



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y
DE LA ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA.

MODELACIÓN MATEMÁTICA DEL FENÓMENO DE CRECIMIENTO
TUMORAL PARADÓJICO USANDO CÉLULAS CANCERÍGENAS
MADRE.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS:

PRESENTA
ISAI PADILLA BELLO

DIRECTOR
DR. RAMÓN GABRIEL PLAZA VILLEGAS
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS
APLICADAS Y SISTEMAS

CIUDAD DE MÉXICO

ENERO DEL 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice general

Introducción	7
Tabla de parametros y valores constantes	7
1. Algunos conceptos sobre el cáncer.	9
1.1. Conceptos preliminares.	9
1.2. Un breve vistazo al cáncer.	13
1.3. Las células madre cancerígenas.	15
2. Un modelo para crecimiento de tumores con presencia de células madre cancerígenas: El modelo de Enderling-Hillen.	17
2.1. Construcción computacional basada en autómatas celulares.	18
2.1.1. Definición y construcción del modelo computacional.	18
2.1.2. Discusión de algunos resultados.	20
2.2. Construcción del modelo matemático.	24
2.2.1. Construcción del modelo en una dimensión espacial ($d = 1$).	25
2.2.2. Construcción del modelo en varias dimensiones espaciales ($n \geq 2$).	33
3. Reducción del modelo de Enderling-Hillen: Análisis cualitativo y el crecimiento tumoral paradójico.	45
3.1. Reducciones del modelo.	46
3.2. Análisis cualitativo.	48
3.3. La paradoja del crecimiento tumoral.	58

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	1
4. Algunos aspectos adicionales: Reducción del modelo por métodos asintóticos.	67
4.1. Reducción por el método de los momentos.	67
4.2. Existencia local de soluciones.	72
Bibliografía	77

Introducción

A lo largo de la historia, la humanidad ha lidiado con distintas enfermedades. Padecimientos que van desde enfermedades de carácter infeccioso, causados por virus o bacterias hasta enfermedades causadas por factores genéticos y ambientales. En la actualidad existen diversos tratamientos y curas para muchas de las enfermedades las cuales fueron descubiertas tras años de intensa investigación y experimentos científicos. Sin embargo, existen enfermedades que hasta el día de hoy no tienen una cura aparente y los tratamientos no son del todo efectivos. Tal es el caso de la enfermedad que nos interesa estudiar en el presente trabajo, el cáncer.

El cáncer es una enfermedad provocada por el crecimiento descontrolado de células que han sufrido alteraciones metabólicas o epigenéticas. El cambio metabólico se da por medio de la glicólisis aerobia, lo cual hace que una célula transforme 2 moles de lactato en 2 moles de glucosa más 36 moles de ATP (Adenosin Trifosfato), lo cual satisface las altas demandas de la replicación celular [9]. Éstas células heredan la mutación a sus descendientes y su velocidad de replicación es ligeramente mayor de lo normal. Estas células en conjunto pueden formar biomasas de diversos tamaños llamadas *tumores*. El término tumor proviene de latín *tumere*, que significa inflamación. Las células cancerígenas pueden esparcirse por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo o por medio del sistema linfático y así invadir otros órganos y tejidos del cuerpo humano. El cáncer puede ser desencadenado por diversos factores como lo son los genéticos, metabólicos y los carcinógenos. Dentro de los carcinógenos podemos hallar aquellos que son físicos (como la luz ultravioleta), químicos (como el tabaco y el alcohol) y los biológicos (como infecciones causadas por virus, bacterias y parásitos) principalmente. Otros factores importantes son el estilo de vida sedentaria y la dieta.

Históricamente, el cáncer es mencionado en antiguos papiros egipcios que datan del año 1600 a.C. donde se hace una descripción de la enfermedad. Además se cree que Hipócrates usó el término *carcinomas* por primera vez, ya que éste relacionó el crecimiento anormal con el cuerpo de un cangrejo.

El término cáncer proviene del griego *karkinoma*, que equivale a cáncer en latín.

Dentro de los tumores formados por células cancerígenas, existen dos tipos: los tumores benignos y los tumores malignos. Los tumores benignos son de lento crecimiento, no se propagan a otros tejidos y rara vez reaparecen tras ser extraídos, mientras que los tumores malignos crecen rápidamente, se propagan a otros tejidos y reaparecen frecuentemente después de haber sido extirpados, provocando la muerte en un periodo variable de tiempo. En otras palabras, un tumor maligno puede diseminarse por medio de vasos sanguíneos siguiendo un proceso conocido como *angiogénesis*. Dichos vasos sanguíneos se conectan al torrente sanguíneo del cuerpo y comienzan a esparcirse. Algunas células cancerígenas viajan a otros tejidos y comienzan su proliferación en el nuevo microambiente.

Existen aproximadamente doscientos tipos de cáncer conocidos y reciben generalmente el nombre del órgano donde se encuentran. Algunos tipos de cáncer conocidos son el cáncer de colon, pulmón, hígado, mama, próstata y leucemia, por mencionar algunos.

Según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México durante 2013, la morbilidad hospitalaria más alta por tumores malignos en personas de 0 a 19 años se debe a cánceres en órganos hematopoyéticos (médula ósea y bazo); siendo esta del 62 % en mujeres y 58 % en hombres. Del total de defunciones durante el 2013, 5.4 % se debió a algún tumor, y de esta cifra, el 86.3 % falleció debido a tumores malignos. De cada cien defunciones por cáncer en personas entre 0 y 19 años, 57.1 % fueron varones y 42.9 % mujeres. Esto nos dice que en personas entre los 0 y 19 años, los cánceres más comunes son de bazo y leucemia. Mientras que en la población mayor a los 20 años de edad, los cánceres más comunes entre los hombres son aquellos que tienen que ver con el sistema digestivo (25 %), los órganos genitales (11 %) y los órganos hematopoyéticos (10.6 %). En cuanto a las mujeres, los cánceres más comunes son el cáncer de mama (29.5 %), órganos genitales (18.6 %) y órganos del sistema digestivo (13.9 %).

El cáncer puede afectar a personas de todas las edades, incluso a fetos pero el riesgo de padecerlo aumenta con la edad. Durante el 2007, el cáncer mató a 7.6 millones de personas alrededor del mundo según datos de la Sociedad Americana Contra el Cáncer. Se prevé que durante el siglo

XXI, el cáncer sea la principal causa de muerte en los países desarrollados. A pesar de esto, se ha producido un aumento en el tiempo de supervivencia media en pacientes diagnosticados.

El proceso por el cual se produce el cáncer es llamado carcinogénesis. Algunas causas de este proceso son anormalidades en el material genético de las células, así como el aumento de glicólisis [9]. Estas anormalidades pueden ser producidas por diferentes factores carcinógenos, como la radiación ionizante ultravioleta, productos químicos de la industria, el humo del tabaco o agentes infecciosos, como el virus del papiloma humano o el virus de la hepatitis B.

Actualmente, existe un área de la medicina dedicada al estudio de esta enfermedad llamada Oncología. En ella médicos y científicos se dedican a entender los mecanismos y diseñar tratamientos contra este padecimiento, pero dada la complejidad de estos mecanismos, se requieren más herramientas y colaboraciones con otras áreas de la ciencia, tal es el caso de las ciencias exactas, particularmente las matemáticas.

Esta tesis pretende ilustrar de manera clara las ventajas de hacer un análisis cualitativo y cuantitativo del cáncer. Hacer esto nos brinda un enfoque distinto de la enfermedad, transformándola en un problema matemático y utilizando ciertos métodos para resolverlo. Es importante señalar que no pretendemos hacer alguna contribución. El único propósito de este proyecto es estudiar el crecimiento de tumores en etapa temprana, tratar de entender los mecanismos del cáncer en esta fase y así, intentar brindar un aporte en el futuro.

En resumen, estudiaremos la dinámica de dos tipos de células cancerígenas: las células cancerígenas normales y las *células cancerígenas madre*. Las células cancerígenas madre son células cancerígenas con capacidad infinita de replicación e inmortalidad. El modelo que nos ayudará a estudiar esto es *el modelo de Enderling-Hillen*. Este modelo se basa en un autómata celular, que después es transcrito a un modelo con ecuaciones diferenciales parciales. Éste último considera solamente las células cancerígenas normales y las células cancerígenas madre, en cómo se comportan éstas células y cómo la difusión juega un papel importante en periodos de tiempo muy cortos.

En el capítulo 1, se explica de manera sucinta lo concerniente a la biología detrás del cáncer, así

como los mecanismos que están involucrados en el proceso de la carcinogénesis. En el capítulo 2, se estudia el crecimiento de tumores en etapa avascular y la interacción de las células cancerígenas convencionales y las células cancerígenas madre. Primero, se analiza el modelo computacional basado en autómatas celulares que planteó Enderling et al. en [6]. Posteriormente, se discuten algunos resultados obtenidos a partir de las simulaciones con el autómata y se hace énfasis en un comportamiento *paradójico* del crecimiento de un tumor bajo ciertas condiciones. Finalmente, se toman como base las reglas del autómata para llegar a un modelo matemático equivalente que llamaremos *modelo de Enderling-Hillen* debido a sus autores. La deducción del modelo matemático se realiza siguiendo las ideas de cadenas de nacimiento y muerte mostradas por Thomas Hillen y Bettina Greese en [10], y las ideas de [18] para las caminatas aleatorias. En el capítulo 3, se hace un análisis cualitativo del modelo, reduciéndolo a un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias. Este análisis fue hecho por Hillen et al. en [11], sección 2, páginas 167-170. De manera precisa se define el crecimiento tumoral paradójico y se prueba de manera formal este hecho (ver [11], sección 3.3.1. pág 172-177). Finalmente, en el capítulo 4, hago una reducción del modelo matemático utilizando el método de los momentos y pruebo la existencia local de la solución (ver [7]).

Tabla de parámetros y constantes con referencias.

A continuación se presenta una lista con las constantes y parámetros utilizados en este documento.

Nombre	Valor	Unidades	Descripción
δ	0.01	S/U	Probabilidad de que una CCM tenga una CCM [6].
$1 - \delta$	0.99	S/U	Probabilidad de que una CCM tenga una CC diferenciada [6].
M	$\{0, 1, 2, \dots\}$	días	Edad de maduración de una célula.
μ	$[0, 0.00635]$	mm/h	Capacidad de migración de una célula [15].
ρ_{max}	$\{0, 1, 2, \dots\}$	S/U	Capacidad máxima de replicación de una célula.
ρ	$\{0, 1, \dots, \rho_{max}\}$	S/U	Capacidad de replicación de una célula.
α	$[0, 1)$	S/U	Tasa de mortalidad de una célula.
t	$[0, \infty)$	días	Tiempo.
Δt	96	minutos	Intervalos de tiempo [15].

Tabla 1: Tabla de constantes y parámetros.

Capítulo 1

Algunos conceptos sobre el cáncer.

En este capítulo, presento y explico los conceptos biológicos básicos necesarios para comprender las causas y mecanismos responsables de la aparición de tumores malignos. También hablo de las células cancerígenas y de cómo éstas forman tumores. Finalmente, menciono un tipo especial de células cancerígenas conocidas como *células madre cancerígenas*, que son fundamentales en la regeneración y esparcimiento de tumores en todo el cuerpo humano. Para la parte de la biología celular nos hemos basado en las ideas de Gatenby y Gillies expuestas en [9].

1.1. Conceptos preliminares.

A continuación presento algunos conceptos básicos de la biología que nos ayudarán a entender mejor al cáncer.

La célula será tomada en este trabajo como la unidad morfológica fundamental de todo ser vivo, siendo ésta un ser vivo por sí misma. Para este trabajo, es el menor organismo considerado un ser vivo. Existen dos tipos de células: Las células *eucariotas* y *procariotas*; haremos especial énfasis en las células eucariotas. La célula *eucariota* es aquella que posee un citoplasma compartimentalizado por membranas, con un núcleo celular organizado, en el cual está contenido el material genético hereditario, que incluye el ADN. La célula posee una capa exterior llamada membrana, la cual la separa de su exterior y controla los movimientos celulares. También contiene un medio acuoso interno llamado *citosol* o citoplasma, en el que están inmersos los organelos celulares. Dichos

orgánulos son el ribosoma, el retículo endoplasmático rugoso, el retículo endoplasmático liso, la mitocondria, el aparato de Golgi, el centriolo, el ribosoma, el lisosoma y el núcleo. Todos estos orgánulos se encargan de realizar las funciones básicas de la célula, tales como el metabolismo, que es el proceso por el cual la célula procesa sus nutrientes. La célula también posee material genético en forma de ADN y ARN que sirve para expresar el ADN. También contiene enzimas y proteínas que se encargan del metabolismo celular. Una *célula eucariota* es aquella que posee un citoplasma compartimentado por membranas. Posee un núcleo organizado limitado por una envoltura nuclear en el cual está contenido el ADN. Dicho de otro modo, una célula eucariota posee organelos cuyas funciones son muy parecidas a las que llevan a cabo los mamíferos, en particular los humanos. En el ribosoma se lleva a cabo la síntesis de proteínas. El lisosoma contiene enzimas hidrolíticas y proteolíticas que sirven para digerir los materiales que provienen del exterior de la célula (heterfagia) o del interior (autofagia). En pocas palabras, el lisosoma se encarga de la digestión celular. El aparato de Golgi lleva a cabo la glicosilación de proteínas, la selección y destinación de glucosa, la glicosilación de lípidos, distribución y almacenamiento de lisosomas, así como de los peróxidos, que son residuos de secreción.

El Retículo endoplasmático rugoso (RER) participa en la síntesis de todas las proteínas que deben trasladarse a la membrana o hacia la membrana de algún otro organelo. Mientras que en el retículo endoplasmático liso (REL) se llevan a cabo la detoxificación, la síntesis de lípidos, la defosforilación, y funciona como reservorio interno de calcio. El centriolo interviene en la división celular, cada centriolo de una célula progenitora formará parte de una de las células hijas, sirviendo como molde para la formación del centriolo restante. Los centriolos contribuyen al mantenimiento de la forma de la célula, transportan organelos y partículas en el interior de la célula. Finalmente el núcleo es como una especie de centro de control para la célula. Guarda los genes en forma de cromosoma durante la mitosis, organiza los genes en cromosomas lo que permite la división celular, produce ARNm (ARN mensajero) que codifica proteínas y produce pre-ribosomas (ARNr).

En seres humanos adultos, existen dos tipos de tejidos: epitelio y estroma. Las células epiteliales están polarizadas y crecen sobre una sola capa en una dirección. Mientras que las células estromales presentan plasticidad, una alta motilidad y pueden crecer en respuesta de un gradiente morfo-genético en cualquier dirección. Las células epiteliales y estromales son separadas por una

capa hecha de laminina, colágeno IV, proteoglicano y proteasas [9]. Ejemplos de células epiteliales son células de la piel y células del sistema nervioso, mientras que ejemplos de células estromales son células de músculo, sangre y de vasos linfáticos.

Como se ha visto, las células tienen la capacidad de nutrirse y desechar productos inservibles por medio del metabolismo (mismo que es llevado a cabo en los orgánulos ya presentados). Pueden crecer y replicarse por medio de la síntesis, presentan *diferenciación*, seguir señalizaciones, moverse por medio de *quimiotaxis* y morir por medio de la *apoptosis*. El ser humano posee alrededor de 10^{14} células.

La *diferenciación celular* es el proceso por el cual las células con un linaje celular concreto (el cual es determinado desde la fase del embrión) sufre modificaciones en su expresión genética para adquirir una morfología y las funciones de un tipo de célula específico. A las células que poseen la capacidad de diferenciarse en cualquier otro tipo se les llama *células madre*.

Las células madre además tienen la capacidad de autorenovarse para producir nuevas células madre. En organismos adultos, éstas células junto con las progenitoras encargan de reparar los tejidos dañados. Las células se dividen asimétricamente; lo que significa que dan lugar a dos células hijas, una de ellas con el mismo material genético pero no necesariamente la misma fisiología. Por ejemplo, la regulación de la transcripción provenientes de la misma célula madre puede ser distinta, y es posible la diferenciación fenotípica en poblaciones de células con la misma progenitora. La división celular es una parte importante del ciclo de vida en una célula. Una célula progenitora se divide para formar células hijas (gracias al centriolo) y con ello se produce el crecimiento de los seres vivos. En el caso de las células eucariotas, este proceso es conocido como *mitosis*. Gracias a esto, los seres vivos reemplazan su dotación de células y eso se suele asociar a la diferenciación celular. En algunos animales, la división celular se detiene en determinado momento y las células existentes solamente envejecen, haciendo que el organismo envejezca y muera. Los *telómeros* son la parte final de un cromosoma. Se encargan de la estabilización estructural de las células eucariotas, de la división celular, entre otras. Las células dejan de dividirse porque los telómeros se vuelven cada vez más cortos en cada división y no pueden proteger a los cromosomas.

La *angiogénesis* consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya exis-

tentes. Dicha formación es promovida por el *Factor de Crecimiento Endotelio Vascular* o VEGF por sus siglas en inglés. El VEGF es una proteína señalizadora que promueve la migración y la mitosis de las células endoteliales (células que forman la capa interior de un vaso sanguíneo). La angiogénesis se lleva a cabo durante el desarrollo embrionario, la regeneración de tejido, la cicatrización de heridas y el crecimiento del organismo. Sin embargo, este proceso es fundamental en la formación y dispersión de tumores malignos a través del organismo.

La *apoptosis* es una vía de destrucción o muerte celular programada provocada por el mismo organismo. Este mecanismo facilita el desarrollo y crecimiento de un ser vivo pluricelular. Además, es de suma importancia, ya que hace posible la destrucción de células con alteraciones evitando la aparición de enfermedades como el cáncer. La apoptosis puede ser iniciada por la célula misma que yace alterada, por una respuesta del medio, o incluso por una reacción del sistema inmunológico. La *homeostasis* es la capacidad que posee un organismo para mantener las condiciones del medio interno constantes, a pesar de las grandes oscilaciones del medio externo al organismo. Por ejemplo, el cuerpo humano mantiene un nivel de pH en la sangre entre 7.35 y 7.45, aunque el metabolismo corporal genera constantemente productos ácidos de desecho que pueden alterar dichos valores. No mantener los valores de pH dentro del rango aceptable puede tener consecuencias fatales para el individuo. Otros ejemplos son la regulación de la temperatura corporal, la renovación de células de la piel y la sangre, que se renuevan constantemente por sus células progenitoras (es decir, sus células madre).

La *quimiotaxis* es un fenómeno por el cual el movimiento celular es dirigido en respuesta de un gradiente químico extracelular. De hecho, los factores que medían la quimiotaxis están relacionados al cáncer. El movimiento, diseminación e invasión del cáncer se ve favorecido gracias a éste fenómeno, ya que además de esto, se ha observado movimiento quimoquinético en las *células estromales* (también llamadas células madre mesenquimales), lo cual favorece mucho la *metástasis*. La metástasis es el proceso en el que las células cancerígenas se diseminan en el organismo por medio vasos sanguíneos o el sistema linfático. Las células madre mesenquimales son células con la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células, incluyendo osteocitos (células óseas), condrocitos (células de cartílago, etc.) Esto nos conduce a varios eventos importantes en la progresión

del cáncer, tales como la evasión inmune, la angiogénesis, la invasión y la diseminación [5].

Los *telómeros* son regiones de ADN no codificante que mantienen estables la estructura de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de las estirpes celulares.

La *mitosis* es un proceso que consiste en el reparto equitativo del ADN, formando dos núcleos, seguido de un proceso que consiste en la separación del citoplasma, para formar dos células hijas.

1.2. Un breve vistazo al cáncer.

Cáncer es el nombre que reciben un conjunto de enfermedades donde, en algunos casos, se observa una división descontrolada de células en un tejido del cuerpo. Las células continúan replicándose hasta formar una biomasa que se conoce como *tumor*. Hay dos tipos de tumores: los tumores malignos y los tumores benignos. Los tumores benignos generalmente están constituidos por células cancerígenas muy bien diferenciadas y no representan mucho riesgo para la vida de un paciente. Su crecimiento es moderado y una vez extirpados, es muy difícil que vuelvan a aparecer [6]. En cambio los tumores malignos pueden reaparecer aún después de haber sido extirpados y pueden invadir un organismo completo por medio de la metástasis. La metástasis se lleva a cabo gracias a la angiogénesis, la cual promueve el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos por medio de la secreción de ciertas sustancias, como el VEGF. De este modo, las células cancerígenas se esparcen por medio del torrente sanguíneo. El proceso de formación del cáncer se conoce como *carcinogénesis*. Éste fenómeno puede desencadenarse por distintas causas, tales como las genéticas, metabólicas, ambientales, etc [9]. A continuación se explican de manera breve algunos fenómenos que desencadenan la carcinogénesis. Una manera es por medio del incremento de glucosa en el metabolismo celular, lo cual induce una ventaja de carácter evolutivo sobre las células sanas. Además, el metabolismo alterado produce una mayor cantidad de energía por medio de ATP, para satisfacer las altas demandas de las células cancerígenas, esto es conocido como el *efecto Warburg* [9]. Otro mecanismo es inhibición de ciertas proteínas y aminoácidos producto de la mutación de los cromosomas en una célula. Esto le impide a la célula autodestruirse y la única manera en que puede ser eliminada es por medio del sistema inmune. El metabolismo celular también juega un papel importante en la carcinogénesis. Como se menciona en [9], algunas células durante la

glucólisis producen una mayor cantidad de energía. La glucólisis es el proceso metabólico en el que se transforma un mol de glucosa en 2 moles de lactato mas dos moles de ATP (Adenosín Trifosfato)[9]. Las células tumorales tienen una morfología alterada que depende de la diferenciación y la *anaplasia*. La anaplasia se define como la ausencia de diferenciación, lo que conlleva a la falta de especialización y por lo tanto a la falta de funciones específicas. En el caso de los tumores benignos, la adherencia celular se mantiene fuerte debido a la diferenciación celular, por lo cual los tumores no presentan angiogénesis y no se despegan del tejido donde se encuentran. En cambio, en un tumor maligno, el esparcimiento de las células se debe a la reducción de proteínas encargadas de mantener adheridas a las células al tejido donde se formaron. Las células cancerígenas producen enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular y favorecen la expansión y diseminación del tumor [4].

