

Modelos matemáticos aplicados a problemas biomédicos y sistemas complejos

por Damián Alejandro Knopoff

Presentado ante la Facultad de Matemática, Astronomía y Física como parte de los requerimientos para la obtención del grado de Doctor en Matemática de la

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

Diciembre de 2012

©FAMAF-UNC 2012

Directora: Dra. Cristina V. Turner

Co-Director: Dr. Germán A. Torres

*A mis sobrinos
Paula, Nati, Lucho, Mía, Giuliana, Victoria y ¿Florencia?*

Resumen

Los modelos matemáticos son de gran utilidad para el estudio, análisis y comprensión de diferentes fenómenos que surgen no sólo en ciencias exactas y de la salud, sino también en ciencias sociales. A partir de los resultados y simulaciones obtenidas basadas en estos modelos, es posible tener un mejor entendimiento del fenómeno analizado y también estos resultados pueden ser utilizados para estimar parámetros correspondientes al proceso en estudio o descubrir propiedades que no eran evidentes directamente desde la experimentación. En este trabajo se proponen principalmente dos tipos de aplicaciones biológicas para las cuales hemos empleado diferentes herramientas matemáticas y por lo cual el trabajo está dividido en dos partes.

En la primera parte nos hemos abocado a la estimación de parámetros asociados al crecimiento y tratamiento de tumores avasculares. Desde el punto de vista matemático, el estudio de estos problemas implica el planteo de problemas inversos y el desarrollo de métodos numéricos para su resolución. Utilizamos un modelo en ecuaciones diferenciales parciales para el crecimiento de un tumor esférico y avascular, que eventualmente es sometido a un tratamiento quimioterapéutico. El objetivo de esta parte del trabajo es el de recuperar parámetros que son a priori desconocidos o difícilmente obtenibles experimentalmente, tales como constantes cinéticas o parámetros ligados a la efectividad de la droga.

Una vez desarrollados los métodos para resolver el sistema de ecuaciones diferenciales parciales, el siguiente paso es resolver el problema inverso. Para ello, éste se formula como un problema de optimización y para su resolución presentamos dos metodologías diferentes. La primera se basa en el método adjunto, y hace uso de la información que provee la derivada de la función a minimizar con respecto a los parámetros a estimar. La segunda metodología que presentamos se basa en el uso del algoritmo Pattern Search, que es un algoritmo de búsqueda directa que no requiere el cálculo de las derivadas y por ende es de fácil implementación.

En la segunda parte, en tanto, desarrollamos un modelo matemático para la competencia entre células tumorales y el sistema inmunitario. El modelo se basa en la *teoría cinética de partículas activas*, que consiste esencialmente en subdividir un sistema constituido por un gran número de partículas interactuantes en subsistemas funcionales. El estado individual de las partículas se describe a través una variable llamada *actividad*, que expresa la habilidad de las partículas para desarrollar una cierta estrategia. Por último, mediante la aplicación de la teoría recién mencionada, desarrollamos un modelo para describir el fenómeno migratorio en una red social.

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos decir que las metodologías propuestas en la primera parte pueden ser consideradas de potencial ayuda para determinar parámetros químicos y biológicos involucrados en el crecimiento de un tumor y para diseñar protocolos de tratamiento para tumores. Por otra parte, los resultados obtenidos en la segunda parte se focalizan en la fortaleza de la teoría para reproducir el comportamiento emergente de un sistema complejo, esencialmente desde el punto de vista cualitativo.

Palabras claves: modelo matemático, crecimiento tumoral, problema inverso, método adjunto, teoría cinética, partícula activa

2010 Mathematics subject Classification: 92B05, 35Q93, 92D25

Abstract

Mathematical models are extremely useful in order to study, analyze and understand many different phenomena which arise not only on natural and health sciences but also on social ones. The analytical and numerical results obtained by using these models let us get a better understanding of the studied phenomena and they can also be helpful in order to estimate unknown parameters or to put in evidence some *a priori* unobserved properties. In this work, we propose two biological applications for which different mathematical tools are needed. That is why we separate it in two parts.

The first part is related to the recovery of parameters associated to the growth and treatment of avascular tumours. From the mathematical point of view, these kind of problems need the formulation and solution of inverse problems. We use a model based on a coupled system of partial differential equations to describe the growth of an avascular spherical tumour, which is eventually treated with a chemotherapeutic drug. The aim of this part is to retrieve a number of unknown parameters that are typically very difficult to estimate experimentally, such as kinetic constants or the effectiveness of the drug.

Once that the system of partial differential equations is properly solved, the next step is to solve the inverse problem, which is formulated as an optimization problem. For the resolution, we present two different methodologies. The first one is based on the adjoint method and it makes use of the derivative of the function to be minimized with respect to the parameters. The second one is based on the Pattern Search algorithm, which is a direct-search algorithm that does not need to compute the derivatives and thus it is easier to implement.

In the second part we develop a mathematical model for the competition between cancer and immune cells. The modeling approach is based on the tools of the so-called *kinetic theory of active particles*, whose essential features can be summarized as follows: the overall system, constituted by a large number of interacting particles, is subdivided into functional subsystems. The individual state of each particle is described by a variable called *activity*, which expresses the ability to perform a certain strategy. Finally, we develop a mathematical model to describe migration phenomena in a social network, by means of the afore-said theory.

According to the results obtained in the first part, we can conclude that both methodologies can be helpful to determine chemical and biological parameters involved in the growth of a tumour and to design treatment protocols. On the other hand, the results obtained in the second part focus on the strength of the theory to reproduce the emerging behaviour of a complex system, basically from a qualitative point of view.

Key words: mathematical modeling, tumour growth, inverse problem, adjoint method, kinetic theory, active particle

2010 Mathematics subject Classification: 92B05, 35Q93, 92D25

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi directora Cristina Turner, por todo su cariño, ayuda y apoyo incondicional. Sin duda, estos años con ella me han formado no sólo desde el punto de vista matemático sino también como persona. Realmente valoro infinitamente la forma en que vela por conseguir lo mejor para cada uno de sus alumnos.

A mi co-director, Germán Torres, por su presencia constante y tantas horas de trabajo juntos, en las cuales a veces el reloj desaparecía por completo de nuestras mentes (sobre todo de la suya) y Mercedes me “rescataba” con un llamado más que oportuno.

También a todo el grupo de Análisis Numérico y Computación de la Facultad, que hizo que me sienta como en casa desde el primer momento que llegué a Córdoba. En particular, a Damián Fernández Ferreyra por todos los conocimientos transmitidos y su predisposición para trabajar juntos: en esta tesis quedan plasmadas muchas cosas hechas en conjunto.

Al Profesor Nicola Bellomo, del Politecnico di Torino, que me recibió con los brazos abiertos para trabajar con su grupo, logrando así una estadía en Italia altamente productiva.

Y naturalmente, en lo que respecta a esta tesis, al Tribunal que se ha tomado el trabajo de leerla, corregirla y ayudar a que el trabajo tenga la mejor calidad posible. Y a la FaMAF, que otorga el ámbito propicio para presentarla.

En lo personal, debo decir que nada de esto hubiera sido posible sin el apoyo de mi familia. En particular mis padres, que apoyaron incondicionalmente mi “extraña” idea de estudiar matemática. Y mis hermanos, sobrinos, tíos y primos que permanentemente me transmiten su amor. Y por supuesto a mis abuelos, que si bien no están presentes en este momento especial, su legado ha sido tan inmenso, que les otorgo gran parte de este logro.

Gracias a mis amigos que me hacen el aguante desde el Chaco: Inés, Gabi, Samuel, Vero y Yani; a Matías por la buena onda y la ayuda para calmar la ansiedad que me provocó cada renglón de esta tesis; a César, Juampi, Juli, Mar, Mavi, Romi y Sofy, que hicieron más fácil, divertida y feliz mi vida en Córdoba. Y una mención especial a María del Carmen Molina, que logró que la incertidumbre sobre si ir o no a un congreso en Brasil se convierta en un mar de logros.

Desde el punto de vista de mi orientación, siempre tendré presente a mis queridas profesoras del secundario Marcela Gazzola, Marita Fiel y Laura Favretto, que me formaron y alentaron para seguir este camino; al profesor Tamburini, cuyas clases de Análisis Matemático en Ingeniería eran tan fascinantes que me obligaron a inscribirme en la Licenciatura en Matemática, y a Rubén Cerutti porque sin su enorme esfuerzo y ayuda no habría sido posible terminar dicha carrera.

Finalmente destaco a CONICET, organismo que me dio el apoyo económico necesario para realizar mi doctorado; así como también al proyecto Erasmus Eurotango que financió mi viaje y estadía en Italia. En particular al CIEM, que me albergó como lugar de trabajo y muy especialmente a Nancy que siempre estuvo ahí no sólo haciendo su trabajo de manera excelente, sino también dándome cada día una palabra optimista de aliento.

Índice general

Resumen	III
Abstract	v
Agradecimientos	VII
Glosario de términos biológicos	XI
Introducción	XIII
I Recuperación de parámetros en modelos de tumores avasculares	1
1. Modelos para tumores avasculares	3
1.1. Introducción	3
1.2. Modelo de Ward y King	4
1.3. Algunos resultados analíticos	9
1.4. Solución numérica del problema directo	11
1.4.1. Resultados numéricos para el modelo sin droga	13
1.4.2. Resultados numéricos para el modelo con droga	14
2. Recuperación de parámetros I	17
2.1. Introducción	17
2.2. Formulación del problema de minimización	18
2.3. Formulación del problema adjunto	19
2.4. Obtención del problema adjunto	21
2.5. Solución numérica del problema adjunto	26
2.6. Optimización	27
2.7. Resultados numéricos	27
2.8. Conclusiones	29

3. Recuperación de parámetros II	31
3.1. Introducción	31
3.2. Formulación del problema inverso	32
3.3. Experimentos numéricos	33
3.4. Conclusiones y comparación entre ambos métodos	35
II Modelado de sistemas complejos	37
4. Introducción al modelado de sistemas vivientes	39
4.1. Introducción	39
4.2. Representación a través de la teoría cinética de partículas activas	41
4.3. Modelado de las interacciones microscópicas	43
4.4. Estructuras matemáticas	47
4.5. Modelos discretos	48
5. Un modelo para la competencia inmunitaria	51
5.1. Introducción	51
5.2. Representación de sistemas multicelulares e interacciones celulares	53
5.2.1. Interacciones celulares	54
5.3. Formulación del modelo	56
5.4. Análisis cualitativo y comportamientos emergentes	61
5.4.1. Análisis cualitativo	61
5.4.2. Simulaciones y comportamientos emergentes	68
5.5. Conclusiones	69
6. Un modelo para el fenómeno migratorio	71
6.1. Introducción	71
6.2. Descripción del sistema	72
6.3. Herramientas matemáticas	72
6.4. Formulación del modelo	74
6.5. Algunos modelos específicos	78
6.6. Simulaciones y comportamientos emergentes	79
6.6.1. Caso 1: Dos naciones interactuantes	79
6.6.2. Caso 2: Tres naciones interactuantes	83
6.7. Conclusiones	88
7. Conclusiones generales	89

Glosario de términos biológicos

Angiogénesis Es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas aunque es también un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.

Apoptosis También llamada muerte celular programada, es un proceso ordenado de reacciones bioquímicas que ocurren en las células cuando se diferencian y ejercen funciones normales, que necesariamente llevan a la muerte celular. Todas las células del organismo están programadas genéticamente para que en los diferentes tejidos su proceso de degradación y muerte sea rápido o lento. Por ejemplo, los dedos de las manos y pies de los fetos humanos únicamente están unidos por una membrana interdigital (similar a la que tienen los patos), y la apoptosis hace que esta membrana desaparezca antes del nacimiento y los recién nacidos tengan dedos y no membranas.

Cáncer Es una enfermedad causada por anomalías en el material genético de las células, las cuales pueden ser provocadas por diversos agentes carcinogénicos, tales como radiación, agentes químicos, agentes infecciosos, etc., o bien adquiridas durante la replicación normal del ADN, al no corregirse los errores que se producen durante la misma.

Células inmunes Son las células que componen el sistema inmunitario. Entre las más importantes pueden mencionarse los linfocitos T y B, los macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos. Cada una de ellas cumple funciones específicas en la defensa del organismo contra agentes extraños.

Células neoplásicas Son células caracterizadas por escapar al control reproductivo que requería su función original, perdiendo sus capacidades originales, y con el tiempo adquiriendo otras que no les corresponden, como la de invadir de forma progresiva y por distintas vías órganos próximos, o incluso a distancia por vía linfática, presentando crecimiento y división más allá de los límites normales.

Cinética de Michaelis-Menten Es un modelo originalmente propuesto para describir la cinética química de reacciones enzimáticas, extendido a la cinética para la reproducción y muerte celular. Asume que las tasas de mitosis y muerte celular son dependientes de la concentración de nutrientes disponibles.

Metástasis Es la propagación a distancia, por vía fundamentalmente linfática o sanguínea, de las células originarias del cáncer, y el crecimiento de nuevos tumores en los lugares de destino.

Necrosis Es la muerte patológica de un conjunto de células provocada por un agente nocivo que causa una lesión tan grave que no se puede reparar o curar.

Quimioterapia Es el tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas drogas en un régimen de tratamiento estándar, dado por un protocolo.

Sistema inmunitario Es el conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que lo protege contra enfermedades, identificando y matando células patógenas y cancerosas, distinguiéndolas de las propias células y tejidos sanos.

Introducción

Modelos matemáticos en biología

Se suele aceptar como un absoluto incuestionable que la matemática juega un papel importante en el desarrollo de las ciencias, en la tecnología y para interpretar la vida cotidiana. A raíz de ello, en nuestros tiempos se habla cada vez más del trabajo interdisciplinario, de sus ventajas y de sus dificultades. De hecho, existe un creciente consenso en la comunidad científica respecto de la imperante necesidad de la aplicación de la matemática en ciencias como la biología o la medicina. Citando a J.E. Cohen en lengua original: “*Mathematics is Biology’s next microscope, only better; Biology is Mathematics’ next Physics, only better*”, [45]. Efectivamente, podemos afirmar que si el campo de batalla donde la matemática se encontraba con el mundo real durante el siglo XIX era la física, hacia el siglo XX la biología comenzó a constituirse como un atractivo en este sentido. Además, así como unos pocos siglos atrás el microscopio surgió como una herramienta en biología para explorar e interpretar un mundo nuevo y fascinante, en la actualidad la matemática se está convirtiendo en su nuevo microscopio.

Si bien el trabajo interdisciplinario no es sencillo, fundamentalmente debido a que cada ciencia usa su propio lenguaje, puntos de vista y formas de razonamiento, cada vez son más las razones que justifican el esfuerzo de esta comunicación entre diferentes comunidades científicas. Por ejemplo, el alto grado de desarrollo tecnológico que hace que hoy sea posible realizar experimentos y mediciones antes inaccesibles y por lo tanto poder contar con grandes bases de datos e información, la cual resulta difícil de procesar e interpretar sin el uso de herramientas matemáticas adecuadas. Otro factor, también ligado al anterior, es el desarrollo computacional actual que permite hacer cálculos y simulaciones de gran envergadura, que hace apenas pocos años eran inaccesibles. Por último, también cabe destacar el desarrollo de herramientas y teorías matemáticas que resultan de gran utilidad a la hora de analizar y estudiar este tipo de fenómenos.

Modelar significa encontrar una representación matemática para un objeto, un proceso o un sistema no matemático, construyendo una teoría o estructura matemática que incorpora sus características esenciales, [81]. Las simulaciones y los resultados obtenidos a partir del modelo matemático construido permiten tener un mejor entendimiento del fenómeno analizado. Además, estos resultados pueden ser utilizados para estimar parámetros correspondientes al proceso en estudio o descubrir propiedades que no eran evidentes o, más aún, que no podían obtenerse desde la experimentación. Las ecuaciones diferenciales, el modelado a partir de éstas, su resolución numérica y la creación de algoritmos son herramientas muy útiles, entre las varias existentes, para realizar lo mencionado anteriormente.

Sin embargo, la interacción entre la matemática y ciencias como la biología y la medicina no es reciente. Entre los acontecimientos que muestran los beneficios de esta interacción podemos destacar, entre otros, los siguientes:

- En la primera mitad del siglo XIX, el botánico escocés Robert Brown estudiaba el proceso de fecundación de una planta cuando percibió un movimiento oscilatorio extremadamente rápido y cambiante en los granos de polen de la flor cuando éstos se encontraban suspendidos en agua. Brown inicialmente pensó que se trataba de una manifestación de vitalidad del polen, pero luego corroboró que el mismo movimiento se daba en partículas de polvo, anulando de este modo su anterior hipótesis de que el movimiento se debía a

que el polen tenía vida. Él mismo no pudo dar una teoría que explicara el origen de este movimiento. Recién en 1905, Einstein publicó la formalización y explicación teórica del mismo fenómeno. Dicha teoría hoy es conocida como *movimiento browniano* y la formulación matemática de Einstein es la base de las teorías matemáticas contemporáneas de difusión y caminatas aleatorias.

- Uno de los pioneros en utilizar modelos matemáticos para describir el comportamiento de las epidemias fue el matemático, médico, naturalista y zoólogo escocés Ronald Ross, quien además en 1902 fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por demostrar que la malaria era contagiada por los mosquitos. Ross, en el año 1911, formuló un modelo matemático en el cual mostraba que para erradicar el paludismo era suficiente disminuir la población de mosquitos a un nivel bajo, sin necesariamente extinguiarla. Este modelo se basa en la hoy denominada *ley de masas*, la cual establece que el número de contactos infecciosos por unidad de tiempo es proporcional al número total de contactos entre individuos infectados y sanos. Con el correr de los años se han desarrollado modelos más generales y complejos para describir ciertas enfermedades infecciosas, permitiendo así predecir el surgimiento de epidemias y sugerir, por ejemplo, políticas de vacunación.

- En 1952 los fisiólogos y biofísicos ingleses Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley propusieron un modelo matemático que describe los mecanismos iónicos que subyacen en la iniciación y propagación de los potenciales de acción en el axón gigante del calamar. Consiste en un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que aproxima las características eléctricas de células excitables como las neuronas o los miocitos cardíacos. Este trabajo es reconocido como un avance crucial para el entendimiento de la excitación nerviosa y fue realmente significativo en el desarrollo de las neurociencias de la segunda mitad del siglo XX. Por este trabajo Hodgkin y Huxley recibieron el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 1963.

Los anteriores son sólo algunos ejemplos notables que requirieron la interacción entre matemáticos y científicos de otras áreas. Esta interacción resulta beneficiosa para ambas partes: para el matemático tratar de resolver los problemas que surgen en las ciencias naturales puede implicar el desarrollo de nuevas ideas, aplicaciones y teorías, mientras que para los biólogos o médicos el modelado matemático puede convertirse en una nueva herramienta y poderosa técnica de experimentación.

Introducción a los sistemas complejos

Un sistema complejo está compuesto por varias entidades interconectadas o entrelazadas cuyos vínculos crean información adicional no visible directamente por el observador. En general, el número de entidades o partículas que componen un sistema complejo es muy grande y la interacción entre las partes o subsistemas da como resultado una conducta global que no podría ser anticipada a partir del conocimiento de las componentes aisladas. El comportamiento global del sistema (llamado comportamiento emergente) depende de la naturaleza de las interacciones como así también de las características de las partes que lo componen y se ve modificado cuando estas interacciones cambian. Tales sistemas son inherentemente no lineales, exhibiendo jerarquías o transiciones irreversibles entre estados alternativos.

Existen muchos ejemplos de sistemas complejos para los cuales se han desarrollado modelos matemáticos, en la mayoría de ellos la complejidad proviene de la naturaleza viviente de las entidades que componen el sistema [16]. Por ejemplo, teoría de la evolución [21], formación de opiniones [34], estructuras sociales [33], modelos migratorios [70], competencia inmunitaria [28, 30], mutaciones virales [47, 50], dinámica de tráfico vehicular e interacción entre individuos en multitudes [17, 23, 27].

En general, puede decirse que la complejidad proviene de la capacidad de las entidades de desarrollar una cierta estrategia en la búsqueda de cumplir un cierto objetivo (supervivencia, alimentación, mejora de nivel socio-económico). Esto es lo que diferencia un sistema complejo de otros tipos de sistemas físicos compuestos por un gran número de partículas, por ejemplo moléculas de un gas o cargas eléctricas. En el caso del gas, la teoría cinética clásica se emplea para describir las interacciones intermoleculares, mientras que para las cargas eléctricas entran en juego las leyes del electromagnetismo. En ambos casos, nótese que el comportamiento global del sistema puede conocerse a partir de las interacciones individuales; cuando esto ocurre se dice que las interacciones son lineales.

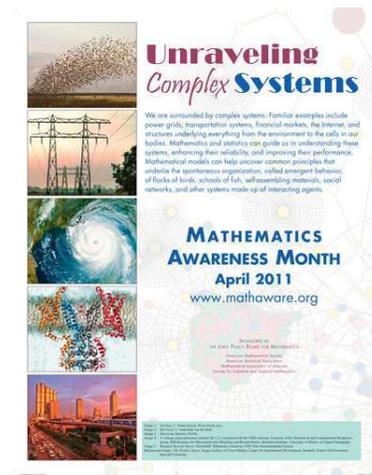


Figura 1: Poster de la American Mathematical Society

Resulta oportuno mencionar que no debe confundirse un sistema complejo con un sistema complicado. Este último también está compuesto por varias entidades pero las interacciones entre ellas no añaden información adicional. Basta conocer cómo funciona cada una de ellas para entender el sistema. De este modo, las moléculas del gas o las cargas eléctricas serían ejemplos de sistemas complicados. En un sistema complejo, en cambio, existen variables ocultas cuyo desconocimiento impide analizar el sistema con precisión. Así pues, un sistema complejo posee más información que la que da cada parte individualmente. Para describir un sistema complejo hace falta no sólo conocer el funcionamiento de las partes sino conocer cómo se relacionan entre sí.

En virtud del creciente interés por este tema, la Sociedad Americana de Matemática (AMS) ha designado como tema del mes de Abril de 2011 precisamente a los sistemas complejos, tal como se muestra en la Figura 1.

En el Capítulo 4 daremos más detalles que caracterizan un sistema viviente visto como un sistema complejo e introduciremos la teoría cinética de partículas activas como herramienta modelística. Dicha teoría será aplicada en los Capítulos 5 y 6 para desarrollar modelos de competencia inmunitaria y de migraciones, respectivamente.

Modelos matemáticos para el crecimiento de tumores

El cáncer es un ejemplo de sistema complejo compuesto por una gran cantidad de entidades o partículas: células que tras haber atravesado cierta cantidad de mutaciones se han convertido en neoplásicas. Cada una de ellas se reproduce de una manera cooperativa y organizada siguiendo un conjunto de “reglas” y respondiendo a las interacciones locales con otras células, ya sean cancerosas o normales. Desde este punto de vista podemos estudiar la evolución del cáncer desarrollando modelos matemáticos y computacionales que incorporen propiedades realistas del sistema biológico tales como estocasticidad y no linealidad.

Una cuestión importante a tener en cuenta es que los modelos matemáticos para estos sistemas pueden diseñarse teniendo en cuenta diferentes escalas de observación y representación [16]. En particular, se destacan:

- La escala microscópica, que corresponde al estudio de la evolución del estado físico de cada una de las células que compone el sistema, que se obtiene identificando propiedades celulares individuales y tratando de predecir la evolución del sistema directamente a partir de esas características y de las interacciones

célula-célula.

- La escala macroscópica, en la cual se analiza al tumor como una entidad única, cuyo comportamiento se puede estudiar en términos de pocas variables macroscópicas características, tales como el tamaño, forma, agresividad y heterogeneidad.

En general, cada una de estas escalas produce distintos tipos de modelos. Generalmente, los modelos a escala microscópica se formulan en términos de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs), mientras que los modelos a escala macroscópica se expresan en términos de ecuaciones diferenciales parciales (EDPs).

Las motivaciones para emplear la escala macroscópica en lugar de la microscópica se basan en general en la necesidad de reducir la complejidad del sistema. Por ejemplo, cuando los sistemas están compuestos por un gran número de células, el número de ecuaciones del modelo describiendo la evolución del estado de cada una de ellas sería enorme para ser tratable computacionalmente (téngase en cuenta que el número de células presentes en 1 cm^3 es del orden de 10^8). Más aún, a menudo las variables que resultan de interés en la práctica son macroscópicas.

Una enfoque alternativo es la representación estadística o cinética, en el cual el estado del sistema se describe mediante funciones de distribución sobre el estado microscópico de las células interactuantes, y las variables macroscópicas pueden obtenerse a partir del cálculo de momentos.

En este trabajo se tienen en cuenta tanto el enfoque macroscópico (Capítulos 1–3), como el enfoque cinético (Capítulos 4–6), donde los alcances y las limitaciones de cada uno quedarán claros de acuerdo al tipo de fenómeno que se pretende describir.

Modelos continuos vs. modelos discretos

En general, los modelos matemáticos para el crecimiento de tumores pueden dividirse en dos grandes categorías:

- **Modelos continuos** que hacen uso de propiedades macroscópicas (obtenidas a veces a partir de promedios) y que se formulan en términos de EDPs.

Estos modelos describen poblaciones celulares continuas y clásicamente consideran como variables la densidad de células vivas y la concentración de una o más especies que actúan como nutriente (glucosa u oxígeno) o como droga quimioterapéutica. Es por ello que típicamente las EDPs consisten en un sistema de ecuaciones de reacción–difusión–convección.

Los detalles de cada uno de los centenares de modelos propuestos en la literatura son diferentes. Sin embargo, el principio fundamental que subyace en todos ellos podría resumirse del siguiente modo, [82]:

“Las células tumorales consumen nutrientes. Los nutrientes difunden dentro del tejido tumoral desde el ambiente externo. Entonces, si el tumor es muy grande, los nutrientes no pueden alcanzar todas las partes del tejido. Esto conduce a una disminución en la proliferación celular y la eventual muerte de las células en aquellas regiones donde escasea el nutriente. El tamaño estacionario de un tumor esférico se alcanza cuando la proliferación celular en las regiones ricas en nutriente compensa la muerte celular en las regiones donde éste escasea.”

Una cuestión importante a tener en cuenta es que estos modelos asumen fuertemente que se satisface la hipótesis de continuidad del medio, viendo al tumor como un aglomerado continuo de células entre las cuales no hay espacios vacíos. Esta hipótesis postula que un punto es un elemento de volumen lo suficientemente grande como para que contenga un número estadístico de partículas pero al mismo tiempo lo suficientemente pequeño como para representar un promedio “local”. En otras palabras, la hipótesis de continuidad del medio asume que la escala de longitud de un elemento de volumen es grande respecto de la escala de longitud de las partículas que componen el sistema, y resulta fundamental para poder aplicar las herramientas del cálculo diferencial a sistemas constituidos por partículas discretas.

Una ventaja que presentan los modelos continuos es su mayor susceptibilidad al análisis y entendimiento

matemático y su relación con modelos ya existentes de mecánica continua en otros campos. Además, contienen generalmente pocos parámetros, que si bien en muchos casos son desconocidos o difíciles de obtener, conducen a un mejor análisis cuantitativo del sistema.

En los Capítulos 1–3 del presente trabajo nos centraremos en un modelo continuo propuesto por Ward y King [97, 98], considerando el crecimiento de un tumor esférico creciendo *in vitro*.

• **Modelos discretos** basados en poblaciones celulares, que se centran en la observación de lo que ocurre con cada célula individual y se basan en el estudio de las interacciones célula–célula.

Dados los gigantescos avances biotecnológicos, en la actualidad se encuentra disponible una gran cantidad de información sobre los fenómenos que ocurren a escala celular. Esto, junto con experimentos *in vitro* usando esferoides y las potentes técnicas de microscopía disponibles permiten hacer un seguimiento espacial y temporal de las células individuales. Esto ha motivado a la formulación de modelos discretos basados en la escala celular, situándose en cada entidad individualmente. Los más populares corresponden sin duda a los modelos de autómatas celulares, teoría cinética de partículas activas, Potts y cadenas de Markov, entre otros. Todos ellos se centran en cada célula individualmente y definen su estado microscópico de acuerdo a ciertas variables claves.

Una de las principales ventajas de los modelos discretos es su capacidad de modelar la señalización interna de cada célula y el hecho de que no todas las células deben ser del mismo tipo, sino que se puede trabajar con un sistema altamente heterogéneo. La principal dificultad, en tanto, radica en su parametrización y por ello son usados generalmente para obtener resultados cualitativos más que cuantitativos. Precisamente, en el Capítulo 5 desarrollamos un modelo discreto para describir la competencia inmunitaria utilizando la teoría cinética de partículas activas, y nos centramos en el comportamiento cualitativo del sistema.

Finalmente, en [42] se propone una comparación entre ambos tipos de modelos, y los reportes recientes [73, 82, 91] constituyen referencias útiles al respecto.

Problemas inversos y optimización

Problemas inversos

De acuerdo a Keller [69] podemos decir que dos problemas son inversos el uno del otro si la formulación de cada uno de ellos requiere un conocimiento total o parcial del otro. Generalmente se acostumbra a llamar a uno de los dos problemas, usualmente el que ha sido estudiado con anterioridad o con mayor detalle, el problema directo mientras que al otro se lo denomina el problema inverso. A pesar de parecer una distinción un tanto arbitraria, en el caso en que el problema matemático resulta ser la descripción de algún fenómeno del mundo real, la distinción entre directo e inverso resulta natural en la mayoría de los casos. Por ejemplo, si uno quiere describir el comportamiento futuro de un sistema físico, a partir del conocimiento de su estado actual y de las leyes físicas que lo gobiernan (incluyendo el conocimiento concreto de los valores de parámetros que resulten de relevancia), es claro llamar a éste el problema directo, pues conociendo las causas es posible averiguar el efecto. Por otro lado, si el problema consiste en identificar el valor de ciertos parámetros físicos o bien determinar un estado pasado del sistema a partir de observaciones de su evolución, es más razonable llamar a éste el problema inverso, aquí nos interesa conocer cuál fue la causa que provocó las consecuencias observadas.

Desde el punto de vista de las aplicaciones se podrían destacar dos motivaciones para estudiar problemas inversos: la primera tiene que ver con el interés en conocer estados pasados o parámetros del sistema físico a partir de observaciones actuales. La segunda motivación está relacionada con el hecho de saber cómo influenciar un sistema de manera tal de conducirlo a un estado deseado en el futuro. Se podría decir entonces que los problemas inversos están relacionados con el hecho de determinar las causas que generan un efecto deseado u observado.

Entre las aplicaciones más conocidas de problemas inversos podemos mencionar la tomografía, técnica que

permite el registro de imágenes correspondientes a un plano o a una sección determinada de un objeto dado. El registro de las imágenes está basado en los datos medidos al iluminar el objeto desde varias direcciones distintas. Esta técnica tuvo un gran impacto cuando fue aplicada en medicina, ya que brindó a los médicos la posibilidad de explorar el interior del cuerpo humano y distinguir diferentes órganos con una gran precisión y de una manera segura para el paciente [76, 94, 100].

La tomografía de impedancia eléctrica es una técnica de diagnóstico por imágenes que consiste en inferir o recuperar la conductividad de una parte del cuerpo humano a través de mediciones de voltajes que se realizan en la superficie corporal. Esta técnica es usualmente utilizada para el monitoreo del funcionamiento de los pulmones, detección de cáncer de mamas y localización de focos epilépticos entre otras aplicaciones [13, 68]. Varias técnicas de imágenes han sido empleadas también en Arqueología, Biología, Geofísica y Oceanografía, entre otras.

Otras áreas de aplicación de los problemas inversos son la dinámica poblacional [79] y más específicamente el crecimiento y detección de tumores [3, 4, 67, 71, 72]

En todos los ejemplos presentados existe una diferencia fundamental entre el problema inverso y el problema directo correspondiente, relacionada con el concepto de problema bien o mal planteado. Hadamard introdujo este concepto teniendo en cuenta que el modelo matemático considerado para describir un fenómeno físico debe poseer las propiedades de existencia, unicidad y estabilidad de la solución. En otras palabras, para que un problema sea bien planteado debe admitir solución, la cual debe ser única y además debe depender continuamente de los datos, [60]. De no cumplirse alguna de estas propiedades estaríamos ante la presencia de un problema mal planteado.

En este trabajo no nos hemos centrado en explorar en detalle cada una de estas propiedades para los problemas inversos que aquí trataremos ya que el interés principal es desarrollar algoritmos numéricos para su resolución.

Optimización

El modelado y la simulación de sistemas complejos juega un rol importante en física, ingeniería, química, medicina, finanzas, entre otras disciplinas, y muchas veces involucra la resolución de problemas inversos.

De acuerdo a lo expuesto en la subsección anterior, un problema inverso puede formularse como sigue:

Conocido el estado actual de un sistema y completamente el modelo matemático que lo describe, determinar su estado en tiempos anteriores.

O bien,

Conocido el estado actual de un sistema y el modelo matemático que lo describe, a excepción de algunos o todos los parámetros en él contenidos, determinar los valores de dichos parámetros.

Ahora bien, ¿cómo resolver este tipo de problemas? Una técnica conocida en el caso de recuperación de parámetros, que usaremos en este trabajo, consiste en definir una función \mathcal{J} que proporcione una cierta noción de distancia entre el estado observado del sistema y la solución del modelo matemático obtenida para cada elección de parámetros. Esta función suele llamarse función objetivo y el problema inverso puede formularse como un problema de optimización:

Determinar el conjunto de parámetros que minimiza el valor de la función objetivo.

En términos abstractos, el problema puede formularse como:

$$\begin{aligned} & \underset{w \in \mathcal{W}}{\text{minimizar}} && \mathcal{J}(w) \\ & \text{sujeto a} && E(w) = 0, \\ & && w \in U_{ad}, \end{aligned}$$

donde $\mathcal{J} : \mathcal{W} \rightarrow \mathbb{R}$ es la función objetivo, $E : \mathcal{W} \rightarrow \mathcal{Z}$ representa las restricciones de igualdad, \mathcal{W}, \mathcal{Z} son espacios de Banach y U_{ad} denota el conjunto de valores admisibles para w que, en caso de representar un vector de parámetros se tiene $U_{ad} \subseteq \mathbb{R}^n$.

A menudo, los modelos matemáticos para los sistemas en cuestión vienen expresados en términos de EDPs, con lo cual la expresión $E(w) = 0$ representa una EDP o un sistema de EDPs acopladas. Esta es la formulación general de lo que en la literatura se conoce como **problemas de optimización con restricciones dadas por EDPs**, y en particular los problemas que trataremos en los Capítulos 2 y 3 son precisamente de este tipo.

Estructura de la Tesis

El presente trabajo está dividido en dos partes, que si bien pertenecen a dos líneas de investigación independientes, ambas corresponden conceptualmente al campo de los sistemas complejos.

En la primera parte trabajamos con un modelo para el crecimiento de tumores avasculares propuesto por Ward y King, que introducimos en el Capítulo 1. Este modelo contiene algunos parámetros a priori desconocidos y por lo desarrollamos dos metodologías para su recuperación vía resolución de un problema inverso formulado como un problema de optimización. En el Capítulo 2 empleamos el método adjunto para recuperar un conjunto de parámetros del modelo para el caso del crecimiento del tumor avascular sin tratamiento, en tanto que en el Capítulo 3 utilizamos el algoritmo Pattern Search para estimar el parámetro de efectividad de la droga cuando se incorpora un tratamiento.

En la segunda parte se trabaja concretamente con sistemas complejos y se utiliza la teoría cinética de partículas activas para describirlos. Los lineamientos generales se introducen en el Capítulo 4. En el Capítulo 5 se propone un modelo para la competencia entre células neoplásicas y células inmunitarias y se estudian los comportamientos emergentes. Por último, en el Capítulo 6 se propone un modelo para describir el fenómeno migratorio entre naciones, y se estudian los comportamientos emergentes para los casos simples de dos y tres naciones interactuantes.

