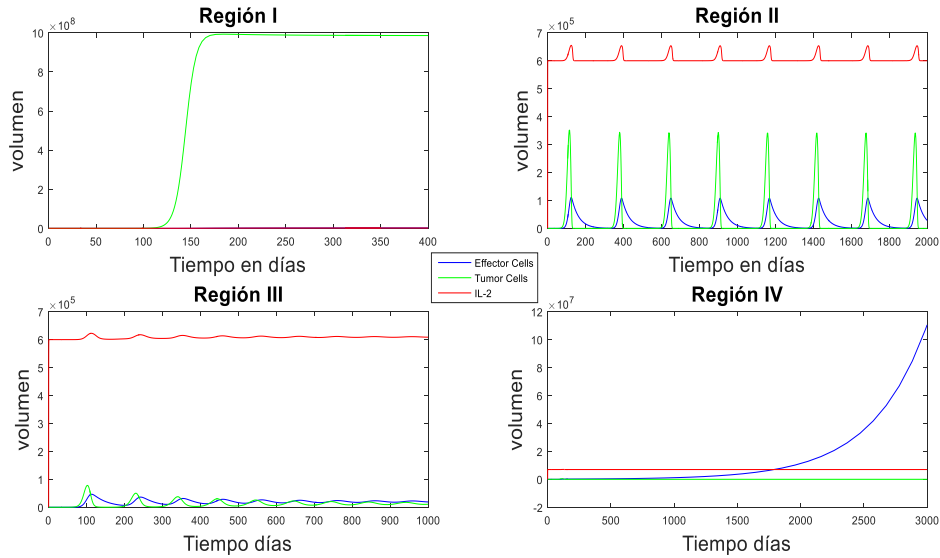


Figura 3. 5. Resultados de cada una de las regiones para el tratamiento con IL-2. Azul: células efectoras; Verde: células tumorales; Rojo: concentración de IL-2. Región I: $c = 0,00005$; $s_2 = 6.000.000$. Región II: $c = 0,02$; $s_2 = 6.000.000$. Región III: $c = 0,04$; $s_2 = 6.000.000$. Región IV: $c = 0,015$; $s_2 = 70.000.000$.

3.7.3. Tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva e interleucina-2

Por último vamos a estudiar qué resultados obtenemos al realizar ambos tratamientos, inmunoterapia celular e interleucina-2, al mismo tiempo. En nuestro sistema este hecho es equivalente a ambos parámetros, s_1 y s_2 serán mayores a cero.

- Caso $s_1 > 0$; $s_2 > 0$

En este caso fijamos un valor de c y variamos los valores de s_1 y s_2 para conseguir las distintas regiones. Primero damos el valor de 0 a c y posteriormente le damos el valor de 0.04.

- $c = 0$

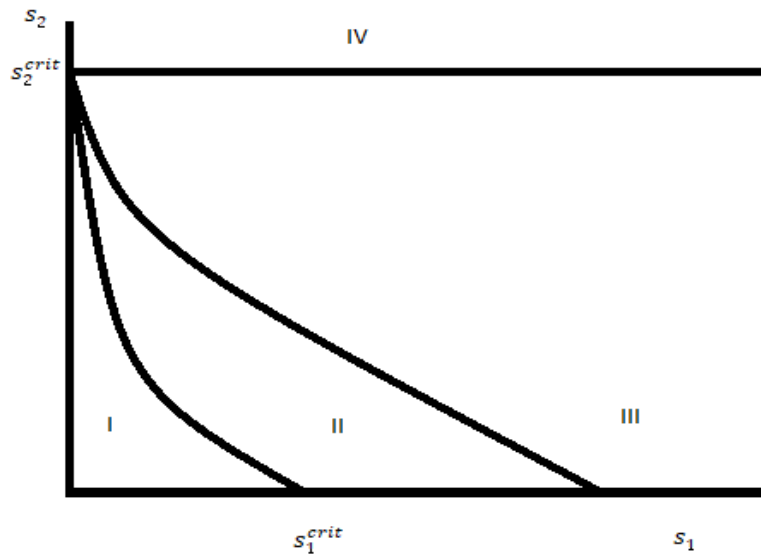


Figura 3. 6. Diagrama de bifurcación para tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva e IL-2. Caso $c = 0$.