En el cáncer también entran en juego factores genéticos, es decir, esta enfermedad también se produce por la mutación en tres tipos de genes. Los oncogenes son genes mutados que promueven la división celular, que provienen de otros genes llamados proto-oncogenes cuya función es normal y se encargan de regular el crecimiento celular. Los Genes supresores de ADN detienen la división celular y promueven la apoptosis. Existen reportes en que células cancerígenas que se dividen con tasas altas muestran mutaciones a nivel de regulación en telómero. Estas mutaciones se deben a traducciones, transcripciones o estrés celular, lo cual se suele reparar. Los genes de reparación del ADN son activados cuando el sistema de reparación es defectuoso debido a una mutación o por herencia, la tasa de acumulación de mutaciones en el genoma puede aumentar a medida que se producen divisiones celulares. Según el grado en que estas mutaciones afecten a oncogenes y genes de supresión tumoral, la probabilidad de aparición de tumores malignos puede aumentar.

Para poder diagnosticar a un paciente con cáncer, es necesario que un médico realice una historia clínica para determinar el tipo de síntomas que presenta. Estos síntomas pueden variar en función del tejido afectado. Por ejemplo, hemorragias en heces pueden ser síntoma de cáncer de colon, la dificultad para orinar en el cáncer de próstata, etc. El siguiente paso es realizar una prueba complementaria para confirmar el diagnóstico, pueden ser análisis de sangre, tomografías axiales computalizadas, tomografías, etc. Para llegar a un diagnóstico confiable, en algunos casos se puede realizar una biopsia para extraer tejido del tumor y así realizar un estudio histológico. También se

realizan estudios a nivel molecular o genético tales como el uso de *biomarcadores*, que son moléculas que se encuentran en la sangre o en los tejidos tumorales; y la gradación y estadificación, el cual consiste en clasificar a las células cancerígenas en base a sus diferencias con las células observadas de un microscopio.

Los tratamientos contra el cáncer son principalmente tres tipos: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Otros tratamientos incluyen la hormonoterapia, la inmunoterapia y el trasplante de médula, entre otros. Las probabilidades de sobrevivir una vez realizado el diagnóstico, dependen de lo oportuno que haya sido éste y del tipo de cáncer que se esté tratando, ya que algunos son más agresivos que otros. Las estadísticas se realizan en periodos de 5 años después del diagnóstico. Según las estadísticas, el cáncer es curable en el 50% de los casos. Sólo en la Union Europea, 53% de los pacientes diagnosticados con cáncer de colon sobreviven, mientras que sólo el 5% de los pacientes con cáncer de páncreas logran recuperarse [14]. En general, el cáncer conduce a la muerte del paciente si no se detecta a tiempo y no recibe un tratamiento adecuado. Hasta la fecha se conocen más de doscientos tipos de cáncer, siendo los más comunes de piel, pulmón, mama y colorrectal.

1.3. Las células madre cancerígenas.

En años recientes se ha mostrado que en muchos de los tumores malignos, existe un pequeño grupo de células que son inmortales y autoregeneradoras. A tales células se les conoce como *células madre cancerígenas* [17].

Las células madre cancerígenas (“cancer stem cells” en inglés) son un tipo de célula madre que tienen capacidad de autorenovación y diferenciación de forma indefinida. Las células madre cancerígenas pueden originarse tanto de una célula madre como de una célula diferenciada [2]. Algunas de las características de estas células son la acumulación de mutaciones a lo largo de su vida, proliferación indefinida, evasión de la apoptosis, expresión activa de telomerasa e incremento de motilidad celular, lo cual confiere a la metástasis [3]. Estas células son capaces de regenerar tumores y ser responsables de la metástasis, y con ello dar pie a la formación de nuevos tumores. Este tipo de células cancerígenas forman grupos pequeños en comparación con los grupos formados por las

demás células cancerígenas. Recientemente se ha hallado evidencia de su existencia en leucemia, en tumores sólidos del cáncer de colon, cáncer de mama, y cáncer de próstata (ver [6], pág. 8814). Además, estas células pueden tener hijas con las mismas características o células cancerígenas diferenciadas con cierta probabilidad. A esto se le conoce como *capacidad clonogénica*.

La división simétrica ocurre cuando una célula madre cancerígena se divide y la probabilidad de que una célula hija con las mismas características sea δ , mientras que la probabilidad de que la célula hija sea una célula cancerígena diferenciada sea $1 - \delta$.

La probabilidad δ se puede aproximar a $\delta = 0.01$ en base a experimentos.

Sin el afán de profundizar en detalles biológicos, he presentado de manera breve y concisa algunos conceptos biológicos para entender mejor la enfermedad del cáncer. En el presente trabajo, buscaré entender y explicar de manera clara el comportamiento y crecimiento de los tumores tanto malignos como benignos en un tejido del cuerpo; todo desde el punto de vista matemático, ya que ello nos arrojará más información que experimentalmente es difícil obtener. Para ello, basados en el modelo de Enderling y colaboradores, plantearé un modelo computacional basado en autómatas celulares y haré una construcción matemática de este modelo computacional (en términos de ecuaciones diferenciales parciales). Posteriormente se harán simplificaciones para estudiar de manera cualitativa las propiedades sistema y la dinámica del tumor desde un enfoque de sistemas dinámicos.

Capítulo 2

Un modelo para crecimiento de tumores con presencia de células madre cancerígenas: El modelo de Enderling-Hillen.

En este capítulo, presento un modelo computacional que involucra a las células cancerígenas y las células cancerígenas madre. Este modelo analiza la dinámica entre ambas poblaciones de células y su rol en la formación y persistencia de un tumor en fase avascular. Posteriormente, dicho modelo será escrito en términos de ecuaciones diferenciales parciales con un término integral, cuyo análisis se dejará para el capítulo 3. Para este capítulo me baso en tres trabajos. El primero de Heiko Enderling [6] para la construcción del autómata, el segundo Hillen y Greesse [10] y el tercero Salsa [18]. Este último es una referencia bibliográfica para la construcción matemática del modelo.

2.1. Construcción computacional basada en autómatas celulares.

Durante algunas autopsias llevadas a cabo en personas adultas que murieron por causas ajenas al cáncer, se ha observado la presencia de tumores que permanecieron en estado latente durante años sin hacerse clínicamente evidentes. Estos tumores han sido encontrados en tiroides, pecho y próstata. Se sabe que un tumor latente puede convertirse en un tumor maligno después de un cambio angiogénico y sobrepasar otras barreras genéticas y medioambientales para la progresión del tumor [1]. El poder llegar a entender este mecanismo podría ayudar a mejorar los tratamientos existentes.

Hasta hace poco se pensaba que una característica típica de las células cancerígenas era la capacidad ilimitada de replicación y la habilidad de regenerar tumores. Este grupo de células ha sido identificado en leucemia y tumores de cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de próstata [6]. Basados en estos hallazgos, se considera que algunas de las células cancerígenas tienen una capacidad de replicación ilimitada, pero en su mayoría esta capacidad es finita. Llamaremos ρ_{max} a la capacidad de replicación máxima de una célula cancerígena. En el caso de una célula madre cancerígena, supondremos que $\rho_{max} = \infty$, y en caso contrario $\rho_{max} < \infty$. En estos términos diremos que una célula cancerígena es clonogénica, si esta tiene una capacidad de replicación ilimitada, esto es, si $\rho_{max} = +\infty$.

2.1.1. Definición y construcción del modelo computacional.

A continuación estudiaremos un modelo computacional basado en autómatas celulares [19]. En este modelo, las células son consideradas agentes individuales con sus propias funciones básicas definidas de manera intrínseca. Gracias a estas funciones, las células interactúan con su ambiente local. Las propiedades intrínsecas que posee cada célula son nacer, crecer, migrar, replicarse y morir.

Definimos $M > 0$ como edad de maduración de una célula, que se mide en días. $\mu \geq 0$ es la capacidad de migración de una célula, medida en [mm/h], $\rho \geq 0$ es la capacidad de replicación de la célula; o sea, el número de veces que se puede replicar la célula. $\rho_{max} > 0$ es la capacidad de replicación, es decir, el número de veces que la célula puede replicarse y $\alpha \geq 0$ es la tasa de mortalidad asociada a cada célula.

Aquí, $\rho \in \mathbb{N}$, y $\rho_{max} \in [0, \infty] \cap \mathbb{N}$. Si $\rho_{max} = +\infty$, entonces suponemos que la célula tiene capacidad ilimitada de replicación. Por ejemplo, se construye un dominio cuadrículado de dos dimensiones de $3,500 \times 3,500 \mu m$, que a su vez está dividido en puntos cuadrículados de $100 \times 100 \mu m^2$ de área cada uno, dando un total de 350×350 puntos cuadrículados en el dominio. Se toman los valores de $M = 1$ día, μ entre 0 y $0.00635 mm/h$ (aprox 1 unidad de grosor celular /96 minutos) y $\rho \in \{0, \dots, \rho_{max}\}$ donde ρ_{max} significa que una célula se puede replicar $2^{\rho_{max}}$ veces. Los intervalos de tiempo se toman en $\Delta t = 96$ minutos y en cada intervalo, la edad de la célula se incrementa. Si hay espacio, la célula migra y si ésta ha alcanzado la madurez, se replica reduciendo ρ en 1. La elección de $\Delta t = 96$ minutos se debe a que la velocidad de propagación de las células es similar a un movimiento de tipo onda viajera, modelado con la ecuación de Fisher [18], [15]. Dicha velocidad se obtiene de hallar aproximaciones por mínimos cuadrados, obteniendo 0.00635 mm/h. De aquí se obtienen distintos valores para el coeficiente de difusión [15]. Las reglas básicas de cada célula son las siguientes: cada célula crece a medida que el tiempo avanza hasta llegar a una edad adecuada para migrar. Si hay espacio disponible, la célula migra y sigue creciendo hasta llegar a una edad apropiada para proliferar. De lo contrario esta entra en estado de inhibición con respecto a la migración y sigue creciendo. Si la célula está lo suficientemente madura para reproducirse, busca espacio para proliferar y si lo halla prolifera; de lo contrario se inhibe con respecto a la proliferación. Si la célula está demasiado vieja para reproducirse, muere vía apoptosis. Si la célula ha agotado su capacidad de replicación (es decir, si $\rho = 0$), entonces la célula muere, de lo contrario, se replica vía mitosis y el valor de ρ decrece a $\rho - 1$. La búsqueda de espacio y la migración se realizan en direcciones adyacentes. En la figura 2.1 se explica el ciclo de vida de una célula con capacidad de replicación finita. En el caso en el que la célula tenga capacidad de replicación ilimitada ($\rho_{max} = +\infty$), el valor de ρ no disminuye. Para el caso en el que la célula es autoregeneradora, las

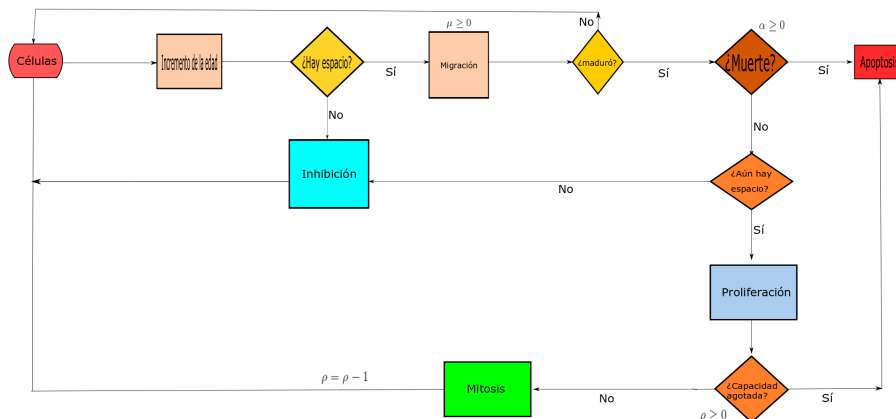


Figura 2.1: Diagrama de flujo donde se explican las reglas que sigue cada célula cancerígena, extraída de [6].

condiciones de muerte por apoptosis y por capacidad de replicación agotada desaparecen.

2.1.2. Discusión de algunos resultados.

Crecimiento por una célula no clonogénica como progenitora.

De acuerdo con los resultados observados en el modelo de Enderling, si una célula no clonogénica es progenitora, se observa un rápido crecimiento de la población de las células en periodos de tiempo relativamente cortos. Por ejemplo, con los valores $\rho_{max} = 10$, $\mu = 15$ y $\alpha = 0$, se observa que al cabo de 11 días, el número máximo de células es de 942. En tiempos posteriores a estos, la población oscila y luego de periodos de tiempo largos, la población decrece y desaparece. El mismo fenómeno se observa si se aumenta la capacidad de replicación, sólo que en periodos de tiempo mas largos [6]. Esto nos indica que, sin capacidad clonogénica, una célula cancerígena común no puede generar tumores significativos. Es decir, bajo las suposiciones del modelo, las

células cancerígenas no clonogénicas son incapaces de generar tumores de un tamaño considerable a pesar de un potencial de replicación grande.

Crecimiento del tumor con una célula clonogénica como progenitora.

El modelo descrito anteriormente predice que para que un tumor muestre un crecimiento substancial y persista sin desaparecer, se necesita de una célula con capacidad clonogénica que esté repoblando constantemente el conjunto que decae. Una célula cancerígena puede adquirir capacidad clonogénica de varias maneras. Algunas de estas son vía una mutación que inhiba el telómero, donde se encuentra la información genética responsable de la división celular, vía de diferenciación y vía una fusión con una célula madre entre otras.

Si suponemos que únicamente la célula progenitora es clonogénica, y el resto de las células hijas tienen potencial de replicación finita, se observa un fenómeno similar al caso en el que ninguna célula es clonogénica. Es decir, el crecimiento es exponencial en un principio. Sin embargo la densidad final y la capacidad de proliferación dependiente de las limitaciones de crecimiento (búsqueda de espacio), pueden ser contrarrestadas por la proliferación oportunista de la célula clonogénica en un espacio que estará disponible ocasionalmente. Como resultado, el tamaño de la población oscila al rededor de una población total final. En otras palabras, el crecimiento de la población de células donde una célula progenitora es clonogénica tiene un comportamiento logístico. El comportamiento logístico de una población se presenta cuando en periodos de tiempo cortos, se observa un crecimiento exponencial de la población, pero a partir de cierto tiempo, la población se estabiliza al rededor de un valor constante. Por lo tanto, si se incrementa la capacidad progenitora de proliferación, el tumor crece. Sin embargo, no lo hace de tal manera que deba ser tratado clínicamente.

Crecimiento del tumor con una célula madre cancerígena.

Comunmente se cree que las células con potencial clonogénico pueden generar un tumor de tamaño significativo o regenerarlo si este sobrevive a un tratamiento clínico. Sin embargo, las simulaciones muestran que una célula con potencial de replicación infinito no hace esto y por con-

siguiente, esto no es suficiente para explicar el crecimiento exponencial del tumor hasta un tamaño significativo. Con el fin de explicar este fenómeno, se propone que múltiples células cancerígenas con capacidad clonogénica deben existir, de manera que cada una forma un conjunto de células cancerígenas que se unen para formar un tumor grande. Tales subpoblaciones provienen tanto de la unión de nuevas células clonogénicas vía uno de los mecanismos descritos en la sección anterior ó por la división simétrica de células clonogénicas, creando dos células clonogénicas a partir de una. El mecanismo anterior clasifica a las células clonogénicas como *células madre cancerígenas*. En estos términos se puede definir a una célula madre cancerígena si, además de ser clonogénica, presenta división simétrica con probabilidad δ y es inmortal (tasa de mortalidad $\alpha = 0$). Por lo tanto, cuando una célula madre cancerígena se divide, tiene una probabilidad muy baja (aproximadamente de 0.01) de formar una nueva célula madre cancerígena y una probabilidad muy alta (aproximadamente de 0.99) de producir una célula cancerígena diferenciada. En todas las simulaciones se observa que estas células producen muchas hijas, provocando un crecimiento exponencial. Como antes, los conjuntos que se desarrollan rápidamente ocupan el espacio alrededor de las células cancerígenas madre, permaneciendo inhibidas hasta que haya espacio disponible nuevamente. Por lo tanto, durante el desarrollo temprano los eventos se paralelizan en los casos donde hay tanto células mortales como células inmortales autoregeneradoras con capacidad de proliferación incrementada, resultando en un conjunto de células más grande.

Sin embargo, en escalas de tiempo largas (del orden de meses), la población cambia muy marcadamente y de manera contraintuitiva. Cuando las células cancerígenas diferenciadas tienen capacidad de proliferación baja existe más espacio disponible para las células cancerígenas madre, lo cual contribuye a producir células cancerígenas madre y células cancerígenas normales.

Incremento de la apoptosis y progresión del tumor.

Hasta este momento, se ha discutido la formación de tumores a partir de células con capacidad de replicación finita, capacidad de replicación infinita y de células madre cancerígenas. Las simulaciones sugieren que se necesita de una célula madre cancerígena para formar un tumor maligno. Sin embargo esto no es suficiente para explicar cómo el conjunto de células en constante evolución

puede inhibir la proliferación de células madre y por lo tanto prevenir un comportamiento maligno. Esto se sigue de resultados previos, donde el tumor puede inhibir intrínsecamente su crecimiento por su propia masa. Como se ha discutido anteriormente, sólo con valores de ρ relativamente pequeños, las células cancerígenas mueren lo suficientemente rápido para dejar espacios disponibles para que las células cancerígenas madre proliferen.

Se cree que la apoptosis y la muerte celular mitótica tienen un efecto análogo, liberando espacio para una mayor producción de células cancerígenas madre y un volumen general.

De acuerdo a Enderling [6], con diferentes valores de α (a saber $\alpha = 0.0005, 0.1, 0.15, 0.25$ y 0.35), ρ y μ (por ejemplo $\rho = 15$ y $\mu = 5$) se observaron los siguientes fenómenos: En lapsos de tiempo cortos (del orden de meses), el tamaño de los tumores fue menor en comparación a la cantidad de células muertas impuestas por los valores de α . Sin embargo, aproximadamente después de seis meses, el proceso comenzó a revertirse; es decir, el tamaño de los tumores fue mayor para valores de α mayores ($\alpha = 0.35$, por mencionar uno). En periodos de tiempo medianamente mayores (por ejemplo entre doce y quince meses), ocurrió el mismo fenómeno para valores de α pequeños, e incluso un crecimiento acelerado. Esto les permite a las células cancerígenas (en particular a las células madre cancerígenas), migrar y replicarse en el espacio anteriormente ocupado por las células canceríneas muertas dentro de la biomasa en crecimiento. Para respaldar esta hipótesis, se examina el grupo de células madre cancerígenas, proveniente de una sola de estas como función de μ , ρ y α . Dicha simulación se llevó a cabo durante 365 días; y de esta manera, la baja capacidad de proliferación favorece a las células cancerígenas madre, produciendo más células de este tipo y con tasas de crecimiento mayores.

En las simulaciones con tiempo total de un año (término intermedio), los tumores formados a partir de una célula madre cancerígena las células cancerígenas madre forman un grupo de 6.8 ± 3.1 en promedio (donde el resto de las células cancerígenas poseen una capacidad de replicación $\rho_{max} = 10$). Las células madre cancerígenas forman conjuntos individuales, resultando en un tumor diez veces más grande de lo esperado en ausencia de división simétrica. El patrón resultante se puede describir como la conglomeración de tumores individuales.

En contraste, los tumores formados por las células cancerígenas madre con mayor potencial replicativo ($\rho = 15, 20$) no pueden iniciar un crecimiento significativo, así como aquellas células

cancerígenas madre que estuvieron menos expuestas a espacio disponible, y por lo tanto se dividieron menos, tanto simétrica como asimétricamente.

Una conjetura razonable es que debería observarse una variación directa entre los tumores con factor de crecimiento pequeño y factor de crecimiento grande y capacidad de proliferación observada de la ausencia de las células madre autorreplicativas, se observa una dependencia directa del factor pequeño, un factor intermedio y un factor grande. En el término intermedio ($t = 365$ días), el grupo con capacidad de replicación $\rho = 15$ mostró un crecimiento menor, al grupo con factor $\rho = 10$. Con $\rho = 20$ se observa un acentamiento entre ambos grupos. Ambas células cancerígenas madre están en el núcleo del tumor con gradiente de proliferación radial [6].

2.2. Construcción del modelo matemático.

En la sección anterior se explicó un modelo computacional donde se partió del supuesto de que un tumor posee dos tipos de células cancerígenas que interactúan entre sí con reglas específicas. Basados en el modelo de autómatas celulares de Enderling, estudiaremos la construcción del modelo matemático de ecuaciones integro diferenciales no local para obtener más información a nivel cuantitativo y cualitativo acerca del comportamiento de estos dos tipos de células cancerígenas y la formación de tumores en una etapa avascular. Para esta sección, nos referimos al trabajo de Hillen y Gressse [10] para construir el modelo y al final, nos basamos en el trabajo de Hillen et al. [11] para darle la interpretación.

A pesar de que en [11] se presenta el modelo, no son mostrados los detalles técnico para la deducción del mismo. Por lo tanto, me he dado a la tarea de llevar a cabo la deducción del modelo con base en [10], ya que en ésta, se presenta un modelo similar aplicado a incendios forestales. Las ideas necesarias para deducir el modelo deseado se toman de las mismas en [10] y se aplican las de [18] para finalizar la deducción. Se utiliza la técnica de las cadenas de nacimiento y muerte, llamadas en inglés *birth-jump processes* [10].