Parte I

Recuperación de parámetros en modelos de tumores avasculares

Capítulo 1

Modelos para tumores avasculares

1.1. Introducción

En este capítulo nos ocuparemos del crecimiento de un tumor avascular, es decir, un tumor creciendo en un medio sin vasos sanguíneos. Éste puede verse como el primer estadio en el desarrollo del cáncer y si bien desde el punto de vista clínico no se considera el más importante (comparado con los estadios vascular y metastásico), su estudio resulta de gran interés aplicado. En efecto, el crecimiento de un tumor avascular es mucho más sencillo de modelar matemáticamente y comprende gran parte de la fenomenología involucrada en el crecimiento de un tumor vascularizado. Además, puesto que muchas líneas celulares pueden cultivarse y crecer *in vitro*, la facilidad, el costo y la reproducibilidad de experimentos con tumores avasculares añaden un importante atractivo como campo de investigación [82]. Mediante el cultivo *in vitro* puede valorarse, además, la velocidad de crecimiento de cada variante tumoral y su habilidad para crecer de manera indefinida, atributos primordiales de las células neoplásicas.

De este modo, el estudio de modelos de tumores avasculares no sólo constituye un paso previo para construir modelos de tumores vasculares, sino que también existen ciertas cuestiones relacionadas estrictamente con ellos que merecen ser respondidas. Por ejemplo, la controversial hipótesis de que todos los seres humanos tenemos en el cuerpo pequeñísimos tumores avasculares en estado latente [92]. También existen paralelismos entre el crecimiento de un tumor avascular y el crecimiento de un tejido tumoral en una microregión irrigada por un único vaso sanguíneo, [82, Figura 1], por lo cual el modelado de un tumor avascular puede resultar útil para realizar predicciones y diseñar experimentos en tumores vasculares y metastásicos.

Gran parte de los modelos existentes en la literatura se basan en el crecimiento de esferoides multicelulares (conocidos por MCS de acuerdo a sus siglas en inglés), que fueron introducidos por Sutherland et al. [86, 87, 88] como un modelo *in vitro* para estudiar la respuesta de un tumor a diferentes drogas citotóxicas, ya que se utilizan células adaptadas a las condiciones impuestas por la configuración espacial adquirida. Básicamente, los MCSs son agregados de células esféricamente simétricas compuestos por una mezcla de estados celulares (capa externa o proliferativa; capa media o quiescente; capa interna o centro necrótico) que interactúan entre sí *in vitro*. La Figura 1.1 muestra una imagen microscópica de un cultivo de esferoides.

Fue demostrado que estos agregados tridimensionales simulan fidedignamente el entorno celular que se encuentra en los tumores *in vivo* [61]. En los tumores, las células en proliferación están usualmente localizadas a unas pocas capas celulares de distancia de los vasos sanguíneos, mientras que las células quiescentes y necróticas se ubican a distancias progresivas de los vasos. La distancia entre los vasos y las áreas necróticas, medida en varios tumores humanos y de roedores, varía entre 50 y 250 μm . Notablemente, esta distancia es aproximadamente la misma que se observa en esferoides desde la periferia hasta la zona de necrosis, y depende del tipo celular y de su tasa metabólica, del grado de empaquetamiento celular y de las concentraciones de sustratos en el medio de cultivo.



Figura 1.1: Imagen microscópica de colonias neoplásicas que crecen bajo suministro externo de nutrientes. Cortesía de L. Policastro y M. Batalla de la CNEA (Comisión Nacional de Energía Atómica).

Por otra parte, es posible poner en evidencia la agresividad de las células a través de estudios de invasión tumoral [7], que consisten en cultivar las células malignas sobre las matrices de sostén de los tejidos, analizando su capacidad de adhesión y de migración a través de las diferentes zonas, pudiéndose asociar los resultados con la propiedad de originar metástasis.

Todo esto convierte a los MCSs en modelos con excelente potencial para aplicaciones biomédicas y clínicas, ya que combinan la relevancia de la organización tisular con el ambiente controlado por la metodología *in vitro*. Su implementación en el laboratorio abarata los costos para el rastreo de drogas con efectos citotóxicos sobre la célula tumoral *per se*, ya que reduce el número de animales de laboratorio al permitir diseñar los experimentos con datos más precisos. En pocas palabras, representan un modelo experimental más real para optimizar y predecir la eficacia de terapias antitumorales en los correspondientes tumores *in vivo*, [61, 82].

1.2. Modelo de Ward y King

Para representar el crecimiento de un MCS, nos basamos en el modelo que Ward y King propusieron originalmente en 1997 [97] y que luego extendieron añadiendo los efectos de una droga quimioterapéutica en 2003 [98]. Este modelo ha sido ampliamente utilizado y extendido, por ejemplo en [35, 71, 72, 96].

El modelo de Ward y King describe el crecimiento tumoral presumiendo la heterogeneidad dentro del tumor sin considerar a priori que exista una separación explícita entre las distintas capas que se encuentran en los tumores reales. Se considera al tumor como un MCS radialmente simétrico, formado por un aglomerado de células que pueden pertenecer a uno y sólo uno de dos estados posibles: vivas o muertas. Este aglomerado es tratado como un continuo de células: radica aquí una de las hipótesis más fuertes del modelo, i.e. la hipótesis de continuidad del medio. La células vivas pueden expandirse (debido a su crecimiento y división) a una tasa que depende de la concentración de nutriente disponible, tratado como una única especie (por ejemplo oxígeno o glucosa). La muerte celular, en tanto, es un proceso irreversible y se asume que al morir las células experimentan una pérdida espontánea de volumen. Debido a la hipótesis de continuidad del medio, el aumento o la disminución en el volumen local de células genera un campo de velocidades. Ahora bien, la

muerte celular puede producirse por dos causas:

- Necrosis, que se define como la muerte patológica de un conjunto de células, provocada por un agente nocivo que causa una lesión tan grave que no se puede reparar o curar. En el modelo en cuestión, la necrosis es inducida por un aporte insuficiente de nutrientes y obliga a la célula a perder su función específica, y solamente forma parte de restos celulares que compondrán el núcleo necrótico del MCS.

- Apoptosis o muerte celular programada que, en contraste con la necrosis, es un proceso ordenado de reacciones bioquímicas que ocurren en las células cuando se diferencian y ejercen funciones normales, concluyendo tras un cierto número de divisiones celulares con la muerte celular.

El mecanismo de acción de la mayoría de las drogas quimioterapéuticas se basa en provocar lesiones a nivel genético, las cuales las células reconocen como mutaciones y por lo tanto ponen en marcha el mecanismo apoptótico con el fin de preservar la integridad celular del tejido conservando en el mismo sólo células sanas.

Bajo estas consideraciones, se tiene el siguiente sistema de ecuaciones que compone el modelo:

$$\frac{\partial n}{\partial \tau} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial(r^2 v n)}{\partial r} = [k_m(c) - k_d(c) - KG(k_m(c))w]n, \quad (1.1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial \tau} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial(r^2 v c)}{\partial r} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \beta k_m(c)n, \quad (1.2)$$

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial(r^2 v)}{\partial r} = [V_L k_m(c) - (V_L - V_D)(k_d(c) + KG(k_m(c))w)]n, \quad (1.3)$$

$$\frac{\partial w}{\partial \tau} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial(r^2 v w)}{\partial r} = \frac{D_w}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial w}{\partial r} \right) - \frac{K}{\omega} G(k_m(c))wn, \quad (1.4)$$

donde las variables dependientes n , c , v y w representan la densidad de células vivas (células / unidad de volumen), la concentración de nutriente, la velocidad y la concentración de droga, respectivamente. Las variables independientes son la posición radial dentro del tumor r y el tiempo τ .

Tal como se describe en [98], la ecuación (1.1) establece que la tasa de cambio de n depende de la diferencia entre las tasas de mitosis $k_m(c)$ y de muerte celular, la cual puede ser natural a una tasa $k_d(c)$ o bien debido a los efectos de la droga a una tasa $KG(k_m(c))w$. Se asume que las funciones k_m y k_d son de tipo Michaelis-Menten (M-M) con exponente 1, i.e.

$$k_m(c) = A \left(\frac{c}{c_c + c} \right), \quad k_d(c) = B \left(1 - \sigma \frac{c}{c_d + c} \right), \quad (1.5)$$

donde A y B son las máximas tasas de nacimiento y muerte teóricamente alcanzables cuando c tiende a infinito y $c = 0$ respectivamente. Las constantes c_c y c_d son las constantes medias de saturación, y $B(1 - \sigma)$ es la mínima tasa de muerte celular alcanzable cuando la concentración de nutriente tiende a infinito, con $0 \leq \sigma \leq 1$. La constante K es la máxima tasa posible de muerte celular inducida por la droga y G es una función que representa la dependencia de la acción de la droga con el ciclo celular.

La ecuación (1.2) establece que el nutriente se consume a una tasa proporcional (con constante de proporcionalidad β) a la de mitosis y que difunde de acuerdo a la ley de Fick. El coeficiente de difusión D se asume constante debido a que la heterogeneidad del MCS no afecta significativamente las tasas de difusión.

La ecuación (1.3) establece que la tasa de cambio de volumen viene dada por la diferencia entre el volumen generado por nacimiento y el volumen perdido por muerte celular. Nótese que para sustituir la tasa de cambio de volumen por la divergencia de la velocidad se usa fuertemente la hipótesis de continuidad del medio. Se asume que el volumen V_L de una célula viva duplica al de una célula muerta V_D .

Por último, de acuerdo a la ecuación (1.4) la difusión de la droga también satisface la ley de Fick (con coeficiente de difusión D_w), y se asume que la droga es degradada únicamente cuando ataca a una célula viva, dando una tasa de degradación máxima K/ω . La constante ω puede interpretarse como una medida de

la efectividad de la droga, tal como se plantea en [98], puesto que un valor mayor ω significa que se consume una menor cantidad de droga para producir el mismo efecto. Una variable importante que puede calcularse a partir de ω es la profundidad de penetración de la droga, definida como $\sqrt{\omega D_w V_L / K}$.

Ahora bien, inherentes a este problema hay dos escalas de tiempo: la escala de crecimiento del tumor (≈ 1 día) y la correspondiente a la difusión del nutriente y la droga (≈ 1 minuto). Esto nos permite adoptar la hipótesis cuasi-estacionaria en las ecuaciones del nutriente y la droga [2, 97, 98]. De este modo, podemos sustituir las ecuaciones (1.2) y (1.4) por las aproximaciones cuasi-estacionarias

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) = \frac{\beta}{D} k_m(c) n, \quad (1.6)$$

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial w}{\partial r} \right) = \frac{K}{\omega D_w} G(k_m(c)) w n, \quad (1.7)$$

Condiciones iniciales y de borde

Puesto que el tamaño del tumor cambia, el dominio en el cual se formula el modelo debe determinarse como parte de la solución. Sea $\mathcal{S}(\tau)$ el radio del tumor al tiempo τ y supongamos que al tiempo $\tau = 0$ el esferoide tiene un radio \mathcal{S}_I y una densidad de células vivas $n_I(r)$. De este modo, las condiciones iniciales son:

$$n(r, 0) = n_I(r), \quad \mathcal{S}(0) = \mathcal{S}_I. \quad (1.8)$$

Nótese que las condiciones iniciales para c y w que se presentan en [98] no son necesarias bajo la hipótesis cuasi-estacionaria.

En cuanto a las condiciones de borde, la imposición de simetría implica que no hay flujo en el centro del tumor. Las condiciones de borde para $r = 0$ y $r = \mathcal{S}(\tau)$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial r}(0, \tau) &= 0, & c(\mathcal{S}(\tau), \tau) &= c_0, \\ v(0, \tau) &= 0, & v(\mathcal{S}(\tau), \tau) &= \frac{d\mathcal{S}}{d\tau}(\tau), \\ \frac{\partial w}{\partial r}(0, \tau) &= 0, & w(\mathcal{S}(\tau), \tau) &= w_0(\tau), \end{aligned} \quad (1.9)$$

donde c_0 y $w_0(\tau)$ son las concentraciones externas de nutriente y de droga, respectivamente.

La función $w_0(\tau)$ depende del protocolo quimioterapéutico, que describe el programa de pruebas, dosis y duración del tratamiento. Por ejemplo, en la Figura 1.2 proponemos distintas opciones para la administración de la droga [71].

Adimensionalización y método del dominio fijo

A la hora de resolver problemas de frontera libre, una técnica muy útil es el método del dominio fijo [48]. Esencialmente, consiste en transformar el modelo matemático llevando el dominio espacial variable $[0, \mathcal{S}(\tau)]$ al intervalo fijo adimensional $[0, 1]$. Análogamente, definimos el tiempo adimensional t como τA , donde A es la tasa que aparece en las ecuaciones de M-M. Definimos las siguientes funciones adimensionales, que serán en general denotadas por letras mayúsculas:

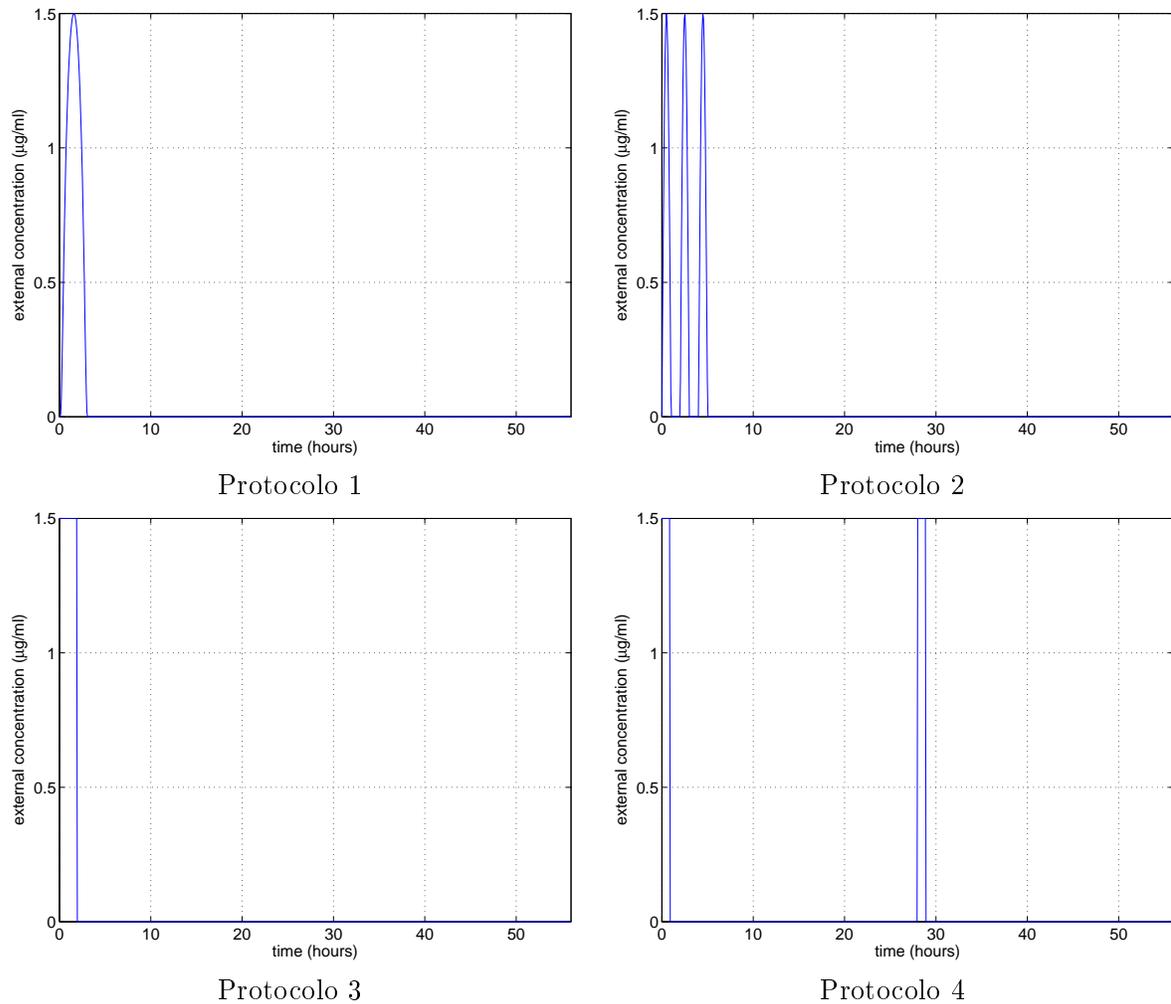


Figura 1.2: Posibles protocolos para la administración de la droga: El protocolo 3 consiste en una dosis única de exposición a una concentración constante de droga durante un cierto intervalo de tiempo. El protocolo 1 corresponde con un tratamiento similar pero suavizando el suministro de droga, de modo tal que la función sea continua. Los protocolos 2 y 4 corresponden a dosis múltiples con diversos tiempos de recuperación.

$$\begin{aligned}
N(y, t) &= V_L n(y\mathcal{S}(t/A), t/A), \\
C(y, t) &= \frac{1}{c_0} c(y\mathcal{S}(t/A), t/A), \\
V(y, t) &= \frac{1}{Ar_0} v(y\mathcal{S}(t/A), t/A), \\
W(y, t) &= \frac{1}{W_0} w(y\mathcal{S}(t/A), t/A), \\
S(t) &= \frac{1}{r_0} \mathcal{S}(t/A),
\end{aligned}$$

donde W_0 es una concentración de droga de referencia y $r_0 = (3V_L/(4\pi))^{1/3}$ es el radio de una célula viva.

De esta forma, el sistema de ecuaciones (1.1), (1.3), (1.6) y (1.7) puede escribirse como

$$N_t - \frac{S'}{S} y N_y + \frac{V}{S} N_y = [a(C, W) - b(C, W)N]N, \quad (1.10)$$

$$C_{yy} + \frac{2}{y} C_y = \widehat{\beta} \widehat{k}_m(C) S^2 N, \quad (1.11)$$

$$V_y + \frac{2}{y} V = b(C, W) S N, \quad (1.12)$$

$$W_{yy} + \frac{2}{y} W_y = \frac{\widehat{K}}{\alpha} G(A\widehat{k}_m(C)) S^2 N W, \quad (1.13)$$

para $0 < y < 1$ y $t > 0$, donde

$$\begin{aligned}
\widehat{k}_m(C) &= \frac{C}{\widehat{c}_c + C}, \\
\widehat{k}_d(C, W) &= \frac{B}{A} \left(1 - \sigma \frac{C}{\widehat{c}_d + C} \right) + \widehat{K} G(A\widehat{k}_m(C)) W, \\
a(C, W) &= \widehat{k}_m(C) - \widehat{k}_d(C, W), \\
b(C, W) &= \widehat{k}_m(C) - (1 - \delta) \widehat{k}_d(C, W),
\end{aligned}$$

y $\widehat{\beta} = Ar_0^2 \beta / (V_L c_0 D)$, $\widehat{K} = KW_0/A$, $\alpha = \omega D_w W_0 V_L / (Ar_0^2)$, $\widehat{c}_c = c_c/c_0$, $\widehat{c}_d = c_d/c_0$ y $\delta = V_D/V_L$.

Las condiciones iniciales y de borde (1.8)-(1.9) pueden ahora escribirse como

$$N(y, 0) = N_I(y) = V_L n(y\mathcal{S}_I, 0), \quad S(0) = \frac{1}{r_0} \mathcal{S}_I, \quad (1.14)$$

y

$$\begin{aligned}
C_y(0, t) &= 0, & C(1, t) &= 1, \\
V(0, t) &= 0, & V(1, t) &= S'(t), \\
W_y(0, t) &= 0, & W(1, t) &= \frac{1}{W_0} w_0(t/A),
\end{aligned} \quad (1.15)$$

En el Cuadro 1.1 presentamos un resumen de los parámetros involucrados en el modelo. Algunos de ellos, como \widehat{c}_c o \widehat{c}_d no están incluidos en el cuadro debido a que la notación es clara.

Observación 1.2.1. Nótese que el modelo de Ward y King original [97] para el crecimiento de un MCS sin acción de una droga puede obtenerse a partir del modelo recién expuesto haciendo $W \equiv 0$. Explícitamente,

Parámetro	Significado biológico	Dimensiones
c_c, c_d	constantes medias de saturación de M-M	$M.L^{-3}$
A, B	relacionadas a las tasas de nacimiento y muerte celular de M-M	t^{-1}
σ	relacionada a la tasa de muerte celular de M-M	adim
D, D_w	coeficientes de difusión de nutriente y droga	$L^2.t^{-1}$
V_L, V_D	volumen de una célula viva y muerta	L^3
δ	relación entre el volumen de una célula muerta y una viva	adim
β	consumo de nutriente para la mitosis	$M.cel^{-1}$
K	máxima tasa de muerte celular inducida por la droga	$L^3.(Mt)^{-1}$
ω	efectividad de la droga	M^{-1}
α	efectividad adimensional de la droga	adim

Cuadro 1.1: Parámetros del modelo. M: masa, L: longitud, t: tiempo, adim: adimensional.

$$N_t - \frac{S'}{S}yN_y + \frac{V}{S}N_y = [\bar{a}(C) - \bar{b}(C)N]N, \quad (1.16)$$

$$C_{yy} + \frac{2}{y}C_y = \hat{\beta}\bar{k}_m(C)S^2N, \quad (1.17)$$

$$V_y + \frac{2}{y}V = \bar{b}(C)SN, \quad (1.18)$$

para $0 < y < 1$ y $t > 0$, con condiciones iniciales y de borde

$$N(y, 0) = N_I(y) = V_L n_I(yS_I), \quad S(0) = \frac{1}{r_0}S_I, \quad (1.19)$$

y

$$\begin{aligned} C_y(0, t) &= 0, & C(1, t) &= 1, \\ V(0, t) &= 0, & V(1, t) &= S'(t), \end{aligned} \quad (1.20)$$

donde

$$\begin{aligned} \bar{k}_m(C) &= \frac{C}{\hat{c}_c + C}, \\ \bar{k}_d(C) &= \frac{B}{A} \left(1 - \sigma \frac{C}{\hat{c}_d + C} \right), \\ \bar{a}(C) &= \bar{k}_m(C) - \bar{k}_d(C), \\ \bar{b}(C) &= \bar{k}_m(C) - (1 - \delta)\bar{k}_d(C). \end{aligned}$$

Cuando sea necesario en las aplicaciones haremos mención explícita sobre el caso en el cual se está trabajando, i.e. con o sin droga.

Observación 1.2.2. De ahora en adelante, llamaremos **problema directo** a las ecuaciones (1.10)-(1.15). En caso de referirnos al caso sin droga, el problema directo vendrá dado por las ecuaciones (1.16)-(1.20)

1.3. Algunos resultados analíticos

En esta sección presentamos algunos resultados analíticos clásicos en la teoría de EDPs. El objetivo de los mismos es esencialmente disponer de ciertas herramientas que permitan discernir sobre la validez de la

solución numérica del sistema.

En primer lugar, en [89] se demuestra la existencia y unicidad de una solución global para el problema directo. Además, asumiendo que la concentración externa de droga es mayor que la concentración externa de nutriente, que la tasa de muerte celular inducida por la droga es suficientemente grande y que la droga es efectiva, se muestra que el tumor efectivamente se retrae hasta una masa necrótica.

Por otra parte, recuérdese que el Laplaciano de una función $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ suficientemente suave se define como

$$\Delta f = \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 f}{\partial x_i^2}.$$

Notemos en primer lugar que si imaginamos al MCS como una esfera centrada en el origen de \mathbb{R}^3 , el miembro izquierdo de la ecuación (1.11) (resp. (1.13)) corresponde, para t fijo, al Laplaciano en coordenadas polares de C (resp. W).

En efecto, tomemos un tiempo fijo t y escribamos, para simplificar la notación, $C(y) = C(y, t)$. Sean (x_1, x_2, x_3) las coordenadas de cualquier punto del esferoide. Se tiene que $y(x_1, x_2, x_3) = (x_1^2 + x_2^2 + x_3^2)^{1/2}$. Entonces $C(y) = C(x_1, x_2, x_3)$, con lo cual:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial x_i} &= C'(y) \frac{\partial y}{\partial x_i}, \\ \frac{\partial^2 C}{\partial x_i^2} &= C''(y) \left(\frac{\partial y}{\partial x_i} \right)^2 + C'(y) \frac{\partial^2 y}{\partial x_i^2}, \quad i = 1, 2, 3. \end{aligned}$$

Pero derivando la función y se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{\partial y}{\partial x_i} &= \frac{x_i}{y}, \\ \frac{\partial^2 y}{\partial x_i^2} &= \frac{1}{r} - \frac{x_i^2}{y^3}, \quad i = 1, 2, 3, \end{aligned}$$

y por lo tanto

$$\Delta C(y) = \sum_{i=1}^3 \frac{\partial^2 C}{\partial x_i^2} = C'' + \frac{2}{y} C', \quad (1.21)$$

que coincide con el miembro izquierdo de (1.11). El resultado para la concentración de droga se obtiene de manera idéntica sustituyendo C por W .

Se asume que la densidad de células vivas n y las concentraciones de nutriente c y de droga w son no negativas, lo cual se traduce inmediatamente en la no negatividad de sus correspondientes variables adimensionales N , C y W , sobre las cuales nos basaremos para probar los teoremas siguientes.

Teorema 1.3.1. *Para cada tiempo fijo $t > 0$, la concentración de nutriente $C(y)$ es una función acotada y alcanza su máximo en el borde del tumor*

$$\begin{aligned} C(y) &\leq 1, & 0 \leq y \leq 1, \\ C(1) &= 1. \end{aligned}$$

Demostración. El hecho de que $C(1) = 1$ proviene de una de las condiciones de borde en (1.15). Por otra parte, sea $\Omega = B(0, 1) = \{y \in \mathbb{R}^3 : \|y\| < 1\}$ la bola unitaria en \mathbb{R}^3 . De acuerdo a las ecuaciones (1.11) y (1.21) podemos formular el problema

$$\begin{cases} \Delta C &= \widehat{\beta} \widehat{k}_m(C) S^2 N, & \text{en } \Omega, \\ C &= 1, & \text{en } \partial\Omega. \end{cases} \quad (1.22)$$

Ahora bien, nótese que $\widehat{\beta} > 0$ y que $\widehat{k}_m(C)$ es una función no negativa de C . Por lo tanto, C es subarmónica en Ω , i.e. $-\Delta C \leq 0$ en Ω . Aplicando el principio del máximo para funciones subarmónicas, la función alcanza su máximo en el borde

$$\max_{\Omega} C = \max_{\partial\Omega} C = 1$$

Por lo tanto, $C \leq 1$ en todo el tumor. ■

La misma idea puede usarse para obtener resultados sobre el comportamiento creciente de la concentración de nutriente, tal como enunciamos en el siguiente

Teorema 1.3.2. *Para cada tiempo fijo $t > 0$, la concentración de nutriente $C(y)$ es una función creciente del radio.*

Demostración. Supongamos, por el contrario, que $C(y)$ no es una función creciente. Luego, existen y_1, y_2 en el intervalo $[0, 1]$ tales que $y_1 < y_2$ y $C(y_1) > C(y_2)$.

Sea $\Omega = B(0, y_2) \subset \mathbb{R}^3$. Luego, C es una función subarmónica en Ω pero no alcanza su máximo en el borde. Esto contradice el principio del máximo para funciones subarmónicas, con lo cual C tiene que ser creciente. ■

Resultados análogos pueden demostrarse para la concentración de droga W .

1.4. Solución numérica del problema directo

En esta sección nos referimos a la resolución numérica del sistema de ecuaciones dado por (1.10)-(1.15), para lo cual empleamos el método de diferencias finitas.

En primer lugar, debemos tener en cuenta cómo manejar las singularidades que las ecuaciones (1.11)-(1.13) tienen en $y = 0$. Consideremos para ello que las funciones N, C, V, W y S son suficientemente suaves. Notemos primero que utilizando la regla de l'Hôpital y el hecho de que $C_y(0, t) = 0$ (ver (1.15)), tenemos que

$$\lim_{y \rightarrow 0} \frac{1}{y} C_y(y, t) = C_{yy}(0, t).$$

Por lo tanto, tomando límite para $y \rightarrow 0$ en la ecuación (1.11) se obtiene que

$$3C_{yy}(0, t) = \widehat{\beta} \widehat{k}_m(C(0, t)) S(t)^2 N(0, t). \quad (1.23)$$

De forma análoga, obtenemos que

$$3V_y(0, t) = b(C(0, t), W(0, t)) S(t) N(0, t), \quad (1.24)$$

$$3W_{yy}(0, t) = \frac{\widehat{K}}{\alpha} G(\widehat{A}k_m(C(0, t)))S(t)^2 N(0, t)W(0, t). \quad (1.25)$$

Ahora bien, sean n y m enteros positivos, $T > 0$ un cierto tiempo final y consideremos la siguiente discretización espacial y temporal:

$$\begin{aligned} y_i &= i\Delta y \quad \text{con} \quad \Delta y = \frac{1}{n} \quad \text{para} \quad i = 0, \dots, n, \\ t_j &= j\Delta t \quad \text{con} \quad \Delta t = \frac{T}{m} \quad \text{para} \quad j = 0, \dots, m. \end{aligned}$$

Hemos de determinar los siguientes valores funcionales para $i = 0, \dots, n, j = 0, \dots, m$:

$$N_{ij} = N(y_i, t_j), \quad C_{ij} = C(y_i, t_j), \quad V_{ij} = V(y_i, t_j), \quad W_{ij} = W(y_i, t_j),$$

y para $j = 0, \dots, m$ hemos de hallar:

$$S_j = S(t_j).$$

Si empleamos diferencias hacia adelante para el tiempo t_j y la posición y_i , la ecuación (1.10) y el hecho de que $S'(t_j) = V(1, t_j) = V_{nj}$ obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{N_{i,j+1} - N_{ij}}{\Delta t} &= \frac{V_{nj}y_i - V_{ij}}{S_j} \frac{N_{i+1,j} - N_{ij}}{\Delta y} \\ &+ [a(C_{ij}, W_{ij}) - b(C_{ij}, W_{ij})N_{ij}]N_{ij}, \end{aligned} \quad (1.26)$$

para $i = 0, \dots, n-1, j = 0, \dots, m-1$. Por otra parte, puesto que $V(1, t) = S'(t)$ y $C(1, t) = 1$, tenemos que

$$N_t(1, t) = [a(1, W(1, t)) - b(1, W(1, t))N(1, t)]N(1, t).$$

Por lo tanto, aplicando diferencias hacia adelante en el tiempo,

$$\frac{N_{n,j+1} - N_{nj}}{\Delta t} = [a(1, W_{nj}) - b(1, W_{nj})N_{nj}]N_{nj}, \quad (1.27)$$

para $j = 0, \dots, m-1$. Notemos que $N_{i0} = N_I(y_i)$ para $i = 0, \dots, n$, por lo cual el esquema resulta consistente.

Utilizando nuevamente $V(1, t) = S'(t)$ se obtiene la discretización

$$\frac{S_{j+1} - S_j}{\Delta t} = V_{nj}, \quad j = 0, \dots, m-1. \quad (1.28)$$

Para la concentración de nutriente C se tiene una derivada espacial de segundo orden, con lo cual la discretización se lleva a cabo usando diferencias centrales. Ahora bien, para evitar la singularidad en $y = 0$, notemos que a partir de la condición de borde tenemos que

$$0 = C_y(0, t_j) \approx \frac{C_{1,j} - C_{-1,j}}{2\Delta y}, \quad C_{yy}(0, t_j) \approx \frac{C_{1,j} - 2C_{0,j} + C_{-1,j}}{(\Delta y)^2}.$$

Luego, $C_{-1,j} = C_{1,j}$ de la primer relación y por lo tanto $C_{yy}(0, t_j) \approx 2(C_{1,j} - C_{0,j})/(\Delta y)^2$ de la segunda.

Entonces, para $j = 0, \dots, m$, usando la ecuación (1.23) obtenemos

$$6 \frac{C_{1,j} - C_{0,j}}{(\Delta y)^2} = \widehat{\beta} \widehat{k}_m(C_{0,j})S_j^2 N_{0j}, \quad (1.29)$$

y para $i = 1, \dots, n - 1$ tenemos que

$$\frac{C_{i+1,j} - 2C_{ij} + C_{i-1,j}}{(\Delta y)^2} + \frac{2}{y_i} \frac{C_{i+1,j} - C_{i-1,j}}{2\Delta y} = \widehat{\beta} \widehat{k}_m(C_{ij}) S_j^2 N_{ij}. \quad (1.30)$$

Análogamente, para discretizar de la ecuación (1.13) tenemos en cuenta las condiciones de borde

$$6 \frac{W_{1j} - W_{0j}}{(\Delta y)^2} = \frac{\widehat{K}}{\alpha} G(\widehat{A} \widehat{k}_m(C_{0j})) S_j^2 N_{0j} W_{0j}, \quad (1.31)$$

para $j = 0, \dots, m$ y para $i = 1, \dots, n - 1$ tenemos

$$\frac{W_{i+1,j} - 2W_{ij} + W_{i-1,j}}{(\Delta y)^2} + \frac{2}{y_i} \frac{W_{i+1,j} - W_{i-1,j}}{2\Delta y} = \frac{\widehat{K}}{\alpha} G(\widehat{A} \widehat{k}_m(C_{ij})) S_j^2 N_{ij} W_{ij}. \quad (1.32)$$

Para la ecuación (1.12) se tiene que

$$3 \frac{V_{1j}}{\Delta y} = b(C_{0j}, W_{0j}) S_j N_{0j}, \quad (1.33)$$

para $j = 0, \dots, m$ y para $i = 1, \dots, n - 1$ tenemos que

$$\frac{V_{i+1,j} - V_{ij}}{\Delta y} + \frac{2}{y_i} V_{ij} = b(C_{ij}, W_{ij}) S_j N_{ij}. \quad (1.34)$$

El procedimiento para resolver las ecuaciones discretizadas (1.26)-(1.34) se resume en el siguiente Algoritmo.

Algoritmo 1.4.1. **Solución del problema directo**

1. Fijar $j = 0$.
2. Si $j = 0$ fijar $N_{i0} = N_I(y_i)$ para $i = 0, \dots, n$, y $S_0 = S_I/r_0$. Si $j \neq 0$:
 - Definir N_{nj} satisfaciendo la ecuación (1.27).
 - Definir N_{ij} , $i = 0, \dots, n - 1$ satisfaciendo la ecuación (1.26).
 - Definir S_j satisfaciendo la ecuación (1.28).
3. Fijar $C_{nj} = 1$ y hallar C_{ij} , $i = 0, \dots, n - 1$ resolviendo el sistema de ecuaciones no lineales (1.29) y (1.30).
4. Fijar $W_{nj} = w_0(t_j)/W_0$ y hallar W_{ij} , $i = 0, \dots, n - 1$ resolviendo el sistema de ecuaciones lineales (1.31) y (1.32).
5. Fijar $V_{0j} = 0$ y hallar V_{ij} , $i = 1, \dots, n$ resolviendo el sistema lineal (1.33) y (1.34).
6. Fijar $j = j + 1$ y regresar al paso 2.

1.4.1. Resultados numéricos para el modelo sin droga

Consideremos en primer lugar el modelo sin droga que consiste, de acuerdo a la Observación 1.2.1, en el sistema de ecuaciones (1.16)-(1.20).

Asumamos que inicialmente el tumor está compuesto por una única célula viva que, al cabo de cierta cantidad de mutaciones, se ha convertido en neoplásica. De este modo, tenemos que $S(0) = r_0 = (3V_L/(4\pi))^{1/3}$ y $n_I(r) = 1/V_L$, de modo tal que las condiciones iniciales adimensionales en (1.19) son $S(0) = 1$ y $N(y, 0) = 1$. A partir del instante $t = 0$ se asume que el tumor está inmerso en un medio con concentración externa de nutriente constante c_0 y se estudia la evolución del mismo.