Distinguimos 4 regiones diferentes:

- Región I: El número de células cancerosas alcanza su valor máximo en un breve periodo de tiempo para mantenerse constante.
- Región II: En esta región pueden ocurrir dos situaciones diferentes: o bien, al igual que en la región I, el tumor alcanza un nivel máximo, o bien nos encontramos en un estado libre de cáncer.
- Región III: Estado libre de cáncer.
- Región IV: Estado libre de cáncer con el sistema inmunológico creciendo sin límites.

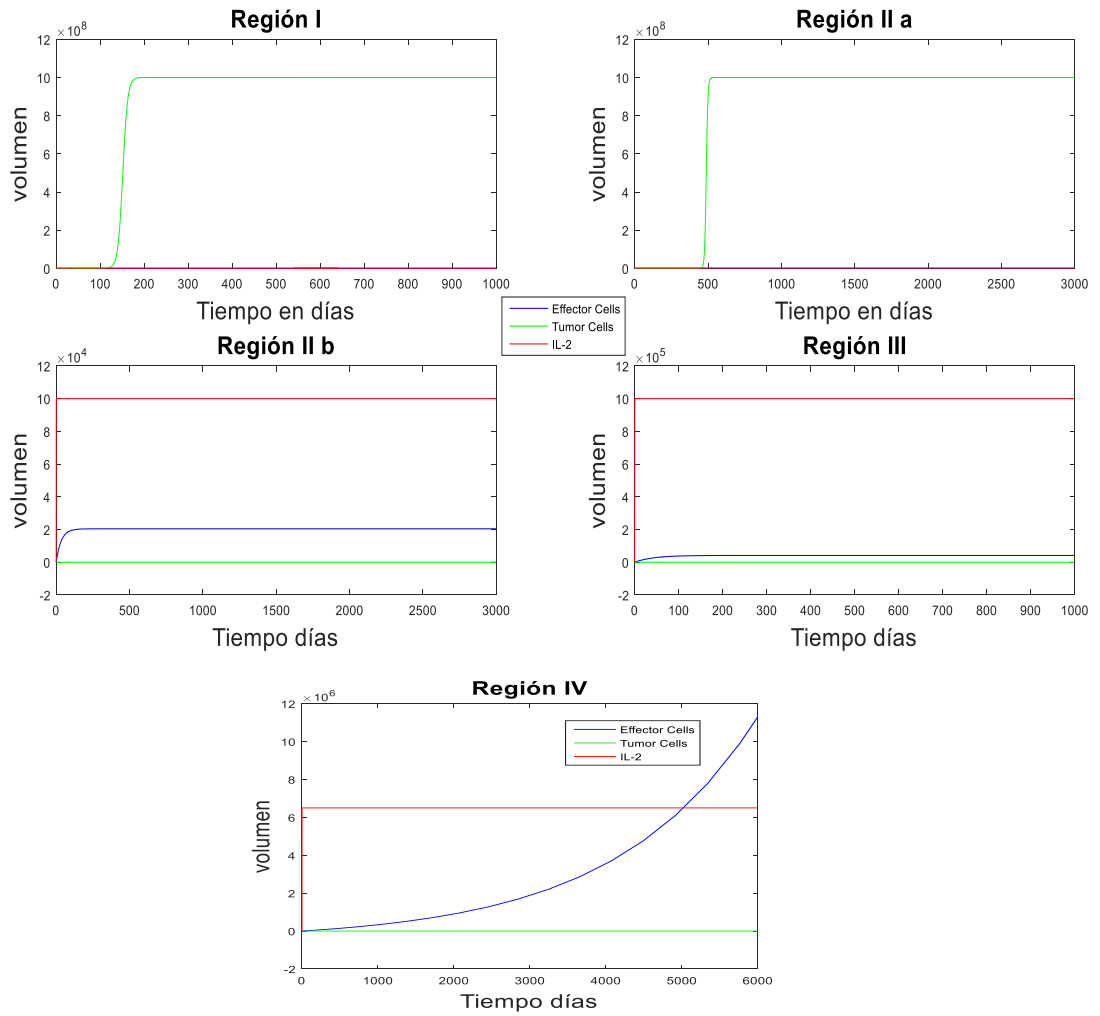


Figura 3. 7. Resultados de cada una de las regiones para el tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva e IL-2. Caso $c = 0$. Azul: células efectoras; Verde: células tumorales; Rojo: concentración de IL-2. Región I: $s_1 = 50$; $s_2 = 10.000.000$. Región II a: $s_1 = 350$; $s_2 = 15.000.000$. Región II b: $s_1 = 600$; $s_2 = 1.000.000$. Región III: $s_1 = 1.000$; $s_2 = 20.000.000$. Región IV: $s_1 = 250$; $s_2 = 65.000.000$.