Primero, seguimos las siguientes suposiciones: Dado que las células buscan espacio de manera aleatoria y migran hacia las direcciones adyacentes, su difusión se puede modelar mediante una caminata aleatoria simple y simétrica. Suponemos que las células cancerígenas madre tienen ca-

pacidad clonogénica; esto es, una célula cancerígena madre se puede replicar y que la célula hija sea nuevamente una célula cancerígena madre con una probabilidad $0 \leq \delta \leq 1$ y probabilidad $1 - \delta$ de que la hija sea una célula cancerígena normal. Una célula cancerígena normal carece de capacidad clonogénica; por lo tanto, cuando ésta se replique, su hija será una célula cancerígena normal nuevamente. Las reglas que siguen tanto las células cancerígenas como las células madre cancerígenas son las del modelo de autómatas de Enderling.

Para adquirir intuición, primero se hará la construcción del modelo en una dimensión espacial ($\Omega = \mathbb{R}$) y posteriormente, la construcción en varias dimensiones espaciales ($\Omega = \mathbb{R}^n$), $n > 1$. Aquí, Ω es el dominio del modelo.

2.2.1. Construcción del modelo en una dimensión espacial ($d = 1$).

Discretizamos el intervalo del tiempo $[0, \infty)$ en intervalos de longitud Δt disjuntos y a continuación, discretizamos el eje real en celdas sin traslape de longitud Δx . Representamos a cada paso de tiempo como $t = n\Delta t$, donde $n \in \mathbb{N}$ es el número de pasos dados y etiquetamos a todas las celdas disjuntas con enteros $i, j \in \mathbb{Z}$.

Definimos los números enteros $u_i(t)$ y $v_i(t)$ como el número de células madre cancerígenas en la celda i al tiempo t y el número de células cancerígenas diferenciadas en la celda i al tiempo t , respectivamente. De acuerdo a las suposiciones hechas en la sección 1, no puede haber más de una célula por celda, por lo que $u_i(t), v_i(t) \in \{0, 1\}$ y $0 \leq p_i(t) \leq 1$. Dado que las células de un tumor se dividen en estas dos poblaciones, también definimos el término $p_i(t)$ como la población total de células cancerígenas en la celda i de un tumor, es decir, $p_i(t) = u_i(t) + v_i(t)$. Con esta información y basados en las simulaciones presentadas por Enderling et al. en [6], podemos construir una ecuación a nivel descriptivo para cada una de las poblaciones $u_i(t)$ y $v_i(t)$ respectivamente. La cantidad de células cancerígenas madre al tiempo $t + \Delta t$ es igual a la difusión dada por una caminata aleatoria simple y simétrica más células madre cancerígenas nuevas (provenientes de células madre cancerígenas), y la cantidad de células cancerígenas normales al tiempo $t + \Delta t$ es igual a la difusión dada por una caminata aleatoria simple y simétrica más la cantidad de células cancerígenas

nas diferenciadas nuevas (provenientes de células madre cancerígenas) más las células cancerígenas normales nuevas (provenientes de células cancerígenas normales) menos células cancerígenas diferenciadas que mueren.

A partir de este momento, se referirá a las células madre cancerígenas y a las células cancerígenas diferenciadas por sus siglas en inglés como CCM y CC's respectivamente.

Nota: En las ecuaciones descriptivas, las frases *células cancerígenas madre nuevas* y *células cancerígenas diferenciadas nuevas* significan que una CCM presenta división simétrica y las nuevas células alcanzan la madurez suficiente para migrar y replicarse siempre y cuando haya espacio disponible. De lo contrario, se mantienen en un estado de inhibición hasta que haya espacio.

Finalmente definimos los parámetros de maduración para las CCM y CC, respectivamente como $\tilde{\gamma} > 0$ y $\tilde{\rho} > 0$. Ya estamos listos para construir de manera rigurosa cada uno de los términos por medio de caminatas aleatorias simples y simétricas, y análisis matemático.

La difusión de las CCM está dada en términos de la ecuación en diferencias finitas

$$\text{el valor esperado de las CCM} = \frac{1}{2}u_{i+1}(t) + \frac{1}{2}u_{i-1}(t), \quad (2.1)$$

y para las CC

$$\text{el valor esperado de las CC} = \frac{1}{2}v_{i+1}(t) + \frac{1}{2}v_{i-1}(t), \quad (2.2)$$

ya que para llegar a estas ecuaciones, debemos considerar una caminata aleatoria simple y simétrica, donde la probabilidad de que una célula brinque de izquierda a derecha y viceversa es $p = \frac{1}{2}$ [18].

El término *células cancerígenas madre nuevas* en la ecuación descriptiva de las CCM cuenta las células hijas que nacen con probabilidad δ en la celda j , crecen en esa misma celda a razón de $\tilde{\gamma}$ y migran hacia la celda i con cierta probabilidad que está determinada por una distribución de probabilidad. Por lo tanto,

$$\text{el número esperado de células CCM nuevas} = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta \tilde{\gamma} K_{ij}(p_j(t)) u_j(t). \quad (2.3)$$

Aquí, $K_{ij}(p_j(t)) =: K_{ij}$ es la distribución de probabilidad que determina la posibilidad de que una célula nacida en la celda j se mueva hacia la celda i . Esta distribución depende de la población total en la celda j , o sea $p_j(t)$ ya que, como recordamos de la sección 1, las células proliferarán sólo cuando haya espacio disponible, de otro modo éstas se inhiben hasta que nuevamente haya espacio disponible.

El grupo de las CC depende de las CCM, en el sentido de que las CCM tienen CC hijas con probabilidad $1 - \delta$ y además también migran a espacios disponibles; por lo que, para las CC, el término *células cancerígenas normales nuevas* está dado por

$$\text{el número esperado de células CC nuevas} = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} [(1 - \delta)\tilde{\gamma}K_{ij}(p_j(t))u_j(t) + \tilde{\rho}K_{ij}(p_j(t))v_j(t)]. \quad (2.4)$$

Aquí, el término $\sum_{j=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\tilde{\gamma}K_{ij}(p_j(t))u_j(t)$ cuenta las CC que nacen de una CCM en la celda j , que crecen en la celda j con parámetro $\tilde{\gamma}$ y migran de la celda j a la celda i de acuerdo a la distribución de probabilidad K_{ij} . Asimismo, el término $\sum_{j=-\infty}^{+\infty} \tilde{\rho}K_{ij}(p_j(t))v_j(t)$ cuenta las nuevas CC en la celda j que provienen de otras CC, crecen en la celda j con parámetro $\tilde{\rho}$ y se mudan de la celda j a la celda i de acuerdo a la misma distribución de probabilidad K_{ij} .

De acuerdo a las suposiciones hechas en la sección 1, $\sum_{j=-\infty}^{+\infty} K_{ij} \leq 1$ y $0 \leq K_{ij} \leq 1$. Además, K_{ij} decrece, ya que la probabilidad de que una célula se mueva de una celda a otra disminuye si las celdas están suficientemente lejos una de la otra. Por el contrario, esta probabilidad aumenta cuando las células están suficientemente cerca una de la otra.

Finalmente, el término de mortalidad para las CC está dado por $-\tilde{\alpha}v_i(t)$, donde $\tilde{\alpha} = \tilde{\alpha}(v_i(t)) \geq 0$ es la tasa de mortalidad de una CC. Así, combinando las ecuaciones (2.1), (2.2), (2.3) y (2.4) obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones en diferencias finitas

$$\begin{aligned} u_i(t + \Delta t) &= \frac{1}{2}u_{i+1}(t) + \frac{1}{2}u_{i-1}(t) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\tilde{\gamma}K_{ij}(p_j(t))u_j(t), \\ v_i(t + \Delta t) &= \frac{1}{2}v_{i+1}(t) + \frac{1}{2}v_{i-1}(t) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} [(1 - \delta)\tilde{\gamma}K_{ij}(p_j(t))u_j(t) + \tilde{\rho}K_{ij}(p_j(t))v_j(t)] - \tilde{\alpha}v_i(t). \end{aligned}$$

Ahora pasamos al sistema no local de ecuaciones. Tomamos $x = i\Delta x$, $y = j\Delta x$ y definimos las densidades de población $u = u(x, t)$ para las CCM y $v = v(x, t)$ para las CC's como $u(x, t)\Delta x = u_i(t)$ y $v(x, t)\Delta x = v_i(t)$. Definimos la densidad total $p = p(x, t)$ como $p(x, t)\Delta x = p_i(t)$ y también definimos la densidad de probabilidad $K(x, y, p) = K(x, y, p(x, t))$ como $\Delta x K(x, y, p(x, t)) = K_{ij}(p_i(t))$. Asimismo definimos $\gamma\Delta t = \tilde{\gamma}(u_i(t))$, $\rho\Delta t = \tilde{\rho}(v_i(t))$ y $\alpha\Delta t = \tilde{\alpha}(v_i(t))$. De este modo, el sistema anterior se reescribe como

$$\begin{aligned} u(x, t + \Delta t)\Delta x &= \frac{\Delta x}{2}u(x + \Delta x, t) + \frac{\Delta x}{2}u(x - \Delta x, t) \\ &+ \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x, y, p)u(y, t)(\Delta x)^2\Delta t, \end{aligned} \quad (2.5)$$

$$\begin{aligned} v(x, t + \Delta t)\Delta x &= \frac{\Delta x}{2}v(x + \Delta x, t) + \frac{\Delta x}{2}v(x - \Delta x, t) \\ &+ \sum_{j=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x, y, p)u(y, t)(\Delta x)^2\Delta t \\ &+ \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p)v(y, t)(\Delta x)^2\Delta t - \alpha v(x, t)\Delta t\Delta x. \end{aligned} \quad (2.6)$$

Dividiendo las ecuaciones anteriores entre Δx tenemos que

$$u(x, t + \Delta t) = \frac{1}{2}u(x + \Delta x, t) + \frac{1}{2}u(x - \Delta x, t) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x, y, p)u(y, t)\Delta x\Delta t, \quad (2.7)$$

$$\begin{aligned} v(x, t + \Delta t) &= \frac{1}{2}v(x + \Delta x, t) + \frac{1}{2}v(x - \Delta x, t) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x, y, p)u(y, t)\Delta x\Delta t \\ &+ \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p)v(y, t)\Delta x\Delta t - \alpha v(x, t)\Delta t. \end{aligned} \quad (2.8)$$

Suponiendo que $u = u(x, t)$ y $v = v(x, t)$ son suficientemente regulares, tenemos lo siguiente:

Tomamos la expansión de Taylor de orden 1 en t y de orden 2 en x de u y vemos que

$$u(x, t + \Delta t) = u(x, t) + u_t(x, t)\Delta t + o((\Delta t)^2) \quad (2.9)$$

y

$$u(x \pm \Delta x, t) = u(x, t) \pm u_x(x, t)\Delta x + \frac{1}{2}u_{xx}(x, t)(\Delta x)^2 + o((\Delta x)^3); \quad (2.10)$$

por lo cual, sustituyendo las expresiones (2.9) y (2.10) en la parte izquierda de la ecuación (2.7) se tendrá

$$u_t(x, t)\Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{1}{2}u_{xx}(x, t)(\Delta x)^2 + o((\Delta x)^3).$$

De manera análoga para v , calculamos la expansión de Taylor de orden 1 en t y de orden 2 en x y sustituimos las mismas expresiones en la parte izquierda de la ecuación (2.9); de este modo tenemos

$$v_t(x, t)\Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{1}{2}v_{xx}(x, t)(\Delta x)^2 + o((\Delta x)^3).$$

Así, las ecuaciones (2.7) y (2.8) se reescriben como

$$\begin{aligned} u_t(x, t)\Delta t + o((\Delta t)^2) &= \frac{1}{2}u_{xx}(x, t)(\Delta x)^2 + o((\Delta x)^3) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x, y, p)u(y, t)\Delta x\Delta t, \\ v_t(x, t)\Delta t + o((\Delta t)^2) &= \frac{1}{2}v_{xx}(x, t)(\Delta x)^2 + o((\Delta x)^3) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x, y, p)u(y, t)\Delta x\Delta t \\ &+ \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p)v(y, t)\Delta x\Delta t - \alpha v(x, t)\Delta t. \end{aligned}$$

Al dividir las dos últimas ecuaciones por Δt se tendrá

$$\begin{aligned} u_t(x, t) + o(\Delta t) &= \frac{1}{2}u_{xx}(x, t)\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x, y, p)u(y, t)\Delta x, \\ v_t(x, t) + o(\Delta t) &= \frac{1}{2}v_{xx}(x, t)\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) + \sum_{j=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x, y, p)u(y, t)\Delta x \\ &+ \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p)v(y, t)\Delta x - \alpha v(x, t). \end{aligned}$$

A continuación voy a demostrar que para cualquier $\epsilon > 0$, existen $\delta, \delta' > 0$ tales que si $0 < \Delta x < \delta'$, entonces

$$\left| \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x_0 + i\Delta x, j\Delta x, p)u(j\Delta x, t)\Delta x - \int_{-\infty}^{+\infty} \gamma\delta K(x_0, y, p)u(y, t)dy \right| < \epsilon;$$

donde x_0 es un punto arbitrario de \mathbb{R} . Dicho de otro modo, veremos que dicha suma converge a su integral de Riemann asociada.

En otras palabras, voy a demostrar que el valor esperado de las células madre cancerígenas puede

aproximarse de manera continua con una integral de Riemann. El conteo de células madre cancerígenas puede calcularse por medio de una integral, y la integral esencialmente representa la biomasa correspondiente a las células madre cancerígenas. Este razonamiento se puede seguir de manera análoga con los demás términos integrales y las sumas.

Para ello, supongamos que $f(z) = K(x, z, p)u(z, t)$ es acotada e integrable sobre todo \mathbb{R} . La razón por la cual podemos considerar a f integrable es porque la densidad de probabilidad $K(x, y, p(x, t))$ está acotada (entre 0 y 1) gracias a la suposición de que no puede haber más de una célula por celda y al ser u la densidad de células cancerígenas madre en un tumor, estas no pueden formar un conjunto cuya biomasa sea infinita. También recordemos que la interacción entre células que estén suficientemente cerca o lejos, aumenta o disminuye de acuerdo a una densidad de probabilidad; por lo que la densidad de éstas células debe disminuir cuando están suficientemente separadas unas de las otras. Por lo tanto, matemáticamente además de poder suponer que u es suficientemente regular para poder calcular su expansión de Taylor, podemos pedir adicionalmente que u sea integrable (por lo ya mencionado anteriormente), y con ello se tendría que $\int_{-\infty}^{+\infty} u(y, t)dy < +\infty$ para cada t .

Sea $x = x_0 + i\Delta x$ donde x_0 es un punto arbitrario de \mathbb{R} y para un $j-1 \leq k \leq j$ entero consideremos $y_k = k\Delta x$, con $\Delta x < \delta'$ fijo. Consideramos también los puntos $x_j = j\Delta x$ para $j \in \mathbb{Z}$. Con los nuevos puntos x_j , definimos una partición uniforme de la recta real, o sea $P = \{x_j = j\Delta x : j \in \mathbb{Z}\}$. Ahora observamos que

$$|x_j - x_{j-1}| = |j\Delta x - (j-1)\Delta x| = \Delta x \quad (2.11)$$

por lo cual tendremos

$$\sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma f(k\Delta x)\Delta x = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma f(y_k)|x_j - x_{j-1}|, \quad (2.12)$$

donde $y_k \in [x_{j-1}, x_j]$ ya que $j-1 \leq k \leq j$.

La igualdad en (2.12) es una suma de Riemann, y al ser f integrable se tiene que

$$\left| \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma f(k\Delta x)|x_j - x_{j-1}| - \int_{-\infty}^{+\infty} \gamma\delta f(y)dy \right| < \epsilon, \quad \text{si } \Delta x < \delta';$$

esto es

$$\sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x_0 + i\Delta x, j\Delta x, p)u(j\Delta x, t)\Delta x \longrightarrow \int_{-\infty}^{+\infty} \gamma\delta K(x_0, y, p)u(y, t)dy, \quad \text{cuando } \Delta x \rightarrow 0.$$

Además observemos que si $\Delta x \rightarrow 0$, las celdas a las cuales llamamos puntos definidos en la partición, se vuelven verdaderos puntos de la recta real; esto significa que las celdas Δx se vuelven equivalentes a los puntos de la recta real en un sentido topológico. Análogamente, consideramos $g(z) = K(x, z, p)v(z, t)$ y suponemos que $g(z)$ también es integrable y acotada (por las mismas razones que f). De este modo, vemos que

$$\left| \sum_{j=-\infty}^{+\infty} \rho g(k\Delta x)|x_j - x_{j-1}| - \int_{-\infty}^{+\infty} \rho g(y)dy \right| < \epsilon, \quad \text{cuando } 0 \leq \Delta x \leq \delta',$$

es decir

$$\sum_{j=-\infty}^{+\infty} \rho K(x_0 + i\Delta x, j\Delta x, p)v(j\Delta x, t)\Delta x \longrightarrow \int_{-\infty}^{+\infty} \rho K(x_0, y, p)v(y, t)dy \quad \text{cuando, } \Delta x \rightarrow 0.$$

usando la misma partición.

Finalmente, a partir de la caminata aleatoria simple y simétrica, el cociente $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t}$ representa la distancia promedio que hay desde el punto de origen de la célula, ésto es, la desviación estándar de la célula. Por lo tanto, si se quiere mantener invariante la desviación estándar en el límite, debe tener un límite finito cuando $\Delta x, \Delta t \rightarrow 0$; el más simple es $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} = 2D_u$, esto nos dice que una CCM se difunde una distancia promedio de $\sqrt{2D_u}$ por unidad de tiempo. El término $D_u > 0$ es único de las CCM, ya que su difusión no es la misma que las de las CC. Ésto se debe a que se supone que los dos tipos de células representan sustancias diferentes. En otras palabras, para que el proceso discreto se copie de manera exitosa en un proceso continuo, debemos reescalar el tiempo al cuadrado del espacio, esto es usar una dilatación parabólica [18]. Entonces, bajo la suposición hecha arriba, $o(\Delta t) \rightarrow 0$, $o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) \rightarrow 0$,

$$u_t(x_0 + i\Delta x, t) + o(\Delta t) = \frac{1}{2}u_{xx}(x_0 + i\Delta x, t)\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) \longrightarrow u_t(x_0, t) = D_u u_{xx}(x_0, t), \quad (2.13)$$

y

$$\sum_{j=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x_0 + i\Delta x, j\Delta x, p)u(j\Delta x, t)\Delta x \longrightarrow \int_{-\infty}^{+\infty} K(x_0, y, p)u(y, t)dy. \quad (2.14)$$

cuando $\Delta x, \Delta t \rightarrow 0$ simultáneamente. Por lo tanto, de (2.13) y (2.14) tenemos que

$$u_t(x_0, t) = D_u u_{xx}(x_0, t) + \gamma \delta \int_{-\infty}^{+\infty} K(x_0, y, p) u(y, t) dy \quad (2.15)$$

Análogamente, la difusión de las CC's está dada por el límite $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} \rightarrow 2D_v > 0$ cuando $\Delta x, \Delta t \rightarrow 0$ simultáneamente. Es claro que los límites $2D_u$ y $2D_v$ son distintos porque ambos coeficientes representan la difusión de "sustancias" distintas. Ésto se debe a que las CC son mas densas que las CCM.

De esta manera

$$v_t(x_0 + i\Delta x, t) + o(\Delta t) = \frac{1}{2} v_{xx}(x_0 + i\Delta x, t) \frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) \rightarrow v_t(x_0, t) = D_v v_{xx}(x_0, t),$$

$$\sum_{j=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta) \gamma K(x_0 + i\Delta x, j\Delta x, p) u(j\Delta x, t) \Delta x \rightarrow (1 - \delta) \gamma \int_{-\infty}^{+\infty} K(x_0, y, p) u(y, t) dy,$$

y

$$\sum_{j=-\infty}^{+\infty} \rho K(x_0 + i\Delta x, j\Delta x, p) v(j\Delta x, t) \Delta x \rightarrow \int_{-\infty}^{+\infty} \rho K(x_0, y, p) v(y, t) dy;$$

por lo tanto

$$v_t(x_0, t) = D_v v_{xx} + (1 - \delta) \gamma \int_{-\infty}^{+\infty} K(x_0, y, p) u(y, t) dy + \int_{-\infty}^{+\infty} \rho K(x_0, y, t) v(y, t) dy. \quad (2.16)$$

De este modo, las ecuaciones (2.15) y (2.16) nos dan el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} u_t(x_0, t) &= D_u u_{xx}(x_0, t) + \gamma \delta \int_{-\infty}^{+\infty} K(x_0, y, p) u(y, t) dy \\ v_t(x_0, t) &= D_v v_{xx}(x_0, t) + (1 - \delta) \gamma \int_{-\infty}^{+\infty} K(x_0, y, p) u(y, t) dy \\ &\quad + \rho \int_{-\infty}^{+\infty} K(x_0, y, t) v(y, t) dy - \alpha v(x_0, t). \end{aligned} \quad (2.17)$$

para $x_0 \in \mathbb{R}$ arbitrario.

Con esto, hemos hecho la construcción del modelo deseado en una dimensión espacial.

2.2.2. Construcción del modelo en varias dimensiones espaciales ($n \geq 2$).

Para el caso cuando $n > 1$ (en particular los casos $n = 2, 3$), se sigue el mismo razonamiento para llegar a las ecuaciones a partir de las ecuaciones descriptivas ya planteadas anteriormente. Primero analizaremos el caso en el que $n = 2$ y con ello tendremos una idea intuitiva de cómo deducir el sistema (2.17) en varias dimensiones espaciales.