Con el fin de validar el modelo resolvemos numéricamente el problema directo para el caso de un tumor V79 creciendo en un medio rico en glucosa [53, 98]. Para ello ejecutamos el Algoritmo 1.4.1 usando los siguientes valores de parámetros: $c_c = 1,4 \times 10^{-4}$ g/cm³, $c_d = 7 \times 10^{-5}$ g/cm³, $A = B = 1,98 \times 10^{-5}$ 1/s, $\sigma = 0,9$, $D = 1,1 \times 10^{-6}$ cm²/s, $\beta = 1,01 \times 10^{-9}$ g/cell, $V_L = 10^{-9}$ cm³, $V_D = 5 \times 10^{-10}$ cm³, y $c_0 = 1,4 \times 10^{-3}$ g/cm³. Por lo tanto, los parámetros adimensionales son: $\hat{c}_c = 0,1$, $\hat{c}_d = 0,05$, $\hat{\beta} = 0,005$ y $\delta = 0,5$.

La Figura 1.3(a) muestra la evolución del radio del esferoide. Puede observarse que luego de un período inicial de crecimiento exponencial, el crecimiento se vuelve lineal.

La densidad de células vivas, en tanto, es relativamente constante en una pequeñísima región cercana a la superficie, disminuyendo rápidamente a cero en el interior del tumor, reflejándose una zona viable de células en proliferación y el corazón necrótico, ver Figura 1.3(b). En [97] se enfatiza el hecho que estas regiones no han sido introducidas a priori y aparecen naturalmente en la solución del modelo.

La concentración de nutrientes disminuye drásticamente a través de la zona viable y alcanza un nivel constante en el corazón necrótico, en este caso de $O(10^{-3})$, tal como se observa en la Figura 1.3(c). Es precisamente la falta de nutriente en esta región la que ocasiona la muerte celular.

Por último, la velocidad disminuye rápidamente desde un valor positivo en el borde externo del tumor a un mínimo negativo, para luego anularse en el corazón necrótico, Figura 1.3(d). La región de velocidades negativas refleja la pérdida de volumen por muerte celular ($V_D < V_L$).

1.4.2. Resultados numéricos para el modelo con droga

Supongamos que el modelo sin droga se resuelve durante un cierto tiempo, permitiendo al tumor crecer hasta alcanzar ciertas características y que, a partir de dicho instante, se comienza a suministrar una droga quimioterapéutica.

Dejemos pues evolucionar al tumor sin droga de acuerdo al sistema de ecuaciones (1.16)-(1.20) desde un tiempo adimensional de -25 (que corresponde a unas 350 horas), obteniendo un MCS con un radio adimensional $S(0) = 141,87$ (aproximadamente 881 μ m) y una densidad de células vivas $N_I(y)$. A partir de este momento, se aplica un protocolo consistente en una exposición constante de 28 horas a una concentración de droga $w_0(\tau) = 1,5 \mu$ g/ml, $0 \leq \tau \leq 28$. Se resuelve el sistema de ecuaciones (1.10)-(1.15), con los mismos valores de parámetros que los utilizados en la subsección anterior, junto con aquellos que involucran al modelo con droga: $K = 661,39$ cm³/(gs) y $D_w = 5,5 \times 10^{-6}$ cm²/s, que corresponden a un valor adimensional $\hat{K} = 50$. Se asume además que la dependencia de la acción de la droga con el ciclo celular es lineal, i.e. $G(k_m(c)) = k_m(c)/A$, [98]. Realizamos los experimentos tomando diferentes valores para el parámetro α , que puede interpretarse como la efectividad adimensional de la droga. De hecho, para mayores valores de α se tiene una mayor reducción en el tamaño del esferoide, tal como se muestra en la Figura 1.4(a).

Una pregunta interesante, que constituye una motivación para el desarrollo de los capítulos siguientes, es: *¿a partir de qué valor de α puede garantizarse que el tamaño del tumor disminuye al aplicar un tratamiento?* Para determinar dicho valor, podemos considerar la velocidad en el borde del tumor en función de α a un cierto tiempo fijo. Por ejemplo, en la Figura 1.4(b) se observa que si fijamos el tiempo adimensional $t = 0,2$, la función $V(1, t)$ tiene una raíz en $\alpha \approx 58$.

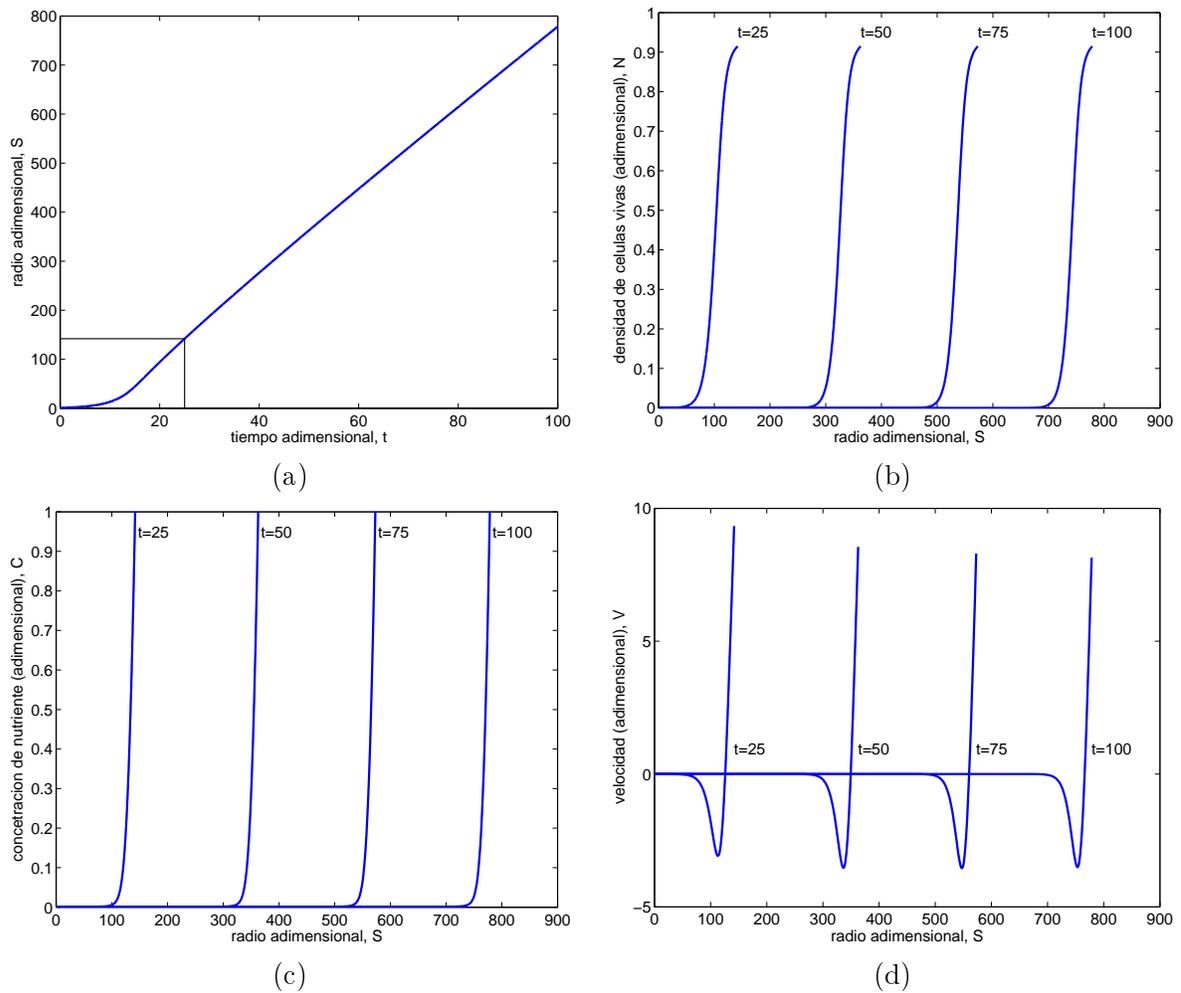
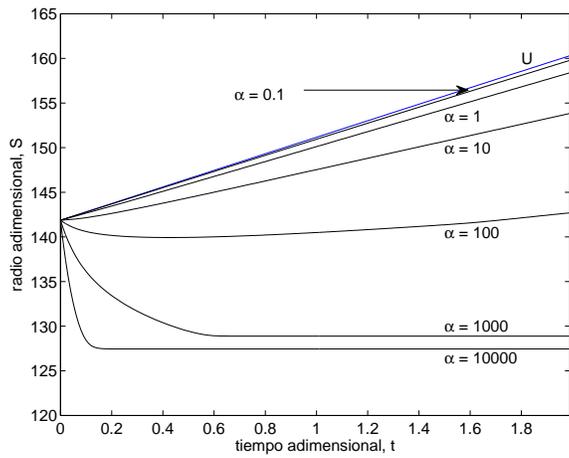
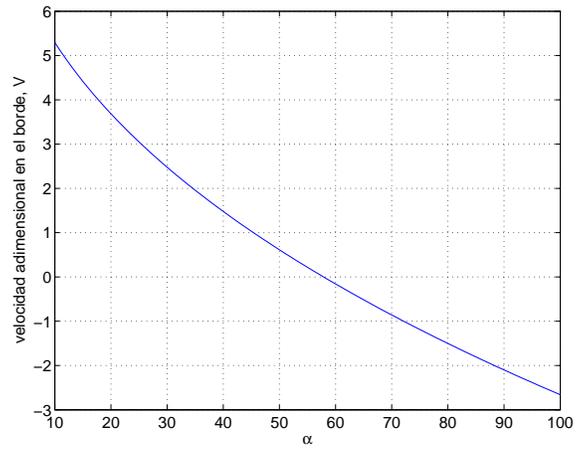


Figura 1.3: Solución del problema directo sin droga. (a) muestra la evolución del radio del tumor en el tiempo. (b), (c) y (d) muestran la densidad de células vivas, la concentración de nutrientes y la velocidad en función del radio para diferentes tiempos.



(a)



(b)

Figura 1.4: (a) Evolución del radio del tumor bajo tratamiento, para diferentes valores del parámetro α . La curva indicada por U representa el caso en el cual no hay tratamiento. (b) Velocidad en el borde externo del tumor a un tiempo adimensional fijo ($t=0,2$) para diferentes valores del parámetro α .

Capítulo 2

Recuperación de parámetros I

2.1. Introducción

En aplicaciones físicas, químicas, biológicas o técnicas se presenta muchas veces la situación en la cual las leyes físicas que gobiernan un cierto fenómeno bajo estudio son conocidas, pero la información cuantitativa respecto de algunos parámetros físicos no está disponible.

El estudio paramétrico es un tema fundamental en la simulación de sistemas biológicos especialmente donde muchos de los parámetros involucrados resultan muy difíciles, sino imposible, de obtener por vía experimental [67].

En este capítulo y en el siguiente, intentamos resolver el siguiente problema: dado un modelo representando un sistema biológico (en nuestro caso un modelo para el crecimiento de un MCS) y un experimento relacionado a este modelo, calcular los valores de los parámetros para los cuales el modelo ajusta mejor los datos obtenidos experimentalmente.

Para ello consideramos el modelo propuesto por Ward y King en [97] para el crecimiento de un MCS *in vitro* sin droga, que viene dado por las ecuaciones (1.16)-(1.20). En el presente capítulo emplearemos una metodología para la estimación de algunos de los parámetros involucrados en la cinética de Michaelis-Menten, formulando un problema de optimización con restricciones dadas por ecuaciones diferenciales parciales. Para ello definimos una cierta función objetivo y usamos un método de optimización basado en el cálculo de su gradiente, tal como exponemos en [72].

En general, los métodos de optimización basados en el cálculo del gradiente de la función objetivo pueden dividirse entre aquellos que usan un enfoque de sensibilidad y aquellos que emplean un método adjunto. La evaluación del gradiente a través de un método de sensibilidad requiere resolver (en cada iteración) un número de sistemas de sensibilidad igual al número de parámetros a recuperar. Por otro lado, el método adjunto requiere resolver (en cada iteración) una sola vez el sistema adjunto, independientemente del número de parámetros a recuperar, [67]. Otro enfoque posible para la aproximación del gradiente sería el uso de diferencias finitas, aunque resulta un método mucho más costoso, puesto que en cada iteración se requiere resolver el problema directo tantas veces como parámetros a recuperar se tengan.

En este capítulo usaremos la notación $\langle \cdot, \cdot \rangle$ para representar el producto interno en L^2 y consideramos que el producto interno en un producto cartesiano de espacios viene dado por la suma de los productos internos de cada uno. Dados \mathcal{Y} , \mathcal{U} y \mathcal{Z} espacios de Banach, para una función $F : \mathcal{Y} \times \mathcal{U} \rightarrow \mathcal{Z}$ tal que $(\phi, p) \mapsto F(\phi, p)$, denotamos por $F'(\phi, p)$ a la derivada total de Fréchet y por $\frac{\partial F}{\partial \phi}(\phi, p)$ y $\frac{\partial F}{\partial p}(\phi, p)$ a las derivadas parciales de Fréchet de F en (ϕ, p) . Para un operador lineal $T : \mathcal{Y} \rightarrow \mathcal{Z}$, denotamos por $T^* : \mathcal{Z}^* \rightarrow \mathcal{Y}^*$ al operador adjunto de T . Si T es invertible, llamamos T^{-*} a la inversa del operador adjunto T^* .

2.2. Formulación del problema de minimización

En el problema directo (1.16)-(1.20) aparecen varios parámetros (algunos de ellos desconocidos) que determinan el crecimiento de un MCS *in vitro*. De acuerdo a las consideraciones del Apéndice de [97], definimos los siguientes vectores:

$$\phi = [N, V, C, S]^T, \quad (2.1)$$

$$p = [\hat{c}_c, \hat{c}_d, \sigma]^T, \quad (2.2)$$

donde ϕ representa la solución del problema directo (las componentes de ϕ son precisamente las variables dependientes o de estado del modelo) para cada elección del vector de parámetros p .

Si asumimos que se dispone de información experimental durante el intervalo de tiempo $0 \leq t \leq T$, entonces el problema general que deseamos resolver puede formularse del siguiente modo:

Hallar un vector de parámetros p capaz de generar la solución $\phi = [N, V, C, S]^T$ que mejor ajuste la información (experimental) disponible en el intervalo de tiempo $0 \leq t \leq T$.

Con este fin, construiremos una función objetivo que nos proporcione una cierta noción de distancia entre los datos experimentales y la solución del problema directo para cada elección del vector de parámetros p .

En primer lugar, es importante decidir cuáles variables son susceptibles de ser medidas experimentalmente. Por ejemplo, es claro que la evolución del radio de un MCS puede realizarse a través de microscopía invertida. En [54], el tamaño medio de un esferoide se determinó midiendo dos diámetros ortogonales usando un microscopio invertido calibrado con un ocular reticulado; en [31, 75] se utilizó un procedimiento especial de fotografía digital para evaluar el crecimiento del tumor; y en [65] los MCSs se fotografiaron paralelamente con una escala micrométrica mediante un microscopio invertido. Existen numerosos *softwares* para la cuantificación de los tamaños, por ejemplo el ImageJ realiza un análisis de las imágenes fotografiadas, [1]. En este sentido, se puede monitorear la evolución temporal del radio del tumor, con lo cual una primer posibilidad para definir un funcional podría ser:

$$\mathcal{J}(S, p) = \frac{1}{2} \int_0^T [S(t) - S^*(t)]^2 dt, \quad (2.3)$$

donde $S(t)$ es el radio adimensional obtenido resolviendo el problema directo para una cierta elección de p y $S^*(t) = \frac{1}{r_0} \mathcal{S}^*(t/A)$ es el radio medido experimentalmente (adimensionalizado).

Supongamos que además puede monitorearse la densidad de células vivas dentro del esferoide *in vitro*. Si bien la evolución de esta variable no es fácil de medir, consideraremos con fines teóricos que disponemos de estimaciones en ciertos puntos para ciertos tiempos. En este caso, podría definirse una función objetivo que tenga en cuenta también dicha variable:

$$\mathcal{J}(N, S, p) = \frac{\mu_1}{2} \int_0^1 \int_0^T [N(y, t) - N^*(y, t)]^2 dt dy + \frac{\mu_2}{2} \int_0^T [S(t) - S^*(t)]^2 dt, \quad (2.4)$$

donde $N(y, t)$ corresponde a la densidad de células vivas obtenida vía solución del problema directo para el vector de parámetros p y $N^*(y, t)$ a la información disponible (experimental). Ambas se asumen conocidas en el dominio $[0, 1] \times [0, T]$. Las constantes no negativas μ_1 y μ_2 se introducen para compensar los diferentes órdenes de magnitud entre N y S . Notar que si tomamos $\mu_1 = 0$ y $\mu_2 = 1$ en (2.4) obtenemos (2.3).

Definamos ahora

$$E(\phi, p) = \begin{bmatrix} N_t - N_y \frac{S'}{S} y + \frac{V}{S} N_y - N(a(C, p) - b(C, p)N) \\ V_y + \frac{2}{y} V - b(C, p)NS \\ C_{yy} + \frac{2}{y} C_y - k(C, p)NS^2 \\ V(1, \cdot) - S' \\ V(0, \cdot) \\ C(1, \cdot) - 1 \\ C_y(0, \cdot) \\ N(\cdot, 0) - N_I(\cdot) \\ S(0) - S_I \end{bmatrix}. \quad (2.5)$$

De este modo, podemos reescribir al problema directo (1.16)-(1.20) como $E(\phi, p) = 0$.

Ahora bien, el conjunto de parámetros que mejor ajusta los datos experimentales puede obtenerse resolviendo el problema de optimización con restricciones dado por

$$\begin{aligned} & \underset{(\phi, p)}{\text{minimizar}} && \mathcal{J}(\phi, p) \\ & \text{sujeto a} && E(\phi, p) = 0, \\ & && p \in U_{ad}, \end{aligned} \quad (2.6)$$

donde U_{ad} denota el conjunto de valores admisibles para p . En nuestro caso, de acuerdo a (2.2), U_{ad} es un subconjunto de \mathbb{R}^3 . Nótese que una solución (ϕ, p) debe satisfacer la restricción $E(\phi, p) = 0$ o, en otras palabras, debe ser solución del problema directo.

2.3. Formulación del problema adjunto

Consideremos el problema general de optimización

$$\begin{aligned} & \underset{(\phi, p)}{\text{minimizar}} && \mathcal{J}(\phi, p) \\ & \text{sujeto a} && E(\phi, p) = 0, \\ & && p \in U_{ad}, \end{aligned} \quad (2.7)$$

donde $\mathcal{J} : \mathcal{Y} \times U_{ad} \rightarrow \mathbb{R}$ es una función objetivo y $E : \mathcal{Y} \times U_{ad} \rightarrow \mathcal{Z}$ es una ecuación de estado, con \mathcal{Y} y \mathcal{Z} espacios de Banach y U_{ad} un conjunto de puntos admisibles.

Se expone a continuación un marco teórico general para resolver el problema (2.7). De acuerdo a [39, 66], formulamos las siguientes hipótesis:

- (H1) $U_{ad} \subseteq \mathbb{R}^m$ es un conjunto no vacío, cerrado y convexo.
- (H2) $\mathcal{J} : \mathcal{Y} \times U_{ad} \rightarrow \mathbb{R}$ y $E : \mathcal{Y} \times U_{ad} \rightarrow \mathcal{Z}$ son funciones continuamente Fréchet diferenciables.
- (H3) Para cada $p \in U_{ad}$ existe una única solución $\phi(p) \in \mathcal{Y}$ tal que $E(\phi(p), p) = 0$. Luego, existe un *único operador solución* $p \in U_{ad} \mapsto \phi(p) \in \mathcal{Y}$.
- (H4) La derivada $\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi(p), p) : \mathcal{Y} \rightarrow \mathcal{Z}$ es un operador lineal continuo, y es continuamente invertible para todo $p \in U_{ad}$.

Bajo estas hipótesis, $\phi(p)$ resulta continuamente diferenciable en $p \in U_{ad}$ por el teorema de la función implícita. Resulta entonces razonable definir el siguiente problema, llamado **problema reducido**:

$$\begin{aligned} & \underset{p}{\text{minimizar}} \quad \tilde{\mathcal{J}}(p) := \mathcal{J}(\phi(p), p) \\ & \text{sujeto a} \quad p \in U_{ad}, \end{aligned} \tag{2.8}$$

donde $\phi(p)$ es la solución de $E(\phi(p), p) = 0$.

Para hallar un mínimo de la función continuamente diferenciable $\tilde{\mathcal{J}}$ debemos calcular su derivada $\tilde{\mathcal{J}}'$. Puesto que

$$\begin{aligned} \langle \tilde{\mathcal{J}}'(p), q \rangle &= \left\langle \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi}(\phi(p), p), \phi'(p)q \right\rangle + \left\langle \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial p}(\phi(p), p), q \right\rangle \\ &= \left\langle (\phi'(p))^* \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi}(\phi(p), p) + \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial p}(\phi(p), p), q \right\rangle. \end{aligned}$$

se tiene que

$$\tilde{\mathcal{J}}'(p) = (\phi'(p))^* \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi}(\phi(p), p) + \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial p}(\phi(p), p). \tag{2.9}$$

Sea $\lambda \in \mathcal{Z}^*$ la solución del siguiente problema, que llamaremos **problema adjunto**:

$$\frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi}(\phi(p), p) + \left(\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi(p), p) \right)^* \lambda = 0. \tag{2.10}$$

donde $\left(\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi(p), p) \right)^*$ es el operador adjunto de $\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi(p), p)$. Nótese que cada término de la ecuación (2.10) es un elemento del espacio \mathcal{Y}^* .

Una ecuación para la derivada $\phi'(p)$ puede obtenerse diferenciando la ecuación $E(\phi(p), p) = 0$ con respecto a p :

$$\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi(p), p)\phi'(p) + \frac{\partial E}{\partial p}(\phi(p), p) = 0, \tag{2.11}$$

donde 0 es el vector nulo de \mathcal{Z} .

Usando (2.9) tenemos que:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{J}}'(p) &= (\phi'(p))^* \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi}(\phi(p), p) + \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial p}(\phi(p), p) \\ &= - \left(\frac{\partial E}{\partial p}(\phi(p), p) \right)^* \left(\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi(p), p) \right)^{-*} \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi}(\phi(p), p) + \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial p}(\phi(p), p) \\ &= \left(\frac{\partial E}{\partial p}(\phi(p), p) \right)^* \lambda + \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial p}(\phi(p), p), \end{aligned}$$

donde en la segunda ecuación usamos (2.11) y en la última (2.10). Luego,

$$\tilde{\mathcal{J}}'(p) = \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial p}(\phi(p), p) + \left(\frac{\partial E}{\partial p}(\phi(p), p) \right)^* \lambda. \tag{2.12}$$

Observación 2.3.1. Nótese que para obtener $\tilde{\mathcal{J}}'(p)$, en primer lugar se necesita calcular $\phi(p)$ resolviendo el problema directo, y luego calcular λ resolviendo el problema adjunto. Para computar el segundo término de (2.12) no es necesario obtener explícitamente el adjunto de $\frac{\partial E}{\partial p}(\phi(p), p)$, sino que basta con determinar su acción sobre λ .

2.4. Obtención del problema adjunto

Las herramientas desarrolladas en la sección anterior nos permitirán plantear el problema adjunto para el caso de nuestro problema particular.

Definamos en primer lugar el conjunto $\Omega = [0, 1] \times [0, T]$, que es el dominio espacio-temporal en el cual están definidas las funciones que componen ϕ . Además, de acuerdo a (2.1), ϕ es un elemento de un cierto espacio vectorial a definir. Sean los espacios de funciones

$$\begin{aligned}\mathcal{Y} &= (\mathcal{C}^1(\Omega))^2 \times \mathcal{C}^2(\Omega) \times \mathcal{C}^1([0, T]), \\ \mathcal{Z} &= (\mathcal{C}^1(\Omega))^2 \times \mathcal{C}^2(\Omega) \times (\mathcal{C}^1([0, T]))^4 \times \mathcal{C}([0, 1]) \times \mathbb{R}.\end{aligned}$$

Los espacios \mathcal{C}^1 y \mathcal{C}^2 heredan el producto interno de L^2 , por lo cual \mathcal{Y} y \mathcal{Z} son espacios pre-Hilbertianos (y en consecuencia podemos identificar sus espacios duales \mathcal{Y}^* y \mathcal{Z}^* con ellos mismos).

Observación 2.4.1. La elección de dichos espacios de funciones está motivada en el hecho de que buscamos soluciones fuertes de las ecuaciones diferenciales parciales, i.e. requerimos diferenciabilidad de las variables de estado. Sin embargo, podría también pensarse un enfoque débil en el cual las variables sean elementos de espacios de Sobolev adecuados.

Ahora bien, para obtener el operador adjunto de $\frac{\partial E}{\partial \phi}$, debemos hallar $\left(\frac{\partial E}{\partial \phi}\right)^*$ tal que:

$$\left\langle \lambda, \frac{\partial E}{\partial \phi} g \right\rangle = \left\langle \left(\frac{\partial E}{\partial \phi}\right)^* \lambda, g \right\rangle, \quad (2.13)$$

donde g es un cierto vector de direcciones.

Sean pues η , ν , ς y s direcciones para las variables de estado N , V , C y S , respectivamente, y sea $g = [\eta, \nu, \varsigma, s]^T$. Luego,

$$\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi, p)g = \lim_{\mu \rightarrow 0^+} \frac{E(\phi + \mu g, p) - E(\phi, p)}{\mu},$$

y realizando los cálculos componente a componente de E se obtiene que $\frac{\partial E}{\partial \phi}(\phi, p)g$ está dada por:

$$\left[\begin{array}{c} \eta_t + \frac{V-yS'}{S}\eta_y - \frac{s'S-S's}{S^2}N_y y + N_y \frac{\nu S-Vs}{S^2} - [a-bN]\eta - N \left[\frac{\partial a}{\partial C}\varsigma - \frac{\partial b}{\partial C}N\varsigma - b\eta \right] \\ \nu_y + \frac{2}{y}\nu - \frac{\partial b}{\partial C}NS\varsigma - bS\eta - bNs \\ \varsigma_{yy} + \frac{2}{y}\varsigma_y - kS^2\eta - \frac{\partial k}{\partial C}NS^2\varsigma - 2kNSs \\ \nu(1, \cdot) - s' \\ \nu(0, \cdot) \\ \varsigma(1, \cdot) \\ \varsigma_y(0, \cdot) \\ \eta(\cdot, 0) \\ s(0) \end{array} \right]. \quad (2.14)$$

Nótese que $E(\phi, p)$ y λ deben ser elementos del mismo espacio. Por ejemplo, las tres primeras componentes de λ deben depender del espacio y del tiempo, la cuarta sólo del tiempo, la última debe ser un número real, etc.

En consecuencia, definimos

$$\lambda(y, t) = [\lambda_1(y, t), \lambda_2(y, t), \lambda_3(y, t), \lambda_4(t), \lambda_5(t), \lambda_6(t), \lambda_7(t), \lambda_8(y), \lambda_9]^T. \quad (2.15)$$

Una inspección sobre las ecuaciones (2.13) y (2.14) nos dice que, en términos generales, lo que debemos hacer es *quitar* las derivadas de g y *pasarlas* a λ . Esto se logra esencialmente utilizando sucesivas integraciones por partes, y a continuación mostramos el proceso para cada componente de E .

Componente 1 Consideremos la expresión

$$\int_0^1 \int_0^T \left[\eta_t + \frac{V - yS'}{S} \eta_y - \frac{s'S - S's}{S^2} N_y y + N_y \frac{\nu S - V s}{S^2} - (a - bN) \eta - N \left(\frac{\partial a}{\partial C} \varsigma - \frac{\partial b}{\partial C} N \varsigma - b\eta \right) \right] \lambda_1 dt dy.$$

Usando repetidamente integración por partes y las condiciones de borde $V(1, t) = S'(t)$ y $V(0, t) = 0$, se tiene

$$\begin{aligned} & \int_0^1 \int_0^T \left[-\lambda_{1t} + \frac{S'}{S} \lambda_1 + y \frac{S'}{S} \lambda_{1y} - \frac{V_y}{S} \lambda_1 - \frac{V}{S} \lambda_{1y} - (a - 2bN) \lambda_1 \right] \eta dt dy \\ & + \int_0^1 \int_0^T \frac{N_y}{S} \lambda_1 \nu dt dy \\ & - \int_0^1 \int_0^T N \left(\frac{\partial a}{\partial C} - \frac{\partial b}{\partial C} N \right) \lambda_1 \varsigma dt dy \\ & + \int_0^1 \int_0^T \left(\frac{y N_{yt}}{S} \lambda_1 + \frac{y N_y}{S} \lambda_{1t} - \frac{N_y V}{S^2} \lambda_1 \right) s dt dy \\ & + \int_0^1 (\lambda_1(y, T) \eta(y, T) - \lambda_1(y, 0) \eta(y, 0)) dy \\ & + s(0) \int_0^1 \frac{y N_y(y, 0) \lambda_1(y, 0)}{S(0)} dy \\ & - s(T) \int_0^1 \frac{y N_y(y, T) \lambda_1(y, T)}{S(T)} dy. \end{aligned} \quad (2.16)$$

Componente 2 Consideremos la expresión

$$\int_0^1 \int_0^T \left(\nu_y + \frac{2}{y} \nu - \frac{\partial b}{\partial C} N S \varsigma - b S \eta - b N s \right) \lambda_2 dt dy.$$

En este caso debemos integrar por partes sólo en el primer término, pues es el único que involucra una derivada de g , en concreto ν_y . Entonces, obtenemos que

$$\begin{aligned} & \int_0^1 \int_0^T \left[\left(-\lambda_{2y} + \frac{2}{y} \lambda_2 \right) \nu - \frac{\partial b}{\partial C} N S \lambda_2 \varsigma - b S \lambda_2 \eta - b N \lambda_2 s \right] dt dy \\ & + \int_0^T (\lambda_2(1, t) \nu(1, t) - \lambda_2(0, t) \nu(0, t)) dt. \end{aligned} \quad (2.17)$$

Componente 3 Consideremos la expresión

$$\int_0^1 \int_0^T \left(\varsigma_{yy} + \frac{2}{y} \varsigma_y - kS^2 \eta - \frac{\partial k}{\partial C} NS^2 \varsigma - 2kNSs \right) \lambda_3 dt dy.$$

Puesto que en el segundo término se tienen derivadas de segundo orden, debemos integrar por partes dos veces. En primer lugar, notemos que

$$\varsigma_{yy} + \frac{2}{y} \varsigma_y = \frac{1}{y} \frac{\partial^2}{\partial y^2} (y\varsigma).$$

Luego,

$$\begin{aligned} \int_0^1 \left(\varsigma_{yy} + \frac{2}{y} \varsigma_y \right) \lambda_3 dy &= \int_0^1 \frac{\lambda_3}{y} \frac{\partial^2}{\partial y^2} (y\varsigma) dy \\ &= \frac{\lambda_3}{y} \frac{\partial}{\partial y} (y\varsigma) \Big|_{y=0}^{y=1} - y\varsigma \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{\lambda_3}{y} \right) \Big|_{y=0}^{y=1} + \int_0^1 y\varsigma \frac{\partial^2}{\partial y^2} \left(\frac{\lambda_3}{y} \right) dy. \end{aligned}$$

Para evaluar las primitivas en los extremos de integración, asumimos que $\lambda_3(y, t)\varsigma(y, t) \rightarrow 0$ cuando $y \rightarrow 0$ y aplicamos la regla de l'Hôpital, obteniendo

$$\begin{aligned} \int_0^1 \int_0^T \left(\lambda_{3yy} - \frac{2\lambda_{3y}}{y} + \frac{2\lambda_3}{y^2} \right) \varsigma - \left(kS^2 \eta + \frac{\partial k}{\partial C} NS^2 \varsigma + 2kNSs \right) \lambda_3 dt dy \\ + \int_0^T (2\lambda_3(1, t)\varsigma(1, t) + \lambda_3(1, t)\varsigma_y(1, t) - \lambda_{3y}(1, t)\varsigma(1, t)) dt \\ - \int_0^T (3\lambda_3(0, t)\varsigma_y(0, t) + \lambda_{3y}(0, t)\varsigma(0, t)) dt. \end{aligned} \quad (2.18)$$

Componente 4 El término correspondiente es

$$\int_0^T (\nu(1, t) - s'(t)) \lambda_4(t) dt,$$

donde hay involucrada una sola derivada de g . Integrando por partes obtenemos

$$\int_0^T (\lambda_4(t)\nu(1, t) + \lambda_{4t}(t)s(t)) dt - \lambda_4(T)s(T) + \lambda_4(0)s(0). \quad (2.19)$$

Componente 5 Puesto que este término del producto interno no contiene derivadas, permanece tal como está

$$\int_0^T \lambda_5(t)\nu(0, t) dt. \quad (2.20)$$

Componente 6 Nuevamente aquí no hay derivadas en el producto interno con lo cual se tiene

$$\int_0^T \lambda_6(t) \varsigma(1, t) dt. \quad (2.21)$$

Componente 7 Aunque en este término aparece una derivada (ς_y), no debe hacerse ningún cambio pues la función λ_7 depende únicamente del tiempo, con lo cual

$$\int_0^T \lambda_7(t) \varsigma_y(0, t) dt. \quad (2.22)$$

Componente 8 Una vez más, debido a la ausencia de derivadas este término del producto interno no cambia, quedando

$$\int_0^1 \lambda_8(y) \eta(y, 0) dy. \quad (2.23)$$

Componente 9 En este caso, se tiene simplemente un producto entre números reales

$$\lambda_9 s(0). \quad (2.24)$$

Ahora bien, de acuerdo a la ecuación (2.10), debemos hallar λ tal que

$$\frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi} g + \left(\frac{\partial E}{\partial \phi} g \right)^* \lambda = 0,$$

y esta ecuación debe ser válida para cualquier dirección $g \in \mathcal{Y}$.

Por otro lado, por (2.4) tenemos que

$$\frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \phi} g = \mu_1 \int_0^1 \int_0^T [N(y, t) - N^*(y, t)] \eta(y, t) dt dy + \mu_2 \int_0^T [S(t) - S^*(t)] s(t) dt. \quad (2.25)$$

Por lo tanto si juntamos las ecuaciones (2.25) con (2.16)-(2.24) y eligiendo convenientemente el vector de direcciones g , obtenemos el problema adjunto dado por (2.26)-(2.39):

$$-\lambda_{1t} - \left(\frac{V - yS'}{S} \right) \lambda_{1y} - \left(\frac{V_y - S'}{S} + a - 2bN \right) \lambda_1 - bS\lambda_2 - kS^2\lambda_3 = \mu_1(N^* - N), \quad (2.26)$$

$$\lambda_{2y} - \frac{2}{y}\lambda_2 - \frac{N_y}{S}\lambda_1 = 0, \quad (2.27)$$

$$\lambda_{3yy} - \frac{2}{y}\lambda_{3y} + \left(\frac{2}{y^2} - \frac{\partial k}{\partial C}NS^2 \right) \lambda_3 - \frac{\partial b}{\partial C}NS\lambda_2 - N \left(\frac{\partial a}{\partial C} - \frac{\partial b}{\partial C}N \right) \lambda_1 = 0, \quad (2.28)$$

$$\lambda_1(y, T) = 0, \quad (2.29)$$

$$\lambda_2(1, t) = -\lambda_4(t), \quad (2.30)$$

$$\lambda_{3y}(0, t) = 0, \quad (2.31)$$

$$\lambda_3(1, t) = 0, \quad (2.32)$$

$$\lambda_{4t}(t) = \int_0^1 \left(\frac{N_y V}{S^2} \lambda_1 - \frac{y}{S} \frac{\partial}{\partial t} (N_y \lambda_1) + bN\lambda_2 + 2kNS\lambda_3 \right) dy + \mu_2(S^*(t) - S(t)), \quad (2.33)$$

$$\lambda_4(T) = - \int_0^1 \frac{N_y(y, T)\lambda_1(y, T)}{S(T)} y dy, \quad (2.34)$$

$$\lambda_5(t) = \lambda_2(0, t), \quad (2.35)$$

$$\lambda_6(t) = \lambda_{3y}(1, t) - 2\lambda_3(1, t), \quad (2.36)$$

$$\lambda_7(t) = 3\lambda_3(0, t), \quad (2.37)$$

$$\lambda_8(y) = \lambda_1(y, 0), \quad (2.38)$$

$$\lambda_9 = - \int_0^1 \frac{y N_y(y, 0)\lambda_1(y, 0)}{S(0)} dy - \lambda_4(0). \quad (2.39)$$

Por lo tanto, se deberá resolver el sistema de ecuaciones (2.26)-(2.39) para obtener λ . Nótese que el problema adjunto, a diferencia del problema directo, no tiene condición inicial en $t = 0$, sino una condición final en $t = T$.