- $c = 0.04$

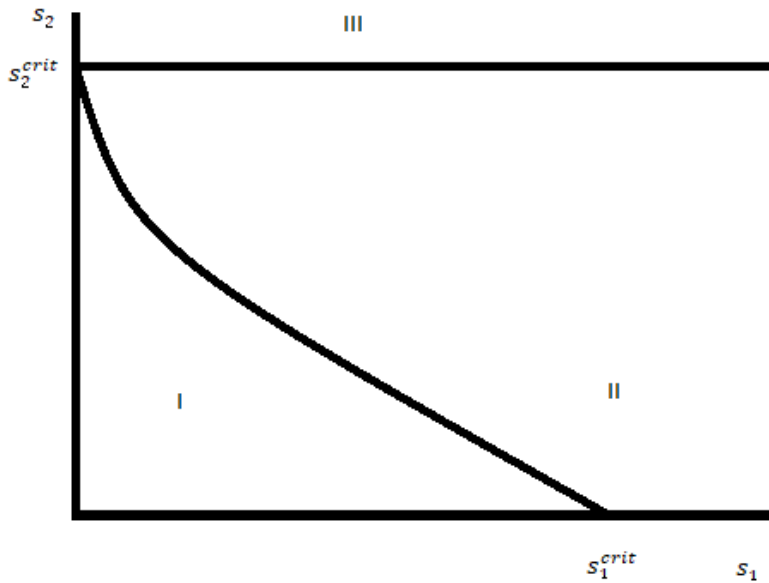


Figura 3. 8. Diagrama de bifurcación para tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva e IL-2.
Caso $c = 0.04$

En este caso distinguimos 3 regiones diferentes:

- Región I: Las células cancerosas, las células efectoras y la concentración de IL-2 oscila alcanzando con el paso del tiempo menores máximos y mayores mínimos hasta alcanzar un nivel constante. Podemos observar como el nivel de células cancerosas es menor al de células efectoras.
- Región II: Estado libre de cáncer al igual que en el caso anterior en la región III.
- Región III: Estado libre de cáncer con el sistema inmunológico creciendo sin límites como sucedía en la región IV en el caso $c = 0$.