Al igual que en el caso $n = 1$, dividimos el plano en parches cuadrados sin disjuntos cuyos lados midan Δx ; es decir, cada parche cuadrado tiene un área de $(\Delta x)^2$. A continuación etiquetamos a cada parche con un par ordenado de enteros con signo $(i, j) \in \mathbb{Z}^2$.

Definimos pues $u_{i,j}(t)$ como el número de células cancerígenas madre en el parche (i, j) al tiempo t , $v_{i,j}(t)$ como el número de células cancerígenas normales en el parche (i, j) al tiempo t , y $p_{i,j}(t) = u_{i,j}(t) + v_{i,j}(t)$. Con estas definiciones, utilizando como guía las mismas ecuaciones descriptivas del caso unidimensional tenemos lo siguiente:

En este caso, la difusión de ambos tipos de células sigue siendo simple, por lo que basta considerar una caminata aleatoria simple y simétrica en dos dimensiones espaciales donde $p = \frac{1}{4}$ para ambos grupos [18], esto es

$$u_{i,j}(t + \Delta t) = \frac{1}{4}u_{i-1,j-1}(t) + \frac{1}{4}u_{i-1,j+1}(t) + \frac{1}{4}u_{i+1,j-1}(t) + \frac{1}{4}u_{i+1,j+1}(t), \quad (2.18)$$

y

$$v_{i,j}(t + \Delta t) = \frac{1}{4}v_{i-1,j-1}(t) + \frac{1}{4}v_{i-1,j+1}(t) + \frac{1}{4}v_{i+1,j-1}(t) + \frac{1}{4}v_{i+1,j+1}(t). \quad (2.19)$$

Como en el caso anterior, definimos la distribución de probabilidad $K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t))$ que determina la posibilidad de que una célula nacida en el parche (m, n) , crezca en ese mismo parche y migre hacia el parche (i, j) ; por lo cual, las *células cancerígenas madre nuevas* quedan determinadas por

$$\text{CCM nuevas} = \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta \tilde{\gamma} K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t)) u_{m,n}(t), \quad (2.20)$$

donde δ es la misma probabilidad definida anteriormente y $\tilde{\gamma} = \tilde{\gamma}(u_{i,j}(t))$ la tasa de maduración de las CCM. Del mismo modo, las *células cancerígenas normales nuevas* quedan determinadas por

la expresión

$$\text{CC nuevas} = \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta) \tilde{\gamma} K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t)) u_{m,n}(t) + \tilde{\rho} K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t)) v_{m,n}(t), \quad (2.21)$$

donde $\tilde{\rho} = \tilde{\rho}(v_{i,j}(t))$ es la tasa de maduración de las CC normales y las CC que mueren vienen dadas por $-\tilde{\alpha}v_{i,j}(t)$, donde $\tilde{\alpha}(v_{i,j}(t))$ es la tasa de mortalidad de las CC. De esta manera, combinando las ecuaciones (2.18), (2.19), (2.20) y (2.21) tenemos el sistema de ecuaciones en diferencias finitas

$$\begin{aligned} u_{i,j}(t + \Delta t) &= \frac{1}{4}u_{i-1,j-1}(t) + \frac{1}{4}u_{i-1,j+1}(t) + \frac{1}{4}u_{i+1,j-1}(t) + \frac{1}{4}u_{i+1,j+1}(t) \\ &\quad + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta \tilde{\gamma} K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t)) u_{m,n}(t), \end{aligned} \quad (2.22)$$

y

$$\begin{aligned} v_{i,j}(t + \Delta t) &= \frac{1}{4}v_{i-1,j-1}(t) + \frac{1}{4}v_{i-1,j+1}(t) + \frac{1}{4}v_{i+1,j-1}(t) + \frac{1}{4}v_{i+1,j+1}(t) \\ &\quad + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} [(1 - \delta) \tilde{\gamma} K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t)) u_{m,n}(t) + \tilde{\rho} K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t)) v_{m,n}(t)] \\ &\quad - \tilde{\alpha}v_{i,j}(t). \end{aligned} \quad (2.23)$$

Al igual que en caso unidimensional, consideramos los puntos $x = (x_i, x_j)$ y $y = (y_i, y_j)$ donde $x_i = i\Delta x$, $x_j = j\Delta x$, $y_m = m\Delta x$ y $y_n = n\Delta x$ respectivamente. También definimos las densidades $u(x, t)(\Delta x)^2 = u_{i,j}(t)$, $v(x, t)(\Delta x)^2 = v_{i,j}(t)$, $p(x, t)(\Delta x)^2 = (u(x, t) + v(x, t))(\Delta x)^2$, $K(x, y, p(x, t))(\Delta x)^2 = K_{(m,n),(i,j)}(p_{m,n}(t))$ y los valores $\gamma\Delta t = \tilde{\gamma}(u_{i,j}(t))$, $\rho\Delta t = \tilde{\rho}(v_{i,j}(t))$ y $\alpha\Delta t = \tilde{\alpha}(v_{i,j}(t))$. Con estas definiciones, reescribimos las ecuaciones (2.22) y (2.23) como

$$\begin{aligned} u(x, t + \Delta t)(\Delta x)^2 &= \frac{1}{4} \sum_{k=1}^2 u(x + \Delta x e_k, t)(\Delta x)^2 + u(x - \Delta x e_k, t)(\Delta x)^2 \\ &\quad + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t)(\Delta x)^4 \Delta t, \end{aligned} \quad (2.24)$$

y

$$\begin{aligned} v(x, t + \Delta t)(\Delta x)^2 &= \frac{1}{4} \sum_{k=1}^2 v(x + \Delta x e_k, t)(\Delta x)^2 + v(x - \Delta x e_k, t)(\Delta x)^2 \\ &\quad + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} [(1 - \delta) \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t)(\Delta x)^4 \Delta x + \rho K(x, y, p(x, t)) v(y, t)(\Delta x)^4 \Delta t] \\ &\quad - \alpha v(x, t)(\Delta x)^2 \Delta t. \end{aligned} \quad (2.25)$$

Aquí, (e_1, e_2) representan los elementos de la base canónica de \mathbb{R}^2 .

Dividiendo las ecuaciones (2.24) y (2.25) por $(\Delta x)^2$ se tendrá

$$\begin{aligned} u(x, t + \Delta t) &= \frac{1}{4} \sum_{k=1}^2 u(x + \Delta x e_k, t) + u(x - \Delta x e_k, t) \\ &\quad + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^2 \Delta t, \end{aligned} \quad (2.26)$$

y

$$\begin{aligned} v(x, t + \Delta t) &= \frac{1}{4} \sum_{k=1}^2 v(x + \Delta x e_k, t) + v(x - \Delta x e_k, t) \\ &\quad + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} [(1 - \delta) \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^2 \Delta t + \rho K(x, y, p(x, t)) v(y, t) (\Delta x)^2 \Delta t] \\ &\quad - \alpha v(x, t) \Delta t. \end{aligned} \quad (2.27)$$

Suponiendo que tanto u como v son suficientemente regulares, calculamos sus expansiones de Taylor de orden 1 en t y orden 2 en x :

$$u(x, t + \Delta t) = u(x, t) + u_t(x, t) \Delta t + o((\Delta t)^2),$$

$$u(x \pm \Delta x e_k, t) = u(x, t) \pm u_{x_k}(x, t) \Delta x + \frac{1}{2} u_{x_k x_k}(x, t) (\Delta x)^2 + o((\Delta x)^3).$$

Sustituyendo obtenemos

$$u_t(x, t) \Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{(\Delta x)^2}{4} u_{x_k x_k}(x, t) + o((\Delta x)^3), \quad (2.28)$$

[18]. De manera análoga, sustituyendo la expansión de Taylor para v obtenemos

$$v_t(x, t) \Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{(\Delta x)^2}{4} v_{x_k x_k}(x, t) + o((\Delta x)^3). \quad (2.29)$$

De este modo, sustituyendo (2.28) y (2.29) en las ecuaciones (2.24) y (2.25) respectivamente se tiene que

$$u_t(x, t) \Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{(\Delta x)^2}{4} \Delta u + o((\Delta x)^3) + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^2 \Delta t, \quad (2.30)$$

y

$$\begin{aligned}
v_t(x, t)\Delta t + o((\Delta t)^2) &= \frac{(\Delta x)^2}{4}\Delta v + o((\Delta x)^3) \\
&+ \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} [(1 - \delta)\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^2\Delta t] \\
&+ \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p(x, t))v(y, t)(\Delta x)^2\Delta t \\
&- \alpha v(x, t)\Delta t.
\end{aligned} \tag{2.31}$$

Nuevamente dividiendo las ecuaciones (2.30) y (2.31) entre Δt tenemos que

$$u_t(x, t) + o(\Delta t) = \frac{(\Delta x)^2}{4\Delta t}\Delta u + o((\Delta x)^3) + \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^2, \tag{2.32}$$

y

$$\begin{aligned}
v_t(x, t)t + o(\Delta t) &= \frac{(\Delta x)^2}{4\Delta t}\Delta v + o((\Delta x)^3) \\
&+ \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} [(1 - \delta)\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^2] \\
&+ \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p(x, t))v(y, t)(\Delta x)^2] \\
&- \alpha v(x, t).
\end{aligned} \tag{2.33}$$

Una vez mas debemos probar que las sumas infinitas de cada ecuación convergen a su integral como integrales iteradas cuando $\Delta x \rightarrow 0$, y para ello, seguimos el mismo razonamiento que en el caso $n = 1$.

Primero analizamos el caso para $u(x, t)$. Tomamos el punto $x = (x_i, x_j)$ de modo que $x_i = x'_1 + i\Delta x$ y $x_j = x'_2 + j\Delta x$, donde $x' = (x'_1, x'_2)$ es un punto arbitrario de \mathbb{R}^2 . Tomamos dos enteros $m - 1 \leq p \leq m$, $n - 1 \leq q \leq n$ de modo que $z_p = p\Delta x$, $z_q = q\Delta x$ y definimos la función $f(y_1, y_2) = K(x, (y_1, y_2), p(x, t))u(y_1, y_2, t)$. Nuevamente podemos suponer que f es integrable y acotada en todo \mathbb{R}^2 , ya que (como mencionamos en el caso $n = 1$), la densidad de probabilidad $K(x, y, p(x, t))$ está acotada y al ser u la densidad de CCM en un dominio, esta no puede tener biomasa infinita. Además entre más lejos esté una célula de la otra, la probabilidad de su interacción

será pequeña, por lo cual podemos suponer que u también tiene soporte compacto para cada t en este caso. Ahora, definimos dos particiones con los “puntos” $z_m = m\Delta x$ y $z_n = n\Delta x$ como sigue:

$Q = \{z_m = m\Delta x : m \in \mathbb{Z}\}$ y $R = \{z_n = n\Delta x : n \in \mathbb{Z}\}$; aquí Q corresponde a la partición del eje x y R corresponde a la partición del eje y . Nuevamente observamos que $|z_m - z_{m-1}| = \Delta x$ y $|z_n - z_{n-1}| = \Delta x$, por lo cual, si fijamos m

$$\sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma f(p\Delta x, q\Delta x)\Delta x = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma \tilde{f}(z_q)|z_n - z_{n-1}| \longrightarrow \int_{-\infty}^{+\infty} \delta\gamma \tilde{f}(y_2)dy_2, \quad \text{cuando } \Delta x \rightarrow 0$$

con $\tilde{f}(y_2) = K(x, (\cdot, y_2), p)u(\cdot, y_2)$; análogamente al caso $n = 1$ y a que $z_q \in [z_{n-1}, z_n]$. Del mismo modo, si fijamos n

$$\sum_{m=-\infty}^{+\infty} \rho f(p\Delta x, q\Delta x)\Delta x = \sum_{m=-\infty}^{+\infty} \rho \tilde{f}(z_p)|z_m - z_{m-1}| \longrightarrow \int_{-\infty}^{+\infty} \rho \tilde{f}(y_1)dy_1,$$

cuando $\Delta x \rightarrow 0$. Así, la suma

$$\sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x' + (i\Delta x, j\Delta x), (m\Delta x, n\Delta x), p(x' + (i\Delta x, j\Delta x), t))u((m\Delta x, n\Delta x), t)(\Delta x)^2, \quad (2.34)$$

converge a

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x', (y_1, y_2), p(x', t))u(y_1, y_2, t)dy_1dy_2 \quad (2.35)$$

cuando $\Delta x \rightarrow 0$. Análogamente

$$\sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x' + (i\Delta x, j\Delta x), (m\Delta x, n\Delta x), p(x' + (i\Delta x, j\Delta x), t))u(m\Delta x, n\Delta x, t)(\Delta x)^2, \quad (2.36)$$

converge a

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x', (y_1, y_2), p(x', t))u(y_1, y_2, t)dy_1dy_2, \quad (2.37)$$

cuando $\Delta x \rightarrow 0$. Equivalentemente la suma

$$\sum_{m=-\infty}^{+\infty} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \rho K(x' + (i\Delta x, j\Delta x), (m\Delta x, n\Delta x), p(x' + (i\Delta x, j\Delta x), t))v(m\Delta x, n\Delta x, t)(\Delta x)^2 \quad (2.38)$$

converge a

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \rho K(x', (y_1, y_2), p(x', t))v(y_1, y_2, t)dy_1dy_2 \quad (2.39)$$

cuando $\Delta x \rightarrow 0$.

Finalmente, como en el caso unidimensional, el cociente $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t}$ debe tener un límite no trivial cuando $\Delta x, \Delta t \rightarrow 0$ simultáneamente, por la misma razón que en el caso $n = 1$. De nueva cuenta el límite más simple para que esto se cumpla debe ser $4D_u$ donde $D_u > 0$ es la constante de difusión de las CCM. En el caso de las CC's, éste límite está dado por el coeficiente $4D_v$ con $D_v > 0$ [18]. De este modo tenemos que

$$u_t(x' + (i\Delta x, j\Delta x), t) + o(\Delta t) = \frac{(\Delta x)^2}{4\Delta t} \Delta u + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) \rightarrow u_t(x', t) = D_u \Delta u(x', t),$$

y

$$v_t(x' + (i\Delta x, j\Delta x), t) + o(\Delta t) = \frac{(\Delta x)^2}{4\Delta t} \Delta v + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) \rightarrow v_t(x', t) = D_v \Delta v(x', t).$$

Así, combinando las ecuaciones (2.35), (2.37), (2.39) con las dos últimas ecuaciones obtenemos

$$\begin{aligned} u_t(x', t) &= D_u \Delta u(x', t) + \gamma \delta \int_{\mathbb{R}^2} K(x', y, p) u(y, t) dy \\ v_t(x', t) &= D_v \Delta v(x', t) + (1 - \delta) \gamma \int_{\mathbb{R}^2} K(x', y, p) u(y, t) dy \\ &\quad + \rho \int_{\mathbb{R}^2} K(x', t, y, p) v(y, t) dy - \alpha v(x', t). \end{aligned} \tag{2.40}$$

donde x' es un punto arbitrario de \mathbb{R}^2 .

La extrapolación a varias dimensiones espaciales sigue de manera inductiva las mismas ideas de este razonamiento.

De manera análoga, para el caso $n > 2$, seguimos exáctamente las mismas ecuaciones a nivel descriptivo, mismas que forman la base para la construcción de manera precisa de cada término implicado en el modelo. Para este caso, dividimos el espacio \mathbb{R}^n en hiperceldas cuadradas disjuntas de lado Δx , por lo cual cada hipercelda tiene un volumen de $(\Delta x)^n$. Etiquetamos cada hipercelda con un vector de entradas enteras $I = (i_1, \dots, i_n)$ donde $i_l \in \mathbb{Z}$ para $l = 1, \dots, n$. Definimos $u_I(t)$ como el número de CCM en la hipercelda I al tiempo t y $v_I(t)$ como el número de CC's en la hipercelda I al tiempo t . También definimos $p_I(t) = u_I(t) + v_I(t)$ y la distribución de probabilidad $K_{IJ} = K_{IJ}(p_J(t))$ como en los dos casos anteriores ($n = 1$ y $n = 2$). De igual modo, consideramos una caminata aleatoria simple y simétrica en n dimensiones, donde la probabilidad de que una célula brinque de un lado a otro está dada por $p = \frac{1}{2n}$. Siguiendo el mismo razonamiento de los

casos anteriores tenemos el sistema de ecuaciones en diferencias finitas

$$u_I(t + \Delta t) = \frac{1}{2n}(u_{i_1-1, \dots, i_n-1}(t) + \dots + u_{i_1+1, \dots, i_n+1}(t)) + \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \delta \tilde{\gamma} K_{IJ}(p_J(t)) u_J(t), \quad (2.41)$$

$$v_I(t + \Delta t) = \frac{1}{2n}(v_{i_1-1, \dots, i_n-1}(t) + \dots + v_{i_1+1, \dots, i_n+1}(t)) + \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} [(1 - \delta) \tilde{\gamma} K_{IJ}(p_J(t)) u_J(t) + \tilde{\rho} K_{IJ}(p_J(t)) v_J(t)] - \tilde{\alpha} v_I(t). \quad (2.42)$$

Nuevamente, los términos

$$u_I(t + \Delta t) = \frac{1}{2n}(u_{i_1-1, \dots, i_n-1}(t) + \dots + u_{i_1+1, \dots, i_n+1}(t)),$$

$$v_I(t + \Delta t) = \frac{1}{2n}(v_{i_1-1, \dots, i_n-1}(t) + \dots + v_{i_1+1, \dots, i_n+1}(t)),$$

son las ecuaciones en diferencias finitas de la caminata aleatoria en n dimensiones y corresponden a la *difusión por medio de una caminata aleatoria*. El término

$$\sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \delta \tilde{\gamma} K_{IJ}(p_J(t)) u_J(t),$$

es el correspondiente a las *células cancerígenas madre nuevas*, provenientes de otras CCM, y el término

$$\sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} [(1 - \delta) \tilde{\gamma} K_{IJ}(p_J(t)) u_J(t) + \tilde{\rho} K_{IJ}(p_J(t)) v_J(t)]$$

es el correspondiente a las *células cancerígenas normales nuevas* provenientes tanto de CCM como de CC.

Definiendo las densidades continuas $u(x, t)(\Delta x)^n = u_I(t)$, $v(x, t)(\Delta x)^n = v_I(t)$, $p(x, t)(\Delta x)^n = p_I(t)$, $K_{IJ}(P_J(t)) = K(x, y, p(x, t))(\Delta x)^n$, las cantidades γ , ρ y α como antes, y tomando los puntos $x = (x_1, \dots, x_n)$ y $y = (y_1, \dots, y_n)$, donde $x_l = i_l \Delta x$ y $y_l = j_l \Delta x$ respectivamente, reescribimos las ecuaciones (2.41) y (2.42) como

$$u(x, t + \Delta t)(\Delta x)^n = \frac{(\Delta x)^n}{2n} \sum_{k=1}^n (u(x + \Delta x e_k, t) + u(x - \Delta x e_k, t)) + \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \delta \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^{2n} \Delta t, \quad (2.43)$$

$$\begin{aligned}
v(x, t + \Delta t)(\Delta x)^n &= \frac{(\Delta x)^n}{2n} \sum_{k=1}^n v(x + \Delta x e_k, t) + v(x - \Delta x e_k, t) \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} (1 - \delta) \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^{2n} \Delta t \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p(x, t)) v(y, t) (\Delta x)^{2n} \Delta t - \alpha v(x, t) (\Delta x)^{2n} \Delta t, \quad (2.44)
\end{aligned}$$

donde (e_1, \dots, e_n) son los elementos de la base canónica de \mathbb{R}^n . Dividiendo las ecuaciones (2.43) y (2.44) por $(\Delta x)^n$ se tiene que

$$u(x, t + \Delta t) = \frac{1}{2n} \sum_{k=1}^n (u(x + \Delta x e_k, t) + u(x - \Delta x e_k, t)) + \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \delta \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^n \Delta t, \quad (2.45)$$

$$\begin{aligned}
v(x, t + \Delta t) &= \frac{1}{2n} \sum_{k=1}^n v(x + \Delta x e_k, t) + v(x - \Delta x e_k, t) \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} (1 - \delta) \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^n \Delta t \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p(x, t)) v(y, t) (\Delta x)^n \Delta t - \alpha v(x, t) (\Delta x)^n \Delta t. \quad (2.46)
\end{aligned}$$

Siguiendo la misma idea de la caminata aleatoria simple y simétrica en varias dimensiones espaciales [18] se tiene que, si u y v son suficientemente suaves entonces

$$u_t(x, t) \Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{(\Delta x)^2}{2n} \Delta u + o((\Delta x)^3) \quad (2.47)$$

y

$$v_t(x, t) \Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{(\Delta x)^2}{2n} \Delta v + o((\Delta x)^3). \quad (2.48)$$

[18].