Observación 2.4.2. Notar que se puede obtener una expresión explícita para λ_4 . En efecto, teniendo en cuenta que $\lambda_1(y, T) = 0$, se tiene que

$$\int_t^T \frac{y}{S} \frac{\partial(N_y \lambda_1)}{\partial \tau} d\tau = \int_t^T N_y \frac{S'}{S^2} y \lambda_1 d\tau - y \frac{N_y(y, t)\lambda_1(y, t)}{S(t)}.$$

Luego, por la ecuación (1.10) del problema directo, tenemos

$$N_y \frac{S'}{S} y - \frac{V}{S} N_y = N_t - N[a - bN].$$

Pero teniendo en cuenta que $\lambda_4(T) = 0$ resulta $-\lambda_4(t) = \int_t^T \lambda_{4t} d\tau$, i.e.

$$\begin{aligned} \lambda_4(t) &= \int_t^T \int_0^1 \left(\frac{y}{S} \frac{\partial}{\partial t} (N_y \lambda_1) - \frac{N_y V}{S^2} \lambda_1 - bN\lambda_2 - 2kNS\lambda_3 \right) dy d\tau + \mu_2 \int_t^T (S - S^*) d\tau \\ &= \int_t^T \int_0^1 \left[\left(N_y \frac{S'}{S} y - \frac{V}{S} N_y \right) \frac{\lambda_1}{S} - bN\lambda_2 - 2kNS\lambda_3 \right] dy d\tau - \int_0^1 y \frac{N_y(y, t)\lambda_1(y, t)}{S(t)} dy + \mu_2 \int_t^T (S - S^*) d\tau \\ &= \int_t^T \int_0^1 \left\{ [N_t - N(a - bN)] \frac{\lambda_1}{S} - bN\lambda_2 - 2kNS\lambda_3 \right\} dy d\tau - \int_0^1 y \frac{N_y(y, t)\lambda_1(y, t)}{S(t)} dy + \mu_2 \int_t^T (S - S^*) d\tau. \end{aligned}$$

2.5. Solución numérica del problema adjunto

Si bien desde el punto de vista matemático el problema adjunto es similar al problema directo, aparecen algunas dificultades adicionales. Por ejemplo, no se tiene una condición de borde explícita para λ_2 .

En nuestro caso, no es necesario computar $\{\lambda_i\}_{i=4}^9$ para calcular la derivada de $\tilde{\mathcal{J}}$ en p , puesto que $\{E_i\}_{i=4}^9$ no depende de p , tal como se desprende de las ecuaciones (2.5) y (2.12). Sin embargo, sí es necesario conocer λ_4 dado que proporciona la condición de borde para λ_2 (ver ecuación (2.30)). Para desarrollar un procedimiento numérico adecuado ejecutamos en primer lugar los siguientes pasos al tiempo T :

- La ecuación (2.29) establece que $\lambda_1(\cdot, T) = 0$.
- Por la ecuación (2.34) se tiene que $\lambda_4(T) = 0$, lo cual proporciona una condición de borde para λ_2 (ver ecuación (2.30)).
- La ecuación (2.27) puede resolverse analíticamente, dando como resultado $\lambda_2(\cdot, T) = 0$.
- Las ecuaciones (2.28), (2.31) y (2.32) permiten calcular $\lambda_3(\cdot, T)$.

A su vez, si se conoce la solución al tiempo t , se puede calcular la misma al tiempo $t - \Delta t$ del siguiente modo:

- De la ecuación (2.26) se obtiene primero $\lambda_{1t}(\cdot, t)$. Luego, se calcula $\lambda_1(\cdot, t - \Delta t)$ usando diferencias finitas hacia atrás.
- Se integra numéricamente la ecuación (2.33) para obtener $\lambda_{4t}(t)$, y luego se calcula $\lambda_4(t - \Delta t)$ usando diferencias finitas hacia atrás.
- Con el valor de $\lambda_4(t - \Delta t)$ se obtiene $\lambda_2(1, t - \Delta t)$ por la ecuación (2.30).
- La ecuación (2.27) se resuelve numéricamente para obtener $\lambda_2(\cdot, t - \Delta t)$.
- Las ecuaciones (2.28), (2.31) y (2.32) permiten calcular $\lambda_3(\cdot, t - \Delta t)$.

Al igual que en el problema directo, debemos tener en cuenta las singularidades que aparecen en las ecuaciones. Por ejemplo, si comparamos las ecuaciones (1.11) y (2.28), podemos observar que ambas presentan diferentes tipos de singularidad en $y = 0$. Por ejemplo, el segundo término de (2.28) parece inofensivo, puesto que $\lambda_{3y}(0, t) = 0$ por (2.31). Luego, la singularidad puede salvarse simplemente haciendo un desarrollo de Taylor de λ_{3y} alrededor del origen. Por otra parte, el tercer término presenta un problema más complicado, pues se vuelve no acotado (tiene un *blow up*) en $y = 0$. Para resolverlo, transformamos las ecuaciones (2.28), (2.31) y (2.32) en un sistema de EDOs de primer orden para un tiempo fijo t , es decir:

$$\begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} v \\ \frac{2}{y}v - \left(\frac{2}{y^2} - NS^2 \frac{\partial k}{\partial C}\right)u - \left(N^2 \frac{\partial b}{\partial C} - N \frac{\partial a}{\partial C}\right)\lambda_1 + NS \frac{\partial b}{\partial C}\lambda_2 \end{bmatrix}, \quad (2.40)$$

$$u(1) = 0, \quad (2.41)$$

$$v(0) = 0, \quad (2.42)$$

donde $u(y) = \lambda_3(y, t)$ y $v(y) = \lambda_{3y}(y, t)$. Luego, fijando $\epsilon > 0$ definimos un parámetro $q = v(1)$ y resolvemos el sistema (2.40)-(2.42) en el intervalo $[\epsilon, 1]$ con condiciones de borde $u(1) = 0$ y $v(1) = q$, obteniendo una solución $[u_q, v_q]^T$. Extendemos estas soluciones al intervalo $[0, 1]$ a través de un desarrollo de Taylor alrededor de $y = 0$ (ver [10]):

$$u_q(0) \approx u_q(\epsilon) - \epsilon u_q'(\epsilon), \quad (2.43)$$

$$v_q(0) \approx v_q(\epsilon) - \epsilon v_q'(\epsilon). \quad (2.44)$$

El siguiente paso consiste en definir una función

$$F(q) = v_q(0), \quad (2.45)$$

y hallar una raíz de F , i.e. hallar \hat{q} tal que $F(\hat{q}) = 0$. Entonces, la solución del sistema será $[u_{\hat{q}}, v_{\hat{q}}]^T$ extendida al intervalo $[0, 1]$.

Por otra parte, para resolver la EDO de primer orden (2.27) para $\lambda_2(\cdot, t)$ con condición de borde $\lambda_2(1, t)$ dada por (2.30), también resolvemos el problema inicialmente en el intervalo $[\epsilon, 1]$ y luego extendemos la solución al intervalo $[0, 1]$ mediante un desarrollo de Taylor.

En general, las derivadas que aparecen en las ecuaciones del problema adjunto se aproximan usando el método de diferencias finitas. Por ejemplo, para resolver la ecuación (2.26) consideramos

$$\lambda_1(y, t - \Delta t) \approx \lambda_1(y, t) - \lambda_{1t}(y, t)\Delta t,$$

y usando (2.26) obtenemos

$$\begin{aligned} \lambda_1(y, t - \Delta t) &\approx \lambda_1(y, t) + \Delta t \left(-\frac{S'(t)}{S(t)}y + \frac{V(y, t)}{S(t)} \right) \lambda_{1y} \\ &+ \Delta t \left(-\frac{S'(t)}{S(t)} + \frac{V_y(y, t)}{S(t)} + a(C(y, t)) - 2b(C(y, t))N(y, t) \right) \lambda_1(y, t) \\ &+ \Delta t [b(C(y, t))S(t)\lambda_2(y, t) + k(C(y, t))S(t)^2\lambda_3(y, t) + \mu_1(N^*(y, t) - N(y, t))]. \end{aligned}$$

2.6. Optimización

En esta sección mostraremos el modo de calcular el gradiente de la función objetivo a partir de la solución del problema adjunto. Una ventaja importante de usar el método adjunto es que para calcular el gradiente se requiere resolver una sola vez por iteración el problema adjunto, independientemente del número de variables de inversión (parámetros a recuperar). Si quisiéramos calcular el gradiente a través de diferencias finitas, lo cual constituye un método más natural pero también más rústico, deberíamos resolver en cada iteración el problema directo tantas veces como parámetros deseemos recuperar, resultando mucho más costoso.

El método empleado para minimizar $\tilde{\mathcal{J}}$ se resume en el siguiente algoritmo:

Algoritmo 2.6.1. Minimización vía el método adjunto

1. Dar una estimación inicial p^0 para el vector de parámetros.
2. Dado el vector p^k en el paso k , resolver los problemas directo y adjunto en este paso.
3. Obtener la derivada de la función objetivo $\tilde{\mathcal{J}}'(p^k)$ usando (2.12).
4. Moverse en la dirección de $-\tilde{\mathcal{J}}'(p^k)$, i.e. computar $p^{k+1} = \Pi_{U_{ad}} [p^k - \rho \tilde{\mathcal{J}}'(p^k)]$, donde ρ es una constante positiva a determinarse y $\Pi_{U_{ad}}$ denota la proyección sobre el conjunto de puntos admisibles.
5. Parar cuando $\tilde{\mathcal{J}}(p^{k+1})$ sea menor que una cierta tolerancia $TOL_1 > 0$, o bien cuando la distancia entre dos iteraciones consecutivas sea menor que una tolerancia $TOL_2 > 0$, es decir $\|p^{k+1} - p^k\| < TOL_2$.

2.7. Resultados numéricos

En esta sección realizamos algunos experimentos numéricos con el objeto de evaluar la *performance* del método adjunto, ejecutando algunas simulaciones con el Algoritmo 2.6.1. Los experimentos se implementaron en Fortran 2003 usando una estrategia orientada en objetos (con Fortran Intel Compiler 12.0.3).

Cuadro 2.1: Valores estimados de \hat{c}_c , \hat{c}_d y σ y errores porcentuales correspondientes $e\%$ usando información generada sin ruido.

p_0	\hat{c}_c	$e\%$	\hat{c}_d	$e\%$	σ	$e\%$
[0,16, 0,03, 1,00]	0,1006	0,60	0,0844	68,80	0,9299	3,32
[0,12, 0,05, 0,85]	0,0982	1,80	0,0613	22,60	0,9112	1,20
[0,10, 0,07, 0,76]	0,1003	0,30	0,0724	44,80	0,8854	1,62
[0,07, 0,04, 0,90]	0,0810	19,00	0,0393	21,40	0,9056	0,62

La densidad de células vivas y el radio del tumor se generaron a través del problema directo. Mostraremos aquí algunos resultados obtenidos asumiendo valores estándar $\hat{c}_c = 0,1$, $\hat{c}_d = 0,05$, $\sigma = 0,9$, tal como se sugiere en [97].

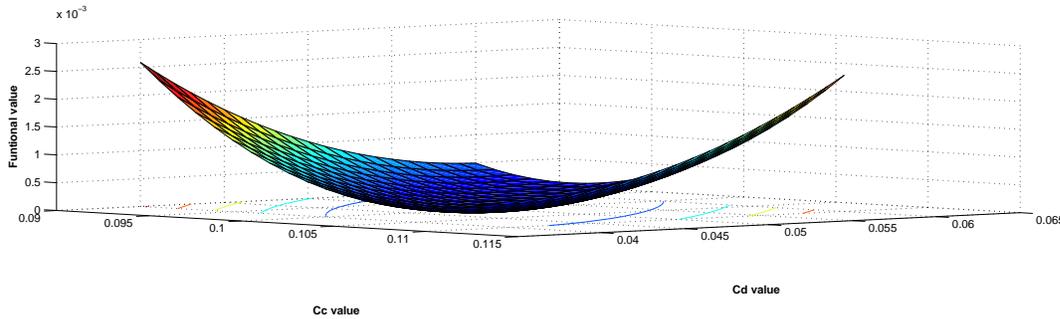


Figura 2.1: Valor de $\tilde{\mathcal{J}}$ en función de \hat{c}_c y \hat{c}_d para un valor constante de $\sigma = 0,9$. Notar que la superficie alcanza un mínimo cerca de $\hat{c}_c = 0,1$ y $\hat{c}_d = 0,05$

Ahora bien, consideremos en primer lugar el problema de minimizar la función objetivo (2.4) generando la información $N^*(y, t)$ y $S^*(t)$ a través del problema directo para los valores estándar mencionados. Asumimos que el tumor se detecta en $t = 0$, luego de que una célula haya evolucionado desde un tiempo adimensional $t \approx -4,5$ hasta alcanzar un radio adimensional $S_I \approx 34$.

Para efectuar los cálculos es necesario discretizar la función objetivo, para lo cual consideramos que las mediciones están disponibles en ciertos puntos y_j e instantes de tiempo t_k . Luego, las funciones S^* y N^* se obtienen en todo el dominio interpolando los datos disponibles. A su vez, tomamos un tiempo adimensional final de observación $T = 0,5$, los factores μ_1 y μ_2 se toman iguales a 100 y 1 respectivamente, y la constante ρ usada en las proyecciones sobre el conjunto de puntos admisibles es 0,1.

En la Figura 2.1, por ejemplo, mostramos el gráfico de la función objetivo dejando fijo σ y moviéndonos a través de los otros dos parámetros, observando que la función alcanza un mínimo.

Los puntos iniciales para el Algoritmo 2.6.1 se eligieron en forma aleatoria, obteniendo los resultados mostrados en el Cuadro 2.1. En general los resultados son satisfactorios para la recuperación de todos los parámetros, en mayor medida para σ y en menor medida para c_d . Nótese que este grado de precisión guarda además cierta relación con el orden de magnitud de los parámetros. Sin embargo, en todos los casos se obtienen errores porcentuales menores con respecto a los correspondientes a los puntos iniciales.

Se sabe además que la presencia de ruido en la información puede acarrear a veces inestabilidades numéricas en la solución de un problema inverso, tal como se menciona en [32]. Consideramos pues la

Cuadro 2.2: Valores estimados de \hat{c}_c , \hat{c}_d y σ y errores porcentuales correspondientes $e\%$ usando información generada con ruido.

p_0	\hat{c}_c	$e\%$	\hat{c}_d	$e\%$	σ	$e\%$
[0,08, 0,07, 0,93]	0,1105	10,50	0,0772	54,40	0,9173	1,92
[0,16, 0,03, 1,00]	0,1231	23,10	0,0289	42,20	0,9315	3,50
[0,12, 0,05, 0,85]	0,1203	20,30	0,0582	16,40	0,8225	8,61
[0,10, 0,07, 0,76]	0,1017	1,70	0,0797	59,40	0,7912	12,08

situación en la cual las mediciones están afectadas por un ruido aleatorio de 5%, con el fin de analizar cuán bien se comporta nuestro método en este caso. Este porcentaje de ruido es probablemente grande, pero elegimos un valor algo exagerado debido a la falta de referencias sobre el error cometido al determinar densidad de células vivas. El Cuadro 2.2 resume los resultados obtenidos.

Como es de esperar, los resultados obtenidos para el caso sin ruido son más satisfactorios. Sin embargo, nótese que el método permite en algunos casos recuperar algunos parámetros con una precisión aceptable, aún para el caso de un ruido grande en los datos. Una vez más, el parámetro σ es el que se logra recuperar con mayor precisión, lo cual podría deberse a que el modelo es más sensible a este parámetro o bien a una cuestión numérica relacionada con los órdenes de magnitud.

2.8. Conclusiones

En este capítulo hemos utilizado la metodología del método adjunto para minimizar una función objetivo que depende de ciertos parámetros a recuperar. Si bien se requiere un extenso desarrollo matemático para la obtención del problema adjunto a partir del problema directo, una de las principales ventajas de la aplicación de este método es que puede extenderse a cualquier número de parámetros o variables de inversión sin un costo computacional significativo.

En cuanto a las herramientas matemáticas utilizadas, cabe destacar la presencia de no linealidades y singularidades en el problema adjunto, dificultades que hemos tenido que salvar para manejarlas desde el punto de vista numérico.

Los experimentos numéricos realizados muestran que el método resulta efectivo para la recuperación de los parámetros en cuestión aún para el caso en el cual se añade ruido a los datos. En el capítulo siguiente mostramos otro método para la recuperación de parámetros en un modelo, en el cual no se calcula el gradiente de la función objetivo, y compararemos los resultados obtenidos utilizando cada método.

Capítulo 3

Recuperación de parámetros II

3.1. Introducción

En el Capítulo 2 nos hemos ocupado de la recuperación de algunos parámetros que aparecen en el modelo de Ward y King [97] para el crecimiento de un tumor avascular *in vitro* sin tratamiento.

La mayor parte de los parámetros que aparecen en el modelo de Ward y King están involucrados en el crecimiento del tumor sin droga. De ellos, hemos elegido tres para desarrollar la técnica de recuperación de parámetros del capítulo anterior, pero podríamos haber optado por recuperar todos sin incurrir en un costo computacional significativamente mayor (recordemos que cada iteración requería resolver una vez el problema directo y una vez el problema adjunto independientemente de la cantidad de parámetros).

Cuando se incorpora la droga aparecen un par de parámetros adicionales (α y \hat{K} en el caso adimensional). En particular, consideramos el parámetro α , que representa la efectividad adimensional de la droga, puesto que engloba su tasa de degradación y su difusividad. En consecuencia es un parámetro clave para determinar el éxito de una droga. Además, de acuerdo a la definición dada en [98], puede mostrarse que la profundidad de penetración de la droga es proporcional a la raíz cuadrada de α . Desde este punto de vista, la cuantificación del transporte de droga y su distribución en un tumor sólido constituye el primer paso para proponer protocolos eficientes para casos *in vivo*.

Nuevamente consideramos en este capítulo ciertas funciones objetivos que comparan el radio medido de un tumor y el predicho por el modelo. El algoritmo de minimización que usaremos es conocido como Pattern Search [51]. Este algoritmo pertenece a la clase de algoritmos de optimización conocidos como algoritmos de búsqueda directa o también llamados de orden cero, ya que no hace uso de las derivadas para encontrar el mínimo deseado, lo cual lo convierte en una técnica de muy fácil implementación. Es un método numérico de optimización muy eficiente para problemas aplicados en los cuales el cálculo de la derivada de la función objetivo es costoso.

Básicamente, el algoritmo consiste en lo siguiente: dada una función \mathcal{J} a minimizar y un punto inicial, y una vez definidas bajo cierto criterio las direcciones exploratorias o patrones de búsqueda, éstas se utilizan para definir un conjunto finito de puntos factibles en los cuales se realiza la evaluación de \mathcal{J} . A partir de estos valores se elige el punto en el que se alcanza el mínimo valor observado y así se define un nuevo punto “inicial” o iterando. De este modo, en la k -ésima iteración tenemos el iterando $p_k \in U_{ad}$ (con U_{ad} un conjunto admisible dado) y un paso $\delta_k > 0$. Con estos datos se definen de manera sucesiva los puntos $p_+ = p_k + \delta_k d_i$, $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, donde d_i representan las direcciones de búsqueda, hasta encontrar un p_+ tal que $\mathcal{J}(p_+) < \mathcal{J}(p_k)$. Si no se llega a encontrar p_+ tal que $\mathcal{J}(p_+) < \mathcal{J}(p_k)$, se reduce el paso δ_k a su mitad y se continúa con el proceso; si por el contrario se halla tal punto p_+ se definen $\delta_{k+1} = \delta_k$ y $p_{k+1} = p_+$. Esta iteración, descrita aquí en forma breve, se repite de manera sucesiva hasta que δ_k sea suficientemente pequeño y por lo tanto no se produzcan cambios considerables en el valor que toma la función en el nuevo

iterando. Otra opción es parar el proceso una vez que el valor de la función \mathcal{J} sea menor al de cierto valor preestablecido de antemano. Más detalles sobre este algoritmo, así como también resultados sobre su convergencia pueden encontrarse en [11, 52, 90]. En el libro [95] puede encontrarse una implementación de este método, en [3] se lo aplica al problema de detección de tumores y en [71] al problema concreto aquí tratado.

Para estudiar el comportamiento del MCS, consideremos el experimento numérico de la Sección 1.4.2, en el cual se dejó el tumor evolucionar sin droga de acuerdo al sistema de ecuaciones (1.16)-(1.20) desde un tiempo adimensional de -25 (que corresponde a unas 350 horas), obteniendo un MCS con un radio adimensional $S(0) = 141,87$ (aproximadamente $881\mu\text{m}$) y una densidad de células vivas $N_I(y)$. Éstas serán las condiciones iniciales para comenzar a suministrar el tratamiento.

3.2. Formulación del problema inverso

Tal como hemos mencionado, en este capítulo nos ocuparemos de la obtención del parámetro α , que proporciona una medida adimensional de la efectividad de la droga. Además, puede probarse que la profundidad de penetración definida en [98] es igual a $r_0(\alpha/\widehat{K})^{1/2}$. De esta manera, siguiendo los lineamientos del Capítulo 2, formulamos el siguiente problema:

Hallar un valor del parámetro α capaz de generar una solución del problema directo que mejor ajuste a la información disponible en el intervalo de tiempo $0 \leq t \leq T$.

Nuevamente, debemos construir una función objetivo \mathcal{J} que nos proporcione cierta noción de distancia entre los datos experimentales (reales o generados) y la solución del problema directo para cada valor de α . Así, podemos formular el problema inverso como:

$$\text{Hallar } \alpha^* > 0 \text{ tal que } \mathcal{J}(\alpha^*) \leq \mathcal{J}(\alpha) \text{ para todo } \alpha > 0. \quad (3.1)$$

Nótese que el problema (3.1) es precisamente (2.8) con $\mathcal{J} = \tilde{\mathcal{J}}$, $\alpha = p$ y $U_{ad} = \{\alpha : \alpha > 0\}$.

Teniendo en cuenta que el radio del tumor es una de las variables que puede monitorearse, una posible función objetivo podría ser similar que para el caso sin droga dada por la ecuación (2.3):

$$\mathcal{J}(\alpha) = \int_0^T (S_\alpha(t) - S^*(t))^2 dt, \quad (3.2)$$

donde $S_\alpha(t)$ es el radio adimensional al tiempo t obtenido como solución del problema directo para un cierto valor de α , y $S^*(t)$ es obtenida a partir de mediciones experimentales del radio del tumor.

Por otra parte, en [98, pp. 194–196] postulan, basándose en [83], que: “... hay muy poca diferencia en la supervivencia de las células al tiempo final del tratamiento, sea entre una dosis única de la droga que suministrando la misma cantidad de droga en múltiples aplicaciones”. Esto nos motiva a definir una función que represente la concentración externa media de droga durante la duración del experimento, dada por:

$$\mathcal{I}(w_o) = \frac{1}{\tilde{\tau}} \int_0^{\tilde{\tau}} w_o(\tau) d\tau, \quad (3.3)$$

donde $\tilde{\tau}$ es el tiempo final dimensional ($\tilde{\tau} = T/A$). Nótese que \mathcal{I} es una cantidad que depende del protocolo de administración de droga y que tiene unidades de concentración.

Los cuatro protocolos mostrados en la Figura 1.2 se seleccionaron precisamente de forma tal que todos ellos produzcan el mismo valor de \mathcal{I} . En la Figura 3.1 puede observarse que luego del tratamiento con estos protocolos, los esferoides alcanzan tamaños semejantes.

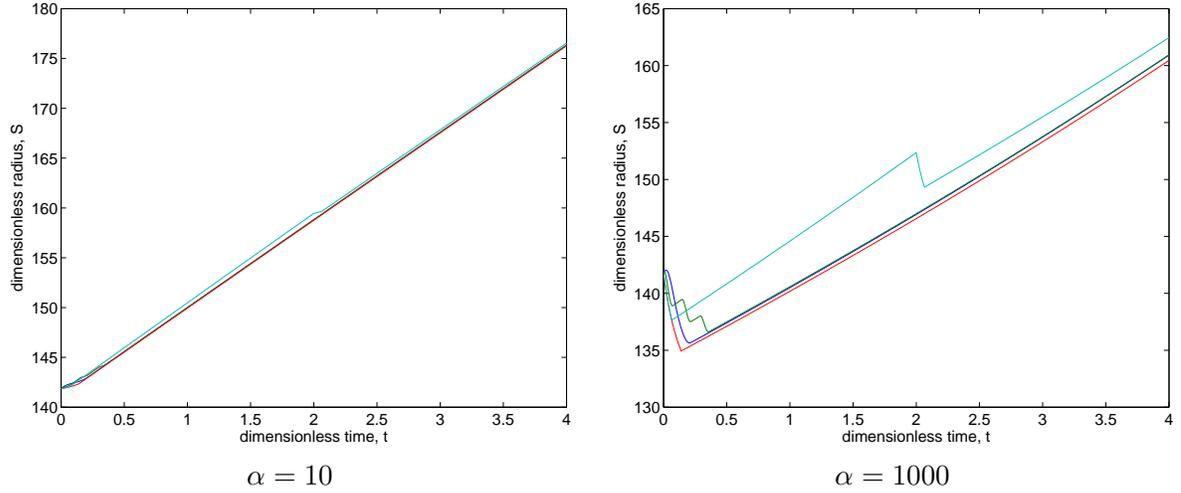


Figura 3.1: Evolución del radio del tumor para diferentes protocolos de tratamiento.

Entonces, resulta razonable proponer una función objetivo que tenga en cuenta únicamente el radio del tumor al tiempo final, es decir

$$\mathcal{J}(\alpha) = (S_\alpha(T) - S^*(T))^2. \quad (3.4)$$

donde S_α puede obtenerse a partir de cualquier protocolo que tenga el mismo valor de \mathcal{I} que el protocolo empleado para obtener los datos S^* .

En las secciones siguientes quedarán claras las ventajas y desventajas de cada una de estas posibilidades.

3.3. Experimentos numéricos

Para resolver el problema inverso (3.1) utilizamos el algoritmo Pattern Search, cuyos fundamentos y metodología se discutieron en la Sección 3.1, donde se dieron además algunas referencias útiles.

Los experimentos numéricos se realizaron con Matlab R2011a en una PC bajo Linux OS, Intel Core i5. El problema directo se resolvió de acuerdo al Algoritmo 1.4.1 con parámetros $m = 800$, $n = 500$, $T = 4$; condiciones iniciales S_0 y N_I obtenidas luego de dejar evolucionar el tumor sin acción de la droga desde un tiempo adimensional igual a -25 ; las constantes físicas corresponden a un MCS V79 bajo condiciones de suministro de glucosa. El problema inverso se resolvió usando la función intrínseca de Matlab `patternsearch` con un punto inicial tomado aleatoriamente en el intervalo $[0, 10^6]$. La función (3.2) se calculó mediante la regla del trapecio compuesta, usando la misma discretización que en el problema directo. La función S_α en (3.4) se calculó usando el protocolo 3 en todos los casos (ver Figura 1.2).

Consideremos en primer lugar el problema de optimización (3.1) consistente en minimizar las funciones (3.2) o (3.4), donde S^* es generada resolviendo el problema directo vía el Algoritmo 1.4.1, para ciertas elecciones del parámetro $\alpha = \alpha^*$, tomamos $\alpha^* = 17,3$, $\alpha^* = 314,0$ y $\alpha^* = 5350,1$ para representar diferentes órdenes de magnitud que el parámetro podría eventualmente exhibir. Realizamos las simulaciones para los cuatro protocolos propuestos en la Figura 1.2 y finalmente consideramos además la situación en la cual las mediciones del radio del tumor están afectadas por un ruido aleatorio de $\pm 5 \mu\text{m}$ (que para el caso de estos esferoides representa aproximadamente un 0,5% del radio del tumor).

Las simulaciones efectuadas tienen por objeto investigar cuán bien puede recuperarse el valor del parámetro. Nótese que la situación no es trivial pues a priori desconocemos si tiene solución o, en ese caso, si es

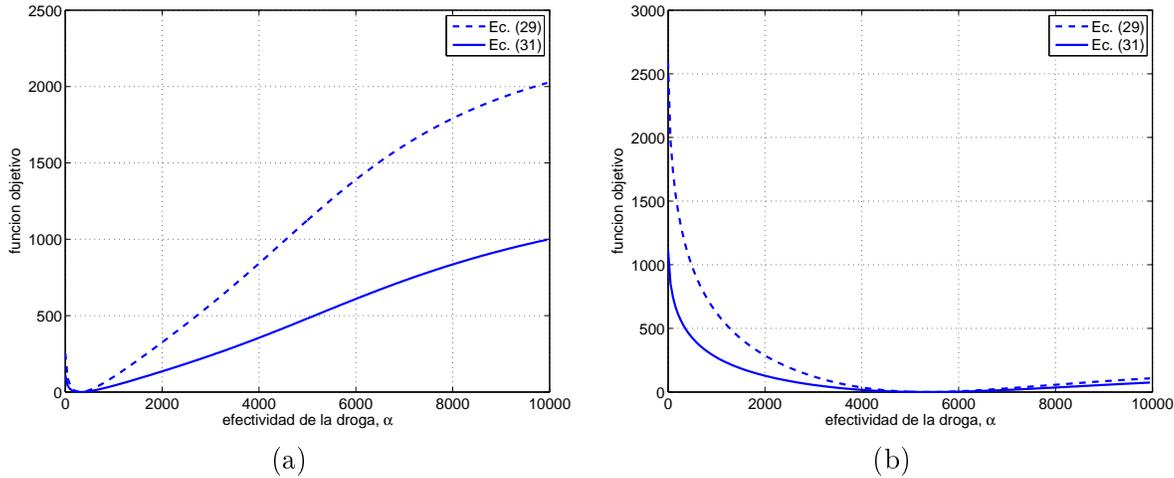


Figura 3.2: Gráfico de las funciones objetivo (3.2) y (3.4) para (a) $\alpha^* = 314$ y (b) $\alpha^* = 5350,1$.

Cuadro 3.1: Valores estimados de α y error porcentual $e\%$ con la función (3.2) usando información generada sin ruido.

α^*	Protocolo 1		Protocolo 2		Protocolo 3		Protocolo 4	
	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$
17,3	17,23	0,39	17,27	0,17	17,81	2,97	16,53	4,48
314,0	313,24	0,24	313,60	0,13	314,58	0,18	314,54	0,17
5350,1	5349,12	0,02	5351,03	0,02	5349,24	0,02	5349,46	0,01

única o si el método converge a algún otro mínimo local. Sin embargo, en la Figura 3.2 vemos que la forma de los gráficos de las funciones objetivo sugieren que el problema inverso (3.1) tiene solución única, lo cual nos otorga tranquilidad a la hora de aplicar el método. Los resultados obtenidos se resumen en los cuadros 3.1 a 3.4.

Por una parte, podemos observar en el Cuadro 3.1 que la recuperación del parámetro α usando la función (3.2) es muy buena, con errores porcentuales menores a 0,4% en la mayoría de los casos. Por otro lado, el Cuadro 3.2 muestra que α se recupera bastante bien para grandes valores de α^* . Una posible explicación para este fenómeno es el hecho de que valores pequeños de α^* asemejan el crecimiento del tumor al caso en el cual no hay tratamiento (ver Figura 1.4(a)). Para obtener mejores resultados con valores de α^* más pequeños deberíamos disponer de mediciones más precisas. Nótese que tanto con ruido como sin ruido en los datos, el error porcentual disminuye a medida que α^* crece. Otro punto importante es que debido a que en (3.2) debemos obtener una buena estimación de la integral, es necesario disponer de una cantidad suficiente de observaciones para capturar lo mejor posible el comportamiento del tumor.

Ahora bien, si no fuera posible disponer de mediciones del radio del tumor en varios instantes de tiempo, o bien si el protocolo de administración de droga fuera desconocido, podemos emplear la función (3.4), que requiere únicamente una medición a tiempo final y una estimación de la concentración externa media de droga \mathcal{I} (ver (3.3)). Se observa que, aunque los resultados obtenidos en este caso no son tan buenos como los de la función (3.2), resultan aún aceptables, dada la limitada cantidad de información requerida. Si además se añade ruido a los datos claramente éstos constituyen una fuente adicional de error. Los cuadros 3.3 y 3.4 muestran que, en general los errores porcentuales son del orden del 10% para los protocolos 1 y 2. Los resultados para el protocolo 3 son llamativamente buenos, probablemente debido a que la función S_α en (3.4) se obtuvo precisamente usando dicho protocolo. Los resultados para el protocolo 4 en cambio no son

Cuadro 3.2: Valores estimados de α y error porcentual $e\%$ con la función (3.2) usando información generada con ruido.

α^*	Protocolo 1		Protocolo 2		Protocolo 3		Protocolo 4	
	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$
17,3	24,83	43,52	10,48	39,44	22,95	32,68	8,05	53,46
314,0	329,87	5,05	286,32	8,82	349,86	11,42	268,30	14,56
5350,1	5195,90	2,88	5374,20	0,45	5128,40	4,14	5198,70	2,83

Cuadro 3.3: Valores estimados de α y error porcentual $e\%$ con la función (3.4) usando información generada sin ruido.

α^*	Protocolo 1		Protocolo 2		Protocolo 3		Protocolo 4	
	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$
17,3	15,92	7,98	17,27	0,19	18,05	4,32	13,24	23,49
314,0	295,24	5,98	295,24	5,98	313,69	0,10	241,93	22,95
5350,1	4918,20	8,07	4755,00	11,12	5349,60	0,01	3257,60	39,11

satisfactorios, siendo una posible causa de ello que el período de observación no es lo suficientemente largo. De hecho, en la Figura 3.1 se observa que la curva más alejada a las demás es precisamente la que corresponde al protocolo 4, posiblemente debido a que no ha alcanzado aún su comportamiento estacionario.

3.4. Conclusiones y comparación entre ambos métodos

En este capítulo hemos presentado una metodología para la recuperación del parámetro de efectividad de la droga involucrado en el crecimiento de un tumor avascular *in vitro* con tratamiento quimioterapéutico. La resolución del problema inverso está basada en la aplicación del algoritmo Pattern Search, utilizando dos funciones objetivo diferentes. La primera de ellas considera la evolución del radio del tumor en el tiempo, y los experimentos numéricos nos han permitido recuperar el parámetro α con buena precisión, especialmente en los casos en que se dispone de información sin ruido; la desventaja del método es que debemos disponer de mediciones del radio para varios tiempos y conocer el protocolo de administración de la droga. La segunda función objetivo propuesta, en tanto, sólo requiere una medición del radio del esferoide al tiempo final y conocer la concentración externa media de droga durante el tiempo de simulación. Claramente, el costo de utilizar menos información es que el parámetro se recupera con menor precisión, aunque en algunos casos aún aceptable.

Cuadro 3.4: Valores estimados de α y error porcentual $e\%$ con la función (3.4) usando información generada con ruido.

α^*	Protocolo 1		Protocolo 2		Protocolo 3		Protocolo 4	
	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$	α_{est}	$e\%$
17,3	16,72	3,34	14,63	15,43	32,67	88,83	3,26	81,18
314,0	352,54	12,27	291,45	7,18	310,56	1,10	182,93	41,74
5350,1	4824,10	9,83	4981,00	6,90	5360,90	0,20	3280,70	38,68

Ahora bien, en los Capítulos 2 y 3 hemos aplicado dos metodologías diferentes para la resolución de un problema de optimización con restricciones dadas por EDPs: en el Capítulo 2 hemos utilizado el método adjunto y en el Capítulo 3 hemos aplicado el algoritmo Pattern Search. El primero es un método que requiere el cálculo del gradiente de la función objetivo, obteniéndolo no en forma explícita sino a través de la resolución del problema adjunto. El segundo, en cambio, no requiere el cálculo de las derivadas y se basa en elegir bajo ciertos criterios la dirección en la cual el valor de la función objetivo disminuye.