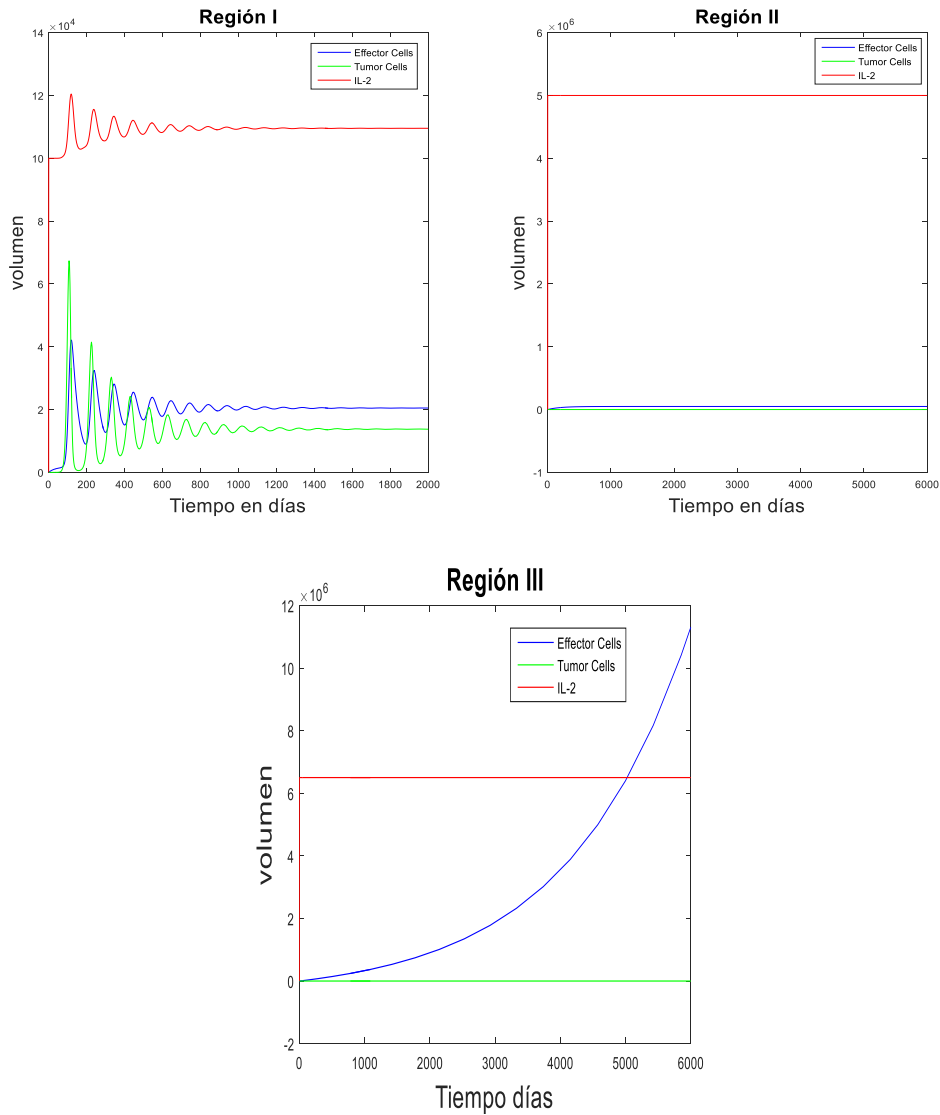


Figura 3. 9. Resultados de cada una de las regiones para el tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva e IL-2. Caso $c = 0.04$. Azul: células efectoras; Verde: células tumorales; Rojo: concentración de IL-2. Región I: $s_1 = 50$; $s_2 = 1.000.000$. Región II: $s_1 = 250$; $s_2 = 50.000.000$. Región III: $s_1 = 250$; $s_2 = 65.000.000$.

3.7.4. Conclusión sistema con tratamiento

Veamos a continuación las interpretaciones biológicas que podemos obtener de los casos de inmunoterapia.

- Caso $s_1 > 0$; $s_2 = 0$

Para valores bajos de c y s_1 el tumor permanece grande y estable.

Para valores bajos de c y altos de s_1 pueden ocurrir dos escenarios, o bien crece el tumor, o es el sistema inmunológico quien se impone. Para valores muy altos de s_1 logramos un estado libre de cáncer.

Para valores altos de c y s_1 el tumor acaba desapareciendo.

- Caso $s_1 = 0$; $s_2 > 0$

Para valores de s_2 menores a s_2^{crit} obtenemos resultados similares a los conseguidos sin el tratamiento de la interleucina-2.

Sin embargo, para valores de s_2 superiores a s_2^{crit} conseguimos un estado libre de cáncer, una concentración de IL-2 estable y un crecimiento excesivo de células efectoras pudiendo ocasionar efectos perjudiciales para el paciente como “El síndrome de extravasación capilar sistemática¹¹”.

- Caso $s_1 > 0$; $s_2 > 0$

Para valores de s_2 menores a s_2^{crit} el tumor desaparecerá dependiendo del valor de s_1 , siendo valores muy altos de este parámetro más propensos para su desaparición. Cuanto más alto sea el valor del parámetro c más probabilidades hay de que el tratamiento sea beneficioso.

Por su parte, si $s_2 > s_2^{crit}$ conseguimos un estado libre de cáncer, una concentración de IL-2 estable y un crecimiento excesivo de células efectoras pudiendo ocasionar efectos perjudiciales para el paciente como sucedía en el caso anterior.

3.8. Conclusión modelo 2

En este modelo hemos estudiado los efectos de la interleucina-2 en el tratamiento. Como hemos podido observar el antígeno tumoral, nuestro parámetro c , tiene un papel muy importante en el modelo.

Primero se ha estudiado el modelo sin tratamiento ($s_1 = s_2 = 0$) y posteriormente se ha analizado el modelo con inmunoterapia ($s_1 > 0$; $s_2 > 0$ y $s_1 > 0$, $s_2 > 0$)

En el modelo sin tratamiento conseguimos descubrir que si aumentamos el antígeno tumoral el cáncer va desapareciendo produciéndose recaídas con valores intermedios.

Por su parte, hemos estudiado 3 modelos diferentes con tratamiento. En el primer modelo vimos como con valores altos de s_1 el tumor acababa desapareciendo. Lo mismo ocurría en el segundo modelo con valores de s_2 superiores a un valor crítico, aunque en este caso se podían crear efectos perjudiciales al paciente debido a un crecimiento excesivo del sistema inmunológico. Por último, con el tratamiento con inmunoterapia celular adoptiva y interleucina-2 conjuntamente se conseguían una combinación de los tratamientos por separado, consiguiendo un estado libre de cáncer para cualquier valor de c .