Sustituyendo estas dos últimas ecuaciones en las ecuaciones (2.45) y (2.46) se tiene que

$$u_t(x, t) \Delta t + o((\Delta t)^2) = \frac{(\Delta x)^2}{2n} \Delta u + o((\Delta x)^3) + \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \delta \gamma K(x, y, p(x, t)) u(y, t) (\Delta x)^n \Delta t, \quad (2.49)$$

$$\begin{aligned}
v_t(x, t)\Delta t + o((\Delta t)^2) &= \frac{(\Delta x)^2}{2n} \Delta v + o((\Delta x)^3) \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^n \Delta t \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p(x, t))v(y, t)(\Delta x)^n \Delta t - \alpha v(x, t)(\Delta x)^n \Delta t. \quad (2.50)
\end{aligned}$$

Dividiendo las ecuaciones (2.49) y (2.50) por Δt tenemos

$$u_t(x, t) + o(\Delta t) = \frac{(\Delta x)^2}{2n\Delta t} \Delta u + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) + \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^n \quad (2.51)$$

$$\begin{aligned}
v_t(x, t) + o(\Delta t) &= \frac{(\Delta x)^2}{2n\Delta t} \Delta v + o\left(\frac{(\Delta x)^3}{\Delta t}\right) \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^n \\
&+ \sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p(x, t))v(y, t)(\Delta x)^n \Delta t - \alpha v(x, t)(\Delta x)^n. \quad (2.52)
\end{aligned}$$

De manera análoga al caso $n = 2$, podemos ver que las sumas infinitas de las ecuaciones (2.51) y (2.52) convergen a integrales iteradas (en este caso d integrales), puesto que fijamos $n - 1$ índices y caemos nuevamente en el caso unidimensional, para el cual hemos probado que se garantiza la convergencia y así sucesivamente. De este modo, siguiendo un razonamiento análogo al expuesto en los dos casos anteriores, podemos ver que

$$\sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \delta\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^n \longrightarrow \int_{\mathbb{R}^n} \gamma\delta K(x, y, p)u(y, t)dy, \quad (2.53)$$

$$\sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} (1 - \delta)\gamma K(x, y, p(x, t))u(y, t)(\Delta x)^n \longrightarrow \int_{\mathbb{R}^n} \gamma(1 - \delta)K(x, y, p)u(y, t)dy \quad (2.54)$$

y

$$\sum_{j_1, \dots, j_n = -\infty}^{+\infty} \rho K(x, y, p(x, t))v(y, t)(\Delta x)^n \longrightarrow \int_{\mathbb{R}^n} \rho K(x, y, p)v(y, t)dy, \quad (2.55)$$

cuando $\Delta x \rightarrow 0$. Finalmente, una vez más debemos suponer que el tiempo es el cuadrado del espacio para poder tener un límite parabólico no trivial en el cociente $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t}$; dicho límite puede ser

tomado como $2nD$ donde D es la constante de difusión. Tomando la suposición anterior cuando $\Delta x, \Delta t \rightarrow 0$ simultáneamente tenemos que

$$u_t(x, t) = D_u \Delta u + \gamma \delta \int_{\mathbb{R}^n} K(x, y, p) u(y, t) dy, \quad (2.56)$$

$$v_t(x, t) = D_v \Delta v + (1 - \delta) \gamma \int_{\mathbb{R}^n} K(x, y, p) u(y, t) dy + \rho \int_{\mathbb{R}^n} K(x, y, p) v(y, t) dy - \alpha v(x, t). \quad (2.57)$$

En particular, podemos tomar un dominio $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ acotado, ya que podemos estar estudiando la dinámica de estas poblaciones en un tejido, ya sea muscular, óseo, dérmico etc... Aplicamos la técnica de dividir a Ω en hiperceldas de medida de Lebesgue $(\Delta x)^n$ y proceder de la misma manera. De este modo, el modelo versa como sigue:

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= D_u \Delta u + \gamma \delta \int_{\Omega} K(x, y, p) u(y, t) dy, \\ v_t(x, t) &= D_v \Delta v + (1 - \delta) \gamma \int_{\Omega} K(x, y, p) u(y, t) dy + \rho \int_{\Omega} K(x, y, p) v(y, t) dy - \alpha v(x, t) \end{aligned} \quad (2.58)$$

para cualquier $x \in \Omega$.

Ahora, para poder hacer un análisis mas completo de (2.58), debemos imponer algunas condiciones sobre la frontera de Ω del tipo Dirichlet o Neumann homogéneas. Para ello, supondremos que Ω es un dominio con frontera suave y acotado.

Las condiciones homogéneas del tipo Neumann corresponden a algún tipo de tejido rodeado por alguna membrana, tejido muscular suave o incluso hueso. Dichos tejidos son impenetrables por las células. Matemáticamente estas condiciones equivalen a

$$\frac{\partial}{\partial N} u = 0, \quad \frac{\partial}{\partial N} v = 0 \quad \text{sobre } \partial\Omega \quad (2.59)$$

donde $\frac{\partial}{\partial N}$ es la derivada en la dirección normal exterior. El núcleo de distribución K sólo puede distribuir células dentro de Ω , por lo que otra condición razonable es

$$K(x, y, p(x, t)) = 0 \quad \text{para toda } x \notin \Omega.$$

.

Las condiciones homogéneas de Dirichlet corresponden a tejidos que las células pueden dejar libremente pero no pueden reingresar de nuevo, tales como intravasación en vasos sanguíneos adyacentes. Esto matemáticamente se traduce como

$$u = 0, \quad v = 0 \quad \text{sobre } \partial\Omega. \quad (2.60)$$

En este caso, el núcleo de redistribución describe el transporte de las células fuera del tejido pero no permite que estas regresen. Esto se traduce como

$$K(x, y, p(x, t)) = 0 \quad \text{para } y \notin \Omega.$$

Biológicamente, el modelo con las condiciones de Dirichlet describe el caso cuando el tumor está en fase avascular, ya que, pedir que $u = 0, v = 0$ sobre $\partial\Omega$ equivale a que las células no salen del tejido, y además no se pueden distribuir fuera de él. Las condiciones de Neumann describen el caso cuando las células pueden salir del tejido, pero no pueden volver, lo que es lo mismo que la fase vascular del tumor. Finalmente, podemos combinar usar las condiciones de Robin, y así estudiar distintas combinaciones de dominios. Por ejemplo membranas parcialmente permeables con vasos sanguíneos adyacentes etc.

Así, el modelo (3.2) con las condiciones (2.60) y (2.59) es el modelo deseado. Además, las condiciones de frontera son compatibles con el autómata, ya que, las simulaciones utilizan un espacio con medida finita, y con dichas condiciones podemos simular distintas fases del tumor desde una etapa temprana hasta una etapa relativamente avanzada. Incluso esto nos ayuda a describir de manera precisa el comportamiento de un tumor benigno y un tumor maligno.

Capítulo 3

Reducción del modelo de Enderling-Hillen: Análisis cualitativo y el crecimiento tumoral paradójico.

En el capítulo anterior, hicimos la construcción de un modelo no local en términos de ecuaciones integro-diferenciales que describen el comportamiento de dos poblaciones de células cancerígenas: las llamadas *células cancerígenas madre* (CCM abreviado o CSC por sus siglas en inglés), y las *células cancerígenas normales* (CC abreviado). En este capítulo, se analizarán algunas suposiciones biológicas para convertir el sistema de ecuaciones anterior en un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias. De éste modo, será más sencillo estudiar la dinámica de estas dos poblaciones de células. Además, demostraremos que para el modelo simplificado, se cumple el llamado *crecimiento tumoral paradójico* mismo que formularemos más adelante. Para éste capítulo, nos referiremos a los trabajos de Hillen et al. [11] y [12] como referencia bibliográfica.

3.1. Reducciones del modelo.

Formulación matemática del crecimiento tumoral paradójico.

En las simulaciones realizadas por Enderling et al. presentadas en [6] y descritas en el capítulo 1, se observó que si la tasa de mortalidad α era incrementada, entonces el tumor (en lugar de disminuir su tamaño) aumentaba su tamaño, mostrando un comportamiento paradójico. Este comportamiento se denomina el *crecimiento tumoral paradójico*: incrementando la tasa de mortalidad de las CC, la masa del tumor aumenta. Dicha paradoja puede ser formulada de manera matemática, quedando el enunciado como sigue:

Definición 3.1.1. (Hillen et al. [11]) *Sea $p_\alpha(t)$ la población de células cancerígenas normales con tasa de mortalidad $\alpha > 0$ al tiempo $t \geq 0$. Decimos que la población p presenta el crecimiento tumoral paradójico si, dadas las tasas de mortalidad $\alpha_1 < \alpha_2$ y los tiempos t_1, t_2 se cumple que*

$$p_{\alpha_1}(t_1) = p_{\alpha_2}(t_2) \quad y \quad p_{\alpha_1}(t_1 + T) < p_{\alpha_2}(t_2 + T), \quad \text{donde } 0 < T < T_0 \quad (3.1)$$

para $T_0 > 0$ fijo.

En el capítulo anterior, se hizo la deducción del modelo matemático basado en el autómata de Enderling et al. que describe el crecimiento de un tumor en fase avascular. El modelo no local es:

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= D_u \Delta u + \gamma \delta \int_{\Omega} K(x, y, p(x, t)) u(y, t) dy, \\ v_t(x, t) &= D_v \Delta v + (1 - \delta) \gamma \int_{\Omega} K(x, y, p(x, t)) u(y, t) dy + \rho \int_{\Omega} K(x, y, p(x, t)) v(y, t) dy \\ &\quad - \alpha v(x, t). \end{aligned} \quad (3.2)$$

para cualquier $x \in \Omega$.

Aquí, $u = u(x, t)$ representa la densidad de CCM, $v = v(x, t)$ la densidad de CC y $p = p(x, t) = u(x, t) + v(x, t)$ representa la densidad total de células cancerígenas que son responsables de generar el tumor. También $0 \leq \delta \leq 1$ representa la probabilidad de que una CCM tenga una hija CCM cuando se replica, y $(1 - \delta)$ es la probabilidad de que la hija sea una CC. Los parámetros $\rho \geq 0$ y $\gamma \geq 0$ representan las razones de crecimiento para las CC y CCM respectivamente y α representa la

tasa de mortalidad de las CC. También $K(x, y, p(x, t)) \geq 0$ representa la densidad de probabilidad de que una célula (CCM o CC) que nazca en la posición y , crezca en la misma posición y se mude a la posición x . Notemos que $K(x, y, p(x, t)) \leq 1$ ya que no se puede distribuir más de una célula por ciclo celular y, por lo tanto, $\int_{\Omega} K(x, y, p(x, t)) dx \leq 1$ ya que esta integración representa la distribución total de las células en todo el dominio. Además, $K(x, y, p(x, t))$ es una función monótona decreciente (en las variables x y y) ya que la probabilidad de aumenta si las células están cerca y disminuye si las células están lejos.

El sistema (3.2) es complicado de analizar directamente, por lo cual haremos algunas reducciones para llegar a un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias.

Primera reducción: La función de progenia K sólo depende de la densidad en el punto de llegada. Esto significa que ya no importa qué tan lejos están las células una de la otra, sólo importa si el lugar de llegada está ocupado al tiempo t . En términos matemáticos esto significa que

$$K = K(p(x, t)).$$

Ahora, gracias a esta simplificación podemos suponer que el dominio tiene medida de Lebesgue igual a 1, o sea $|\Omega| = 1$. Con ello, podemos definir las densidades promedio (respecto a la variable espacial) para cada t como

$$\bar{u}(t) = \int_{\Omega} u(y, t) dy, \quad \bar{v}(t) = \int_{\Omega} v(y, t) dy, \quad \bar{p}(t) = \int_{\Omega} p(y, t) dy. \quad (3.3)$$

Por lo tanto, sustituyendo las expresiones (3.3) en (3.2) tenemos que

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= D_u \Delta u + \delta \gamma K(p(x, t)) \bar{u}(t), \\ v_t(x, t) &= D_v \Delta v + (1 - \delta) \gamma K(p(x, t)) \bar{u} + \rho K(p(x, t)) \bar{v} - \alpha \bar{v}(x, t). \end{aligned} \quad (3.4)$$

Segunda reducción: La densidad es uniforme a través del dominio. Podemos suponer que el crecimiento es uniforme en el dominio, puesto que sólo nos importa el espacio disponible al tiempo t . Por lo tanto, la densidad promedio aproxima bien este crecimiento, o sea, $K(p(x, t)) = K(\bar{p}(t))$. De igual modo, podemos sustituir $u(x, t)$ y $v(x, t)$ por $\bar{u}(t)$ y $\bar{v}(t)$ respectivamente; por lo que

$\Delta u = \Delta \bar{u} = 0$ y $\Delta v = \Delta \bar{v} = 0$. Así, (3.1) se reescribe como

$$\begin{aligned}\bar{u}_t(t) &= \delta \gamma K(\bar{p}(t)) \bar{u}(t), \\ \bar{v}_t(t) &= (1 - \delta) \gamma K(\bar{p}(t)) \bar{u} + \rho K(\bar{p}(t)) \bar{v} - \alpha \bar{v}(t).\end{aligned}\tag{3.5}$$

Una observación importante es que las células no son objetos rígidos y éstas pueden deformarse para colocarse en espacios disponibles abiertos. A continuación enlistamos algunas consideraciones sobre K :

- (a) $K(\bar{p}(t))$ es diferenciable a trozos (con respecto a \bar{p}),
- (b) $K(\bar{p}(t)) > 0$ para $0 \leq \bar{p}(t) \leq 1$,
- (c) $K(\bar{p}(t)) = 0$ si $\bar{p}(t) \geq 1$,
- (d) $K(\bar{p}(t))$ es monótona decreciente con respecto a $\bar{p}(t)$.

De acuerdo a la observación anterior $K(\bar{p}(t))$ debe ser decreciente con respecto a \bar{p} pero mayor que $1 - \bar{p}(t)$ si $0 \leq \bar{p}(t) < 1$.

Por simplicidad, vamos a suponer que las CCM y las CC crecen ambas con razones constantes $\gamma = \rho = 1$; por lo cual, gracias a las suposiciones sobre K podemos reescribir el sistema (3.5) como

$$\begin{aligned}\bar{u}_t(t) &= \delta K(\bar{p}(t)) \bar{u}(t), \\ \bar{v}_t(t) &= (1 - \delta) K(\bar{p}(t)) \bar{u} + K(\bar{p}(t)) \bar{v} - \alpha \bar{v}(t).\end{aligned}\tag{3.6}$$

A partir de este momento, estudiaremos la dinámica del sistema (3.6) y demostraremos que el crecimiento tumoral paradójico se cumple en dicho sistema.

3.2. Análisis cualitativo.

Nuestra tarea en esta sección será demostrar el siguiente resultado:

Teorema 3.2.1. (Hillen et al. [11]) *Supongamos que $K(\bar{p}(t))$ es diferenciable a trozos (con respecto a \bar{p}), que $K(\bar{p}(t)) > 0$ para $0 \leq \bar{p}(t) \leq 1$, $K(\bar{p}(t)) = 0$ si $\bar{p}(t) \geq 1$ y $K(\bar{p}(t))$ es monótona decreciente con respecto a $\bar{p}(t)$. Entonces, el modelo (3.6) presenta el crecimiento tumoral paradójico formulado en la definición 3.1.1.*

Para esto, utilizaremos herramientas de análisis cualitativo de sistemas no lineales [16] y teoría geométrica de perturbaciones singulares [12]. Antes de proceder con el análisis, veamos algunas propiedades del sistema (3.6). Estas propiedades no son analizadas en [11].

Si sumamos las ecuaciones del sistema (3.6), obtendremos una ecuación no lineal que describe el comportamiento de la población total, esto es

$$\begin{aligned} \bar{p}_t(t) = \bar{u}_t(t) + \bar{v}_t(t) &= \delta K(\bar{p}(t))\bar{u}(t) + (1 - \delta)K(\bar{p}(t))\bar{u} + K(\bar{p}(t))\bar{v} - \alpha\bar{v}(t) \\ &= K(\bar{p}(t))(\bar{u}(t) + \bar{v}(t)) - \alpha\bar{v}(t) \\ &= K(\bar{p}(t))\bar{p}(t) - \alpha\bar{v}(t). \end{aligned} \quad (3.7)$$

Es decir,

$$\bar{p}_t(t) = K(\bar{p}(t))\bar{p}(t) - \alpha\bar{v}(t). \quad (3.8)$$

Si calculamos el punto de equilibrio de la ecuación (3.8), vemos que

$$K(\bar{p}(t))\bar{p}(t) - \alpha\bar{v}(t) = 0, \quad (3.9)$$

o sea que,

$$K(\bar{p}(t))\bar{p}(t) = \alpha\bar{v}(t), \quad (3.10)$$

$$K(\bar{p}(t)) = \alpha \frac{\bar{v}(t)}{\bar{p}(t)}. \quad (3.11)$$

Notemos que si $\bar{p} \rightarrow 1$ en (3.11), entonces $K(\bar{p}(t)) = \alpha\bar{v}$; es decir, el promedio de células que ocupan espacios disponible es igual al número CC que mueren con tasa α , y por ende la población total se mantiene constante. La ecuación (3.8) nos dice que la población total (en promedio) crece con tasa $\frac{\bar{p}_t(t)}{\bar{p}(t)}$ dada por $K(\bar{p}(t))$ y disminuida por $\alpha \frac{\bar{v}(t)}{\bar{p}(t)}$.

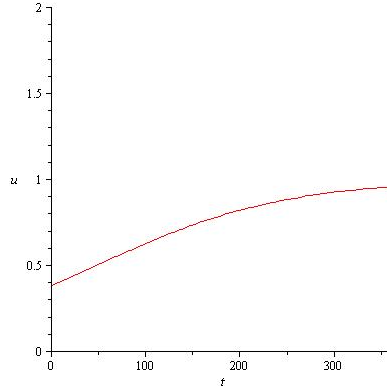


Figura 3.1: Gráfica de $\bar{u}(t)$ con los valores $C_1 = 1.61$, $\delta = 0.01$ y $t = 300$ días. El comportamiento de la solución es logístico, por lo que su población se estanca.

Ahora, si suponemos que $\bar{v} = 0$, (es decir, el tumor está constituido únicamente de CCM), entonces de la ecuación para \bar{u} del sistema (3.6) se convierte en

$$\bar{u}_t(t) = \delta K(\bar{u}(t))\bar{u}(t). \quad (3.12)$$

Supongamos que $K(\bar{u}(t)) = 1 - \bar{u}$. Es claro que $K(\bar{u}(t))$ satisface las condiciones sobre K . Entonces, la ecuación anterior se reescribe como

$$\bar{u}_t(t) = \delta(1 - \bar{u})\bar{u}(t), \quad (3.13)$$

que es una ecuación logística. Calculando los puntos críticos de (3.13) se tiene que

$$(1 - \bar{u})\bar{u}(t) = 0 \implies \bar{u} = 0, \bar{u} = 1.$$

Claramente la ecuación (3.13) es separable, por lo que su solución está dada por

$$\bar{u}(t) = \frac{1}{\sqrt{1 + C'e^{-\delta t}}}.$$

Esto concuerda con los resultados de las simulaciones hechas por Enderling en [6] sobre el crecimiento exponencial de las CCM en un tiempo inicial, y posteriormente la estabilización de dichas células, ya que recordemos que estas se inhiben cuando hay espacio ocupado (figura 3.1).

De igual modo, suponiendo que el tumor está constituido únicamente de CC (es decir $\bar{u} = 0$), la ecuación para \bar{v} de (3.6) se transforma en

$$\bar{v}_t(t) = K(\bar{v}(t))\bar{v}(t) - \alpha\bar{v}(t). \quad (3.14)$$

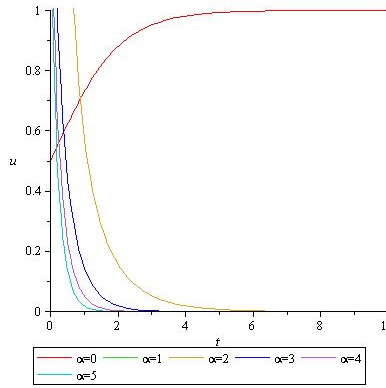


Figura 3.2: Gráfica de $\bar{v}(t)$ con los valores $C_1 = 1.61$, $\alpha = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ y $t = 10$ días. Se aprecia que la población de células decae exponencialmente para los valores de $\alpha = 1, 2, 3, 4, 5$. Mientras que para $\alpha = 0$, la población se mantiene.

Nuevamente, supongamos que $K(\bar{v}(t)) = 1 - \bar{v}(t)$. Entonces, la ecuación (3.14) se convierte en

$$\bar{v}_t(t) = (1 - \bar{v}(t))\bar{v}(t) - \alpha\bar{v}(t). \quad (3.15)$$

cuya solución es

$$\bar{v}(t) = \frac{(\alpha - 1)e^{-(\alpha-1)t}}{C(1 - \alpha) + e^{-(\alpha-1)t}}.$$

Entonces, el comportamiento de las soluciones de (3.13) y (3.15) coincide con los resultados computacionales obtenidos en las simulaciones de Enderling [6] (figura 3.2). No obstante, las propiedades de las ecuaciones siguen siendo ciertas mientras $K(\bar{p}(t))$ sea decreciente. En general, para la ecuación (3.14), si calculamos los puntos críticos veremos que

$$K(\bar{v}(t))\bar{v}(t) - \alpha\bar{v}(t) = 0,$$

o sea

$$K(\bar{v}(t)) = \alpha \quad \text{ó} \quad \bar{v} = 0.$$

De este modo, $K(0) = \alpha$ y por lo tanto, como $K(\bar{v})$ es decreciente, si $\bar{v} \leq 0$ entonces $\alpha = K(\bar{v}) > K(0)$, o sea que la población de CC desaparece, si $\alpha > K(0)$. Ahora, como no hay proliferación si $\bar{p}(t) \geq 1$, podemos restringir el dominio del sistema a

$$T = \{(\bar{u}, \bar{v}) : 0 \leq \bar{u}(t) \leq 1, \bar{v}(t) \geq 0, \bar{u}(t) + \bar{v}(t) \leq 1\}.$$

Notemos que, sobre la línea recta $\bar{u}(t) + \bar{v}(t) = 1$

$$\begin{aligned}\bar{u}_t(t) &= 0, \\ \bar{v}_t(t) &= -\alpha\bar{v}(t),\end{aligned}\tag{3.16}$$

de acuerdo a (3.6) y usando el hecho de que $K(\bar{p}(t)) = K(1) = 0$. Por lo tanto, el campo vectorial sobre la línea $\bar{p}(t) = 1$ está dado por $(0, -\alpha\bar{v})$, lo cual interpretado de manera biológica significa que cuando hay ocupancia, la población de CCM se mantiene constante y la población de CC comienza a decaer exponencialmente.