Esencialmente podemos decir que si la cantidad de parámetros a recuperar es pequeña, el algoritmo Pattern Search resulta a priori más económico. Por ejemplo, en el caso en que queremos recuperar únicamente el parámetro α , las direcciones de búsqueda se consideran solamente en la recta real. La obtención del problema adjunto involucra un desarrollo matemático más extenso que se justifica cuando la cantidad de parámetros a recuperar es grande.

Parte II

Modelado de sistemas complejos

Capítulo 4

Introducción al modelado de sistemas vivientes

4.1. Introducción

Los métodos matemáticos de la teoría cinética clásica se han empleado para modelar la evolución de sistemas constituidos por un gran número de partículas clásicas, que interactúan entre sí (en física una partícula clásica es un cuerpo puntual con masa o carga). En particular, se han desarrollado para describir la dinámica de fluidos desde el punto de vista de la mecánica estadística, en lugar del enfoque tradicional de la mecánica del continuo.

Sin embargo, este enfoque clásico deja de ser válido cuando se desea representar y modelar un sistema constituido por un gran número de partículas, pero que además son entidades vivientes, ocasionalmente llamadas sujetos o individuos, que podrían ser - por ejemplo - células en un sistema biológico, individuos en una población socialmente activa, o conductores de vehículos en una ruta.

El estado microscópico de las partículas incluye, al igual que en la teoría cinética clásica, variables geométricas (que identifican la posición y forma) y variables mecánicas (relacionadas a la velocidad). Sin embargo, para sistemas vivientes, la identificación del estado microscópico requiere variables adicionales específicas al sistema en cuestión. Por ejemplo, una variable relacionada a la función biológica en el caso de poblaciones celulares, o al estado social en el caso de dinámica poblacional.

Ya en el siglo XVIII, Kant postuló que un sistema viviente es una estructura especial organizada que tiene la habilidad de alcanzar un objetivo (*Critique de la raison pure*). Asimismo Hartwell [63], quien recibió el premio Nobel de Fisiología en 2001, menciona que “los sistemas biológicos son muy diferentes a los sistemas físicos o químicos analizados por medio de la mecánica estadística o la hidrodinámica. La mecánica estadística se ocupa típicamente de sistemas que contienen muchas copias de unas pocas entidades que interactúan, mientras que las células contienen desde millones hasta unas pocas copias de cada uno de miles de componentes distintos, cada uno con interacciones muy específicas”. Además menciona que “aunque los sistemas vivos obedecen las leyes de la física y la química, la noción de función o propósito diferencia la biología respecto de otras ciencias naturales. Los organismos existen para reproducirse mientras que . . . rocas y estrellas no tienen ningún objetivo”.

Como vemos, esta complejidad exhibida por un sistema viviente requiere del desarrollo de técnicas matemáticas que vayan más allá de aquellas existente para el modelado de fenómenos físicos o químicos. La **teoría cinética de partículas activas** (KTAP de acuerdo a sus siglas en inglés) fue introducida precisamente con este fin. Esta teoría se aplica a sistemas complejos constituidos por entidades vivas que interactúan espacialmente o a través de redes o *networks*. Normalmente, el conocimiento de la dinámica

de un pequeño número de entidades no conduce directamente a una descripción de la dinámica de todo el sistema.

A continuación identificamos las cinco características comunes más sobresalientes exhibidas por un sistema viviente constituido por un gran número de partículas, [16, 20]:

1. Habilidad para expresar una estrategia: Las entidades vivas son capaces de desarrollar estrategias específicas y habilidades organizacionales que dependen del estado del medio que las rodea y que, en algunos casos, no satisfacen las leyes de la mecánica clásica. Por ejemplo, las entidades experimentan un continuo forcejeo con el ambiente para permanecer en un estado fuera de equilibrio, i.e. para permanecer vivas.

Como consecuencia, el estado de las partículas debe incluir variables que describan apropiadamente dichas estrategias. La teoría cinética de partículas activas introduce la variable **actividad** para describir la estrategia desarrollada.

2. Heterogeneidad: No todas las entidades exhiben la misma habilidad para expresar una estrategia. La heterogeneidad caracteriza a la mayor parte de los sistemas vivos, en el sentido que las características de cada entidad individual pueden incluso diferir respecto de otra entidad que pertenece a la misma estructura. En biología, por ejemplo, esto se debe a que un mismo genotipo puede expresarse mediante diversos fenotipos.

3. Capacidad de aprendizaje: Los sistemas vivos reciben *inputs* del ambiente y tienen la habilidad de aprender de experiencias pasadas. Por lo tanto, su habilidad estratégica y las características de las interacciones entre entidades vivientes evolucionan en el tiempo. Por ejemplo, una sociedad puede inducir una estrategia colectiva a través de aprendizajes individuales.

4. Interacciones: Las interacciones son generalmente de tipo no lineal e involucran vecinos inmediatos, pero en algunos casos también partículas distantes. De hecho, los sistemas vivientes tienen la capacidad de comunicarse y eventualmente elegir diferentes caminos. En algunos casos, la distribución topológica de un número fijo de vecinos puede jugar un rol clave en el desarrollo de una estrategia. Las interacciones modifican el estado de las entidades individuales: éstas *participan en un juego en cada interacción*, con un *output* que normalmente está relacionado con las capacidades de supervivencia y adaptación.

5. Mutaciones y evolución: Los sistemas vivientes son evolucionarios. Por ejemplo, los nacimientos pueden generar individuos mejor adaptados al ambiente. Si uno desprecia este aspecto, significa que la escala de tiempo involucrada en la observación y el modelado del sistema no es lo suficientemente larga como para observar eventos evolucionarios. Dicha escala de tiempo puede ser muy corta para sistemas celulares, o muy larga para vertebrados.

La teoría cinética de partículas activas puede aplicarse a sistemas que exhiben las siguientes características:

- (i) El sistema está constituido por un gran número de entidades que interactúan, llamadas **partículas activas**, cuyo estado microscópico incluye, además de variables geométricas y mecánicas, una variable adicional llamada **actividad**, que representa la habilidad individual para expresar una función o estrategia específica. Los sistemas vivientes son capaces de desarrollar comportamientos que no pueden explicarse solamente mediante las leyes de la mecánica clásica y, en algunos casos, pueden generar procesos proliferativos y/o destructivos. Estos comportamientos no son simplemente expresiones individuales y aisladas, sino que generalmente dependen de la interacción con todos los demás individuos.
- (ii) La actividad está heterogéneamente distribuida sobre las partículas activas, que tienen la habilidad de expresar la misma función con diferentes intensidades. El estado global del sistema se describe por medio de una función de distribución sobre el estado microscópico de las partículas.
- (iii) Un **subsistema funcional** es un conjunto de partículas activas que se caracteriza porque todas ellas expresan la misma estrategia. De este modo, el sistema en su totalidad está constituido por varios subsistemas funcionales interactuantes. En general, la descomposición en subsistemas funcionales depende del fenómeno específico bajo estudio. Este concepto permite reducir la complejidad de un sistema viviente y fue inicialmente introducido por Hartwell [63] con su teoría de módulos, la cual es

considerada como la primer contribución a la biología sistémica.

- (iv) Las interacciones modifican el estado de las entidades interactuantes, mientras que su estrategia puede ser modificada de acuerdo a la estructura de su distribución heterogénea. Las interacciones no ocurren solamente por contacto, sino que pueden distribuirse en el espacio o a través de redes. Generalmente, los sistemas vivos se comunican ya sea directamente o través de distintos medios. Como consecuencia, cada entidad interactúa con todas las demás entidades que se encuentran en un cierto dominio de interacción, que en algunos casos está identificado por una zona de visibilidad mientras que en otros por una red de comunicación.

Esta teoría ha sido ampliamente utilizada para la derivación de una gran variedad de modelos para sistemas complejos biológicos. Por ejemplo, teoría de la evolución [21], formación de opiniones [34], competencia inmunitaria [28, 30], epidemias de virus con mutaciones [47, 50], dinámica de tráfico vehicular y de multitudes de personas [17, 23, 27], y sistemas sociales [5, 6, 12, 70, 85], entre otros.

Es importante señalar que la teoría cinética de partículas activas no puede considerarse como una generalización inmediata de la teoría cinética clásica, debido a que la descomposición del sistema y las interacciones se modelan de modo diferente, [20]. Sin embargo, bajo ciertas hipótesis *ad hoc*, puede mostrarse que el modelo clásico de la teoría cinética puede verse como un caso particular de la teoría cinética de partículas activas, [8].

4.2. Representación a través de la teoría cinética de partículas activas

Consideremos un sistema físico constituido por un gran número de partículas activas. A la hora de representar un sistema de este tipo, una primer cuestión que debe esclarecerse es aquella relacionada a las escalas de observación y representación.

La **escala microscópica** corresponde a la evolución de aquellas variables que permiten describir el estado físico de cada partícula individual. Cuando el número de partículas es suficientemente grande y es posible obtener promedios locales del estado microscópico tomados en un volumen elemental que tiende a cero, se puede hablar de **escala macroscópica**. Ésta, pues, corresponde a la evolución de variables promediadas localmente, llamadas variables macroscópicas.

En general, estas dos escalas resultan suficientes para modelar la evolución de sistemas inertes. Por otra parte, los sistemas vivos requieren añadir modelos derivados a escalas menores. Por ejemplo, la escala microscópica en biología corresponde a las células, mientras que la dinámica del nivel celular depende de la dinámica de la escala molecular o de los genes. En algunos casos, inclusive, la complejidad del sistema requiere el uso de escalas aún mayores, de tipo supermacroscópico, que corresponden a la dinámica poblacional.

A la hora de desarrollar modelos matemáticos, el tipo de ecuaciones a tener en cuenta depende precisamente de la escala considerada. Generalmente, aquellos modelos basados en la escala microscópica se formulan en términos de EDOs, en tanto que aquellos que se basan en la escala macroscópica se formulan en términos de EDPs.

La principal motivación para usar la escala macroscópica en lugar de la microscópica radica en la reducción de la complejidad de un sistema. Por ejemplo, cuando un sistema está compuesto por un gran número de elementos, el número de ecuaciones es demasiado grande como para tratarlo computacionalmente. Más aún, las variables macroscópicas tienen a veces interés práctico, por lo cual es conveniente desarrollar ecuaciones que involucren directamente estas variables.

El enfoque de la teoría cinética de partículas activas es completamente diferente [20], puesto que la escala microscópica se utiliza para modelar la dinámica de interacción entre las partículas activas, mientras que el estado global de todo el sistema se describe mediante una función de distribución generalizada sobre el estado microscópico. A continuación formalizamos estas ideas.

Definición 4.2.1. El estado de cada partícula activa es descrito por una variable física llamada **estado microscópico**, denotado por \mathbf{w} :

$$\mathbf{w} = \{\mathbf{x}, \mathbf{v}, \mathbf{u}\} \in D_{\mathbf{w}} = D_{\mathbf{x}} \times D_{\mathbf{v}} \times D_{\mathbf{u}},$$

donde \mathbf{x} es el estado microscópico geométrico, \mathbf{v} es el estado microscópico mecánico y \mathbf{u} denota la actividad. El espacio de los estados microscópicos $D_{\mathbf{w}}$ se denomina **espacio de estados** e incluye el espacio de estados geométricos $D_{\mathbf{x}}$, el espacio de estados mecánicos $D_{\mathbf{v}}$ y el espacio de actividades $D_{\mathbf{u}}$.

En general, el estado geométrico se describe mediante las coordenadas espaciales de la partícula en tanto que el estado microscópico mecánico representa la velocidad. De este modo, asumimos que $D_{\mathbf{x}} \subseteq \mathbb{R}^3$ y $D_{\mathbf{v}} \subseteq \mathbb{R}^3$. A su vez, imaginamos la actividad como un vector, $D_{\mathbf{u}} \subseteq \mathbb{R}^p$, $p \in \mathbb{N}$, en el cual cada componente representa la capacidad de representar una cierta estrategia particular de p estrategias consideradas.

Definición 4.2.2. La descripción del estado global del sistema viene dada por la función

$$f : [0, \infty) \times D_{\mathbf{w}} \rightarrow [0, \infty)$$

llamada **función de distribución generalizada**, tal que $f(t, \mathbf{w}) d\mathbf{w}$ denota el número de partículas activas cuyo estado, al tiempo t , se encuentra en el volumen elemental $[\mathbf{w}, \mathbf{w} + d\mathbf{w}]$ del espacio de estados. Bajo hipótesis apropiadas de integrabilidad, el número de partículas en el dominio $\Lambda \subseteq D_{\mathbf{x}}$, al tiempo t , viene dado por

$$n_{\Lambda}(t) = \int_{\Lambda \times D_{\mathbf{v}} \times D_{\mathbf{u}}} f(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}, \mathbf{u}) d\mathbf{x} d\mathbf{v} d\mathbf{u}.$$

Observación 4.2.3. Desde el punto de vista de la teoría de la medida, la existencia de la función f puede garantizarse a través del Teorema de Radon-Nikodym. En efecto, si buscamos una función completamente aditiva $\phi(A)(t)$ que permita “contar” el número de partículas activas al tiempo t en cada subconjunto $A \subseteq D_{\mathbf{w}}$, dicho teorema asegura la existencia de una función integrable y no negativa f tal que $\phi(A)(t) = \int_A f(t, \mathbf{w}) d\mathbf{w}$.

Observación 4.2.4. Si el número de partículas activas es constante en el tiempo, entonces la función de distribución se puede normalizar y pensarse como una densidad de probabilidad. En la práctica, es conveniente llevar a cabo esta normalización respecto del número de partículas activas al tiempo $t = 0$.

El conocimiento de f permite el cálculo de cantidades macroscópicas, bajo ciertas condiciones de integrabilidad. En particular, la integración sobre algunas de las componentes de \mathbf{w} da como resultado una densidad marginal. Por ejemplo, momentos de orden cero proveen información sobre el tamaño o población local:

$$n[f](t, \mathbf{x}) = \int_{D_{\mathbf{v}} \times D_{\mathbf{u}}} f(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}, \mathbf{u}) d\mathbf{v} d\mathbf{u},$$

donde los corchetes se utilizan para indicar el hecho que n puede interpretarse como un operador aplicado a la función de distribución f .

Si además se integra sobre el conjunto $D_{\mathbf{x}}$, se obtiene el tamaño o población total del sistema:

$$N[f](t) = \int_{D_{\mathbf{x}}} n[f](t, \mathbf{x}) d\mathbf{x},$$

que puede depender del tiempo debido a procesos de nacimiento y muerte relacionados a las interacciones, así como también al flujo de partículas activas a través de las fronteras del conjunto.

Momentos de primer orden representan cantidades macroscópicas lineales relacionadas a la mecánica o a la actividad del sistema. Por ejemplo, la **velocidad másica** de partículas activas al tiempo t en la posición \mathbf{x} viene dada por

$$\mathbf{U}[f](t, \mathbf{x}) = \frac{1}{n[f](t, \mathbf{x})} \int_{D_{\mathbf{v}} \times D_{\mathbf{u}}} \mathbf{v} f(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}, \mathbf{u}) d\mathbf{v} d\mathbf{u}.$$

Todas las definiciones dadas anteriormente pueden generalizarse de forma inmediata al caso de sistemas constituidos por n poblaciones interactuantes o subsistemas funcionales de partículas activas, denotadas por el subíndice $i = 1, \dots, n$, donde cada una de ellas está caracterizada por una cierta forma de organizar su actividad y por diferentes interacciones con las demás poblaciones. En este caso, la descripción del sistema viene dada por la función de distribución

$$f_i : [0, \infty) \times D_{\mathbf{w}} \rightarrow [0, \infty)$$

de la i -ésima población. El conjunto de las funciones de distribución de todas las poblaciones se denotará por $\mathbf{f} = \{f_i\}$.

Todos los cálculos anteriores se extienden directamente. Por ejemplo, el tamaño local de la población i -ésima en la posición \mathbf{x} al tiempo t viene dado por

$$n_i[\mathbf{f}](t, \mathbf{x}) = \int_{D_{\mathbf{v}} \times D_{\mathbf{u}}} f_i(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}, \mathbf{u}) d\mathbf{v} d\mathbf{u},$$

el tamaño total de la población i -ésima, al tiempo t , es

$$N_i(t) = \int_{D_{\mathbf{x}}} n_i[\mathbf{f}](t, \mathbf{x}) d\mathbf{x},$$

y por lo tanto el tamaño total del sistema es la suma de los tamaños de cada subsistema funcional

$$N(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t).$$

4.3. Modelado de las interacciones microscópicas

El desarrollo de modelos mediante la teoría cinética de partículas activas requiere, al igual que en el caso de la teoría cinética clásica, estudiar la evolución de las funciones de distribución generalizadas. El primer paso para obtener las ecuaciones de evolución es modelar apropiadamente las interacciones microscópicas, las cuales se refieren esencialmente a tres tipos de partículas activas:

- **Partícula test**, tomada como representante del sistema, y cuyo estado microscópico al tiempo t está dado por \mathbf{w} .
- **Partícula candidata**, cuyo estado microscópico al tiempo t está dado por \mathbf{w}_* .
- **Partícula de campo**, cuyo estado microscópico al tiempo t está dado por \mathbf{w}^* .

Las interacciones pueden ser de dos tipos:

- Interacciones binarias de corto alcance, que se refieren a la acción mutua entre una partícula test (o candidata) y una partícula de campo, cuando la partícula de campo ingresa al dominio de interacción de la partícula test (o candidata). Este dominio tiene una dimensión del mismo orden de magnitud que el correspondiente tamaño de las partículas activas que interactúan.

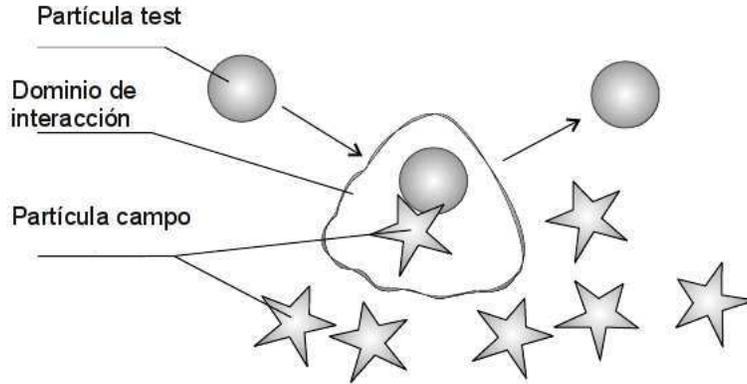


Figura 4.1: Interacciones de corto alcance.

- Interacciones de largo alcance, que se refieren a la acción que todas las partículas de campo presentes en el dominio de acción de la partícula test ejercen sobre ella. Esta interacción sigue siendo de tipo binario y la dimensión del dominio de interacción puede tener un orden de magnitud más grande que el correspondiente tamaño de las partículas activas.

Ambos tipos de interacciones se pueden visualizar en las Figuras 4.1 y 4.2. Por otra parte, las interacciones también pueden clasificarse en:

- Interacciones conservativas, que modifican el estado (geométrico, mecánico o actividad) de las partículas involucradas, pero sin cambiar el tamaño de la población.
- Interacciones no conservativas (proliferativas o destructivas), que generan nacimiento o muerte de partículas activas.

La dinámica de este tipo de interacciones puede visualizarse en la Figura 4.3.

En las aplicaciones tratadas en esta tesis nos ocupamos fundamentalmente de interacciones binarias de corto alcance. Consideremos en primer lugar el caso de interacciones conservativas localizadas entre la partícula candidata con estado \mathbf{w}_* y la partícula de campo con estado \mathbf{w}^* . Las interacciones microscópicas pueden modelarse teniendo en cuenta las siguientes funciones:

- La **tasa o frecuencia de encuentros** $\eta(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*)$, que depende para cada par de partículas de sus respectivos estados microscópicos.
- La **densidad de probabilidad de transición**

$$\varphi(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) : D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}} \rightarrow \mathbb{R}_+, \tag{4.1}$$

denota la probabilidad de que una partícula activa candidata con estado \mathbf{w}_* pase al estado \mathbf{w} de la partícula test luego de una interacción con una partícula de campo con estado \mathbf{w}^* . El término de interacción φ tiene la estructura de una densidad de probabilidad con respecto a la variable \mathbf{w} :

$$\forall \mathbf{w}_*, \mathbf{w}^* : \int_{D_{\mathbf{w}}} \varphi(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) d\mathbf{w} = 1.$$

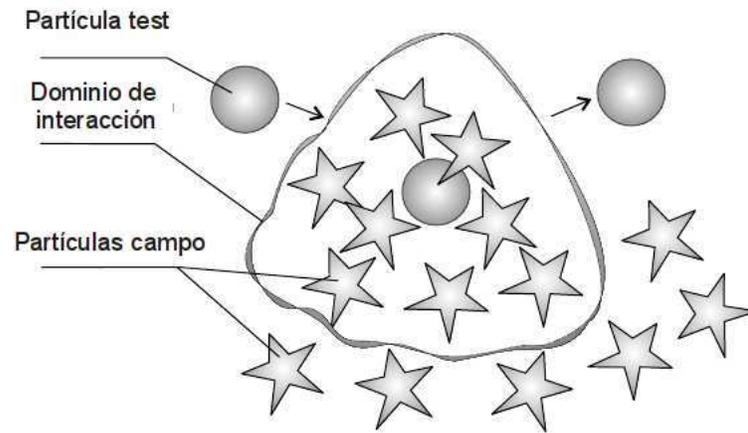


Figura 4.2: Interacciones de largo alcance.

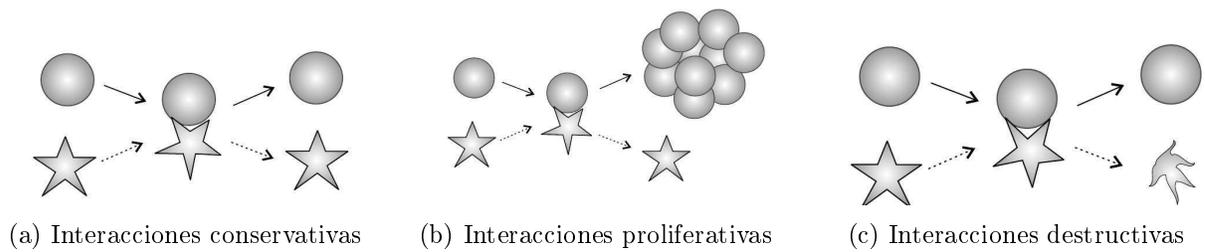


Figura 4.3: Distintos tipos de interacciones binarias.

Las funciones η y φ permiten calcular los flujos C^+ y C^- de partículas activas que entran y salen del elemento de volumen $d\mathbf{w}$ del espacio de estados:

$$C^+[f](t, \mathbf{w}) = \int_{D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}^*}} \eta(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*) \varphi(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) f(t, \mathbf{w}_*) f(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}_* d\mathbf{w}^*, \quad (4.2)$$

$$C^-[f](t, \mathbf{w}) = f(t, \mathbf{w}) \int_{D_{\mathbf{w}}} \eta(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) f(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}^*. \quad (4.3)$$

Si consideramos ahora interacciones no conservativas entre la partícula test (o candidata) y la partícula de campo, que ocurren con la misma tasa de encuentros η recién definida, debemos tener en cuenta la existencia de eventos proliferativos y/o destructivos. Para ello, se define la **tasa de proliferación** $\mu(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w})$, que representa la proliferación en el estado \mathbf{w} debido a la interacción entre una partícula candidata con estado \mathbf{w}_* y una partícula de campo con estado \mathbf{w}^* . Asimismo, la **tasa de destrucción** $\nu(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*)$ se refiere a la desaparición de la partícula test con estado \mathbf{w} debido a la interacción con una partícula de campo con estado \mathbf{w}^* . Nótese que los procesos destructivos ocurren siempre en el estado de la partícula test.

De este modo, el flujo neto en el elemento de volumen $d\mathbf{w}$ del espacio de estados de la partícula test debido a procesos proliferativos y destructivos puede escribirse, respectivamente, como:

$$P[f](t, \mathbf{w}) = \int_{D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}^*}} \eta(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*) \mu(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) f(t, \mathbf{w}_*) f(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}_* d\mathbf{w}^*, \quad (4.4)$$

$$D[f](t, \mathbf{w}) = f(t, \mathbf{w}) \int_{D_{\mathbf{w}}} \eta(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) \nu(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) f(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}^*. \quad (4.5)$$

Todas las consideraciones anteriores pueden generalizarse de forma inmediata al caso de sistemas de poblaciones, teniendo en cuenta las siguientes partículas:

- **Partícula test**, tomada como representante del sistema, que pertenece al subsistema funcional i y cuyo estado microscópico al tiempo t está dado por \mathbf{w} .
- **Partícula candidata**, que pertenece al subsistema funcional h y cuyo estado microscópico al tiempo t está dado por \mathbf{w}_* .
- **Partícula de campo**, perteneciente al subsistema funcional k y cuyo estado microscópico al tiempo t está dado por \mathbf{w}^* .

De este modo, las funciones de interacción correspondiente son:

- La **tasa o frecuencia de encuentros** $\eta_{hk}(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*)$ entre una partícula candidata de la población h con estado \mathbf{w}_* y una partícula de campo de la población k con estado \mathbf{w}^* , que depende del estado microscópico y del tipo de población al cual pertenecen las partículas que interactúan.

- La **densidad de probabilidad de transición** $\varphi_{hk}^i(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w})$ denota la probabilidad de que una partícula candidata perteneciente a la población h con estado \mathbf{w}_* pase al estado \mathbf{w} de la población i luego de interactuar con una partícula de campo perteneciente a la población k con estado \mathbf{w}^* .

- La **tasa de proliferación** $\mu_{hk}^i(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w})$ generada por la interacción de la partícula candidata perteneciente a la población h con estado \mathbf{w}_* , y la partícula de campo perteneciente a la población k con estado \mathbf{w}^* . La proliferación da lugar a una nueva entidad que pertenece a la población i y tiene el estado \mathbf{w} de la partícula test.

- La **tasa de destrucción** $\nu_{ik}(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*)$ generada por la interacción entre la partícula test de la población i con estado \mathbf{w} y la partícula de campo de la población k con estado \mathbf{w}^* . Nuevamente aquí, se asume que la partícula destruida desaparece en el mismo estado de la partícula test.

Las expresiones (4.2)-(4.5) se extienden de forma inmediata al caso de n poblaciones:

$$C_i^+[\mathbf{f}](t, \mathbf{w}) = \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}^*}} \eta_{hk}(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*) \varphi_{hk}^i(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) f_h(t, \mathbf{w}_*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}_* d\mathbf{w}^*, \quad (4.6)$$

$$C_i^-[\mathbf{f}](t, \mathbf{w}) = f_i(t, \mathbf{w}) \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}}} \eta_{ik}(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}^*, \quad (4.7)$$

$$P_i[\mathbf{f}](t, \mathbf{w}) = \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}^*}} \eta_{hk}(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*) \mu_{hk}^i(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) f_h(t, \mathbf{w}_*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}_* d\mathbf{w}^*, \quad (4.8)$$

$$D_i[\mathbf{f}](t, \mathbf{w}) = f_i(t, \mathbf{w}) \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}}} \eta_{ik}(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) \nu_{ik}(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}^*. \quad (4.9)$$

4.4. Estructuras matemáticas

Los modelos matemáticos derivados a partir de la teoría cinética de partículas activas se basan en un análisis de la evolución de las funciones de distribución generalizadas. La ecuación de evolución puede escribirse formalmente como:

$$\mathcal{L}_i f_i = \mathcal{N}_i f_i, \quad \forall i = 1, \dots, n, \quad (4.10)$$

donde \mathcal{L}_i es un operador lineal y \mathcal{N}_i es un operador no lineal, actuando sobre las funciones de distribución generalizadas. Estos operadores pueden obtenerse igualando la tasa de variación de la función de distribución en cada elemento de volumen del espacio de estados a los flujos de entrada y salida debido a interacciones microscópicas:

Tasa de variación del número de partículas activas en el elemento de volumen del espacio de estados	=	Flujo de entrada de partículas activas debido a interacciones conservativas	-	Flujo de salida de partículas activas debido a interacciones conservativas	
	+	Flujo neto de partículas activas debido a interacciones proliferativas/destruc-tivas	+	Flujo neto del medio externo y/u otro tipo de fenómenos	. (4.11)

La expresión anterior puede especificarse de acuerdo a las funciones de interacción definidas en la sección anterior, obteniendo la siguiente ecuación de balance:

$$\frac{df_i}{dt} = C_i^+[\mathbf{f}] - C_i^-[\mathbf{f}] + P_i[\mathbf{f}] - D_i[\mathbf{f}] + E_i, \quad (4.12)$$

para $i = 1, \dots, n$ y donde E_i denota el flujo neto del medio externo y aquel debido a otros fenómenos hasta aquí no considerados. Luego, considerando la definición de derivada material se tiene que:

$$\frac{df_i}{dt} = \frac{\partial f_i}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla_{\mathbf{x}} f_i,$$

donde el primer término del miembro derecho es la componente local, que denota la variación asociada al cambio temporal en la posición actual; en tanto que el segundo término es la componente convectiva, que corresponde a la variación asociada al cambio de posición de la partícula. Recuérdese que la derivada material describe la tasa de cambio de una cierta magnitud física para un elemento material sujeto a un campo de velocidades [38].

De este modo, la sustitución de las ecuaciones (4.6)-(4.9) en (4.12) da como resultado la siguiente expresión general:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla_{\mathbf{x}} \right) f_i(t, \mathbf{w}) &= \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}}} \eta_{hk}(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*) \varphi_{hk}^i(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) f_h(t, \mathbf{w}_*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}_* d\mathbf{w}^* \\ &- f_i(t, \mathbf{w}) \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}}} \eta_{ik}(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}^* \\ &+ \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}} \times D_{\mathbf{w}}} \eta_{hk}(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*) \mu_{hk}^i(\mathbf{w}_*, \mathbf{w}^*; \mathbf{w}) f_h(t, \mathbf{w}_*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}_* d\mathbf{w}^* \\ &- f_i(t, \mathbf{w}) \sum_{k=1}^n \int_{D_{\mathbf{w}}} \eta_{ik}(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) \nu_{ik}(\mathbf{w}, \mathbf{w}^*) f_k(t, \mathbf{w}^*) d\mathbf{w}^* + E_i. \end{aligned} \tag{4.13}$$

4.5. Modelos discretos

Algunos sistemas complejos, tales como sistemas celulares o sociales, pueden ser caracterizados por una variable discreta. Por ejemplo, una cierta función biológica podría identificarse por dos estados: activo o suprimido.

Hay varias causas que motivan la discretización de la variable actividad [29]. En ocasiones, resulta útil reducir la complejidad de las ecuaciones continuas para el tratamiento computacional. Otras veces, es el propio análisis biológico el que sugiere discretizar: esto ocurre cuando el estado microscópico, en lugar de ser representado por una distribución continua, puede tomar únicamente una cantidad finita de valores.

Como veremos a continuación, la ecuación de evolución para el caso discreto es un sistema de EDPs que corresponde al sistema íntegro-diferencial (4.13). Por otro lado, en el caso de homogeneidad espacial, la ecuación de evolución se expresa como un sistema de EDOs. En principio, si el número de poblaciones es mayor que uno, el modelo podría incluso ser híbrido: con distribuciones continuas para algunas poblaciones y distribuciones discretas para otras.

A continuación analizaremos el caso de sistemas espacialmente homogéneos, de modo tal que las aplicaciones de los próximos capítulos resulten autocontenidas en esta tesis. Para más detalles, referimos al lector a [29, 33].

Sistemas discretos espacialmente homogéneos

Consideremos un sistema formado por n poblaciones en el cual las interacciones dominantes son de tipo biológico. Un modelo discreto en el caso espacialmente homogéneo es aquel en el cual la dependencia espacial y mecánica puede despreciarse y la variable actividad se discretiza dentro de un conjunto de valores

$$I_u = \{u_1, \dots, u_j, \dots, u_m\}, \quad m \in \mathbb{N},$$

y la ecuación de evolución se refiere a las funciones de distribución f_{ij} correspondientes a la población i -ésima y al estado j -ésimo. De este modo, el sistema original de n ecuaciones íntegro-diferenciales (4.13) se sustituye por un sistema de $n \times m$ EDOs.

La derivación de las ecuaciones sigue la misma línea que para el caso general continuo. El primer paso consiste en representar las interacciones microscópicas en las que intervienen la partícula test, representante del sistema, perteneciente a la población i con estado u_j ; la partícula candidata perteneciente a la población h con estado u_p ; y la partícula de campo perteneciente a la población k con estado u_q . Dichas interacciones vienen descritas por las siguientes funciones:

- La **tasa o frecuencia de encuentros** η_{hk}^{pq} , que depende de las poblaciones h, k de las partículas interactuantes, así como también de sus estados microscópicos u_p, u_q .

- La **densidad de probabilidad de transición** $\mathcal{B}_{hk}^{pq}(i, j)$ que denota la densidad de probabilidad de que una partícula candidata de la población h con estado u_p experimente una transición al estado u_j de la población i , luego de una interacción con una partícula de campo de la población k con estado u_q . Esta función tiene la estructura de una densidad de probabilidad con respecto al estado de la partícula test:

$$\forall u_p, u_q \in I_u, \quad \forall h, k = 1, \dots, n : \quad \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \mathcal{B}_{hk}^{pq}(i, j) = 1.$$

- La **tasa de proliferación** $\mu_{hk}^{pq}(i, j)$ corresponde al nacimiento de partículas en el estado u_j de la población i , debido a la interacción entre una partícula candidata de la población h con estado u_p y una partícula de campo perteneciente a la población k con estado u_q .

- La **tasa de destrucción** ν_{ik}^{jq} corresponde a la desaparición de una partícula de la población i con estado u_j como consecuencia de un encuentro con una partícula de la población k con estado u_q .

Teniendo en cuenta el balance (4.12) realizado para el caso continuo, se obtiene para este caso el siguiente sistema de EDOs:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} f_{ij}(t) &= \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \eta_{hk}^{pq} \mathcal{B}_{hk}^{pq}(i, j) f_{hp}(t) f_{kq}(t) - f_i^j(t) \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}^{jq} f_{kq}(t) \\ &+ \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \eta_{hk}^{pq} \mu_{hk}^{pq}(i, j) f_{hp}(t) f_{kq}(t) - f_i^j(t) \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}^{jq} \nu_{ik}^{jq} f_{kq}(t) + E_{ij}, \end{aligned} \quad (4.14)$$

donde E_{ij} representa el flujo externo o debido a otro tipo de fenómenos en el estado u_j de la población i .

Capítulo 5

Un modelo para la competencia inmunitaria

5.1. Introducción

El **sistema inmune**, en organismos multicelulares, es un sistema de órganos que actúa como defensa del cuerpo ante agentes patógenos externos (virus, bacterias, parásitos) así como también ante desórdenes celulares internos, [29, 49]. Una de las principales características de este sistema es su elevada especificidad, puesto que implica el reconocimiento de un invasor determinado y la elaboración de un ataque contra él. La respuesta consiste en dos fases: una respuesta primaria al ataque inicial del invasor (respuesta innata) y una respuesta secundaria rápida a ataques posteriores del mismo agente (respuesta adquirida).

La **respuesta innata** se activa rápidamente y tiene lugar cada vez que un agente infeccioso es encontrado y detectado mediante el reconocimiento de su estructura molecular específica. Para luchar contra el agente infeccioso, la respuesta innata dispone de dos componentes: células especializadas de la familia de los leucocitos y el sistema complementario. Este último está compuesto por un gran número de proteínas y citoquinas de bajo peso molecular: cuando se detecta una infección se produce una reacción en cadena que comienza con un incremento en el flujo sanguíneo en la zona, continúa con la atracción de células fagocíticas mediante la secreción de moléculas quimiotácticas, y finalmente se logra perforar la membrana de la célula dañada. A su vez, los leucocitos son células que actúan envolviendo o destruyendo al agente patógeno.