¹¹ En inglés: Capillary leak síndrome

Por consiguiente, a vista de los resultados conseguidos, vemos que el tratamiento que más conviene realizar es el último, la combinación de ambos tratamientos, siendo también bastante eficaz el primer tratamiento, el efectuado con inmunoterapia celular adoptiva.

3.9. Posible continuación del estudio

Por último, habría que mencionar los siguientes pasos a realizar para conseguir una mejora en los resultados obtenidos. En primer lugar, sería interesante incluir un término dependiente del tiempo para la inmunoterapia. Además, también sería conveniente realizar este mismo estudio sobre otras citoquinas como IL-10 y IL-12.

4. Resumen

En este proyecto hemos estudiado dos modelos matemáticos del desarrollo del cáncer para entender mejor una enfermedad que causa millones de muertes en el mundo y para saber cuáles son algunos tratamientos efectivos para tratar de combatirlo.

Nuestro objetivo en el primer modelo es identificar los factores que desempeñan un papel importante en el desarrollo del tumor. De los resultados obtenidos se ha deducido que dos de los 12 parámetros tienen una importancia significativa en el desarrollo final del tumor. Estos dos parámetros eran el crecimiento y muerte de las células cancerosas.

En el segundo modelo analizamos dos tratamientos diferentes para evitar la expansión del tumor: inmunoterapia celular adoptiva y administración de la interleucina-2. Los tratamientos han sido estudiados individualmente y conjuntamente siendo el tratamiento conjunto el que mejor resultados ha generado. Una administración abundante de la interleucina-2 puede tener efectos negativos en el paciente, por lo que realizar este segundo tratamiento individualmente no responde a resultados totalmente óptimos. Por su parte, realizar el primer tratamiento individualmente sí genera buenos resultados.

4.1. Abstract

This project studies two different mathematical models of cancer development in order to better understand a disease that causes the death of millions of people around the world and to clarify the effectiveness of different treatments to try to fight against it.

The purpose of the first model is to identify which are the factors that play a key role during a tumor's development. From the results obtained, it was deduced that there were just two parameters out of 12 which had an important significance in the final tumor's development. These two parameters were the cancer cells' growth and death respectively.

The second model analyses two different treatments to avoid a tumor's growth: adoptive cellular immunotherapy and administration of the interleukin-2. Treatments were applied both individually and combined. Best results were obtained when both treatments were combined. In fact, administering a large amount of interleukin-2 could have a pathological effect in the patient, so this second treatment alone does not have completely satisfactory results. On the other hand, the first treatment, gives good results even if it is used alone.