Ahora ya estamos listos para analizar de manera cualitativa el sistema (3.6).

Primero, calculamos los puntos críticos del sistema, es decir, hacemos $\bar{u}_t(t) = 0$ y $\bar{v}_t(t) = 0$. De este modo

$$\delta K(\bar{p}(t))\bar{u}(t) = 0,\tag{3.17}$$

$$(1 - \delta)K(\bar{p}(t))\bar{u} + K(\bar{p}(t))\bar{v} - \alpha\bar{v}(t) = 0.\tag{3.18}$$

Si $\bar{u}(t) = 0$, entonces la segunda ecuación del sistema (3.17) se escribe como

$$K(\bar{v}(t))\bar{v} = \alpha\bar{v}(t)$$

es decir

$$(K(\bar{v}(t)) - \alpha)\bar{v}(t) = 0.$$

De aquí se sigue que $\bar{v}(t) = 0$ ó $K(\bar{v}(t)) = \alpha$. Ahora, si $\bar{u}(t) \neq 0$ entonces, de la primera ecuación de (3.17) se tiene que

$$\delta K(\bar{p}(t))\bar{u}(t) = 0,$$

de donde se observa que $K(\bar{p}(t)) = 0$. Sustituyendo esto último en la segunda ecuación de (3.17) se tendrá

$$-\alpha\bar{v} = 0, \implies \bar{v}(t) = 0.$$

Dado que $K(\bar{p}(t)) = 0$ sólo cuando $\bar{p}(t) = 1$, se tiene que $\bar{u}(t) = 1$ ya que $\bar{v}(t) = 0$. En resumen, tenemos tres puntos críticos, los cuales son

$$P_1 = (0, 0) \quad P_2 = (0, v_0) \quad \text{y} \quad P_3 = (1, 0),$$

donde v_0 es tal que $K(v_0) = \alpha$. Ahora, calculamos la matriz jacobiana del sistema (3.6). De este modo

$$A = Df(\bar{u}, \bar{v}) = \begin{bmatrix} \delta K(\bar{p}(t)) + \bar{u}\delta K'(\bar{p}) & \delta K'(\bar{p})\bar{u} \\ (1-\delta)K(\bar{p}) + \bar{u}(1-\delta)K'(\bar{p}) + K'(\bar{v})\bar{v} & (1-\delta)\bar{u}K'(\bar{p}) + K(\bar{p}) + \bar{v}K'(\bar{p}) - \alpha \end{bmatrix}.$$

El polinomio característico correspondiente a A es

$$f(\lambda) = \det(A - \lambda I) = (\delta K(\bar{p}(t)) + \bar{u}\delta K'(\bar{p}) - \lambda)((1-\delta)\bar{u}K'(\bar{p}) + K(\bar{p}) + \bar{v}K'(\bar{p}) - \alpha - \lambda) \\ - (\delta K'(\bar{p})\bar{u})((1-\delta)K(\bar{p}) + \bar{u}(1-\delta)K'(\bar{p}) + K'(\bar{v})\bar{v}).$$

A continuación calculamos los eigenvalores alrededor de cada punto.

En el punto $(0, 0)$ tenemos que

$$f(\lambda) = (\delta K(0) - \lambda)(K(0) - \alpha - \lambda),$$

por lo cual, $f(\lambda) = 0$ si y sólo si $(\delta K(0) - \lambda)(K(0) - \alpha - \lambda) = 0$. Esto implica que $\lambda_1 = \delta K(0)$ y $\lambda_2 = K(0) - \alpha$. Como $\delta \geq 0$ y $K(0) > 0$ se tiene que $\lambda_1 > 0$, pero si $\alpha > K(0)$ entonces $K(0) - \alpha < 0$ por lo que $\lambda_2 < 0$; esto implica que $P_1 = (0, 0)$ es un nodo silla.

Al linealizar el sistema (3.6) alrededor del punto $(0, 0)$ tenemos que

$$Df(0, 0) = \begin{bmatrix} \delta K(0) & 0 \\ (1-\delta)K(0) & K(0) - \alpha \end{bmatrix},$$

y por lo tanto, el sistema linealizado es

$$\begin{aligned} \bar{u}_t(t) &= \delta K(0)\bar{u}(t), \\ \bar{v}_t(t) &= (1-\delta)K(0)\bar{u} + (K(0) - \alpha)\bar{v}(t). \end{aligned} \tag{3.19}$$

La solución de la primera ecuación del sistema (3.19) está dada por $\bar{u}(t) = Ce^{\delta K(0)t}$, por lo cual, la segunda ecuación del sistema ya mencionado está dada por

$$\bar{v}_t(t) = (1-\delta)K(0)Ce^{\delta K(0)t} + (K(0) - \alpha)\bar{v}(t).$$

Dicha ecuación es lineal, por lo que su solución viene dada por

$$\bar{v}(t) = C_1 \frac{(1-\delta)K(0)}{(\alpha - K(0)(1-\delta))} e^{\delta K(0)t} + C_2 e^{(K(0)-\alpha)t}.$$

Así, las soluciones del sistema (3.19) alrededor del punto $(0, 0)$ están dadas por

$$\bar{u}(t) = Ce^{\delta K(0)t} \quad \text{y} \quad \bar{v}(t) = C_1 \frac{(1-\delta)K(0)}{(\alpha - K(0)(1-\delta))} e^{\delta K(0)t} + C_2 e^{(K(0)-\alpha)t}.$$

Tomando $C_1 = C_2 = 1$, los eigenvectores del sistema (3.19) correspondientes a λ_1 y λ_2 son $(\alpha - (1-\delta)K(0), (1-\delta)K(0))^T$ y $(0, 1)^T$ respectivamente. Finalmente, si $\alpha < K(0)$ entonces $\lambda_1 > 0$ y $\lambda_2 > 0$ por lo cual, $(0, 0)$ es un nodo inestable. Si $\alpha > K(0)(1-\delta)$ el vector $(\alpha - (1-\delta)K(0), (1-\delta)K(0))^T$ tiene entradas positivas y una pendiente decreciente en α . Notemos que si $\alpha > K(0)$ entonces la población $\bar{v}(t)$ crece de manera exponencial pero posteriormente presenta un decaimiento conforme $t \rightarrow +\infty$, ya que $\alpha - K(0) > 0$ y K es una función decreciente; mientras que si $\alpha < K(0)$, entonces la población persiste. Ahora estudiamos la dinámica del modelo alrededor del punto $P_2 = (0, v_0)$. El polinomio característico para este punto viene dado por

$$f(\lambda) = (\delta K(v_0) - \lambda)(K(v_0) + v_0 K'(v_0) - \alpha - \lambda) = (\alpha\delta - \lambda)(v_0 K'(v_0) - \lambda),$$

y por lo tanto, los eigenvalores son $\lambda_1 = \alpha\delta$, $\lambda_2 = v_0 K'(v_0)$. Claramente, $\lambda_1 > 0$ y $\lambda_2 < 0$ debido a que $K'(v_0) < 0$, con ello vemos que $(0, v_0)$ es un punto silla. Linealizando alrededor de P_2 tenemos

$$Df(0, v_0) = \begin{bmatrix} \delta\alpha & 0 \\ (1-\delta)\alpha + v_0 K'(v_0) & v_0 K'(v_0) \end{bmatrix},$$

entonces, el sistema linealizado es

$$\begin{aligned} \bar{u}_t(t) &= \delta\alpha \bar{u}(t), \\ \bar{v}_t(t) &= ((1-\delta)\alpha + v_0 K'(v_0))\bar{u} + (v_0 K'(v_0))\bar{v}(t). \end{aligned} \quad (3.20)$$

De aquí se sigue que $\bar{u}(t) = Ce^{\alpha\delta t}$ y

$$\bar{v}_t(t) = ((1-\delta)\alpha + v_0 K'(v_0))Ce^{\delta K(0)t} + (v_0 K'(v_0))\bar{v}(t),$$

cuya solución viene dada por

$$\bar{v}(t) = C_1 \frac{(1-\delta)\alpha + v_0 K'(v_0)}{(\alpha\delta - v_0 K'(v_0))} e^{\delta\alpha t} + C_2 e^{(v_0 K'(v_0))t},$$

alrededor del punto $(0, v_0)$. Los eigenvectores son $(\delta\alpha - v_0K'(v_0), (1 - \delta)\alpha + v_0K'(v_0))^T$ y $(0, 1)^T$. Finalmente, linealizamos de manera directamente el sistema al rededor de $P_3 = (1, 0)$ y obtenemos que

$$\begin{aligned} Df(1, 0) &= \begin{bmatrix} \delta K'(1) + \delta K(1) & \delta K'(1) \\ (1 - \delta)(K'(1) + K(1)) & (1 - \delta)K'(1) + K(1) - \alpha \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \delta\mu & \delta\mu \\ (1 - \delta)\mu & (1 - \delta)\mu - \alpha \end{bmatrix} \end{aligned}$$

con $\mu = K'(1)$. Notemos que si $K'(1) < 0$ entonces $-K'(1) > 0$ por lo cual podemos definir $\kappa = -\mu$. De este modo, la matriz anterior se reescribe como

$$Df(1, 0) = \begin{bmatrix} -\delta\kappa & -\delta\kappa \\ -(1 - \delta)\kappa & -(1 - \delta)\kappa - \alpha \end{bmatrix}.$$

Calculando la traza de $Df(1, 0)$ vemos que $Tr(Df(1, 0)) = -\kappa - \alpha$ y $det(Df(1, 0)) = \alpha\delta\kappa$ por lo cual podemos decir que $(1, 0)$ es un atractor global estable [16]. Ahora mostramos que T es una región *positivamente invariante* en \mathbb{R}^2 . Para ello, escribimos la definición formal.

Definición 3.2.2. [16] Sea $D \subset \mathbb{R}^n$. Decimos que D es *positivamente invariante* sobre el sistema de ecuaciones $\dot{x} = f(x)$ si para cualquier $x_0 \in D$ se tiene que

$$x(t, x_0) \in D, \quad \forall x \in D.$$

En este caso, La región $D = T$ y el espacio es \mathbb{R}^2 . Aquí, $x(t, x_0)$ es una trayectoria solución del sistema de ecuaciones $\dot{x} = f(x)$, donde $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es un campo de clase C^1 . Entonces, \bar{w} es una trayectoria solución del sistema

$$\bar{w}_t = f(\bar{w}) \tag{3.21}$$

donde $f(\bar{w}) = (\delta K(\bar{p}(t))\bar{u}(t), (1 - \delta)K(\bar{p}(t))\bar{u} + K(\bar{p}(t))\bar{v} - \alpha\bar{v}(t))$. Ahora probaremos que T es positivamente invariante.

Lema 3.2.3. La región T es *positivamente invariante*.

Demostración. Consideramos $\bar{w}_0 \in T$ con $\bar{w}_0 = (\bar{u}_0, \bar{v}_0)$. A continuación tomamos una trayectoria solución \bar{w} del sistema (3.21). Entonces

$$f(\bar{w}) = f(t, \bar{w}_0) = (\delta K(\bar{u}_0(t) + \bar{v}_0(t))\bar{u}_0(t), (1 - \delta)K(\bar{u}_0(t) + \bar{v}_0(t))(\bar{u}_0(t) + \bar{v}_0(t)) - \alpha\bar{v}_0(t)).$$

Ahora, como K es decreciente pero menor que $1 - \bar{p}$ entonces

$$1 \geq 1 - (\bar{u}_0 + \bar{v}_0) \geq K(\bar{u}_0 + \bar{v}_0),$$

por lo que

$$1 \geq \delta\bar{u}_0 \geq \delta K(\bar{u}_0 + \bar{v}_0)\bar{u}_0.$$

De igual modo,

$$K(\bar{u}_0 + \bar{v}_0)(\bar{u}_0 + \bar{v}_0) \leq 1,$$

por lo cual

$$(1 - \delta)K(\bar{u}_0 + \bar{v}_0)(\bar{u}_0 + \bar{v}_0) - \alpha\bar{v}_0 \leq 1.$$

Entonces $\|f(\bar{w}(t, \bar{w}_0))\| \leq 1$, y así $\|\bar{w}(t, \bar{w}_0)\| \leq 1$. Por lo tanto $\bar{w}(t, \bar{w}_0) \in T$, $\forall t \geq 0$. Concluimos que T es positivamente invariante. \square

A continuación enunciamos el célebre teorema de Poincaré - Bendixson.

Teorema 3.2.4. (Poincaré-Bendixson) *Sea M una región positivamente invariante que contenga un número finito de puntos fijos. Sea $p \in M$, entonces*

(i) $\omega(p)$ es un punto fijo.

(ii) $\omega(p)$ es una órbita periódica.

(iii) $\omega(p)$ consiste de un número finito de puntos fijos p_1, p_2, \dots, p_n y órbitas γ tales que $\alpha(\gamma) = p_i$ y $\omega(\gamma) = p_j$ para toda $i, j \in \{1, 2, \dots, n\}$.

Dado que la región T es positivamente invariante, se tiene por el teorema de Poincaré Bendixson que $(1, 0)$ es un atractor global asintóticamente estable en T , esto es, que el tumor consistirá de únicamente CCM conforme el tiempo avanza.

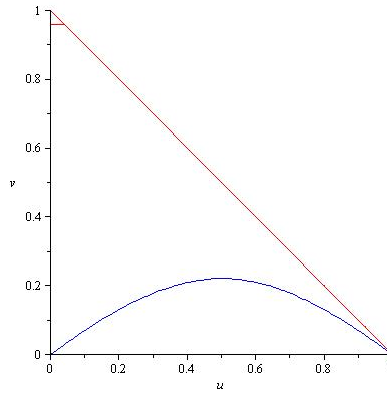


Figura 3.3: Aquí se observa el comportamiento de \bar{u} y \bar{v} en la región T . Se consideraron los valores $\alpha = 0.35, \delta = 0.01$ y $t = 300$.

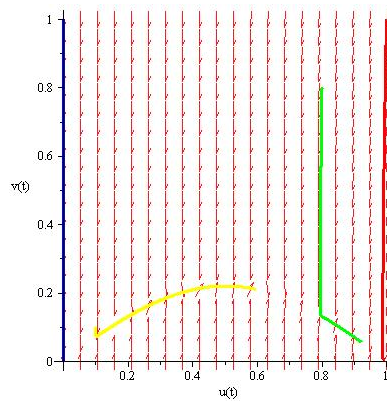


Figura 3.4: Plano fase de las soluciones. Se puede observar el comportamiento de las soluciones si $\bar{u}(0) = 0, \bar{v}(0) = 1$ (azúl), $\bar{u}(0) = 0.6, \bar{v}(0) = 0.6$ (amarillo) y $\bar{u}(0) = 1, \bar{v}(0) = 1$ (rojo).

3.3. La paradoja del crecimiento tumoral.

En esta sección, me baso en el trabajo de Hillen et al. [11] para hacer un análisis más detallado del sistema (3.6) haciendo uso de la teoría de Fenichel, también conocida como *Teoría Geométrica de Perturbaciones Singulares* [12]. De este modo, identificaremos a la paradoja del crecimiento tumoral como una propiedad de este modelo sobre la variedad lenta. De hecho, veremos que la soluciones se aproximan rápidamente a dicha variedad.

Consideramos a $\delta \ll 1$ un parámetro rápido. Recordemos que $0 < \delta < 1$ es la probabilidad de que una célula cancerígena madre (CCM) tenga una hija que también sea célula cancerígena madre; esto debido a que para este modelo, se supone que las células cancerígenas madre poseen capacidad clonogénica.

Con δ suficientemente pequeña, llamaremos al sistema (3.6) el *sistema rápido*. Las soluciones del sistema rápido son llamadas *soluciones internas* $(\bar{u}_{in}, \bar{v}_{in})$, que satisfacen el sistema

$$\begin{aligned}\bar{u}_t(t) &= 0, \\ \bar{v}_t(t) &= K(\bar{p}(t))\bar{u} + K(\bar{p}(t))\bar{v} - \alpha\bar{v}(t).\end{aligned}\tag{3.22}$$

El sistema (3.22) se obtiene de tomar $\delta \rightarrow 0$ en el sistema (3.6).

De aquí se sigue que $\bar{u}_{in}(t)$ es constante y \bar{v}_{in} satisface segunda ecuación del sistema (3.22) [12]. Si calculamos los estados estacionarios en la segunda ecuación de (3.22) veremos que

$$K(\bar{p}(t))\bar{u} + K(\bar{p}(t))\bar{v} - \alpha\bar{v}(t) = 0,$$

lo cual implica que

$$K(\bar{p}(t))\bar{u} + K(\bar{p}(t))\bar{v} = \alpha\bar{v}(t),$$

es decir

$$K(\bar{p}(t))\bar{u} = \bar{v}(\alpha - K(\bar{p}(t))).$$

De lo anterior, obtenemos una expresión para la variedad lenta:

$$M = \{(\bar{u}_M, \bar{v}_M) : \bar{p}_M K(\bar{p}_M) = \alpha\bar{v}_M, \bar{p}_M = \bar{u}_M + \bar{v}_M\}.\tag{3.23}$$

Probaremos que M es *normalmente hiperbólica* y aplicando el teorema de Fenichel [12], garantizaremos que M es atractora para la dinámica rápida del sistema en cuestión . Diremos que una

variedad M es normalmente hiperbólica si la linealización del sistema (3.22) en cada punto de M tiene un eigenvalor en el eje imaginario [12]. Para ello, vamos a linealizar el sistema (3.22) con respecto a una perturbación de \bar{v} ; esto es, linealizamos con respecto al punto $(\bar{u}, \bar{v}) = (\bar{u}_M, \bar{v}_M + \tilde{v})$.

De manera provisional definimos

$$F(\bar{u}, \bar{v}) := (0, \bar{u}K(\bar{p}) + \bar{v}K(\bar{p}) - \alpha\bar{v})$$

Calculamos la matriz jacobiana de F y vemos que

$$DF(\bar{u}, \bar{v}) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ K'(\bar{p})\bar{u} + K(\bar{p}) + K'(\bar{p})\bar{v} & \bar{u}K'(\bar{p}) + K(\bar{p}) + \bar{v}K'(\bar{p}) - \alpha \end{bmatrix}.$$

Así, la expansión de Taylor de F viene dada por

$$F(\bar{u}, \bar{v}) = F(\bar{u}_M, \bar{v}_M) + DF(\bar{u}_M, \bar{v}_M) \cdot (0, \tilde{v}) + o(|\tilde{v}|^2);$$

pero observamos que $F(\bar{u}_M, \bar{v}_M) = (0, 0)$, entonces

$$(\bar{u}_t, \bar{v}_t) = (0, \tilde{v}_t) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ K'(\bar{p}_M)\bar{p}_M + K(\bar{p}_M) & \bar{p}_M K'(\bar{p}_M) + K(\bar{p}_M) - \alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ \tilde{v} \end{bmatrix}. \quad (3.24)$$

De lo anterior se sigue que

$$\frac{d}{dt}\tilde{v}(t) = (K'(\bar{p}_M)\bar{p}_M + K(\bar{p}_M) - \alpha)\tilde{v}(t); \quad (3.25)$$

es decir, la perturbación \tilde{v} satisface la ecuación (3.25). Luego, por la definición de M vemos que $(\alpha - K(\bar{p}_M)) = \frac{K(\bar{p}_M)\bar{u}_M}{\bar{v}_M}$; por lo cual, la ecuación (3.25) se reescribe como

$$\frac{d}{dt}\tilde{v}(t) = \left(K'(\bar{p}_M)\bar{p}_M - \frac{K(\bar{p}_M)\bar{u}_M}{\bar{v}_M} \right) \tilde{v}(t). \quad (3.26)$$

El signo del coeficiente de la ecuación (3.26) es siempre negativo, ya que K es decreciente; lo que significa que $K' < 0$ y además $-K(\bar{p}_M)\bar{u}_M/\bar{v}_M < 0$ debido a que $0 \leq \bar{u}, \bar{v}, K \leq 1$. Por lo tanto, los eigenvalores correspondientes a esta linealización poseen parte real distinta de cero; lo cual prueba que M es normalmente hiperbólica [12]. Mas aún, el Teorema de Fenichel nos dice que para δ suficientemente pequeña, existe una variedad M_δ localmente invariante del sistema (3.6) que es muy cercana a M y se puede escribir como una gráfica en M .

A continuación hacemos un reescalamiento del tiempo en el sistema (3.6). Tomamos $\tau = \delta t$ y reescribimos el sistema (3.6) como

$$\begin{aligned}\bar{u}_\tau(\tau) &= K(\bar{p}(\tau))\bar{u}(\tau) \\ \delta\bar{v}_\tau(\tau) &= (1 - \delta)K(\bar{p}(\tau))\bar{u}(\tau) + K(\bar{p}(\tau))\bar{v}(\tau) - \alpha\bar{v}(\tau)\end{aligned}\quad (3.27)$$

Al sistema (3.27) se le conoce como el sistema lento y sus soluciones son llamadas *soluciones externas*. Nuevamente, tomando $\delta \rightarrow 0$ se tiene que, las soluciones externas $(\bar{u}_{out}, \bar{v}_{out})$ satisfacen

$$\begin{aligned}\bar{u}_\tau(\tau) &= K(\bar{p}(\tau))\bar{u}(\tau) \\ 0 &= K(\bar{p}(\tau))\bar{u}(\tau) + K(\bar{p}(\tau))\bar{v}(\tau) - \alpha\bar{v}(\tau);\end{aligned}\quad (3.28)$$

y si calculamos los estados estacionarios del sistema (3.28) veremos que la segunda ecuación de (3.28) se cumple sobre M y la primera nos da la dinámica sobre M .