La **respuesta adquirida**, en tanto, se activa luego de exposiciones repetidas a una cierta infección y la especificidad de dicha respuesta deriva de las acciones e interacciones de dos grupos notables de células, conocidas como linfocitos B y linfocitos T. En los mamíferos, los sitios primarios de diferenciación y proliferación de estas células son la médula ósea y el timo, respectivamente.

Desde el punto de vista de su estructura orgánica, el sistema inmune es más difuso que otros sistemas, como por ejemplo el sistema digestivo o el sistema excretor, pero se asemeja a éstos en que es una unidad funcional integrada, [49]. No sólo incluye a la médula ósea y al timo, sino también a los vasos linfáticos, nódulos linfáticos, bazo y amígdalas. Los vasos linfáticos son la vía de retorno del fluido intersticial al sistema circulatorio, en tanto que los nódulos linfáticos son masas de tejido esponjoso separadas en compartimentos por tejido conectivo. Los microorganismos, partículas extrañas y desechos tisulares que entran a los espacios extracelulares de cualquier tejido son arrebatados en el fluido intersticial, barridos a los canales del sistema linfático y atrapados en los nódulos linfáticos. Éstos se encuentran distribuidos por todo el cuerpo, aunque la mayoría se hallan aglomerados en áreas particulares como el cuello, las axilas y las ingles.

Por otra parte, una célula anormal, i.e. una célula portadora de una patología, infectada por un virus o bien neoplásica, puede proliferar velozmente aumentando el número de agentes infecciosos o inhibiendo de

algún modo la funcionalidad del sistema inmune. Desde este punto de vista, la invasión neoplásica puede describirse como un tipo de infección, y la competencia entre células neoplásicas y células inmunes está regida por la dinámica de estos dos sistemas interactuantes. Las células neoplásicas pueden verse como un huésped agresivo, al menos en las primeras etapas de un tumor.

De este modo, podemos definir un tumor como una enfermedad originada debido a un desorden celular, que permite a ciertas poblaciones celulares manifestar características desviadas de la normalidad, [29]. La vida de una célula es regulada por los genes contenidos en su núcleo, los cuales pueden eventualmente activarse o inhibirse. Típicamente se requiere una serie de varias mutaciones genéticas antes de que una célula se convierta en una célula tumoral. El proceso involucra dos tipos de genes: oncogenes y genes supresores tumorales. Los primeros promueven tumores cuando se activan por una mutación genética, en tanto que los segundos previenen la formación de tumores salvo que sean inhibidos por una mutación.

Una célula normal puede comenzar a desviarse de la normalidad genética a través de una lenta degradación y variación del genoma o bien a partir de algún evento catastrófico. Las células degeneradas reciben una señal de apoptosis, muerte celular natural, aunque algunas de ellas pueden evitarla dado que son capaces de autosintetizar proteínas que les permiten “escapar” de los controles naturales. Una vez que las mutaciones genéticas concluyen, el tumor inicia su proliferación clonal: las nuevas células no alteran su estructura genética y comienzan a crecer en número y volumen.

En esta etapa, las células tumorales compiten con el sistema inmune y, en caso de no ser reconocidas y destruidas, comienzan a condensarse en una masa sólida: este es el pasaje de la escala microscópica (celular) a la escala macroscópica. Por lo tanto, la transformación maligna de las células normales consiste en la adquisición progresiva de una serie de cambios genéticos específicos que actúan desobedeciendo los fuertes mecanismos antitumorales que existen en todas las células normales.

Estructuralmente, los nódulos linfáticos próximos a una zona cancerosa pueden contener células neoplásicas que se han separado de un tumor primario. Es por ello que en las cirugías por cáncer estos nódulos son frecuentemente extirpados, no sólo para eliminar las células malignas que pudieran contener, sino también para determinar si la enfermedad se ha extendido desde el tumor primario.

La competencia entre el sistema inmune y células tumorales es un proceso complicado, donde fenómenos celulares y moleculares juegan roles importantes. El modelado de la dinámica a escala celular se lleva a cabo mediante la teoría cinética de partículas activas, a partir del trabajo original [25], y luego desarrollado y extendido por varios autores, entre otros [9, 26, 28, 29, 30, 36, 37, 40, 43].

El valioso trabajo de Hanahan y Weinberg [62] se ocupa de los cambios en la fisiología celular que caracteriza el crecimiento del cáncer. Ellos postularon que la mayoría, si no todos los tumores malignos, adquieren las mismas características funcionales durante su desarrollo, aunque a través de diferentes estrategias. Estas características, conocidas como **hallmarks del cáncer**, son:

- Insensibilidad frente a las señales que frenan el crecimiento celular.
- Auto-suficiencia en las señales de crecimiento.
- Evasión de la apoptosis (muerte celular programada).
- Angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) mantenida.
- Potencial de replicación ilimitado.
- Invasión tisular y formación de metástasis.

El sistema inmune juega un rol importantísimo y en [44] se indentifican los *hallmarks* que emplea el cáncer para escapar de la defensa inmunitaria. En este trabajo, los autores identifican los siguientes tres estadios desarrollados por células experimentando progresivos niveles de malignidad:

1. Capacidad para desarrollarse en un medio crónicamente inflamado.

2. Capacidad para evadir la vigilancia y el reconocimiento inmune.
3. Capacidad para suprimir la reacción inmune.

En este capítulo se desarrolla un modelo, publicado en [28], que tiene por objeto dar un marco matemático a esta dinámica de competencia inmunitaria, que puede concluir con una supresión de las células cancerosas o bien con su crecimiento indefinido y la consiguiente condensación en estructuras sólidas.

5.2. Representación de sistemas multicelulares e interacciones celulares

Consideremos un sistema compuesto por un gran número de células interactuantes, que desde el punto de vista teórico serán partículas activas, cuyo estado físico microscópico se describe mediante la variable actividad, tal como se definió en el capítulo anterior.

El primer paso para la aplicación de la teoría cinética de partículas activas es la identificación de los subsistemas funcionales, que se desarrolla considerando las diversas etapas de mutaciones selectivas experimentadas por células cancerosas, basadas en los *hallmarks* inmunes descritos en [44]. Se propone la siguiente división en subsistemas funcionales:

- $i = 1$ denota las células epiteliales, que tienen la habilidad (que se asume uniforme para todas ellas) de promover fenómenos proliferativos. De este modo, pueden generarse células con el mismo fenotipo de la célula madre, pero también células con un fenotipo modificado. Se asume además que el organismo es una fuente de células epiteliales, con lo cual su número será considerado como una constante en el tiempo.
- $i = 2$ denota aquellas células, generadas a partir del primer subsistema funcional, que tienen la capacidad de prosperar en un microambiente crónicamente inflamado.
- $i = 3$ denota el sistema funcional compuesto por aquellas células, generadas a partir del subsistema funcional precedente, que tienen la capacidad de evadir el reconocimiento inmune.
- $i = 4$ denota aquellas células que tienen la capacidad de suprimir la reacción inmune.
- $i = 5$ denota las células del sistema inmune innato, que tienen la habilidad de adquirir, mediante procesos de aprendizaje, la capacidad de contrastar el desarrollo de células cancerosas.
- $i = 6$ denota aquellas células generadas a partir del sistema inmune innato, que tienen la capacidad de contrastar el desarrollo de células cancerosas del subsistema funcional denotado por $i = 2$, i.e. células cancerosas del primer *hallmark*.
- $i = 7$ denota aquellas células generadas a partir de los dos subsistemas funcionales anteriores, que tienen la capacidad de contrastar el desarrollo de células cancerosas del subsistema funcional denotado por $i = 3$, i.e. células cancerosas del segundo *hallmark*.
- $i = 8$ denota aquellas células generadas a partir de los tres subsistemas funcionales anteriores, que tienen la capacidad de contrastar el desarrollo de células cancerosas del subsistema funcional denotado por $i = 4$, i.e. células cancerosas del tercer *hallmark*.

Observación 5.2.1. El término **célula cancerosa** se referirá de aquí en adelante a cualquier célula perteneciente a los subsistemas funcionales $i = 2$, $i = 3$ o $i = 4$, i.e. a cualquier célula que no sea ni epitelial ni inmune. El término **célula inmune**, en tanto, se referirá a cualquier célula perteneciente a los subsistemas funcionales $i = 5$ a $i = 8$.

Observación 5.2.2. La descomposición en sistemas funcionales propuesta se refiere específicamente a las características postuladas en [44]. El proceso de aprendizaje de las células inmunes será representado a través de la progresión de la actividad.

La actividad se representa mediante una variable discreta, que toma valores en el siguiente conjunto:

$$I_u = \{0 = u_1, \dots, u_j, \dots, u_m = 1\}, \quad m \in \mathbb{N},$$

donde $u_j < u_{j+1}$, para $j = 1, \dots, m - 1$.

Esta variable está heterogéneamente distribuida y se asume que valores crecientes de actividad corresponden a una creciente capacidad del subsistema funcional para expresar su función biológica.

La representación global del sistema se describe mediante la función de distribución generalizada:

$$f_i : [0, \infty) \times I_u \rightarrow [0, \infty), \quad i = 1, \dots, 8, \quad j = 1, \dots, m. \tag{5.1}$$

El índice i denota el subsistema funcional, y de este modo $f_i(t, u_j) = f_{ij}(t)$ representa el número de partículas activas pertenecientes al subsistema funcional i que, al tiempo t , tienen un estado u_j . De esta forma,

$$n_i[f](t) = \sum_{j=1}^m f_{ij}(t), \quad i = 1, \dots, 8, \tag{5.2}$$

denota el número de partículas activas que, al tiempo t , pertenecen al subsistema funcional i . El conjunto de todas las funciones de distribución se denota por $f = \{f_{ij}\}$.

Esta representación es consistente con el comportamiento heterogéneo de las células y con la necesidad de reducir el gran número de componentes.

Con el objeto de describir la evolución temporal de las funciones f_{ij} , se realiza un balance igualando la tasa de variación del número de partículas en el estado u_j del subsistema funcional i , con la diferencia entre los flujos de entrada y salida a este estado, obteniendo:

$$\frac{df_{ij}(t)}{dt} = C_{ij}[f](t) + P_{ij}[f](t) - D_{ij}[f](t) - L_{ij}[f](t), \tag{5.3}$$

para $i = 1, \dots, 8$ y $j = 1, \dots, m$, donde C_{ij} , P_{ij} , D_{ij} y L_{ij} son operadores que actúan sobre el conjunto de funciones de distribución. Específicamente,

$C_{ij}[f](t)$ es el flujo neto, al tiempo t , de partículas en el estado u_j del subsistema funcional i , debido a interacciones conservativas que sólo modifican el estado microscópico;

$P_{ij}[f](t)$ es la ganancia, al tiempo t , en el estado u_j del subsistema funcional i , debido a eventos proliferativos;

$D_{ij}[f](t)$ es la pérdida, al tiempo t , en el estado u_j del subsistema funcional i , debido a eventos destructivos;

$L_{ij}[f](t)$ es la relajación natural del sistema inmune a un cierto estado sano, al tiempo t , en el estado u_j del subsistema funcional i .

5.2.1. Interacciones celulares

El próximo paso en el desarrollo del modelo es representar las interacciones entre las partículas activas que componen el sistema. En cada interacción, las partículas *participan en juego*, en el cual pueden cambiar su estado con el objeto de desarrollar su propia estrategia, eventualmente dando lugar a eventos proliferativos o destructivos. Tal como se indicó en el capítulo anterior, las partículas activas pueden clasificarse, desde el punto de vista de las interacciones, en partículas test, candidatas y de campo cuyas funciones de distribución son $f_{ij}(t)$, $f_{hp}(t)$ y $f_{kq}(t)$, respectivamente. La partícula candidata puede adquirir, en probabilidad, el estado de la partícula test como resultado de la interacción con una partícula de campo. Con el fin de simplificar

la notación, usaremos la abreviación “partícula hp ” para representar a una partícula activa perteneciente al subsistema funcional h con estado u_p . Los términos de interacción a tener en cuenta son:

- $\eta_{hk}^{pq}[f]$ es la frecuencia de encuentros entre una partícula candidata hp y una partícula de campo kq .
- $\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f]$ es la densidad de probabilidad de transición de que una partícula candidata ip pase al estado j del mismo subsistema funcional como resultado de una interacción con una partícula de campo kq , tal como se muestra en la Figura 5.1.

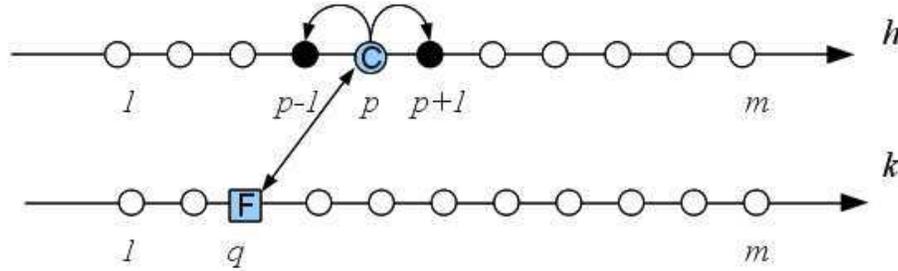


Figura 5.1: Dinámica de interacciones conservativas. Una partícula candidata del subsistema h con estado u_p puede experimentar una interacción conservativa con una partícula de campo del subsistema k . El output de dicha interacción puede ser u_{p-1} , u_p o u_{p+1} , dependiendo del tipo de interacción.

- $\mu_{hk}^{pq}(i, j)$ representa la tasa de proliferación de partículas en el subsistema i con estado j , debido a interacciones que ocurren con una frecuencia η_{hk}^{pq} entre una partícula candidata hp y una partícula de campo kq . Las interacciones pueden inducir eventos proliferativos generando, aunque con baja probabilidad, una célula hija que presenta modificaciones genéticas respecto de la célula madre, tal como se muestra en la Figura 5.2. En algunos casos, estas proliferaciones en poblaciones genéticamente modificadas representan la primer mutación que conduce al surgimiento de células cancerosas, [15].
- ν_{ik}^{jq} representa la tasa de destrucción neta en el estado ij , debido a interacciones entre la partícula test ij y una partícula de campo kq , tal como se muestra en la Figura 5.3. Las interacciones pueden inducir eventos destructivos puesto que el sistema inmune tiene la capacidad de matar células cancerosas.
- λ representa la tendencia natural del sistema inmune de relajarse a un cierto estado sano, [46].

De este modo, los términos del miembro derecho de la ecuación de evolución (5.3) pueden ser escritos de la siguiente manera:

$$C_{ij}[f] = \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \eta_{hk}^{pq}[f] \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] f_{ip} f_{kq} - f_{ij} \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}^{jq}[f] f_{kq}, \quad (5.4)$$

$$P_{ij}[f] = \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \eta_{hk}^{pq}[f] \mu_{hk}^{pq}(i, j) f_{hp} f_{kq}, \quad (5.5)$$

$$D_{ij}[f] = f_{ij} \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}^{jq}[f] \nu_{ik}^{jq} f_{kq}, \quad (5.6)$$

para $i = 1, \dots, 8$ y $j = 1, \dots, m$, y

$$L_{ij}[f] = \lambda (f_{ij} - f_{ij}^0), \quad (5.7)$$

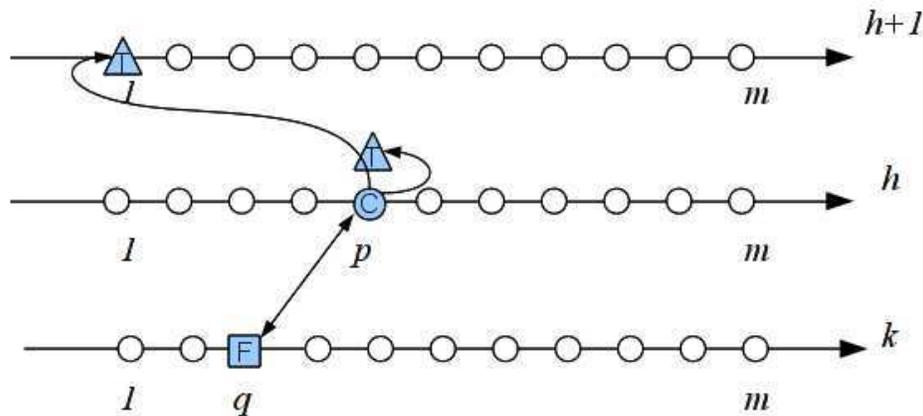


Figura 5.2: Dinámica de interacciones proliferativas. Una partícula candidata (célula madre) del subsistema h interactúa con una partícula de campo del subsistema k , dando como resultado una célula hija. Ésta puede pertenecer ya sea al mismo subsistema funcional con el mismo estado que la célula madre, o bien puede mutar al subsistema funcional siguiente con el nivel de actividad más bajo.

para $i = 5, \dots, 8$ y $j = 1, \dots, m$. En la última ecuación se pone de manifiesto que en los términos de relajación para las poblaciones del sistema inmune se considera como estado sano el valor inicial de las distribuciones, i.e. f_{ij}^0 .

Observación 5.2.3. La notación empleada en este capítulo para la densidad de probabilidad de transición \mathcal{B} difiere ligeramente de la introducida en el capítulo anterior. Esto se debe a que el presente modelo considera que las interacciones conservativas no experimentan cambio de subsistema funcional, con lo cual puede emplearse un solo argumento.

A su vez, en algunos casos se utiliza la notación $\mathcal{B}_{hk}^{pq}(j)[f]$ o $\eta_{hk}^{pq}[f]$ cuando sea necesario enfatizar la dependencia de estas funciones de interacción respecto del conjunto de las funciones de distribución f , cuestión particularmente importante en el desarrollo teórico de la Sección 5.4.

5.3. Formulación del modelo

En esta sección formulamos el modelo de la dinámica colectiva del sistema multicelular, basado en el marco matemático propuesto en la sección anterior, que viene dado formalmente por la ecuación (5.3), y particularizado por las ecuaciones (5.4)-(5.7). Para el desarrollo del modelo se requiere una descripción detallada de los términos de interacción, los cuales han de tener en cuenta características de la complejidad del sistema, tales como interacciones no linealmente aditivas, competencia para la supervivencia, generación de nuevos fenotipos y selección Darwiniana.

Observación 5.3.1. En general, se requiere un enfoque diferente para describir las células de los distintos subsistemas funcionales. Recuérdese que las células tumorales están caracterizadas por los estadios o *hallmarks* progresivos, mientras que las células inmunes están caracterizadas por su capacidad de reconocer dichos estadios.

- **Frecuencia de encuentros.** Para modelar la frecuencia de encuentros η_{hk}^{pq} se deben tener en cuenta las funciones y expresiones específicas de las células, relacionadas también con procesos de aprendizaje. Sola-

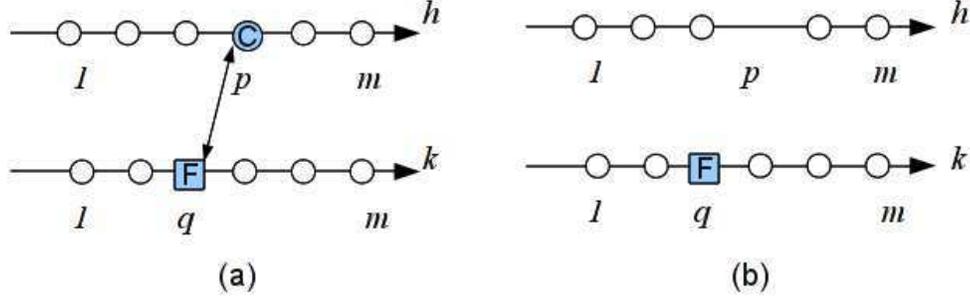


Figura 5.3: Dinámica de interacciones destructivas. Una partícula test perteneciente al subsistema h con estado u_p que interactúa con una partícula de campo del subsistema k con estado u_q , figura (a), puede ser destruida (b).

mente se describirán aquellos encuentros que conduzcan a progresión, mutación, proliferación o destrucción, refiriéndolos a un valor positivo y adimensional $\eta_0 \leq 1$ que corresponde a las interacciones entre células epiteliales y que será incluido en la escala de tiempo. Teniendo en cuenta la dependencia de la frecuencia de encuentros con la distancia entre las funciones de distribución, se introduce la función

$$\Psi_{hk}[f] = \begin{cases} \exp\left(-\tau \frac{\|f_h - f_k\|}{\|f_h\| + \|f_k\|}\right), & \|f_h\|, \|f_k\| \neq 0, \quad \tau > 0, \\ 0, & \|f_h\| = \|f_k\| = 0, \end{cases} \quad (5.8)$$

para cada par de subsistemas funcionales (h, k) , donde $\|f_i\| = \sum_j |f_{ij}|$.

- *Frecuencia de encuentros para los subsistemas funcionales $h = 1, 2, 3, 4$ con $k = 1$.* La frecuencia de encuentros entre células tumorales y epiteliales aumenta con el *hallmark* h , dado que estadios progresivos se corresponden con una mayor activación para la búsqueda de nutrientes necesarios en vistas de una proliferación creciente:

$$\eta_{h1}[f] = \eta_0 h \Psi_{h1}[f], \quad \forall h = 1, 2, 3, 4. \quad (5.9)$$

Por otro lado, se asume que es nula para los encuentros entre células cancerosas: $\eta_{hk} = 0, \forall h, k = 2, 3, 4$.

- *Frecuencia de encuentros entre los subsistemas funcionales $h = 5, 6, 7, 8$ con $k = 1, 2, 3, 4$.* Las células inmunes tienen la capacidad de identificar células cancerosas sólo si han desarrollado dicha habilidad a través de un proceso de aprendizaje. Se propone la siguiente estructura:

$$\eta_{hk}[f] = \sigma \eta_0 \Psi_{hk}[f], \quad \sigma > 0, \quad (5.10)$$

para cada par $(h, k) = (5, 2), (6, 2), (6, 3), (7, 2), (7, 3), (7, 4), (8, 2), (8, 3), (8, 4)$.

Como veremos, el sistema inmune innato es capaz de identificar células cancerosas del primer *hallmark* para generar procesos de progresión y mutación, pero no es aún capaz de ejercer una acción destructiva. Dicha acción será expresada por los subsistemas $h > 5$ sobre los *hallmarks* susceptibles de reconocimiento. Por otro lado, se asume que la frecuencia de encuentros entre células epiteliales e inmunes es nula, i.e. $\eta_{1k} = 0, \quad k = 5, \dots, 8$.

Observación 5.3.2. Por simplicidad se ha asumido que η depende únicamente de los diferentes subsistemas funcionales, pero no del valor de actividad, razón por la cual hemos simplificado la notación suprimiendo los supraíndices. El rol del parámetro σ es relevante puesto que caracteriza aquellos encuentros en los cuales intervienen células del sistema inmune.

• **Densidad de probabilidad de transición.** El fenómeno de progresión se refiere, de acuerdo a la Observación 5.3.1, a un aumento de la actividad dentro de un mismo subsistema funcional. Esta dinámica se modeliza con los términos de la forma $\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)$. Sólo consideramos aquí aquellas interacciones con frecuencia de encuentros no nula, notando que para las demás se tiene $\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j) = \delta_{pj}$, donde $\delta_{pj} = 1$ si $p = j$ y $\delta_{pj} = 0$ en otro caso.

- *Interacciones entre subsistemas funcionales $h = 1, 2, 3, 4$ y $k = 1$.* Las células epiteliales y cancerosas pueden incrementar su estado de actividad sólo luego de interacciones con células epiteliales. Se asume que la probabilidad de transición disminuye con el estado de actividad de la partícula candidata:

$$\mathcal{B}_{h1}^{pq}(j) = \begin{cases} \alpha(1 - u_p), & j = p + 1, \quad 0 < \alpha \leq 1, \\ 1 - \alpha(1 - u_p), & j = p, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.11)$$

- *Interacciones entre subsistemas funcionales $h = 1$ y $k = 2, 3, 4$.* Las células epiteliales fomentan la progresión de células cancerosas sin cambiar su propio estado: $\mathcal{B}_{1k}^{pq}(p) = 1$.
- *Interacciones entre subsistemas funcionales $h = 5, 6, 7, 8$ y $k = 2, 3, 4$.* Las células inmunes adquieren progresivamente la capacidad de identificar aquellos subsistemas funcionales de células tumorales. Como consecuencia, pueden incrementar su estado y la probabilidad de progresión disminuye a medida que crece el estado p de la célula candidata:

$$\mathcal{B}_{52}^{pq}(j) = \mathcal{B}_{62}^{pq}(j) = \mathcal{B}_{73}^{pq}(j) = \mathcal{B}_{84}^{pq}(j) = \begin{cases} \alpha(1 - u_p), & j = p + 1, \\ 1 - \alpha(1 - u_p), & j = p, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.12)$$

- *Interacciones entre células cancerosas de $h = 2, 3, 4$ y células inmunes $k = 5, 6, 7, 8$.* Se asume que estas interacciones no inducen eventos biológicos de tipo conservativo sobre las células cancerosas.

• **Mutaciones.** Estos eventos son de naturaleza poco frecuente, donde la generación de una célula hija tiene lugar en un subsistema funcional distinto a aquel de la célula madre. Estos términos se modelizan mediante $\mu_{hk}^{pq}(i, j)$, donde $i = h + 1$ con *output* en el estado $j = 1$. De este modo, los términos de mutación no nulos son:

- *Mutaciones que tienen lugar a partir de subsistemas $h = 1, 2, 3$.* Están vinculadas a encuentros con el primer subsistema funcional $k = 1$:

$$\mu_{h1}^{pq}(i, j) = \begin{cases} \varepsilon_1 u_p, & i = h + 1, j = 1, \quad \varepsilon_1 > 0, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.13)$$

- *Mutaciones que tienen lugar a partir de subsistemas $h = 5, 6, 7$.* Están relacionadas a una capacidad creciente de las células inmunes de reconocer un *hallmark* específico:

$$\mu_{52}^{pq}(6, j) = \begin{cases} \varepsilon_{26} u_p, & j = 1, \quad \varepsilon_{26} > 0, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.14)$$

Parámetro	Significado biológico
η_0, σ, τ	se refieren a las frecuencias de interacción
α	relacionado a la densidad de probabilidad en progresiones conservativas
$\varepsilon_1, \varepsilon_{26}, \varepsilon_{27}, \varepsilon_{28}$	modelizan las tasas de mutación para células cancerosas e inmunes
β_1, β_2	modelizan la tasa de proliferación para células cancerosas e inmunes
γ	se refiere a la tasa de destrucción
λ	se refiere a la relajación del sistema inmune

Cuadro 5.1: Parámetros del modelo.

$$\mu_{63}^{pq}(7, j) = \begin{cases} \varepsilon_{27} u_p, & j = 1, \quad \varepsilon_{27} > 0, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.15)$$

$$\mu_{74}^{pq}(8, j) = \begin{cases} \varepsilon_{28} u_p, & j = 1, \quad \varepsilon_{28} > 0, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.16)$$

• **Eventos proliferativos.** La proliferación (reproducción celular) ocurre dentro del mismo subsistema funcional. Los términos correspondientes se modelizan mediante $\mu_{hk}^{pq}(i, j)$, donde $i = h$ y $j = p$. Se propone el siguiente modelo:

- *Proliferación en los subsistemas de células tumorales* $h = 2, 3, 4$. La proliferación aumenta con el *hallmark*, dado al programa de proliferación no regulado que caracteriza a las células neoplásicas [62]:

$$\mu_{h1}^{pq}(h, j) = \begin{cases} \beta_1 h u_p, & j = p, \quad \beta_1 > 0 \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.17)$$

- *Proliferación en los subsistemas de células inmunes* $h = 6, 7, 8$. Las células del sistema inmune proliferan al verse estimuladas por encuentros con células neoplásicas pertenecientes a alguno de los *hallmarks* identificados:

$$\mu_{hk}^{pq}(h, j) = \begin{cases} \beta_2, & j = p, \quad \beta_2 > 0 \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.18)$$

para cada par $(h, k) = (6, 2), (7, 2), (7, 3), (8, 2), (8, 3), (8, 4)$, siendo la tasa de proliferación nula en los demás casos no mencionados explícitamente.

• **Eventos destructivos.** Las células inmunes tienen la capacidad de suprimir aquellas células cancerosas susceptibles de ser identificadas. Se asume que dicha capacidad aumenta con una creciente actividad de las células inmunes. De este modo, los términos destructivos no nulos son:

$$\nu_{26}^{pq} = \nu_{27}^{pq} = \nu_{28}^{pq} = \nu_{37}^{pq} = \nu_{38}^{pq} = \nu_{48}^{pq} = \gamma u_q, \quad \gamma > 0. \quad (5.19)$$

Observación 5.3.3. Las frecuencias de encuentros son simétricas: $\eta_{hk} = \eta_{kh}, \forall h, k, p, q$. Sin embargo, los demás términos de interacción no tienen dicha propiedad debido a la no reversibilidad.

Observación 5.3.4. La dinámica de relajación (5.7) induce a las células inmunes a retornar a su estado de centinelas luego de la supresión de células portadoras de una patología.

El cuadro 5.1 resume el significado biológico de los parámetros introducidos en el modelo.

Como consecuencia de las ecuaciones (5.8)-(5.19), para cada función de distribución f_{ij} , los términos del miembro derecho de la ecuación (5.3) dados por (5.4)-(5.7), para $j = 1, \dots, m$, vienen dados por:

$$\begin{aligned} C_{1j}[f] &= \Psi_{11}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{1(j-1)} n_1[f] \\ &\quad + \Psi_{11}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{1j} n_1[f] - \Psi_{11}[f] f_{1j} n_1[f], \end{aligned} \quad (5.20)$$

$$\begin{aligned} C_{2j}[f] &= 2 \Psi_{21}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{2(j-1)} n_1[f] \\ &\quad + 2 \Psi_{21}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{2j} n_1[f] - 2 \Psi_{21}[f] f_{2j} n_1[f], \end{aligned} \quad (5.21)$$

$$\begin{aligned} C_{3j}[f] &= 3 \Psi_{31}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{3(j-1)} n_1[f] \\ &\quad + 3 \Psi_{31}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{3j} n_1[f] - 3 \Psi_{31}[f] f_{3j} n_1[f], \end{aligned} \quad (5.22)$$

$$\begin{aligned} C_{4j}[f] &= 4 \Psi_{41}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{4(j-1)} n_1[f] \\ &\quad + 4 \Psi_{41}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{4j} n_1[f] - 4 \Psi_{41}[f] f_{4j} n_1[f], \end{aligned} \quad (5.23)$$

$$\begin{aligned} C_{5j}[f] &= \sigma \Psi_{52}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{5(j-1)} n_2[f] \\ &\quad + \sigma \Psi_{52}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{5j} n_2[f] - \sigma \Psi_{52}[f] f_{5j} n_2[f], \end{aligned} \quad (5.24)$$

$$\begin{aligned} C_{6j}[f] &= \sigma \Psi_{62}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{6(j-1)} n_2[f] \\ &\quad + \sigma \Psi_{62}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{6j} n_2[f] - \sigma \Psi_{62}[f] f_{6j} n_2[f], \end{aligned} \quad (5.25)$$

$$\begin{aligned} C_{7j}[f] &= \sigma \Psi_{73}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{7(j-1)} n_3[f] \\ &\quad + \sigma \Psi_{73}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{7j} n_3[f] - \sigma \Psi_{73}[f] f_{7j} n_3[f], \end{aligned} \quad (5.26)$$

$$\begin{aligned} C_{8j}[f] &= \sigma \Psi_{84}[f] \alpha (1 - u_{j-1}) (1 - \delta_{1j}) f_{8(j-1)} n_4[f] \\ &\quad + \sigma \Psi_{84}[f] [1 - \alpha (1 - u_j)] f_{8j} n_4[f] - \sigma \Psi_{84}[f] f_{8j} n_4[f], \end{aligned} \quad (5.27)$$

$$P_{2j}[f] = 4 \Psi_{21}[f] \beta_1 u_j f_{2j} n_1[f] + \Psi_{11}[f] \varepsilon_1 \delta_{1j} n_1[f] \sum_{p=1}^m u_p f_{1p}, \quad (5.28)$$

$$P_{3j}[f] = 9 \Psi_{31}[f] \beta_1 u_j f_{3j} n_1[f] + 2 \Psi_{21}[f] \varepsilon_1 \delta_{1j} n_1[f] \sum_{p=1}^m u_p f_{2p}, \quad (5.29)$$

$$P_{4j}[f] = 16 \Psi_{41}[f] \beta_1 u_j f_{4j} n_1[f] + 3 \Psi_{31}[f] \varepsilon_1 \delta_{1j} n_1[f] \sum_{p=1}^m u_p f_{3p}, \quad (5.30)$$

$$P_{6j}[f] = \sigma \Psi_{62}[f] \beta_2 f_{6j} n_2[f] + \sigma \Psi_{52}[f] \varepsilon_{26} \delta_{1j} n_2[f] \sum_{p=1}^m f_{5p} u_p, \quad (5.31)$$

$$\begin{aligned} P_{7j}[f] &= \sigma \Psi_{72}[f] \beta_2 f_{7j} n_2[f] + \sigma \Psi_{73}[f] \beta_2 f_{7j} n_3[f] \\ &\quad + \sigma \Psi_{63}[f] \varepsilon_{27} \delta_{1j} n_3[f] \sum_{p=1}^m f_{6p} u_p, \end{aligned} \quad (5.32)$$

$$\begin{aligned} P_{8j}[f] &= \sigma \Psi_{82}[f] \beta_2 f_{8j} n_2[f] + \sigma \Psi_{83}[f] \beta_2 f_{8j} n_3[f] \\ &\quad + \sigma \Psi_{84}[f] \beta_2 f_{8j} n_4[f] + \sigma \Psi_{74}[f] \varepsilon_{28} \delta_{1j} n_4[f] \sum_{p=1}^m f_{7p} u_p, \end{aligned} \quad (5.33)$$

en tanto que $P_{1j}[f] = P_{5j}[f] = 0$. Más aún,

$$D_{2j}[f] = \sigma \gamma f_{2j} \sum_{q=1}^m u_q (\Psi_{26}[f] f_{6q} + \Psi_{27}[f] f_{7q} + \Psi_{28}[f] f_{8q}), \quad (5.34)$$

$$D_{3j}[f] = \sigma \gamma f_{3j} \sum_{q=1}^m u_q (\Psi_{37}[f] f_{7q} + \Psi_{38}[f] f_{8q}), \quad (5.35)$$

$$D_{4j}[f] = \sigma \gamma f_{3j} \sum_{q=1}^m u_q \Psi_{48}[f] f_{8q}, \quad (5.36)$$

mientras que $D_{1j}[f] = D_{5j}[f] = D_{6j}[f] = D_{7j}[f] = D_{8j}[f] = 0$. Finalmente

$$L_{ij}[f] = \frac{\lambda}{\eta_0} (f_{ij} - f_{ij}^0), \quad i = 5, \dots, 8, \quad (5.37)$$

mientras que $L_{ij}[f] = 0$ para $i = 1, \dots, 4$, tal como se había indicado en la ecuación (5.7).

Hemos empleado la notación $\delta_{ij} = 1$ si $i = j$, y $\delta_{ij} = 0$ en otro caso. La tasa η_0 ha sido absorbida dentro de la escala temporal.

5.4. Análisis cualitativo y comportamientos emergentes

5.4.1. Análisis cualitativo

Consideremos el siguiente problema de valores iniciales:

$$\begin{cases} \frac{df_{ij}(t)}{dt} = J_{ij}[f](t), \\ f_{ij}(0) = f_{ij}^0, \end{cases} \quad (5.38)$$

donde $J_{ij}[f](t) = C_{ij}[f](t) + P_{ij}[f](t) - D_{ij}[f](t) - L_{ij}[f](t)$, para $i = 1, \dots, n$ y $j = 1, \dots, m$, y $f = \{f_{ij}\}$, bajo el supuesto de que todos los términos $L_{ij}[f](t)$ son no nulos, i.e. los n subsistemas funcionales admiten un término de relajación en la ecuación de evolución correspondiente.