5. Anexo: Ejemplo MATLAB

5.1. Modelo 1

```
clear all

n=500; % sets
p=12; % parameters

% LHS
C=lhsdesign(n,p);

% Intervalos datos
C(:,1)=C(:,1)*0.5;
C(:,2)=C(:,2)*0.5;
C(:,3)=C(:,3)*0.5;
C(:,4)=C(:,4)*0.8;
C(:,5)=C(:,5)*0.1;
C(:,6)=C(:,6)*1000;
C(:,9)=150000+C(:,9)*250000;
C(:,10)=C(:,10)*0.5;
C(:,11)=C(:,11)*0.1;
C(:,12)=C(:,12)*0.1;

% Vector que nos indica el valor máximo de C en los 750 días en cada
una de las 500 simulaciones
vector_max_C=[];

for i=1:500

    % Valor inicial de C, y que por tanto comienza siendo el mayor C
    maxC=10000;

    % Nombre de los parámetros
    sn=C(i,1); dn=C(i,2); de=C(i,3);
    dc=C(i,4); kn=C(i,5); eta=C(i,6);
    alfan=C(i,7); alfae=C(i,8); Cmax=C(i,9);
    rc=C(i,10); gamma3=C(i,11); gammac=C(i,12);

    c1=kn/dn; c2=gamma3*eta/dn; c3=alfan*kn*sn*gammac/(dn^3);
    c4=alfae/dn; c5=de/dn; c6=rc/dn; c7=gamma3*Cmax/dn; c8=dc/dn;

    % Definición de función vectorial
    F=@(t,X) [1-X(1,1)-c1*X(1,1)*X(3,1)/(X(3,1)+c2);
    c3*X(1,1)*X(3,1)/(X(3,1)+c2)+c4*X(2,1)*X(3,1)/(X(3,1)+c2)-c5*X(2,1)-
    X(3,1)*X(2,1); c6*X(3,1)*log(c7/X(3,1))-c8*X(3,1)*X(2,1)];

    % Datos iniciales
    X(1,1)=1510; X(2,1)=20; X(3,1)=10000;
    % Intervalo de tiempo
    a=0; b=750;

    % Utilizamos la función ode23s
    [t,y] = ode23s(F,[a b],[X(1,1); X(2,1); X(3,1)]);
```

```

    % Dibujamos el desarrollo de las tres variable a lo largo del
    tiempo
    hold on
    plot(t,y(:,1),'b',t,y(:,2),'g',t,y(:,3),'r')
    hold off

    % Calculamos cual es el mayor C obtenido
    for k=1:length(y(:,3))
        if maxC<y(k,3)
            maxC=y(k,3);
        end
    end
    % Guardamos el mayor C en el vector
    vector_max_C(i)=maxC;
end

% Creamos dos vectores de longitud 500
menores(500)=0;
mayores(500)=0;
% Averiguamos que simulaciones han obtenido un valor máximo de C menor
% a 22500 y cuales han obtenido un valor superior a 22500
for i=1:500
    if vector_max_C(i)<22500
        menores(i)=1;
    else
        mayores(i)=1;
    end
end
hold on
for i=1:500
    if menores(i)==1
        % Dibujamos los menores de 22500 en azul
        plot(C(i,10), C(i,4), '*b'), grid on, title('d_c vs
r_c','FontSize',18), xlabel('r_c','FontSize',18),
ylabel('d_c','FontSize',18)
    else
        % Dibujamos los mayores de 22500 en rojo
        plot(C(i,10), C(i,4), '*r'), grid on, title('d_c vs
r_c','FontSize',18), xlabel('r_c','FontSize',18),
ylabel('d_c','FontSize',18)
    end
end
end

```

5.2. Modelo 2

```
% Tratamiento con ACI y IL-2. Región III

clear all

% Valor del parámetro c
c=0.04;
% Valor resto de parámetros
mu2=0.03; p1=0.1245; g1=200000000;
g2=100000; r2=0.18; b=0.000000001;
a=1; mu3=10; p2=5; g3=1000;
% Valor de los parámetros s1 y s2
s1=250; s2=650000000;
E0=10000;
T0=10000;
IL0=10000;

A = [-mu2, c, 0; 0, 0, 0; 0, 0, -mu3];
% Definición de función vectorial
F=@(t,X) [A*X + [s1+p1*X(1,1)*X(3,1)/(g1+X(3,1));
r2*X(2,1)*(1-b*X(2,1))-a*X(1,1)*X(2,1)/(g2+X(2,1));
p2*X(1,1)*X(2,1)/(g3+X(2,1))+s2]];
% Datos iniciales
X(1,1)= E0; X(2,1)= T0; X(3,1)= IL0;
% Extremos intervalo tiempo
a1=0; b1=6000;

% Utilizamos la función ode23s
[t,y5] = ode23s(F,[a1 b1],[X(1,1); X(2,1); X(3,1)]);

% Dibujamos la grafica
plot(t,y5(:,1),'b',t,y5(:,2),'g',t,y5(:,3),'r'),title('Región
III','FontSize',18),xlabel('Tiempo días','FontSize',18),
ylabel('volumen','FontSize',18), legend('Effector Cells','Tumor
Cells','IL-2')
```

Bibliografía

Helen Moore, Natasha K. Li. *A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction*. Journal of Theoretical Biology, 2004.

Denise Kirschner, John Carl Panetta. *Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction*. Journal of Theoretical Biology, 1998.

S. M. Blower, H. Dowlatabadi. *Sensitivity and Uncertainty Analysis of Complex Models of Disease Transmission: An HIV Model, as an Example*. International Statistical Review, 1994.

Ana Carpio. *Modelización y Simulación en Sistemas dinámicos*. 2017

Enlaces de interés:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Tumor>

<https://es.wikipedia.org/wiki/Cáncer>

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

https://es.wikipedia.org/wiki/Leucemia_mieloide_crónica

<http://www.aeal.es/leucemia-mieloide-cronica-espana/>

<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/leucemiamieloidecronica/Paginas/LeucemiaMieloideCronica.aspx>

https://es.wikipedia.org/wiki/Inmunoterapia_contra_cáncer

<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy>

<http://www.agenciasinc.es/Reportajes/Por-que-la-inmunoterapia-contra-el-cancer-es-el-avance-cientifico-del-ano>