A continuación probamos el siguiente resultado preliminar:

Lema 3.3.1. (*T. Hillen et al [11]*) *La variedad lenta M puede escribirse como una gráfica $(\bar{u}, \bar{v}) = (\bar{u}, v_M(\bar{u}))$. Mas aún,*

$$\frac{d}{d\bar{u}}v_M(\bar{u}) = \frac{K'(\bar{p})\bar{p} + K(\bar{p})}{\alpha - K'(\bar{p})\bar{p} - K(\bar{p})} \quad \text{con } \bar{p} = \bar{u} + v_M(\bar{u}). \quad (3.29)$$

Dadas dos tasas de mortalidad $\alpha_1 > \alpha_2$, la variedad lenta asociada a α_1 queda por debajo de la variedad lenta asociada a α_2 , es decir,

$$v_M^1(\bar{u}) < v_M^2(\bar{u}). \quad (3.30)$$

Demostración. La variedad M puede escribirse como

$$(\alpha - K(\bar{u} + \bar{v}))\bar{v} = K(\bar{u} + \bar{v})\bar{u}.$$

A continuación fijamos $0 < \bar{u} < 1$ y definimos $f : T \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ como $f(\bar{u}, \bar{v}) = (\alpha - K(\bar{u} + \bar{v}))\bar{v} - K(\bar{u} + \bar{v})\bar{u}$. Notemos que

$$\begin{aligned}\frac{\partial f}{\partial \bar{v}} &= \alpha - K(\bar{u} + \bar{v}) - K'(\bar{u} + \bar{v})\bar{v} - K'(\bar{u} + \bar{v})\bar{u} \\ &= \alpha - K(\bar{u} + \bar{v}) - (\bar{u} + \bar{v})K'(\bar{u} + \bar{v}) \neq 0;\end{aligned}$$

entonces, por el teorema de la función implícita, existen un par de abiertos V de T y W de \mathbb{R} tales que para cada $\bar{u} \in W$ existe un único $v_M : W \rightarrow \mathbb{R}$ de clase C^1 que cumple $(\bar{u}, v_M) \in V$, $f(\bar{u}, v_M) = 0$ para toda $\bar{u} \in W$ y además

$$\begin{aligned} \frac{dv_M}{d\bar{u}} &= -\frac{\frac{\partial f}{\partial \bar{u}}}{\frac{\partial f}{\partial \bar{v}}} = -\frac{-K'(\bar{u} + \bar{v})\bar{v} - K'(\bar{u} + \bar{v})\bar{v} - K(\bar{u} + \bar{v})}{\alpha - K'(\bar{u} + \bar{v})\bar{v} - K'(\bar{u} + \bar{v})\bar{u} - K(\bar{u} + \bar{v})} \\ &= \frac{K'(\bar{u} + \bar{v})(\bar{v} + \bar{u}) + K(\bar{u} + \bar{v})}{\alpha - K'(\bar{u} + \bar{v})(\bar{v} + \bar{u}) - K(\bar{u} + \bar{v})} \\ &= \frac{K'(\bar{u} + v_M(\bar{u}))(v_M(\bar{u}) + \bar{u}) + K(\bar{u} + v_M(\bar{u}))}{\alpha - K'(\bar{u} + v_M(\bar{u}))(v_M(\bar{u}) + \bar{u}) - K(\bar{u} + v_M(\bar{u}))} \\ &= \frac{K'(\bar{p})(\bar{p}) + K(\bar{p})}{\alpha - K'(\bar{p})\bar{p} - K(\bar{p})}, \end{aligned} \quad (3.31)$$

para toda $0 < \bar{u} < 1$ y con $\bar{p} = \bar{u} + v_M(\bar{u})$.

Ahora estudiaremos los límites cuando $\bar{u} \rightarrow 0, 1$. Cuando $\bar{u} \rightarrow 0$ se tiene que

$$(\alpha - K(\bar{v}))\bar{v} = 0,$$

entonces tenemos que $\bar{v} = 0$ ó $K(\bar{v}) = \alpha$. Si elegimos K de tal modo que $K(0) < \alpha$ entonces $\bar{v} < 0$ debido a que K es decreciente en \bar{v} . Esto implica que no existe $\bar{v} > 0$ tal que $K(\bar{v}) = \alpha$ y entonces, el punto $(0,0)$ se conecta con la variedad M . Por otro lado, si elegimos $0 < \alpha < K(0)$, entonces la función $g(\bar{v}) = \alpha - K(\bar{v})$ cumple que $g(0) = \alpha - K(0) < 0$ y $g(1) = \alpha - K(1) = \alpha > 0$. Por el teorema del valor intermedio existe $\bar{v}^* > 0$ tal que $g(\bar{v}^*) = 0$, es decir, $K(\bar{v}^*) = \alpha$. De hecho, el punto $(0, \bar{v}^*)$ es un punto estacionario del sistema (3.6).

Ahora, evaluamos (3.31) en el punto $(0, \bar{v}^*)$:

$$\frac{d}{d\bar{u}}v_M(0) = \frac{v_M(0)K'(v_M(0)) + K(\bar{v}^*)}{\alpha - K'(\bar{v}^*)\bar{v}^* - K(\bar{v}^*)} = -\frac{\bar{v}^*K'(\bar{v}^*) + \alpha}{K'(\bar{v}^*)\bar{v}^*}. \quad (3.32)$$

Lo anterior coincide con el eigenvector $\xi_1 = (\delta\alpha - K'(\bar{v}^*)\bar{v}^*, (1 - \delta)\alpha + K'(\bar{v}^*)\bar{v}^*)$ cuando $\delta \rightarrow 0$. Luego, por el teorema de la función implícita, podemos hallar una continuación de M en la dirección del eigenvector ξ_1 para $\bar{u} > 0$. Por lo tanto, M se conecta con el punto $(0, \bar{v}^*)$. Consideramos $\bar{v}^* = 0$ para abarcar el caso $K(0) < \alpha$.

Si $\bar{u} \rightarrow 1$ entonces $\alpha v_M = K(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) \rightarrow K(1 + v_M)(1 + v_M) = 0$ y v_M es continua para $\bar{u} \rightarrow 1$. Por lo tanto, M se puede escribir como una gráfica de clase C^1 dada por $M = \{(\bar{u}, v_M(\bar{u})) : \bar{u} \in W\}$.

$0 \leq \bar{u} \leq 1$ }. Finalmente, para \bar{u} fijo, la expresión

$$(\alpha - K(\bar{u} + \bar{v}))\bar{v}$$

es creciente con respecto a α , ya que si definimos provisionalmente a $f(\alpha) = (\alpha - K(\bar{u} + \bar{v}))\bar{v}$ con \bar{u}, \bar{v} fijos, vemos que $f'(\alpha) = \bar{v} > 0$.

Usando el hecho de que $(\alpha - K(\bar{u} + \bar{v}))\bar{v}$ es creciente con respecto a α , vemos que, para $\alpha_1 < \alpha_2$,

$$(\alpha_1 - K(\bar{u} + \bar{v}))\bar{v} < (\alpha_2 - K(\bar{u} + \bar{v}))\bar{v}.$$

Derivando la expresión anterior con respecto a v_M tenemos que

$$\alpha_1 - K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) - K(\bar{u} + v_M) < \alpha_2 - K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) - K(\bar{u} + v_M).$$

Tomando el inverso algebraico tenemos que

$$\frac{1}{\alpha_2 - K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) - K(\bar{u} + v_M)} < \frac{1}{\alpha_1 - K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) - K(\bar{u} + v_M)}.$$

De aquí se sigue que

$$\frac{K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) + K(\bar{u} + v_M)}{\alpha_2 - K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) - K(\bar{u} + v_M)} < \frac{K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) + K(\bar{u} + v_M)}{\alpha_1 - K'(\bar{u} + v_M)(\bar{u} + v_M) - K(\bar{u} + v_M)}.$$

La desigualdad anterior se traduce como

$$\frac{d}{d\bar{u}}v_M^2 < \frac{d}{d\bar{u}}v_M^1;$$

por lo tanto, integrando la desigualdad anterior se tendrá que

$$\int \frac{d}{d\bar{u}}v_M^2 d\bar{u} < \int \frac{d}{d\bar{u}}v_M^1 d\bar{u}.$$

Entonces, por el teorema fundamental del cálculo se concluye que

$$v_M^2(\bar{u}) < v_M^1(\bar{u}) \quad \text{para } \bar{u} \text{ fija.}$$

Esto prueba que $v_M(\bar{u})$ es decreciente con respecto a α y esto concluye la demostración. \square

Finalmente, probamos la paradoja del crecimiento tumoral enunciada en [11].

Teorema 3.3.2. (paradoja del crecimiento tumoral) *Supongamos que $\alpha_1 > \alpha_2 > 0$ y sean $\bar{p}_1(t) = \bar{u}_1(t) + \bar{v}_1(t)$ y $\bar{p}_2(t) = \bar{u}_2(t) + \bar{v}_2(t)$ las soluciones correspondientes al sistema (3.6). Supongamos también que la dinámica del tumor se estabiliza en la variedad lenta M y que para un tiempo $t_0 \geq 0$ hay dos tumores del mismo tamaño $\bar{p}_1(t_0) = \bar{p}_2(t_0) = \tilde{p}$, con $0 < \tilde{p} < 1$. Entonces*

$$\frac{d}{dt}\bar{p}_1(t_0) > \frac{d}{dt}\bar{p}_2(t_0)$$

y

$$\bar{p}_1(t) > \bar{p}_2(t), \quad \text{para toda } t \geq t_0.$$

Demostración. Recordemos que M se puede escribir como una gráfica $(\bar{u}, v_M(\bar{u}))$. Por lo tanto, sobre M tenemos que $\bar{p} = \bar{u} + v_M(\bar{u})$ y

$$\frac{d}{dt}\bar{p}(t) = \frac{d}{dt}\bar{u}(t) + \frac{d}{d\bar{u}}v_M(\bar{u})\frac{d}{dt}\bar{u}(t) = \frac{d}{dt}\bar{u}(t) \left(1 + \frac{d}{d\bar{u}}v_M(\bar{u})\right). \quad (3.33)$$

Del lema anterior sabemos que

$$\frac{d}{d\bar{u}}v_M(\bar{u}) = \frac{K'(\bar{p})\bar{p} + K(\bar{p})}{\alpha - K'(\bar{p})\bar{p} - K(\bar{p})}; \quad (3.34)$$

entonces, sustituimos (3.34) en (3.33) para obtener

$$\frac{d}{dt}\bar{p}(t) = K\bar{u} \left(1 + \frac{K'(\bar{u} + v_M(\bar{u}))(\bar{u} + v_M(\bar{u})) + K(\bar{u} + v_M(\bar{u}))}{\alpha - K'(\bar{u} + v_M(\bar{u}))(\bar{u} + v_M(\bar{u})) - K(\bar{u} + v_M(\bar{u}))}\right). \quad (3.35)$$

Haciendo las simplificaciones respectivas se tiene que

$$\frac{d}{dt}\bar{p}(t) = \frac{\alpha K\bar{u}}{\alpha - K'(\bar{u} + v_M(\bar{u}))(\bar{u} + v_M(\bar{u})) - K(\bar{u} + v_M(\bar{u}))}. \quad (3.36)$$

Por lo tanto, de manera explícita (3.36) se escribe como

$$\frac{d}{dt}\bar{p}(t) = \frac{\alpha K(\bar{p}(t))\bar{u}(t)}{\alpha - K'(\bar{p}(t))(\bar{p}(t)) - K(\bar{p}(t))}, \quad (3.37)$$

donde $\bar{p} = \bar{u} + v_M(\bar{u})$. Recordemos que por hipótesis, para $t_0 \geq 0$ se tiene que los dos tumores $\bar{p}_1(t), \bar{p}_2(t)$ poseen el mismo tamaño al tiempo t_0 , es decir $\bar{p}_1(t_0) = \bar{p}_2(t_0) = \tilde{p}$; por lo tanto, las tasas de crecimiento para cada tumor están dadas por

$$\frac{d}{dt}\bar{p}_i(t_0) = \frac{\alpha_i K(\tilde{p})\bar{u}_i(t_0)}{\alpha_i - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p})}, \quad \forall i = 1, 2. \quad (3.38)$$

Ahora, reemplazaremos el término $\bar{u}_i(t)$ en (3.37). Para ello, usemos el hecho de que en M se cumple que $K(\tilde{p})\tilde{p} = \alpha_i\bar{v}_i(t_0)$. De aquí se sigue $\alpha_1\bar{v}_1(t_0) = \alpha_2\bar{v}_2(t_0)$. Luego, como $\alpha_1 > \alpha_2$, se tiene que $\bar{v}_1(t_0) < \bar{v}_2(t_0)$ y por lo tanto $\bar{u}_1(t_0) > \bar{u}_2(t_0)$. Mas aún, para $i = 1, 2$ se tiene que

$$\bar{v}_i(t_0) = \frac{K(\tilde{p})\tilde{p}}{\alpha_i},$$

y

$$\bar{u}_i(t_0) = \tilde{p} - \frac{K(\tilde{p})\tilde{p}}{\alpha_i} = \frac{(\alpha_i - K(\tilde{p}))\tilde{p}}{\alpha_i}. \quad (3.39)$$

Pero, como $\bar{u}_1(t_0) > \bar{u}_2(t_0)$ se tiene que

$$\frac{(\alpha_1 - K(\tilde{p}))\tilde{p}}{\alpha_1} > \frac{(\alpha_2 - K(\tilde{p}))\tilde{p}}{\alpha_2};$$

de esta manera, sustituimos (3.39) en (3.38) para obtener:

$$\frac{d}{dt}\bar{p}_i(t_0) = \frac{K(\tilde{p})(\alpha_i - K(\tilde{p}))}{\alpha_i - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p})}, \quad (3.40)$$

y utilizamos la última desigualdad

$$\frac{d}{dt}\bar{p}_1(t_0) = \frac{K(\tilde{p})(\alpha_1 - K(\tilde{p}))}{\alpha_1 - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p})} > \frac{K(\tilde{p})(\alpha_2 - K(\tilde{p}))}{\alpha_2 - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p})} = \frac{d}{dt}\bar{p}_2(t_0). \quad (3.41)$$

Ahora, como $\tilde{p}K(\tilde{p}) > 0$ se tiene que

$$\frac{(\alpha_1 - K(\tilde{p}))}{\alpha_1 - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p})} > \frac{(\alpha_2 - K(\tilde{p}))}{\alpha_2 - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p})};$$

lo anterior se puede justificar usando el hecho de que la función

$$f(\alpha) = \frac{(\alpha - K(\tilde{p}))}{\alpha - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p})}$$

es creciente, de hecho

$$f'(\alpha) = \frac{-K'(\tilde{p})\tilde{p}}{(\alpha - K'(\tilde{p})\tilde{p} - K(\tilde{p}))^2} > 0.$$

De este modo, hemos probado que

$$\frac{d}{dt}\bar{p}_1(t_0) > \frac{d}{dt}\bar{p}_2(t_0)$$

y consecuentemente $\bar{p}_1(t) > \bar{p}_2(t)$ para $t \in (t_0, t_0 + \epsilon)$ para algún $\epsilon > 0$. Si existe un tiempo posterior t_{00} tal que $\bar{p}_1(t_{00}) = \bar{p}_2(t_{00})$, entonces por un argumento similar llegaremos a una contradicción.

De este modo $\bar{p}_1(t) > \bar{p}_2(t)$ para todo $t > t_0$. \square

El resultado anterior nos dice que, si tenemos una población de células cancerígenas normales, con una tasa de mortalidad inicial α_1 al incrementar esta tasa de mortalidad hasta $\alpha_1 < \alpha_2$, la población del tumor en lugar de disminuir, aumentará; ya que, la tasa de crecimiento de dicha población tiene un comportamiento decreciente. Dicho de otro modo, entre más células cancerígenas normales mueran, mas células cancerígenas madre habrá para repoblar el tumor. En términos médicos, esto se puede interpretar como un tratamiento de quimioterapia o la extirpación de un tumor agresivo. Estos dos tratamientos aumentan la tasa de mortalidad de las células cancerígenas, pero como ya hemos visto, esto resulta contraproducente; ya que nuestro estudio se centra principalmente en aquellos tumores donde hay presencia de células cancerígenas madre en etapa temprana.

Capítulo 4

Algunos aspectos adicionales: Reducción del modelo por métodos asintóticos.

En el capítulo anterior, utilizamos teoría de ecuaciones diferenciales ordinarias y Teoría Geométrica de Perturbaciones Singulares para estudiar la dinámica de las CCM y CC en un espacio determinado. Gracias a esto pudimos estudiar y formular una paradoja del crecimiento de tumores en forma de teorema, pero todo dentro de la teoría clásica. En este capítulo haremos una simplificación de modelo de Enderling-Hillen por medio del método de los momentos. De aquí obtendremos un sistema parabólico de ecuaciones diferenciales parciales acopladas; y por medio de argumentos de punto fijo, probaremos que dicho sistema tiene una única solución suave. Para este capítulo seguiremos el trabajo de Fasano et. al [7].

4.1. Reducción por el método de los momentos.

Recordemos el modelo

$$\begin{aligned}u_t(x, t) &= D_u \Delta u + \gamma \delta \int_{\Omega} K(x, y, p(x, t)) u(y, t) dy, \\v_t(x, t) &= D_v \Delta v + (1 - \delta) \gamma \int_{\Omega} K(x, y, p(x, t)) u(y, t) dy + \rho \int_{\Omega} K(x, y, p(x, t)) v(y, t) dy \\&\quad - \alpha v(x, t).\end{aligned}\tag{4.1}$$

donde $x \in \Omega, t > 0$ y $p(x, t) = u(x, t) + v(x, t)$.

Aquí $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ representa un tejido y $x, y \in \Omega$. Para nuestros propósitos, consideramos $n = 2$. Este modelo describe la dinámica de dos poblaciones de células cancerígenas, llamadas CCM y CC respectivamente. Vimos en el capítulo anterior que este modelo presenta la *paradoja del crecimiento tumoral*, mismo que pudimos formular gracias a la teoría clásica de sistemas dinámicos. Ahora, haremos una simplificación distinta para obtener un sistema de ecuaciones diferenciales parciales acopladas del tipo parabólico y probar algunos hechos de carácter teórico. Previamente, haremos algunas suposiciones:

- (a) La función de distribución $K(x, y, p(x, t))$ se puede escribir como $K(x, y, p(x, t)) = F(p(x, t))K(x, y)$ donde $K(x, y) \geq 0$ y $K \in C(\Omega \times \Omega)$.
- (b) F es una función Lipschitz continua en $[0, 1]$ con $F(0) = 1, F(1) = 0$, decreciente y de clase C^1 .
- (c) Podemos suponer que $K(x, y)$ es una función radial; es decir $K(x, y) = K(|x - y|)$ donde $x, y \in \Omega$. Un ejemplo de esta función puede ser $K(|x - y|) = \frac{1}{\sigma\pi^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{|x-y|^2}{\sigma^2}}$.

La razón de la elección de la función en el inciso (c) es debido a que esta función es decreciente en cualquier intervalo de \mathbb{R} y claramente depende del radio, siendo éste $r = |x - y|$. A continuación, aproximamos las expresiones integrales de (4.1) por medio del método de los momentos, haciendo esto primeramente en una dimensión espacial y posteriormente extendiendo este mismo método a dimensión $n = 2$. De este modo, se cubre sin pérdida de generalidad el caso para $n > 2$, ya que el razonamiento es análogo.

Notamos que, tomando la expansión de Taylor de $u \in C^2(\Omega)$ (en este caso conviene $\Omega = (-\infty, +\infty)$), tenemos

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} K(|x - y|)F(p(x, t))u(y, t)dy &= F(p(x, t)) \int_{-\infty}^{+\infty} K(|x - y|)[u(x, t) + u_x(x, t)(y - x)]dy \\ &+ F(p(x, t)) \int_{-\infty}^{+\infty} K(|x - y|) \left[\frac{1}{2}u_{xx}(x, t)(y - x)^2 + o(3) \right] dy, \end{aligned} \tag{4.2}$$

o sea que

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} K(|x-y|)F(p(x,t))u(y,t)dy &= F(p(x,t)) \int_{-\infty}^{+\infty} K(|x-y|)u(x,t)dy \\ &\quad + F(p(x,t)) \int_{-\infty}^{+\infty} u_x(x,t)(y-x)K(|x-y|)dy \\ &\quad + \frac{1}{2}F(p(x,t)) \int_{-\infty}^{+\infty} K(|x-y|)u_{xx}(x,t)(y-x)^2dy. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Ahora definimos $A := \int_{-\infty}^{+\infty} K(|x-y|)dy$, $B := \int_{-\infty}^{+\infty} (y-x)K(|x-y|)dy$ y $C := \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{2}K(|x-y|)(y-x)^2dy$; es decir, A es el momento cero de u , y B y C son los primero y segundo momento de u respectivamente. Ahora, observemos que si $y \leq x$ entonces

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} (y-x)K(|x-y|)dy &= \int_{-\infty}^0 (y-x)K(|x-y|)dy + \int_0^{+\infty} (y-x)K(|x-y|)dy \\ &= \int_0^{+\infty} (x-y)K(|x-y|)dy - \int_0^{+\infty} (x-y)K(|x-y|)dy \\ &= 0, \end{aligned} \quad (4.4)$$

debido en parte a la simetría de K . Del mismo modo, si $y \geq x$, entonces obtenemos el mismo resultado de (4.4). Por lo tanto hemos probado que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} (y-x)K(|x-y|)dy = 0,$$

y así

$$u_x(x,t) \int_{-\infty}^{+\infty} (y-x)K(|x-y|)dy = 0.$$

De este modo, el razonamiento se sigue de la misma manera si consideramos $\Omega = (-r, r)$ donde $r = |y-x|$ y tomando $r \rightarrow \infty$. Así, el sistema (4.1) se reescribe como

$$\begin{aligned} u_t &= D_u u_{xx} + \gamma \delta F(p)(Au + Bu_{xx}), \\ v_t &= D_v v_{xx} + (1-\delta)\gamma F(p)(Au + Bu_{xx}) + \rho F(p)(Av + Bv_{xx}) - \alpha v. \end{aligned} \quad (4.5)$$

para $x \in \mathbb{R}$ y $t > 0$.