En consecuencia, el problema de valores iniciales (5.38) consiste en $n \times m$ ecuaciones diferenciales ordinarias en la incógnita $f_{ij} : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$, junto con $n \times m$ condiciones iniciales f_{ij}^0 . La prueba de existencia y unicidad de solución global en el tiempo está basada en las propiedades Lipschitz del miembro derecho de (5.38).

Para analizar si el problema (5.38) está bien planteado, sea M_{nm} el espacio de matrices reales $n \times m$, al cual dotamos de la norma 1:

$$\|f\|_1 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |f_{ij}|, \quad f = \{f_{ij}\} \in M_{nm}. \quad (5.39)$$

Más aún, introducimos el espacio lineal $X = C([0, +\infty); M_{nm})$ de funciones continuas y con valores matriciales

$$f : [0, +\infty) \rightarrow M_{nm},$$

dotado con la norma infinito:

$$\|f\|_\infty = \sup_{t \in [0, +\infty)} \|f\|_1.$$

Notar que $(X, \|\cdot\|_\infty)$ es un espacio de Banach real. Denotaremos por $X_+ = \{f \in X : f(t) \geq 0, \forall t\}$ al cono no negativo del espacio X . Para $T > 0$, denotamos $X_T = C([0, T]; M_{nm})$.

Con el objeto de probar existencia global en el tiempo y unicidad de una solución $f = f(t)$ para el problema de Cauchy (5.38), asumimos las siguientes hipótesis.

Hipótesis H.1. Hemos definido $\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f]$ como una densidad de probabilidad de transición, lo cual implica que

$$\sum_{j=1}^m \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] = 1, \quad \forall i, k = 1, \dots, n, \quad \forall p, q = 1, \dots, m.$$

Hipótesis H.2. Existe $C_\eta > 0$ tal que

$$0 < \eta_{ik}[f] \leq C_\eta, \quad \forall i, k = 1, \dots, n.$$

Hipótesis H.3. Existen constantes L_1, L_2 tales que tanto la frecuencia de encuentros $\eta_{ik}[f]$ como la densidad de probabilidad de transición $\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f]$ satisfacen

$$|\eta_{ik}[f] - \eta_{ik}[g]| \leq L_1 \frac{\|g_i - f_i\| + \|g_k - f_k\|}{\|g_i\|}, \quad \forall f, g \in M_{nm}, \quad (5.40)$$

y

$$|\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] - \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[g]| \leq L_2 \frac{\|g_i - f_i\| + \|g_k - f_k\|}{\|g_i\|}, \quad \forall f, g \in M_{nm}, \quad (5.41)$$

para todo $i, k = 1, \dots, n$ y $j, p, q = 1, \dots, m$, donde la norma considerada es la introducida en (5.8).

Observación 5.4.1. 1. Se deduce fácilmente a partir de (5.40) que, invirtiendo los roles de f y g :

$$|\eta_{ik}[f] - \eta_{ik}[g]| \leq L_1 \frac{\|f_i - g_i\| + \|f_k - g_k\|}{\|f_i\|}. \quad (5.42)$$

2. El término Ψ_{hk} dado por (5.8) satisface la hipótesis H.3 dada por (5.40). En efecto, aplicando la fórmula de Taylor se tiene que

$$|\Psi_{ik}[f] - \Psi_{ik}[g]| = \tau \left| \frac{\|g_i - g_k\|}{\|g_i\| + \|g_k\|} - \frac{\|f_i - f_k\|}{\|f_i\| + \|f_k\|} \right| \exp(-c),$$

donde c es una constante positiva tal que

$$c \in \left(\min \left(\tau \frac{\|g_i - g_k\|}{\|g_i\| + \|g_k\|}, \tau \frac{\|f_i - f_k\|}{\|f_i\| + \|f_k\|} \right), \max \left(\tau \frac{\|g_i - g_k\|}{\|g_i\| + \|g_k\|}, \tau \frac{\|f_i - f_k\|}{\|f_i\| + \|f_k\|} \right) \right).$$

Luego,

$$\begin{aligned} |\Psi_{ik}[f] - \Psi_{ik}[g]| &\leq \tau \left| \frac{\|g_i - g_k\| - \|f_i - f_k\|}{\|g_i\| + \|g_k\|} \right| \\ &+ \tau \|f_i - f_k\| \frac{|\|f_i\| - \|g_i\|| + |\|f_k\| - \|g_k\||}{(\|g_i\| + \|g_k\|)(\|f_i\| + \|f_k\|)}. \end{aligned}$$

Usando la desigualdad $|\|f\| - \|g\|| \leq \|f - g\|$, se tiene

$$|\Psi_{ik}[f] - \Psi_{ik}[g]| \leq 2\tau \frac{\|g_i - f_i\| + \|g_k - f_k\|}{\|g_i\| + \|g_k\|} \leq 2\tau \frac{\|g_i - f_i\| + \|g_k - f_k\|}{\|g_i\|}.$$

Bajo las hipótesis H.1, H.2 y H.3, se obtiene el siguiente:

Teorema 5.4.2. *Supongamos que se satisfacen las hipótesis H.1, H.2 y H.3.*

Existe $f_0^0 > 0$ tal que si $\|f_0\|_1 \leq f_0^0$, entonces existe una constante positiva a tal que el problema (5.38) admite una única solución global no negativa $f \in X$, que satisface la siguiente estimación:

$$\|f(t)\|_1 \leq a \|f_0\|_1, \quad t \in (0, \infty). \quad (5.43)$$

Observación 5.4.3. Se puede evitar la acotación $\|f_0\|_1 \leq f_0^0$ sobre la condición inicial, pidiendo en lugar de ello que el parámetro λ sea lo suficientemente grande. De este modo, enunciamos el siguiente:

Teorema 5.4.4. *Supongamos que se satisfacen las hipótesis H.1, H.2 y H.3 y sea $f_0 \in M_{nm}$.*

Existe λ^0 tal que si $\lambda \geq \lambda^0$, entonces existe una constante positiva a tal que el problema (5.38) admite una única solución global no negativa $f \in X$, que satisface la siguiente estimación:

$$\|f(t)\|_1 \leq a \|f_0\|_1, \quad t \in (0, \infty). \quad (5.44)$$

Considerando nuestro modelo, formado por las ecuaciones (5.3)-(5.7) con $n = 8$, y usando el hecho que $L_{ij}[f](t) = 0$ para $i = 1, \dots, 4$ y $\forall j = 1, \dots, m$, obtenemos el siguiente teorema de existencia local:

Teorema 5.4.5. *Supongamos que se satisfacen las hipótesis H.1, H.2 y H.3 y sea $f_0 \in M_{nm}$.*

Existe una constante T tal que si $t \leq T$, entonces existe una constante positiva a tal que el problema (5.38) admite una única solución global no negativa $f \in X_T$, que satisface la siguiente estimación:

$$\|f(t)\|_1 \leq a \|f_0\|_1, \quad t \in [0, T]. \quad (5.45)$$

Para demostrar los teoremas 5.4.2, 5.4.4 y 5.4.5, necesitamos algunas estimaciones preliminares sobre el operador no lineal $J^* : X \rightarrow M_{nm}$ definido por

$$J_{ij}^* = J_{ij} + L_{ij}, \quad (5.46)$$

que vienen dadas por el siguiente lema:

Lema 5.4.6. *Supongamos que se satisfacen las hipótesis H.1, H.2 y H.3. Luego, existe $C_1 > 0$ tal que*

$$\|J^*[f]\|_1 \leq C_1 \|f\|_1^2, \quad (5.47)$$

$$\|J^*[f] - J^*[g]\|_1 \leq C_1 (\|f\|_1 + \|g\|_1) \|f - g\|_1. \quad (5.48)$$

Demostración. Nótese en primer lugar que $J^* = C_{ij} + P_{ij} - D_{ij}$. Entonces, para probar el lema es suficiente establecer las estimaciones (5.47)-(5.48) para los términos C_{ij} , P_{ij} y D_{ij} dados por (5.4)-(5.6).

Usando las hipótesis H.1 y H.2 y sumando sobre i, j se obtiene

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |C_{ij}| &\leq \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m |\eta_{ik}[f]| \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] |f_{ip}| |f_{kq}| \\ &+ \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |f_{ij}| \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m |\eta_{ik}[f]| |f_{kq}| \\ &\leq C_\eta \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \left(\sum_{j=1}^m \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] \right) |f_{ip}| |f_{kq}| \\ &+ C_\eta \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |f_{ij}| \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m |f_{kq}| \\ &\leq 2C_\eta \|f\|_1^2. \end{aligned}$$

Nótese que

$$\begin{aligned}
C_{ij}[f] - C_{ij}[g] &= \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \eta_{ik}[f] \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] \left(f_{ip}(f_{kq} - g_{kq}) + g_{kq}(f_{ip} - g_{ip}) \right) \\
&+ \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \left((\eta_{ik}[f] - \eta_{ik}[g]) \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[g] + \eta_{ik}[g] (\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] - \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[g]) \right) g_{ip} g_{kq} \\
&+ f_{ij} \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \left(\eta_{ik}[g](g_{kq} - f_{kq}) + (\eta_{ik}[g] - \eta_{ik}[f]) f_{kq} \right) \\
&+ (g_{ij} - f_{ij}) \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}[g] g_{kq} \\
&= S_{ij} + T_{ij},
\end{aligned} \tag{5.49}$$

donde S_{ij} denota los dos primeros términos del segundo miembro y T_{ij} los dos restantes.

Luego, usando nuevamente las hipótesis H.1 y H.2 y sumando sobre i, j se obtiene

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |S_{ij}| &\leq C_\eta \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \left(|f_{ip}| |f_{kq} - g_{kq}| + |g_{kq}| |f_{ip} - g_{ip}| \right) \\
&+ \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m | \eta_{ik}[f] - \eta_{ik}[g] | |g_{ip}| |g_{kq}| \\
&+ C_\eta \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m | \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] - \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[g] | |g_{ip}| |g_{kq}| \\
&= I + J + K.
\end{aligned} \tag{5.50}$$

El primer término I se acota del siguiente modo:

$$I \leq C_\eta (\|f\|_1 + \|g\|_1) \|f - g\|_1. \tag{5.51}$$

Ahora, usando (5.40),

$$\begin{aligned}
J &\leq L_1 \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \frac{\|g_i - f_i\| + \|g_k - f_k\|}{\|g_i\|} |g_{ip}| |g_{kq}| \\
&\leq L_1 \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \frac{\|g_i - f_i\| + \|g_k - f_k\|}{\|g_i\|} \sum_{p=1}^m |g_{ip}| |g_{kq}| \\
&= L_1 \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m (\|g_i - f_i\| + \|g_k - f_k\|) |g_{kq}| \\
&\leq 2L_1 n^2 \|f - g\|_1 \|g\|_1.
\end{aligned} \tag{5.52}$$

Ahora bien, teniendo en cuenta los mismos argumentos, y usando (5.41) para la densidad de probabilidad de transición $\mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f]$, tenemos

$$K \leq C \|g\|_1 \|f - g\|_1. \tag{5.53}$$

Por las hipótesis H.1, H.2 y H.3 y (5.42), y sumando sobre i, j tenemos

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |T_{ij}| \leq C_\eta \|f\|_1 \|f-g\|_1 + L_1 \|f\|_1 \|f-g\|_1 + C_\eta \|g\|_1 \|f-g\|_1. \quad (5.54)$$

Finalmente, combinando (5.49)-(5.54), se deduce la estimación (5.48) para el término C_{ij} .

Aplicando el mismo razonamiento se pueden probar las estimaciones (5.47)-(5.48) para P_{ij} y D_{ij} . En efecto,

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |P_{ij}[f]| &\leq C_\eta \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \mu_{hk}^{pq}(i, j) f_{hp} f_{kq} \\ &\leq C_\eta C_\mu \sum_{h=1}^n \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m f_{hp} f_{kq} = C_\eta C_\mu \|f\|_1^2, \end{aligned}$$

donde $C_\mu = \max_{h,k,p,q} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \mu_{hk}^{pq}(i, j)$. Del mismo modo,

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |D_{ij}[f]| \leq C_\eta C_\nu \|f\|_1^2,$$

donde $C_\nu = \max_{i,j,k,q} \nu_{ik}^{jq}$. Queda así completa la demostración del lema. ■

Definimos ahora el operador $\psi : X \rightarrow X$ del siguiente modo:

$$\psi(f)(t) = \int_0^t \exp(\lambda(s-t)) J^*[f](s) ds.$$

El siguiente lema proporcionará una estimación para ψ :

Lema 5.4.7. *Supongamos que se satisfacen las hipótesis H.1, H.2 y H.3.*

Entonces ψ es una aplicación continua de X en X , y existe además una constante $C_1 > 0$ tal que:

$$\|\psi(f)\|_\infty \leq \frac{C_1}{\lambda} \|f\|_\infty^2, \quad (5.55)$$

$$\|\psi(f) - \psi(g)\|_\infty \leq \frac{C_1}{\lambda} (\|f\|_\infty + \|g\|_\infty) \|f-g\|_\infty. \quad (5.56)$$

Demostración. Usando (5.47) tenemos que

$$\|\psi(f)(t)\|_1 \leq C_1 \|f\|_\infty^2 \int_0^t \exp(\lambda(s-t)) ds \leq \frac{C_1}{\lambda} \|f\|_\infty^2 (1 - \exp(-\lambda t)).$$

con lo cual se obtiene (5.55). Mediante el mismo razonamiento, pero considerando la ecuación (5.48), se deduce fácilmente (5.56).

Ahora bien, probemos en primer lugar la continuidad de la aplicación $t \mapsto \psi(f)(t)$. Sean $t_1, t_2 \in [0, +\infty)$ con $t_1 < t_2$. Hagamos

$$\begin{aligned}\psi(f)(t_2) - \psi(f)(t_1) &= \int_{t_1}^{t_2} \exp(\lambda(s - t_2)) J^*[f](s) ds \\ &+ \int_0^{t_1} (\exp(\lambda(s - t_2)) - \exp(\lambda(s - t_1))) J^*[f](s) ds.\end{aligned}$$

Luego, usando (5.47) se obtiene

$$\begin{aligned}\| \psi(f)(t_2) - \psi(f)(t_1) \|_1 &\leq C_1 \| f \|_\infty^2 \int_{t_1}^{t_2} \exp(\lambda(s - t_2)) ds \\ &+ C_1 \| f \|_\infty^2 \int_0^{t_1} | \exp(\lambda(s - t_2)) - \exp(\lambda(s - t_1)) | ds \\ &\leq C_1 \| f \|_\infty^2 | t_2 - t_1 | \\ &+ \lambda C_1 \| f \|_\infty^2 | t_2 - t_1 | \int_0^{t_1} \exp(c) ds,\end{aligned}\tag{5.57}$$

donde $c \in (\lambda(s - t_2), \lambda(s - t_1))$. Notando que $c < \lambda(s - t_1)$, tenemos que

$$\int_0^{t_1} \exp(c) ds \leq \int_0^{t_1} \exp(\lambda(s - t_1)) ds = \frac{1}{\lambda} (1 - \exp(-\lambda t_1)) \leq \frac{1}{\lambda}.\tag{5.58}$$

Por último, combinando (5.57) y (5.58), se obtiene

$$\| \psi(f)(t_2) - \psi(f)(t_1) \|_1 \leq 2C_1 \| f \|_\infty^2 | t_2 - t_1 |.$$

Esto implica que $\psi(f)$ es Lipschitz para cada $f \in X$. Luego, usando (5.56) queda completa la prueba del lema. ■

Demstración de los Teoremas 5.4.2 y 5.4.4.

Multipliquemos en primer lugar la ecuación (5.38) por $\exp(\lambda t)$,

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} (\exp(\lambda t) f_{ij}) = \exp(\lambda t) J_{ij}^*(t) + \lambda \exp(\lambda t) f_{ij}^0, \\ f_{ij}(0) = f_{ij}^0, \end{cases}\tag{5.59}$$

donde J^* está dado por (5.46).

Entonces, la ecuación (5.59) puede escribirse de la forma de una ecuación integral:

$$f = \Gamma(f),$$

donde $\Gamma : X \rightarrow X$ está dada por

$$\Gamma(f) = f^0 + \psi(f)\tag{5.60}$$

De este modo, la demostración se basa en la aplicación del método del punto fijo. Usando el Lema 5.4.7 tenemos que

$$\| \Gamma(f) \|_\infty \leq \| f_0 \|_1 + \frac{C_1}{\lambda} \| f \|_\infty^2,$$

$$\|\Gamma(f) - \Gamma(g)\|_\infty \leq \frac{C_1}{\lambda} (\|f\|_\infty + \|g\|_\infty) \|f - g\|_\infty.$$

Tomemos f_0 y λ tales que

$$\frac{4C_1}{\lambda} \|f_0\|_1 < 1,$$

y sean

$$d = \sqrt{1 - \frac{4C_1}{\lambda} \|f_0\|_1},$$

$$a = \lambda \frac{1 - \sqrt{d}}{2C_1 \|f_0\|_1}.$$

Esto implica que Γ es una aplicación contractiva en una bola en X de centro cero y radio $a \|f_0\|_1$ si $\|f_0\|_1 < f_0^0 = \frac{\lambda}{4C_1}$ o equivalentemente si $\lambda > \lambda^0 = 4C_1 \|f_0\|_1$. Luego, existe una única solución global $f(t)$ del problema (5.38) en $[0, +\infty)$.

Sean

$$C_{ij}^1[f] = \sum_{k=1}^n \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \eta_{ik}[f] \mathcal{B}_{ik}^{pq}(j)[f] f_{ip} f_{kq},$$

$$C_i[f] = \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}[f] f_{kq},$$

y

$$D_i[f] = \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}[f] \nu_{ik}^{jq} f_{kq}.$$

La solución f_{ij} satisface la siguiente identidad:

$$\begin{aligned} (\Gamma(f))_{ij} &= f_{ij} = \exp\left(-\int_0^t (\lambda + C_i + D_i)(s) ds\right) f_{ij}^0 \\ &+ \int_0^t \exp\left(\int_t^\tau (\lambda + C_i + D_i)(s) ds\right) (C_{ij}^1 + P_{ij})(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

Resulta claro que Γ mapea X_+ en sí mismo si la condición inicial es positiva. Para completar la prueba, puede aplicarse nuevamente el teorema del punto fijo en X_+ usando el Lema 5.4.6. ■

Observación 5.4.8. La existencia global no implica que la dinámica de la competición pueda estudiarse globalmente en el tiempo usando este modelo. De hecho, cuando el número de células cancerosas crece, éstas comienzan a condensarse en una estructura (tumor). En este caso el modelo debería cambiarse a un modelo continuo con estructura espacial, tal como el estudiado en los primeros capítulos.

Demostración del Teorema 5.4.5. En este caso consideramos las ecuaciones (5.3)-(5.7), $n = 8$ y $L_{ij}[f](t) = 0$, para $i = 1, \dots, 4$ y $\forall j = 1, \dots, m$. La ecuación (5.60) puede escribirse como:

$$f = \Gamma(f),$$

donde $\Gamma(f)$ está dada por

$$(\Gamma(f))_{ij} = f_{ij}^0 + \int_0^t J_{ij}[f](s), \quad i = 1, \dots, 4, \quad (5.61)$$

$$(\Gamma(f))_{ij} = f_{ij}^0 + \int_0^t \exp(\lambda(s-t)) J_{ij}^*[f](s), \quad i = 5, \dots, 8. \quad (5.62)$$

Luego, la demostración se basa nuevamente en la aplicación del método del punto fijo. Usando el Lema 5.4.6, se tiene que

$$\|\Gamma(f)\|_{X_T} \leq \|f_0\|_1 + C_1 T \|f\|_{X_T}^2,$$

$$\|\Gamma(f) - \Gamma(g)\|_{X_T} \leq C_1 T (\|f\|_{X_T} + \|g\|_{X_T}) \|f - g\|_{X_T}.$$

Sea T tal que

$$4C_1 T \|f_0\|_1 < 1,$$

y sea

$$d = \sqrt{1 - 4C_1 T \|f_0\|_1}.$$

Consideremos

$$a = \frac{1 - \sqrt{d}}{2C_1 T \|f_0\|_1}.$$

Esto implica que Γ es una aplicación contractiva en una bola en X_T de centro cero y radio $a \|f_0\|_1$ si $T \leq \frac{1}{4C_1 \|f_0\|_1}$. Luego, existe una única solución local $f(t)$ de la ecuación (5.38) en $[0, T]$. Esto completa la prueba del teorema. ■

5.4.2. Simulaciones y comportamientos emergentes

Como hemos visto, el modelo está caracterizado por diez parámetros, lo cual puede considerarse una cantidad pequeña teniendo en cuenta la complejidad del fenómeno bajo estudio.

A continuación mostraremos algunas simulaciones numéricas realizadas con el objeto de estudiar el rol de los parámetros ε_1 y ε_{2i} ($i = 6, 7, 8$). Más concretamente, se pretende investigar si existe un valor crítico $\varepsilon_c = \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_{28}}$ tal que para $\varepsilon < \varepsilon_c$ el sistema inmune tiene la capacidad de combatir con éxito el crecimiento de células cancerosas del cuarto subsistema funcional, mientras que para $\varepsilon > \varepsilon_c$ se presenta el comportamiento opuesto.

Más aún, las simulaciones deben poner en evidencia cómo evoluciona temporalmente el estado de los distintos subsistemas funcionales de acuerdo al fenómeno imperante. En particular, las células epiteliales normalmente diferenciadas generan con una pequeña probabilidad células hijas pertenecientes al primer *hallmark* del cáncer. Estas últimas pueden a su vez, a pesar del combate del sistema inmune, generar células en los *hallmarks* sucesivos. Si bien las primeras generaciones pueden efectivamente suprimirse, puede ocurrir que las células cancerosas más evolucionadas continúen proliferando. Eventualmente, la acción de aprendizaje del sistema inmune es suficiente para contrarrestar este proceso, pero para ciertos valores del parámetro puede darse que las células cancerosas continúen creciendo.

Los experimentos numéricos se realizan con los siguientes valores de parámetros $\sigma = 0,5$, $\tau = 1$, $\alpha = 10^{-2}$, $\beta_1 = 10^{-3}$, $\beta_2 = 10^{-1}$, $\gamma = 1$, $\lambda = 0,02$, $\varepsilon_1 = 10^{-3}$, $\varepsilon_{26} = \varepsilon_{27} = 10^{-1}$, y diferentes valores de ε_{28} , que modeliza la transición de las células inmunes al último estadio. Se eligen condiciones iniciales nulas, excepto para f_{1j}^0 y f_{5j}^0 , que se toman como linealmente decrecientes con la actividad.

El comportamiento emergente mostrado por las siguientes simulaciones indica que las células cancerosas no pueden ser suprimidas para valores pequeños del parámetro, mientras que para valores altos las células inmunes tienen la habilidad de reconocer la presencia de células malignas, destruyéndolas progresivamente.

La Figura 5.4 muestra los diferentes comportamientos que las células más agresivas exhiben para distintos valores de ε_{28} . La Figura 5.5, en tanto, muestra la evolución de n_2 y n_3 , que previsiblemente es la misma para cualquier elección de ε_{28} .

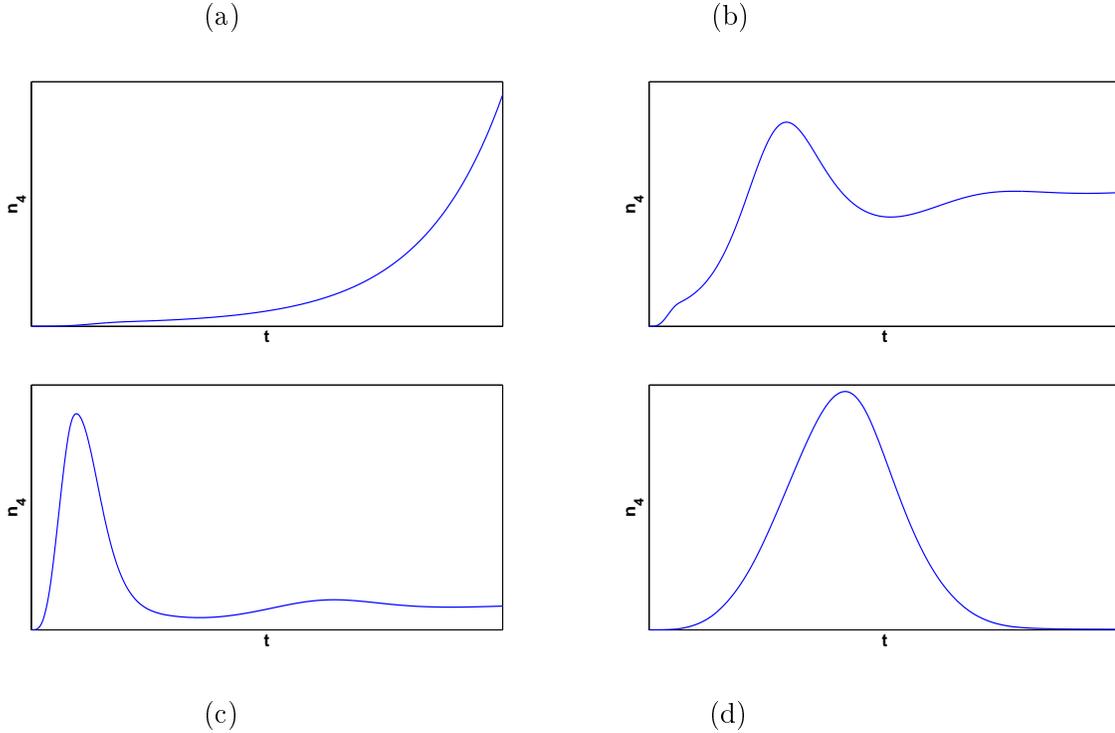


Figura 5.4: Evolución del tamaño del subsistema funcional 4 para diferentes valores del parámetro ε_{28} . (a) $\varepsilon_{28} = 0$, (b) $\varepsilon_{28} = 10^{-4}$, (c) $\varepsilon_{28} = 10^{-3}$, (d) $\varepsilon_{28} = 10^{-2}$.

- La Figura 5.4 muestra que el número de células cancerosas del último *hallmark* del cáncer crece para $\varepsilon_{28} = 0$, puesto que el sistema inmune no es capaz de contrarrestarlas. Para valores crecientes del parámetro se observa un comportamiento asintótico, mientras que para $\varepsilon_{28} = 10^{-2}$ se observa que las células cancerosas son destruidas. Esto ocurre debido a que a medida que crece ε_{28} el sistema inmune cobra fuerza.

- La Figura 5.5 muestra cómo el número de células de los dos primeros *hallmarks* del cáncer decae debido a que, a largo plazo, mutan al *hallmark* más agresivo.

5.5. Conclusiones

En este capítulo hemos propuesto un modelo para la competencia inmunitaria, el cual está basado en el desarrollo de las herramientas de la teoría cinética de partículas activas y la teoría de juegos, incluyendo mutaciones y selección Darwiniana, enfocándonos en la escala celular. Las simulaciones propuestas muestran que el modelo es capaz de reproducir algunos comportamientos emergentes importantes del fenómeno.

Tal como se indica en [28], el modelo es susceptible de ser mejorado, por ejemplo contando con información empírica. Sin embargo, un problema que permanece abierto es el estudio de la relación entre pequeña y gran escala: las células cancerosas surgen en principio por modificaciones en su ADN, relacionadas a los genes.

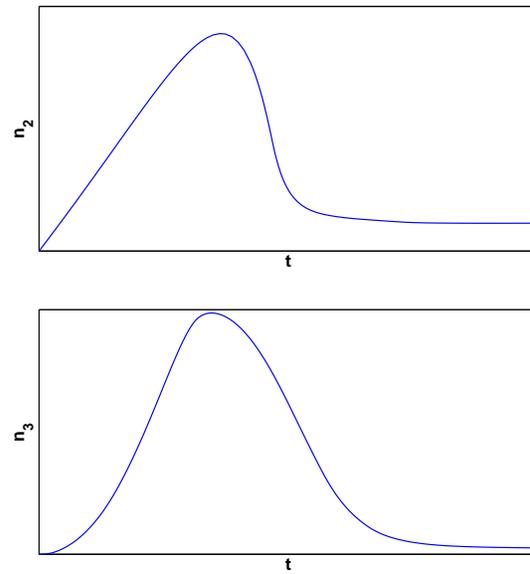


Figura 5.5: Evolución del tamaño de los subsistemas funcionales 2 y 3.

Es decir, las escalas celular y genética se ven involucradas. En [22] se menciona el hecho de que el mismo enfoque empleado para modelar la escala celular podría generalizarse a la escala molecular, aunque esto no ha sido aún llevado a la práctica.

Por otra parte, recientemente ha habido avances en cuanto a la relación entre la escala celular y la correspondiente a los tejidos macroscópicos [19]. En particular, se mostró que el modelo de Keller-Segel puede obtenerse a partir de la descripción de la escala celular [18]. Este enfoque podría extenderse a la formulación de modelos para la evolución temporal del cáncer.

Por último, si bien el enfoque matemático considerado es totalmente diferente al de los primeros capítulos de esta tesis, donde nos ocupamos de un modelo continuo para el crecimiento de un tumor avascular con droga, sería muy interesante desarrollar un modelo que considere la acción sobre las células cancerosas tanto del sistema inmunitario como de una droga quimioterapéutica. En este contexto, un tema interesante para abordar es el modelado de terapias genéticas para la activación del sistema inmune.

Capítulo 6

Un modelo para el fenómeno migratorio

6.1. Introducción

Desde los orígenes de la historia de la humanidad, los individuos se han visto obligados a afrontar adversidades y buscar una mejor calidad de vida. Uno de los modos de lograrlo ha sido a través de las migraciones, no sólo individuales sino inclusive de comunidades enteras. Tal como se señala en [93] hoy en día la globalización, junto con los avances en las comunicaciones y el transporte, ha incrementado enormemente el número de personas que tienen el deseo, la necesidad y la capacidad de movilizarse hacia otros lugares. Este reporte de las Naciones Unidas, junto con [78], constituyen valiosas referencias bibliográficas que describen el fenómeno migratorio actual.

Aunque existe cierto consenso de que los países pueden cooperar para crear beneficios triples: para los migrantes, para sus países de origen y para las sociedades que los reciben, la migración continúa siendo (y seguramente lo será siempre) un importante tema de debate sobre el cual vale la pena estudiar e investigar.

En este capítulo presentamos un modelo para el fenómeno de migración en redes complejas, que pueden definirse como una colección de nodos conectados por aristas que representan diversas interacciones entre los nodos [57]. En este caso específico, la red está compuesta por naciones, donde la dinámica es inducida tanto por la comunicación entre los individuos como por las políticas de distribución de riqueza. En la siguiente sección describiremos en detalle el sistema considerado y referimos al lector al artículo [70], recientemente publicado por el autor de esta tesis.

El modelo está basado en la teoría cinética de partículas activas, cuyos conceptos elementales fueron introducidos en el Capítulo 4. Referencias importantes en cuanto a la teoría de juegos son [58, 64], donde las interacciones generalmente involucran comportamientos de tipo competitivo y altruista [14, 59, 80]. Más específicamente, se han propuesto numerosos modelos referidos a sistemas sociales y competencias políticas [5, 6, 12, 85], y la literatura ofrece un gran número de enfoques diferentes, tales como dinámica poblacional con estructura [99] o sistemas dinámicos super-macroscópicos [77]. Más recientemente, en [24] se estudia el fenómeno conocido como *cisne negro*.

Algunas ideas de este tipo de dinámica aplicadas a sistemas sociales se han desarrollado en [33, 34], trabajos en los cuales se propuso un modelo matemático para el comportamiento social colectivo de individuos en una cierta población. Este tema también se ha tratado en varios trabajos, donde se utilizan métodos derivados de la mecánica estadística para analizar la competición política, económica y social [55, 56, 84].

6.2. Descripción del sistema

La migración es un fenómeno complejo generalmente relacionado a la necesidad de mejorar la condición social de los individuos. En muchos casos, los emigrantes son personas que están atravesando una situación económica difícil, que deciden trasladarse de una nación a otra en la búsqueda de empleos no disponibles en sus países de origen. De hecho, el anhelo de un buen empleo en un país rico es uno de los motores más importantes de la migración internacional. Más aún, muchas economías dinámicas y avanzadas requieren inmigrantes como mano de obra para cubrir puestos de trabajo que los propios ciudadanos locales no desean realizar. Esta creciente demanda también subyace en el envejecimiento de la población, ya que da lugar a un déficit de trabajadores para cubrir ciertas áreas. Además, a medida que las generaciones más jóvenes adquieren una mejor educación, son pocos quienes se conformarían con trabajos mal pagados y físicamente demandantes [93].

Sin embargo, tal como se indica en [70], un modelo para el fenómeno migratorio debe contemplar que en la actualidad la división clásica entre “países de origen” y “países de destino” no es en general válida, puesto que muchos países pertenecen a ambos grupos. De acuerdo a [93], por ejemplo, la tradicional división entre el “norte” y el “sur” ya no tiene sentido: países como Irlanda, Italia y España, que hasta hace no mucho tiempo enviaban millones de emigrantes, son ahora países de acogida de inmigrantes.

En este contexto, consideramos un sistema formado por una pequeña red de naciones o regiones geográficas interactuantes, constituidas por individuos pertenecientes a distintas clases sociales. Cada nación presenta su propia estructura social, descrita mediante una cierta distancia crítica, que provoca cooperación o bien competición entre las clases. En este sentido, el comportamiento individual de cada nación se describe de acuerdo a los modelos propuestos en [33, 34]. El modelo presentado en este capítulo introduce además la interacción entre cada par de naciones, de modo tal de considerar no solamente la estructura social interna de cada una sino también las políticas internacionales desarrolladas que pueden favorecer o no la migración.

6.3. Herramientas matemáticas

Consideremos un sistema social compuesto por n naciones interactuantes, entre las cuales pueden producirse migraciones. La dinámica del fenómeno de migración está en cierto modo relacionada al estado social de los habitantes. De este modo, se considera la variable discreta $u \in I_u = \{u_1 = 0, \dots, u_m = 1\}$, que representa el estado social de los individuos, donde $u_1 = 0$ y $u_m = 1$ corresponden, respectivamente, a las clases sociales más baja y más alta. En general, se considera un número impar de clases sociales, de modo tal que se puede identificar una clase media $u_{\frac{m-1}{2}}$. En particular, cuando un individuo expresa un valor de u mayor a $u_{\frac{m-1}{2}}$ pertenece a una clase social elevada, mientras que cuando expresa un valor de u menor a $u_{\frac{m-1}{2}}$ pertenece a una clase social postergada.

Nótese que el uso de una variable discreta es razonable. En efecto, los niveles sociales en la práctica se identifican de acuerdo a intervalos que corresponden a estados discretos. De este modo, la información empírica obtenida a partir de mediciones demográficas y sociométricas debe agruparse de acuerdo a ciertos rangos de variabilidad [6, 33, 34].

El desarrollo del modelo se basa en la teoría cinética de partículas activas, por lo cual resulta preciso identificar los componentes del sistema, de acuerdo a las consideraciones expuestas en el Capítulo 4. Las partículas activas son en este caso los individuos y el valor de u que describe su estado es la actividad que éstos expresan. De este modo, cada subsistema funcional se corresponde precisamente con una nación.

El estado del sistema se describe mediante la función de distribución generalizada

$$f_i : [0, \infty) \times I_u \rightarrow [0, \infty),$$

con

$$f_i(t, u_j) = f_{ij}(t), \quad (t, u_j) \in [0, \infty) \times I_u, \quad (6.1)$$

que mapea, para cada instante t , el espacio de la variable de actividad, en el conjunto de los números reales no negativos. El índice $i = 1, \dots, n$ denota el subsistema funcional y, por lo tanto, $f_{ij}(t)$ representa el número de partículas activas del subsistema funcional i que, al tiempo t , tienen el estado u_j . El tamaño total del subsistema funcional i al tiempo t es $n_i(t) = \sum_{j=1}^m f_{ij}(t)$ y, consecuentemente, el tamaño total del sistema viene dado por la suma de todas las funciones de distribución:

$$N(t) = \sum_{i=1}^n n_i(t) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m f_{ij}(t). \quad (6.2)$$

Consideremos un sistema conservativo cerrado, i.e. un sistema que no interactúa con el medio externo y en el cual el período de tiempo bajo estudio es lo suficientemente corto como para despreciar eventos proliferativos o destructivos. En otras palabras, el fenómeno de migración tiene lugar únicamente entre las naciones que constituyen la red, en tanto que se desprecian los procesos de nacimiento y muerte, de forma tal que la población total $N(t)$ es constante: $N(t) = N_0 = N(t=0)$.