Para el caso $n = 2$ tenemos lo siguiente:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} K(|x-y|)F(p(x,t))u(y,t)dy &= F(p(x,t)) \int_{\Omega} K(|x-y|)[u(x,t) + \nabla u(x,t)(y-x)]dy \\ &\quad + F(p(x,t)) \int_{\Omega} K(|x-y|) \left[\frac{1}{2}D^2u(x,t)(y-x) \cdot (y-x) + o(3) \right] dy; \end{aligned} \quad (4.6)$$

aquí, el símbolo D^2u representa a la matriz hessiana de u , siendo $(D^2u)_{ij} = \frac{\partial u_i}{\partial x_j}$, para todo $1 \leq i, j \leq n$. Nuevamente probaremos que

$$\int_{\Omega} \nabla u(x, t) \cdot (y - x) \cdot K(|y - x|) dy = 0.$$

Para ello, notamos que

$$\int_{\Omega} \nabla u(x, t) \cdot (y - x) \cdot K(|y - x|) dy = \int_{\Omega} K(|y - x|) (u_{x_1}(x, t)(x_1 - y_1) + u_{x_2}(x, t)(x_2 - y_2)) dy$$

o sea que

$$\int_{\Omega} \nabla u(x, t) \cdot (y - x) \cdot K(|y - x|) dy = u_{x_1}(x, t) \int_{\Omega} K(|y - x|) (y_1 - x_1) dy + u_{x_2}(x, t) \int_{\Omega} K(|y - x|) (y_2 - x_2) dy. \quad (4.7)$$

Consideramos $\Omega = (-r, r) \times (-r, r)$ donde $r = |y - x|$ y entonces se tiene de (4.7) que

$$u_{x_1}(x, t) \int_{\Omega} K(|y - x|) (y_1 - x_1) dy = u_{x_1}(x, t) \int_{-r}^r \int_{-r}^r K(|y - x|) (y_1 - x_1) dy_2 dy_1$$

y

$$u_{x_2}(x, t) \int_{\Omega} K(|y - x|) (y_2 - x_2) dy = u_{x_2}(x, t) \int_{-r}^r \int_{-r}^r K(|y - x|) (y_2 - x_2) dy_2 dy_1.$$

De este modo, gracias al caso $n = 1$ vemos que

$$u_{x_i}(x, t) \int_{\Omega} (y_i - x_i) K(|y - x|) dy = 0, \quad \text{para } i = 1, 2.$$

y por lo tanto

$$\int_{\Omega} \nabla u(x, t) \cdot (y - x) K(|y - x|) dy = 0.$$

Ahora, desarrollamos el término integral del hessiano.

Veamos que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \int_{\Omega} K(|y - x|) (y - x) \cdot D^2u(x, t) \cdot (y - x) dy &= \frac{1}{2} \int_{\Omega} (y_1 - x_1)^2 u_{x_1 x_1}(x, t) + 2(y_1 - x_1)(y_2 - x_2) u_{x_1 x_2}(x, t) dy \\ &+ \frac{1}{2} \int_{\Omega} (y_2 - x_2)^2 u_{x_2 x_2}(x, t) dy \end{aligned} \quad (4.8)$$

por lo que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \int_{\Omega} (y_1 - x_1)^2 u_{x_1 x_1}(x, t) + 2(y_1 - x_1)(y_2 - x_2) u_{x_1 x_2}(x, t) + (y_2 - x_2)^2 u_{x_2 x_2}(x, t) dy &= a_1(x) u_{x_1 x_1}(x, t) \\ &+ a_2(x) u_{x_1 x_2}(x, t) \\ &+ a_3(x) u_{x_2 x_2}(x, t), \end{aligned} \quad (4.9)$$

donde $a_i(x) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (y_i - x_i)K(|y - x|)dy$ para $i = 1, 2$, y $a_3(x) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (y_1 - x_1)(y_2 - x_2)K(|y - x|)dy$.

Por lo tanto, las ecuaciones del sistema (4.1) se reescriben en estos términos como

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= D_u \Delta u + \gamma \delta F(p)[Au + a_1(x)u_{x_1x_1} + a_2(x)u_{x_2x_2} + a_3(x)u_{x_1x_2}], \\ v_t(x, t) &= D_v \Delta v + (1 - \delta)\gamma F(p)[Au + a_1(x)u_{x_1x_1} + a_2(x)u_{x_2x_2} + a_3(x)u_{x_1x_2}] \\ &\quad + \rho F(p)[Av + a_1(x)v_{x_1x_1} + a_2(x)v_{x_2x_2} + a_3(x)v_{x_1x_2}] - \alpha v. \end{aligned} \quad (4.10)$$

Ahora, recordemos que $\Delta u = u_{x_1x_1} + u_{x_2x_2}$, por lo que, las ecuaciones del sistema (4.1) se reescriben en estos términos como

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= \gamma \delta F(p)Au + (\gamma \delta F(p)Au + D_u a_1(x))u_{x_1x_1} + (\gamma \delta F(p)Au + D_u a_2(x))u_{x_2x_2} + \gamma \delta F(p)a_3(x)u_{x_1x_2}, \\ v_t(x, t) &= (1 - \delta)\gamma F(p)Au + (a_1(x)(1 - \delta)\gamma F(p)Au + D_u)u_{x_1x_1} + (a_2(x)(1 - \delta)\gamma F(p)Au + D_u)u_{x_2x_2} \\ &\quad + (1 - \delta)\gamma F(p)a_3(x)u_{x_1x_2} + \rho F(p)Av + (D_v + \rho F(p)a_1(x))v_{x_1x_1} + (a_2(x)\rho F(p) + D_v)v_{x_2x_2} \\ &\quad + \rho F(p)a_3(x)v_{x_1x_2} - \alpha v. \end{aligned} \quad (4.11)$$

Haciendo $\tilde{a}_{11} = D_u + \delta F(p)a_1(x)$, $\tilde{a}_{12} = \delta \gamma F(p)a_3(x)$, $\tilde{a}_{22} = D_v + \delta \gamma F(p)a_2(x)$, $\tilde{b}_{11} = D_u + (1 - \delta)\gamma F(p)a_1(x)$, $\tilde{b}_{22} = D_v + (1 - \delta)\gamma F(p)a_2(x)$, $\tilde{b}_{21} = (1 - \delta)\gamma F(p)a_3(x)$ y $\tilde{c}_{11} = D_v + \rho F(p)a_1(x)$, $\tilde{c}_{22} = D_v + \rho F(p)a_2(x)$ y $\tilde{c}_{21} = \rho F(p)a_3(x)$ vemos que

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= \gamma \delta F(p)A(x)u + \tilde{a}_{11}(x)u_{x_1x_1} + \tilde{a}_{22}(x)u_{x_2x_2} + \tilde{a}_{21}(x)u_{x_1x_2}, \\ v_t(x, t) &= (1 - \delta)\gamma F(p)A(x)u + \tilde{b}_{11}(x)u_{x_1x_1} + \tilde{b}_{22}(x)u_{x_2x_2} + \tilde{b}_{12}(x)u_{x_1x_2} \\ &\quad + \rho F(p)Av + \tilde{c}_{11}(x)v_{x_1x_1} + \tilde{c}_{22}(x)v_{x_2x_2} + \tilde{c}_{12}(x)v_{x_1x_2} - \alpha v. \end{aligned} \quad (4.12)$$

Finalmente, definamos los operadores

$$\begin{aligned} L &= \delta \gamma F(p)A(x) + \tilde{a}_{11} \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \tilde{a}_{22} \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} + \tilde{a}_{32} \frac{\partial^2}{\partial x_1 \partial x_2}, \\ \tilde{F} &= (1 - \delta)\gamma F(p)A(x) + \tilde{b}_{11} \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \tilde{b}_{22} \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} + \tilde{b}_{12} \frac{\partial^2}{\partial x_1 \partial x_2} \end{aligned}$$

y

$$G = \rho F(p)A(x) + \tilde{c}_{11} \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \tilde{c}_{22} \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} + \tilde{c}_{12} \frac{\partial^2}{\partial x_1 \partial x_2};$$

de este modo, el sistema (4.12) queda escrito como

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= Lu(x, t), \\ v_t(x, t) &= \tilde{F}u(x, t) + Gv(x, t) - \alpha v(x, t). \end{aligned} \quad (4.13)$$

4.2. Existencia local de soluciones.

A continuación vamos a dar una demostración de la existencia local de soluciones para el modelo (4.5). Cabe señalar que demostraremos la existencia local de soluciones en el modelo unidimensional. En el caso de este modelo, podemos ver que si tomamos en cuenta los coeficientes de difusión D_u, D_v , vemos que este depende de la concentración de células, lo cual está determinado por p , y esta se va a cero cuando $p \rightarrow 1$. Por tal motivo, y en el espíritu de esta aproximación podemos incluir el término difusivo en el coeficiente B . Por esta razón, consideramos $D = 0$ y tenemos

$$\begin{aligned} u_t &= \gamma \delta F(p)(Au + Bu_{xx}), \\ v_t &= (1 - \delta)\gamma F(p)(Au + Bu_{xx}) + \rho F(p)(Av + Bv_{xx}) - \alpha v. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Usaremos un argumento de punto fijo para demostrar esta afirmación.

Teorema 4.2.1. *Sean $u_0, v_0 \in C^{2+\alpha}$ tales que, para toda x en \mathbb{R} , $p_0(x) = u_0(x) + v_0(x) \leq 1 - M$ para algún $0 < M < 1$. Entonces el sistema (4.14) tiene una única solución (u, v) en el intervalo $(0, T^*)$ que cumple $u + v < 1 - N$ para $0 < N < M$ en la región $\mathbb{R} \times [0, T^*)$.*

Definición 4.2.2. *El espacio de Hölder $C^{k,\gamma}(\bar{U})$ consiste de todas las funciones $u \in C^k(\bar{U})$ para las cuales la norma*

$$\|u\|_{C^{k,\gamma}(\bar{U})} = \sum_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha u\|_{C(\bar{U})} + \sum_{|\alpha|=k} [D^\alpha u]_{C^{0,\gamma}(\bar{U})} \quad (4.15)$$

es finita.

Demostración. Para alguna $T > 0$, definamos el conjunto $\Sigma = \{(u, v) \in H^{\alpha, \frac{\alpha}{2}}(\mathbb{R} \times (0, T))^2 : u(x, 0) = u_0(x), v(x, 0) = v_0(x), x \in \mathbb{R}\}$. Ahora, supongamos que $u + v < 1 - N$ para algún $0 < N < M$ de tal modo que $\|u\|^\alpha, \|v\|^\alpha < K$ para algún $K > 0$ no menor a $\|u_0\|^\alpha, \|v_0\|^\alpha$; esto es, Σ es el conjunto de condiciones iniciales que viven en el espacio $H^{\alpha, \frac{\alpha}{2}}(\mathbb{R} \times (0, T))^2$ para alguna $T > 0$.

Ahora, tomamos $(u, v) \in \Sigma$ fijo y resolvemos las ecuaciones del sistema (4.14), por lo cual se tendrá

$$\begin{aligned} U_t &= \gamma \delta F(u + v)(AU + BU_{xx}), \\ V_t &= (1 - \delta)\gamma F(u + v)(AU + BU_{xx}) + \rho F(u + v)(AV + BV_{xx}) - \alpha V. \end{aligned} \quad (4.16)$$

para $x \in \mathbb{R}, t > 0$, donde $U(x, 0) = u_0(x), V(x, 0) = v_0(x)$.

La ecuación $U_t = \gamma \delta F(u + v)(AU + BU_{xx})$ junto con la condición $U(x, 0) = u_0(x)$ es un problema de Cauchy que se puede resolver de manera independiente, siempre que $U \in C^{2+\alpha}$ para toda $x \in \mathbb{R}$ y $t > 0$, ya que $u_0(x) \in H^\alpha(\mathbb{R})$ [13]. Mas aún, la norma $\|U\|^\alpha \leq N \|u_0\|^\alpha$ ya que por hipótesis U es Hölder continua de exponente α [13]. De este modo, hemos resuelto la ecuación para U del sistema (4.16).

Ahora, consideramos la función $Y(t) = \|u_0\| e^{\gamma \delta A t}$ y con ello la función $\omega(x, t) = Y(t) - U(x, t)$.

Notamos que

$$\begin{aligned} \omega_t = Y'(t) - U_t &= \gamma \delta A \|u_0\| e^{\gamma \delta A t} - \gamma \delta F(u + v)[AU + BU_{xx}] \\ &= \gamma \delta Y(t) - \gamma \delta F(u + v)[AU + BU_{xx}] \end{aligned}$$

y que $\omega_{xx} = -U_{xx}$; por lo cual

$$\begin{aligned} \omega_t - \delta \gamma F(u + v)[A\omega + B\omega_{xx}] &= \gamma \delta Y(t) - \gamma \delta F(u + v)[AU + BU_{xx}] \\ &\quad - \gamma \delta Y(t) - \gamma \delta F(u + v)[A(Y - U) - BU_{xx}], \end{aligned}$$

o sea que

$$\gamma \delta Y(t) - \gamma \delta F(u + v)[AU + BU_{xx}] - \gamma \delta Y(t) - \gamma \delta F(u + v)[A(Y - U) - BU_{xx}] = \delta \gamma AY - \delta \gamma F(u + v)AY,$$

esto es

$$\omega_t - \delta \gamma F(u + v)[A\omega + B\omega_{xx}] = \delta \gamma A[1 - F(u + v)]Y > 0.$$

Luego, vemos que el operador $L = \frac{\partial}{\partial t} - \gamma \delta F(u + v)[A + B \frac{\partial}{\partial x^2}]$ es parabólico en $\mathbb{R} \times (0, T)$, por lo cual aplicando el teorema 5 de [8] concluimos que $\omega > 0$. Esto implica que $Y - U > 0$, o sea que $U \leq \|u_0\| e^{\gamma \delta A t}$. Así, podemos elegir un $\epsilon_1 > 0$ y un T^* suficientemente pequeños tales que $U \leq \|u_0\| + \epsilon_1$.

□

Conclusiones.

El cáncer es una de las enfermedades más importantes del siglo XXI, por lo cual se ha hecho un esfuerzo enorme por tratar de entenderla, y de ese modo, atacarla de manera exitosa. El hecho de que la modelación matemática juegue un papel importante en el estudio del crecimiento tumoral, habla de que es, y ha sido posible estudiar éste padecimiento desde otro enfoque obteniendo buenos resultados.

En este trabajo se ha estudiado el crecimiento de un tumor en fase avascular, donde se hace distinción de dos tipos de células cancerígenas y de su interacción entre ellas.

En el capítulo 1, se estudió la dinámica de dos poblaciones de células cancerígenas planteando un autómata celular, con el cual se pudieron simular distintas situaciones y se pudieron corroborar diversos comportamientos que tenían dichas células en el crecimiento de un tumor. En este rubro, se observó que si se incrementaba la tasa de mortalidad colocando células cancerígenas madre como progenitoras, el tamaño del tumor aumentaba en lugar de disminuir; siendo éste el resultado más importante, al cual se le llama *la paradoja del crecimiento tumoral*. Posteriormente, partiendo del modelo computacional, se dio el salto hacia un modelo matemático. Se utilizaron técnicas de procesos estocásticos y ecuaciones diferenciales parciales para construir el sistema de ecuaciones integro diferenciales no local, al cual se le llama el *modelo de Hillen-Enderling*, que fue el objeto de estudio de este trabajo.

En el capítulo 2, se hizo una reducción de este sistema a uno de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineal, y se formuló matemáticamente la paradoja del crecimiento tumoral. Partiendo de algunas suposiciones se redujo aún más el modelo y se hizo un análisis de éste último con teoría clásica de ecuaciones diferenciales ordinarias. Finalmente se demostró matemáticamente que el modelo redu-

cido presentaba la paradoja del crecimiento tumoral con la ayuda de herramientas concernientes a sistemas dinámicos y teoría de Fenichel.

Finalmente, en el capítulo 3, se demuestra la existencia local de soluciones del modelo de Hillen-Enderling. Primero se hace una reducción del sistema por medio del método de los momentos, llegando así a un sistema de ecuaciones diferenciales parciales del tipo parabólico. Después, bajo la suposición de que el coeficiente de difusión es muy pequeño y se puede aproximar por el primer momento del núcleo de distribución, se hace una reducción más y se llega a un sistema sin difusión en términos de los momentos calculados. Posteriormente, con la ayuda de teoría de ecuaciones parabólicas, se demuestra la existencia local de soluciones con argumentos de punto fijo.

Sin lugar a dudas, este ha sido un trabajo extenso en el cual se ha estudiado un tema que es de suma importancia en el campo de la medicina, desde el punto de vista de las ciencias exactas. Esto no es otra cosa que una muestra del poder que tienen las ciencias exactas para entender y analizar problemas que en un principio eran propios de las ciencias naturales. Esto habla mucho de la complejidad de los fenómenos biológicos.

Particularmente, el autor de este trabajo cree que el proyecto aquí desarrollado aún tiene muchos aspectos que se pueden estudiar, como por ejemplo, el caso en el cual el paciente recibe un tratamiento a base de quimioterapia, o tratamientos a base de ciertas drogas para erradicar los tumores malignos por completo (incluyendo a las células cancerígenas madre). Esto se traduce en estudiar más variantes del modelo de Hillen-Enderling, con el fin de comprender las etapas que esta enfermedad presenta, desde su aparición hasta sus fases más avanzadas.

En conclusión, el trabajo presentado aquí tiene futuro y ha servido como motivación e impulso para seguir estudiando más a profundidad los temas relacionados con distintas enfermedades (particularmente el cáncer) apoyados en la matemática. Quizá algún día, con un golpe de suerte, se logre construir una teoría más completa sobre la matemática aplicada al cáncer.

Bibliografía

- [1] ABDOHALLI A, SCHWAGER C, KLEEFF J, ET AL *Transcriptional network governing the angiogenic switch in human pancreatic cancer* Proc. Natl Acad Sci USA 2007;104;12890-5
- [2] ALCALÁ D, BARRERA M, CASTAÑEDA R, CABRERA A *Células madre cancerígenas: conceptos actuales* Rev. Cent Dermatol Pascual vol 24, Núm 2, May Ago 2015
- [3] BOSE B, SHENOY S *Stem cell versus cancer and cancer stem cell: intricate balance decides their respective usefulness or harmfulness in the biological system* J Stem Cell Res Ther. 2014; 4: 173 doi: 10.4172/2157-7633.1000173
- [4] CASCALES M, ÁLVAREZ-GÓMEZ J. *Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer* An. R. Ac. Nac. Farm., (2010), 76 (1): 59-84
- [5] EVANTHIA T. ROUSSOS, JOHN S. CONDEELIS, ANTONIOA PATSIALOU, *Chemotaxis in cancer* Nature Reviews Cancer 11, 573-587 (2011).
- [6] ENDERLING H., ANDERSON A., A.R.A., CHAPLAN M.A.J., BEHESHTI A., HLATKY, L. AND HAHNDELDT, P. (2009), *Paradoxical dependencies of tumor dormancy and progression on basic cell kinetics* Cancer Res., 69(22) 8814-8821.
- [7] FASANO A., MANCINI A., PRIMICERIO M. *Tumours with cancer stem cells: A PDE model.* Mathematical Biosciences 272, 76-80 (2016)
- [8] FRIEDMAN A., *Partial Differential Equations of Parabolic Type*, Robert E. Krieger Publishing Company (1983)

- [9] GILLIES J. R., ROBEY I., GATENBY R. A., *Causes and consequences of increased glucose methabolism of cancers* The journal of Nuclear Medicine. Vol. 49. No 6, June 2008.
- [10] HILLEN T., GREESE B., MARTIN J. AND DE VRIES, *Birth-jump processes and applications to forest fire spotting* Journal of Biological Dynamics, 9: sup 1, 104-127, DOI: 10.1080/17513758.2014.950184.
- [11] HILLEN T., ENDERLING H. , HAHNFELDT P., *The tumor growth paradox and immune systme-mediated selection for cancer stem cells.* Bull. Math. Biol 75(1)(2013) 161-184, doi: 10.1007/511538-012-9798-x.
- [12] JONES K.R.T CHRISTOPHER, *Geometric Singular Perturbation Theory* Division of Applied Mathematics. Brown University. Providence, RI 02912 (1994)
- [13] LADYZHENSKAYA O. A., SOLONNIKOV V.A., URALCEVA N. N., *Linear and quasi-linear equations of parabollic type*, AMS (1966)
- [14] *La situación del cáncer en España*, Sociedad Española de Oncología. (2013)
- [15] MAINI PK, MCELWAIN DLS, LEAVESLEY DI *Traveling wave model to interpret a wound-healing cell migration assay for human peritoneal mesothelial cells* Tissue Eng. 2004;10:475-82
- [16] PERKO L., *Differential Equations and dynamical systems* third edition, Texts in applied mathematics, Springer (2000)
- [17] PRICE ND, FOLTZ G, MADAN A, HOOD I, TIAN Q. *Systems biology and cancer stem cells* J. Cell Mol Med 2008;12;97-110
- [18] SALSA S., *Partial Differential Equations in Action: From modeling to theory.* Second Edition, Springer (2015)
- [19] VON NEUMANN, J., *The theory of self-reproducing Automata*, ed. Univ. of Illinois Press, Urbana, IL (1966)