A partir de ahora, normalizamos las funciones de distribución (6.1) dividiéndolas por N_0 . De este modo, siempre trabajaremos con una población total $N_0 = 1$.

Las interacciones tienen lugar entre tres tipos de partículas:

- La partícula test, representativa del sistema, con función de distribución $f_{ij}(t)$.
- La partícula candidata con función de distribución $f_{hp}(t)$.
- La partícula de campo con función de distribución $f_{kq}(t)$.

Para describir la evolución temporal de las funciones f_{ij} , hacemos una vez más un balance de los flujos de entrada y salida de partículas al estado u_j de la población i :

$$\frac{d}{dt} f_{ij}(t) = C_{ij}^+[\mathbf{f}](t) - C_{ij}^-[\mathbf{f}](t), \quad (6.3)$$

donde C_{ij}^+ y C_{ij}^- son operadores que actúan sobre el conjunto de todas las funciones de distribución generalizadas $\mathbf{f} = \{f_{ij}\}_{i=1, \dots, n}^{j=1, \dots, m}$. En concreto, $C_{ij}^+[\mathbf{f}](t)$ y $C_{ij}^-[\mathbf{f}](t)$ denotan, respectivamente, el flujo de entrada y de salida, al tiempo t , hacia (y desde) el estado u_j del subsistema funcional i , debido a interacciones de tipo conservativo.

De ahora en adelante denotaremos por partícula (i, j) a cualquier partícula del subsistema funcional i con estado u_j .

La frecuencia de encuentros y la densidad de probabilidad de transición, sobre las cuales ya se ha discutido ampliamente en los capítulos anteriores, asumen ahora las siguientes notaciones:

- La frecuencia de encuentros η_{hk}^{pq} describe la tasa de interacciones entre una partícula candidata (o test) (h, p) y una partícula de campo (k, q) .
- La densidad de probabilidad de transición $\mathcal{B}_{hk}^{pq}(i, j)$ describe la densidad de probabilidad de que una partícula candidata (h, p) pase al estado u_j del subsistema funcional i al cabo de una interacción con una partícula de campo (k, q) .

Tal como se indicó antes, \mathcal{B} satisface que:

$$\forall u_p, u_q \in I_u, \quad \forall h, k = 1, \dots, n : \quad \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \mathcal{B}_{hk}^{pq}(i, j) = 1. \quad (6.4)$$

Utilizando el balance (6.3) y los términos de interacción, derivamos el sistema de ecuaciones que describe la evolución de las funciones de distribución:

	<i>Subsistema funcional resultante</i>	<i>Actividad resultante</i>
$h = k$	$i = h$	$j = p, \quad p - 1 \quad o \quad p + 1$
$h \neq k$	$i = h \quad o \quad k$	$j = p$

Cuadro 6.1: Resumen de los posibles subsistemas funcionales y valores de actividad que pueden resultar luego de la interacción entre una partícula candidata (h, p) y una partícula de campo (k, q) .

$$\frac{d}{dt} f_{ij}(t) = \sum_{h,k=1}^n \sum_{p,q=1}^m \eta_{hk}^{pq} \mathcal{B}_{hk}^{pq}(i, j) f_{hp}(t) f_{kq}(t) - f_{ij}(t) \sum_{k=1}^n \sum_{q=1}^m \eta_{ik}^{jq} f_{kq}(t). \quad (6.5)$$

6.4. Formulación del modelo

En esta sección desarrollamos el modelo dado por la ecuación (6.5), para lo cual los términos de interacción η_{hk}^{pq} y \mathcal{B}_{hk}^{pq} deben modelarse adecuadamente.

La descripción de la frecuencia de interacciones requiere definir una noción de distancia entre partículas activas pertenecientes al mismo o a disitintos subsistemas funcionales. La idea más simple sería asumir que dicha frecuencia depende únicamente de los subsistemas funcionales, a través de una constante no negativa $\eta_{hk}^0 \leq 1$.

Alternativamente, se puede considerar que la frecuencia de encuentros no sólo depende de la ubicación geográfica de las partículas interactuantes sino también de la diferencia entre sus estados sociales. De hecho, es razonable pensar que cuanto más cerca se encuentran los estados de dos partículas, más alta es la frecuencia de interacción entre ellas. Proponemos pues:

$$\eta_{hk}^{pq} = \eta_{hk}^0 (1 - \varepsilon |u_p - u_q|), \quad (6.6)$$

donde $0 \leq \varepsilon < 1$.

Un segundo paso consiste en modelar la densidad de probabilidad de transición. Consideremos la interacción entre una partícula activa candidata (h, p) y una partícula activa de campo (k, q) .

En primer lugar, asumimos que las interacciones entre individuos de la misma nación pueden modificar su estado social pero sin producir fenómenos migratorios. Estas interacciones pueden ser competitivas o cooperativas, como se muestra en la Figura 6.1. Por otro lado, aquellas interacciones entre individuos de diferentes naciones pueden eventualmente desencadenar la decisión de migrar, asumiendo que inmediatamente después de la migración, un inmigrante pertenecerá (al menos en principio) a la misma clase social a la cual pertenecía en su país de origen, como se muestra en la Figura 6.2. Estas consideraciones se resumen en el Cuadro 6.1.

Veamos más en detalle los distintos tipos de interacciones que pueden tener lugar entre una partícula candidata (h, p) y una partícula de campo (k, q) . El análisis detallado de las interacciones entre las partículas activas y el *output* de las mismas permite construir lo que se conoce como **tabla de juegos**:

Partículas del mismo subsistema funcional, $h = k$:

- ◆ Mismo estado social, $p = q$:

$$\mathcal{B}_{hh}^{pp}(h, p) = 1. \quad (6.7)$$

Si las dos partículas presentan el mismo estado social, entonces ninguna de ellas experimenta una transición.

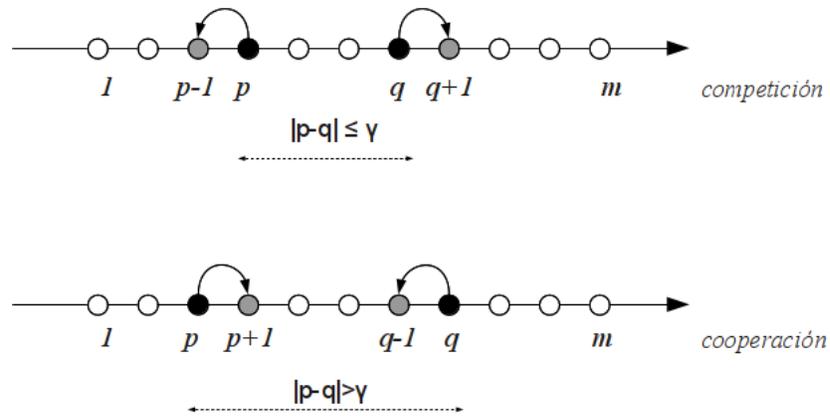


Figura 6.1: Comportamientos altruistas y competitivos.

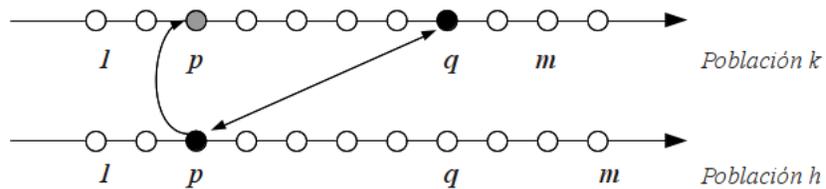


Figura 6.2: La interacción entre individuos de diferentes poblaciones puede desencadenar la decisión de migrar.

- ◆ Estados sociales diferentes pero cercanos, $p \neq q$ y $|p - q| \leq \gamma_h$:

Si ambos individuos de la misma nación tienen estados sociales distintos pero próximos, entonces tiene lugar una competición entre ellos. Como resultado, el individuo que presenta el estado social más elevado mejora su situación, a expensas del otro que la empeora. Se introduce el parámetro γ_h como distancia crítica entre las clases sociales.

- Si $p = 1$ o $p = m$, entonces

$$\mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p) = 1. \quad (6.8)$$

Un individuo perteneciente a la clase 1 no puede empeorar su situación, puesto que ya pertenece al estado social más bajo. Del mismo modo, un individuo de la clase m no puede mejorar su estado. De esta forma, si asumiendo que la cantidad de riqueza involucrada en cada interacción se conserva, se impone que los individuos interactuantes no experimentan transición de estado.

- Si $p \neq 1$ y $p \neq m$, entonces

$$p < q : \begin{cases} q \neq m : \begin{cases} \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p-1) = \alpha_h (1 - |u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p) = 1 - \alpha_h (1 - |u_q - u_p|), \end{cases} \\ q = m : \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p) = 1, \end{cases} \quad (6.9)$$

y

$$p > q : \begin{cases} q \neq 1 : \begin{cases} \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p+1) = \alpha_h (1 - |u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p) = 1 - \alpha_h (1 - |u_q - u_p|), \end{cases} \\ q = 1 : \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p) = 1. \end{cases} \quad (6.10)$$

Cuando un individuo de la clase p experimenta un cambio de estado luego de interactuar con un individuo de la clase q , dicho cambio puede darse eventualmente a las clases $p+1$ o $p-1$, dependiendo del tipo de interacción. Ahora bien, sólo una parte de los individuos pueden experimentar la transición, en tanto que la parte restante permanece en la clase p . El parámetro no negativo $\alpha_h < 1$ identifica justamente la proporción de individuos que cambian de clase, mientras que el término $(1 - |u_q - u_p|)$ implica que cuanto más próximo es el estado social de los individuos interactuantes, más fuerte es la competencia entre ellos.

- ◆ Estados sociales alejados, $|p - q| > \gamma_h$:

$$p < q : \begin{cases} \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p+1) = \alpha_h (|u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p) = 1 - \alpha_h (|u_q - u_p|), \end{cases} \quad (6.11)$$

y

$$p > q : \begin{cases} \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p-1) = \alpha_h (|u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{hh}^{pq}(h, p) = 1 - \alpha_h (|u_q - u_p|). \end{cases} \quad (6.12)$$

Cuando los individuos se encuentran lo suficientemente alejados desde el punto de vista social, se observa un comportamiento altruista. A diferencia del caso competitivo, los efectos altruistas son mayores cuanto más alejados se encuentran los estados sociales.

Partículas de diferentes subsistemas funcionales, $h \neq k$:

- ◆ Estado social más postergado, $p = 1$:

$$\mathcal{B}_{hk}^{1q}(h, 1) = 1. \quad (6.13)$$

Los individuos más postergados desde el punto de vista social no experimentan fenómenos migratorios. En general, la gente con menos recursos no tiene la capacidad de afrontar los costos y los riesgos de una migración internacional. Es por ello que normalmente los emigrantes internacionales provienen de las clases baja y media, pero no de la más baja.

- ◆ Estados sociales más elevados, $p > 1$:

$$p < q : \begin{cases} \mathcal{B}_{hk}^{pq}(k, p) = \beta_{hk}|u_q - u_p|, \\ \mathcal{B}_{hk}^{pq}(h, p) = 1 - \beta_{hk}|u_q - u_p|, \end{cases} \quad (6.14)$$

$$p \geq q : \quad \mathcal{B}_{hk}^{pq}(h, p) = 1.$$

Un individuo de la nación h puede decidir emigrar a la nación k solamente luego de una interacción con un individuo de esta última que presente una mejor situación social. Por supuesto, no todo individuo migrará. El parámetro β_{hk} denota la proporción de individuos de la nación h que migran a la nación k , mientras que la introducción del factor $|u_q - u_p|$ significa que cuanto más alejadas están las clases sociales, mayor es la probabilidad de migración. Por otro lado, si el estado social de la partícula candidata es mayor que el de la partícula de campo, entonces no hay transición ni de población ni de estado social.

Observación 6.4.1. Sustituyendo las expresiones (6.7)-(6.14) en la estructura formal (6.5) se obtienen modelos específicos en correspondencia con la tabla de juegos. Estos modelos preservan, además del número total de individuos N_0 , la **riqueza total**, que se define como:

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m u_j f_{ij}(t) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m u_j f_{ij}(t=0) = L_0. \quad (6.15)$$

Definimos además la **riqueza absoluta** de la Nación i al tiempo t como la porción de la riqueza total que corresponde a dicha nación, es decir:

$$L_i(t) = \sum_{j=1}^m u_j f_{ij}(t),$$

y la **riqueza relativa** de la Nación i al tiempo t como la relación entre la riqueza absoluta y el tamaño:

$$l_i(t) = \frac{L_i(t)}{n_i(t)}.$$

Observación 6.4.2. El enfoque presentado tiene en cuenta interacciones lineales, en las cuales η_{hk}^{pq} y $\mathcal{B}_{hk}^{pq}(i, j)$ solamente dependen del estado de las partículas interactuantes para cada par de subsistemas funcionales. Es importante remarcar que también podrían considerarse interacciones no lineales, en las cuales las partículas no sólo están sujetas a la superposición de acciones binarias, sino que también se ven afectadas por el estado global del sistema [24]. De este modo, los términos de interacción podrían depender de ciertos momentos de las funciones de distribución.

Observación 6.4.3. La distancia crítica γ_h caracteriza la política de bienestar social del gobierno de la nación h . La misma puede ser una constante [33] (cuando el gobierno la impone), o bien podría ser variable determinada por la dinámica del sistema [24] (cuando depende de la estructura social instantánea de cada nación).

6.5. Algunos modelos específicos

En esta sección se presentan un par de casos específicos con el fin de investigar la versatilidad del modelo para explicar ciertos fenómenos y, en particular, determinar la influencia de algunos de los parámetros.

Caso 1: Dos naciones interactuantes

Consideremos una pequeña red con las siguientes características:

- El sistema está compuesto por dos naciones, denotadas por $i = 1, 2$. La primera de ellas es una nación rica que constituye un atractivo para la segunda, que posee un gran número de habitantes dispuestos a emigrar.
- Se consideran nueve clases sociales, denotadas por $j = 1, \dots, 9$. De este modo, el estado social de los individuos se describe por una variable escalar discreta u que puede tomar valores en el conjunto $I_u = \{u_1 = 0, \dots, u_5 = 1/2, \dots, u_9 = 1\}$.

Se asume que las interacciones entre individuos de la misma población son más frecuentes que aquellas entre individuos de poblaciones diferentes. Asumiremos que los términos η_{hk}^0 son iguales a 1 si $h = k$ e iguales a $1/2$ si $h \neq k$, y que $\varepsilon = 1/2$.

El modelo está caracterizado por los siguientes parámetros:

- $\theta = N_{20}/N_{10}$ es la relación entre las poblaciones iniciales de la Nación 2 y la Nación 1, dadas por N_{20} y N_{10} , respectivamente.
- $\phi = L_{20}/L_{10}$ es la relación entre las riquezas iniciales de ambas naciones, dadas por L_{20} y L_{10} , respectivamente.
- γ_1 y γ_2 son las distancias críticas que, en cada nación, separan las dinámicas altruistas de las competitivas.
- α_1 y α_2 caracterizan la probabilidad de cambiar de clase dentro de las naciones 1 y 2, respectivamente.
- β_{12} y β_{21} caracterizan la probabilidad de migrar de la nación 1 a la 2 y viceversa, respectivamente.

Caso 2: Tres naciones interactuantes

Consideremos ahora una red con las siguientes características:

- El sistema está constituido por tres naciones, denotadas por $i = 1, 2, 3$.
- Al igual que en el Caso 1 se consideran nueve clases sociales, denotadas por $j = 1, \dots, 9$.

Las frecuencias de interacción están sujetas a las mismas hipótesis que para el caso anterior.

De este modo, el modelo está caracterizado por los siguientes parámetros:

- $\theta_2 = N_{20}/N_{10}$ y $\theta_3 = N_{30}/N_{10}$ son las relaciones entre las correspondientes poblaciones iniciales.
- $\phi_2 = L_{20}/L_{10}$ y $\phi_3 = L_{30}/L_{10}$ son las relaciones entre las correspondientes riquezas iniciales.

- γ_1, γ_2 y γ_3 son las distancias críticas para cada nación.
- α_1, α_2 y α_3 caracterizan la probabilidad de cambiar de clase dentro de las naciones 1, 2 y 3, respectivamente.
- $\beta_{12}, \beta_{21}, \beta_{13}, \beta_{31}, \beta_{23}$ and β_{32} caracterizan la probabilidad de migrar de una nación a otra.

Observación 6.5.1. Nótese que los parámetros β_{hk} tienen en cuenta las facilidades/desventajas que pueden hacer a una nación más atractiva que otra para la inmigración. Por lo tanto, $\beta_{hk} \neq \beta_{kh}$ y estos parámetros pueden pensarse como las componentes de una matriz no simétrica con diagonal nula.

6.6. Simulaciones y comportamientos emergentes

Hasta aquí hemos formulado el modelo dado por (6.5) que consiste en un sistema de EDOs, al cual deben añadirse las condiciones iniciales. El problema, pues, puede plantearse como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} f_{ij}(t) = J_{ij}[\mathbf{f}](t), \\ f_{ij}(0) = f_{0ij} \in [0, 1], \quad i = 1, \dots, n, \quad j = 1, \dots, m, \\ \|\mathbf{f}_0\|_1 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m |f_{0ij}| = 1, \end{array} \right. \quad (6.16)$$

donde $J_{ij}[\mathbf{f}](t) = C_{ij}^+[\mathbf{f}](t) - C_{ij}^-[\mathbf{f}](t)$, $\mathbf{f}_0 = \{f_{0ij}\}_{i=1, \dots, n}^{j=1, \dots, m}$ y $\|\cdot\|_1$ es la norma 1 en $\mathbb{R}^{n \cdot m}$.

Nótese que este problema está bien planteado y que posee una única solución $\mathbf{f}(t)$ tal que

$$\mathbf{f}(t) \geq 0, \quad \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m f_{ij}(t) = 1, \quad \forall t \in [0, T], \quad (6.17)$$

para cualquier tiempo T arbitrariamente grande.

Este resultado se sigue del uso de la propiedad Lipschitz del segundo miembro de la ecuación (6.16), y una prueba detallada puede encontrarse en [50].

Habiéndonos asegurado que el problema posee solución, llevamos a cabo algunos experimentos numéricos con el objeto de analizar la influencia de los parámetros en el fenómeno migratorio. Para ello consideramos los casos propuestos en la sección anterior, de 2 y 3 naciones, respectivamente, con 9 estados sociales. Esto lleva a sistemas de 18 y 27 EDOs, respectivamente.

6.6.1. Caso 1: Dos naciones interactuantes

Analicemos el fenómeno migratorio que tiene lugar entre dos naciones, la primera rica respecto a la segunda. Comencemos traduciendo el modelo general a este caso específico, considerando todas las posibles interacciones entre individuos. Tal como se indicó en la Sección 6.4, la frecuencia de interacciones entre cualquier par de individuos de la red puede modelarse como

$$\eta_{hk}^{pq} = \eta_{hk}^0 \left(1 - \frac{1}{2} |u_p - u_q| \right), \quad (6.18)$$

donde $\eta_{11}^0 = \eta_{22}^0 = 1$ y $\eta_{12}^0 = \eta_{21}^0 = 1/2$.

El siguiente paso consiste en detallar la tabla de juegos descrita por las ecuaciones (6.7)-(6.14).

Interacciones entre individuos de la Nación 1

En primer lugar, de acuerdo a la ecuación (6.7), se tiene que para $p = 1, \dots, 9$, $\mathcal{B}_{11}^{pp}(1, p) = 1$.

Por otro lado, si $|p - q| \leq \gamma_1$, de las ecuaciones (6.8)-(6.10), se obtiene que $\mathcal{B}_{11}^{1q}(1, 1) = 1$, $\mathcal{B}_{11}^{9q}(1, 9) = 1$,

$$1 < p < q \leq 9 : \begin{cases} q \neq 9 : \begin{cases} \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p-1) = \alpha_1 (1 - |u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p) = 1 - \alpha_1 (1 - |u_q - u_p|), \end{cases} \\ q = 9 : \mathcal{B}_{11}^{p9}(1, p) = 1, \end{cases}$$

y

$$1 \leq q < p < 9 : \begin{cases} q \neq 1 : \begin{cases} \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p+1) = \alpha_1 (1 - |u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p) = 1 - \alpha_1 (1 - |u_q - u_p|), \end{cases} \\ q = 1 : \mathcal{B}_{11}^{p1}(1, p) = 1. \end{cases}$$

Finalmente, si $|p - q| > \gamma_1$, por las ecuaciones (6.11)-(6.12), se obtiene

$$p < q : \begin{cases} \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p+1) = \alpha_1 (|u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p) = 1 - \alpha_1 (|u_q - u_p|), \end{cases}$$

y

$$p > q : \begin{cases} \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p-1) = \alpha_1 (|u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{11}^{pq}(1, p) = 1 - \alpha_1 (|u_q - u_p|). \end{cases}$$

Interacciones entre individuos de la Nación 2

De acuerdo a la ecuación (6.7), para $p = 1, \dots, 9$ tenemos que $\mathcal{B}_{22}^{pp}(2, p) = 1$.

Además, si $|p - q| \leq \gamma_2$, de las ecuaciones (6.8)-(6.10) se obtiene que $\mathcal{B}_{22}^{1q}(2, 1) = 1$, $\mathcal{B}_{22}^{9q}(2, 9) = 1$,

$$1 < p < q \leq 9 : \begin{cases} q \neq 9 : \begin{cases} \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p-1) = \alpha_2 (1 - |u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p) = 1 - \alpha_2 (1 - |u_q - u_p|), \end{cases} \\ q = 9 : \mathcal{B}_{22}^{p9}(2, p) = 1, \end{cases}$$

y

$$1 \leq q < p < 9 : \begin{cases} q \neq 1 : \begin{cases} \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p+1) = \alpha_2 (1 - |u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p) = 1 - \alpha_2 (1 - |u_q - u_p|), \end{cases} \\ q = 1 : \mathcal{B}_{22}^{p1}(2, p) = 1. \end{cases}$$

Finalmente, si $|p - q| > \gamma_2$, de las ecuaciones (6.11)-(6.12), se obtiene

$$p < q : \begin{cases} \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p+1) = \alpha_2 (|u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p) = 1 - \alpha_2 (|u_q - u_p|), \end{cases}$$

y

$$p > q : \begin{cases} \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p-1) = \alpha_1 (|u_q - u_p|), \\ \mathcal{B}_{22}^{pq}(2, p) = 1 - \alpha_1 (|u_q - u_p|). \end{cases}$$

Interacciones entre un individuo de la Nación 1 con estado u_p y un individuo de la Nación 2 con estado u_q

De las ecuaciones (6.13)-(6.14) se tiene que

$$\begin{aligned} p = 1 : & \quad \mathcal{B}_{12}^{1q}(1, 1) = 1, \\ p < q : & \quad \begin{cases} \mathcal{B}_{12}^{pq}(2, p) = \beta_{12}|u_q - u_p|, \\ \mathcal{B}_{12}^{pq}(1, p) = 1 - \beta_{12}|u_q - u_p|, \end{cases} \\ p \geq q : & \quad \mathcal{B}_{12}^{pq}(1, p) = 1. \end{aligned}$$

Interacciones entre un individuo de la Nación 2 con estado u_p y un individuo de la Nación 1 con estado u_q

Usando nuevamente las ecuaciones (6.13)-(6.14) se tiene que

$$\begin{aligned} p = 1 : & \quad \mathcal{B}_{21}^{1q}(1, 1) = 1, \\ p < q : & \quad \begin{cases} \mathcal{B}_{21}^{pq}(1, p) = \beta_{21}|u_q - u_p|, \\ \mathcal{B}_{21}^{pq}(2, p) = 1 - \beta_{21}|u_q - u_p|, \end{cases} \\ p \geq q : & \quad \mathcal{B}_{21}^{pq}(2, p) = 1. \end{aligned}$$

La nación más rica es la menos poblada.

Consideremos en primer lugar un caso en el cual la Nación 2 duplica inicialmente en tamaño a la Nación 1 (fijamos $\theta = 2$), mientras que presenta una estructura social mucho más delicada, con una mayor distancia crítica entre clases sociales ($\gamma_1 = 3$, $\gamma_2 = 5$), dando a sus individuos menos oportunidades de mejorar su situación. Además, el hecho de migrar de la Nación 2 a la Nación 1 es (en términos de probabilidad) doblemente atractivo respecto de la migración en el sentido opuesto ($\beta_{12} = 1/20$, $\beta_{21} = 1/10$). Los demás parámetros se toman como $\alpha_1 = \alpha_2 = 0,2$.

Los experimentos numéricos se realizan para valores $\phi = 0,2$ y $\phi = 0,6$, con el fin de evaluar cómo la migración afecta la estructura social de las naciones para diferentes relaciones entre las riquezas iniciales.

La Figura 3 muestra la evolución del tamaño de cada población. Puede verse que cuanto mayor es la riqueza inicial de la Nación 2, más fuerte es el flujo migratorio. Esto se debe a que, para valores de ϕ pequeños, la situación de la Nación 2 no permite a sus habitantes abandonar el país. Este comportamiento se resume en la primera parte del Cuadro 6.2.

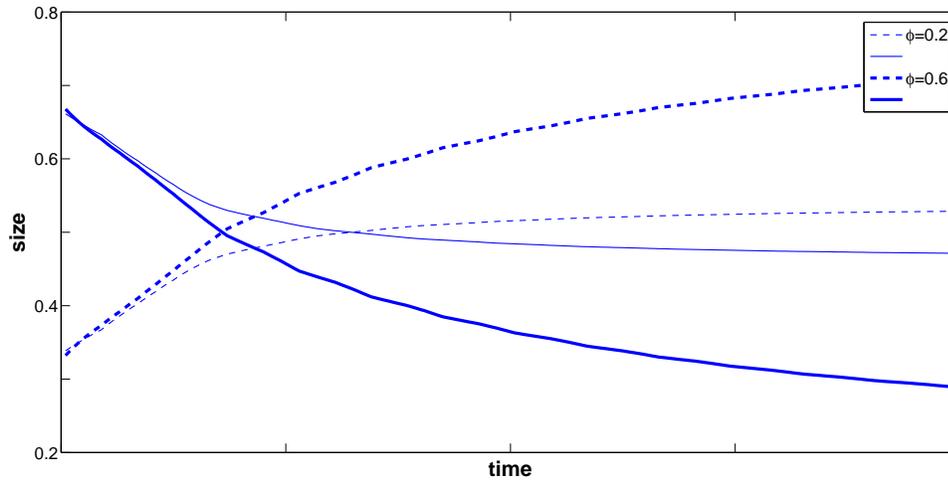


Fig. 3. *Caso 1: Dos naciones interactuantes, $\theta = 2$.* Evolución del tamaño de cada nación para diferentes valores de ϕ . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1 y las líneas continuas corresponden a la Nación 2.

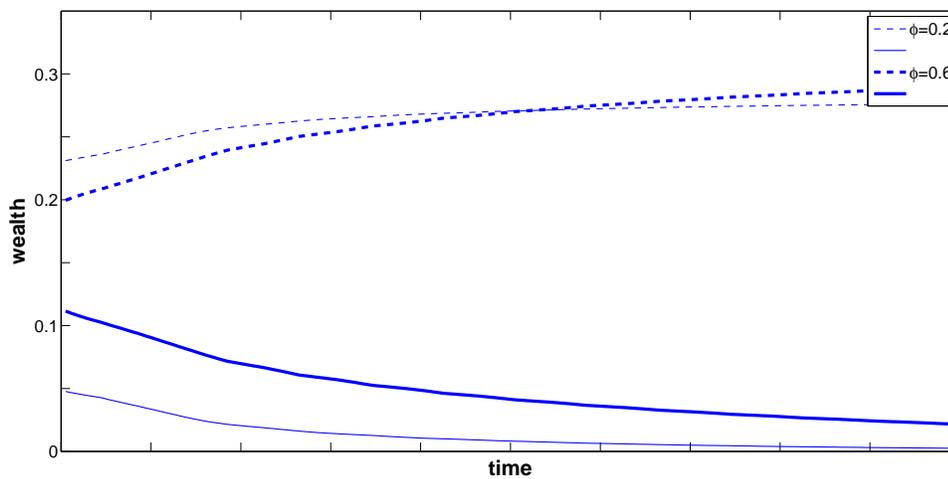


Fig. 4. *Caso 1: Dos naciones interactuantes, $\theta = 2$.* Evolución de la riqueza absoluta de cada nación para diferentes valores de ϕ . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1 y las líneas continuas corresponden a la Nación 2.

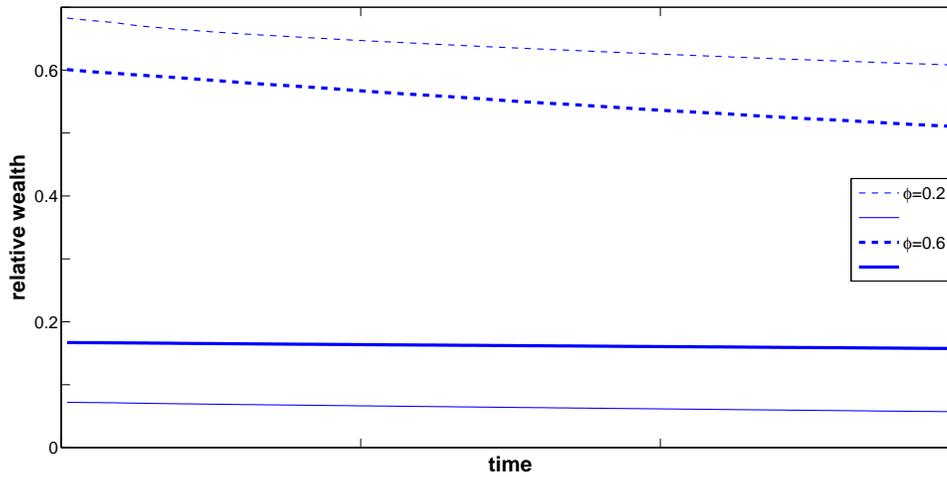


Fig. 5. *Caso 1: Dos naciones interactuantes, $\theta = 2$.* Evolución de la riqueza relativa de cada nación para diferentes valores de ϕ . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1 y las líneas continuas corresponden a la Nación 2.

La Figura 4 muestra la evolución de la riqueza absoluta. Resulta claro que, debido a que la riqueza total se conserva, una de las naciones aumenta su riqueza total mientras que la otra la pierde. Sin embargo, tal como se observa en la Figura 5, la riqueza relativa (expresada como la relación entre la riqueza de una nación y su tamaño) disminuye.

La nación más rica es la más poblada.

Si consideramos ahora un caso en el cual la nación más rica es también la de mayor población inicial, las simulaciones nos permiten observar un comportamiento diferente. Las Figuras 6 y 7 muestran la evolución de la riqueza y de la riqueza relativa para un valor fijo $\phi = 0,5$ y diferentes valores para θ . Obsérvese que en este caso, de acuerdo a la Figura 7, la Nación 2 podría claramente beneficiarse de la emigración de un cierto grupo de individuos. La Figura 6 muestra que la riqueza total de la Nación 1 puede aumentar durante un cierto período acotado de tiempo, y que luego comienza a disminuir. Esto da la pauta de que los países deben ir modificando sus políticas migratorias en el tiempo. Este caso se resume en la segunda parte del Cuadro 6.2.

6.6.2. Caso 2: Tres naciones interactuantes

Consideremos ahora el caso de tres naciones, donde dos de ellas son ricas y consecuentemente constituyen un atractivo para individuos de la tercera, que presenta una situación más delicada.

Las frecuencias de interacción se toman nuevamente como $\eta_{hk} = 1/2$ cuando $h \neq k$ y $\eta_{hh} = 1$. La tabla de juegos para este caso se obtiene inmediatamente de las ecuaciones (6.7)-(6.14), del mismo modo que para el Caso 1.

A continuación, se muestran algunos resultados numéricos realizados con el fin de analizar la evolución del sistema según dos parámetros: la distancia crítica para la nación más postergada y las facilidades que una de las naciones ricas otorga (o quita) a eventuales inmigrantes de la más pobre.

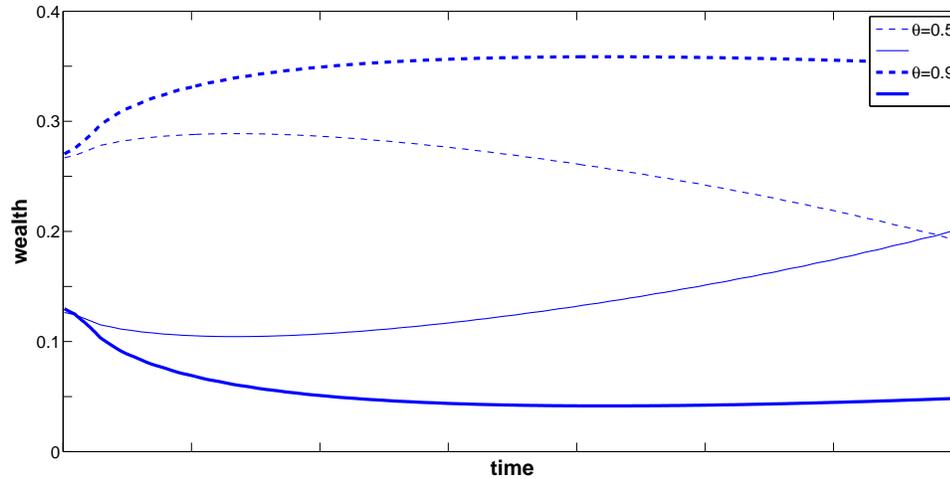


Fig. 6. *Caso 1: Dos naciones interactuantes, $\phi = 0,5$.* Evolución de la riqueza absoluta de cada nación para diferentes valores de θ . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1 y las líneas continuas corresponden a la Nación 2.

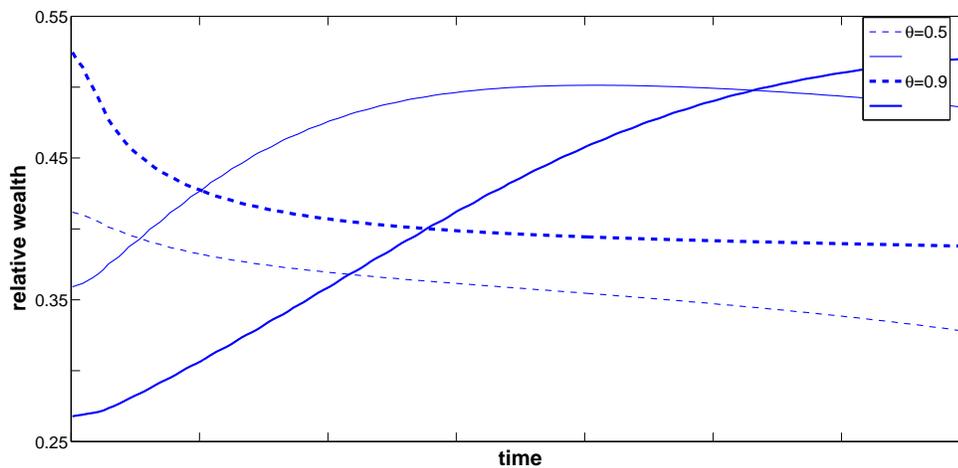


Fig. 7. *Caso 1: Dos naciones interactuantes, $\phi = 0,5$.* Evolución de la riqueza relativa de cada nación para diferentes valores de θ . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1 y las líneas continuas corresponden a la Nación 2.

	<i>Tamaño</i>	<i>Riqueza</i>	<i>Comportamiento general</i>
<i>Nación 1</i>	○○	◇◇◇◇◇◇	<i>Se observa un flujo migratorio de la Nación 2 a la Nación 1. Cuanto mayor es la riqueza de la Nación 2 respecto de la Nación 1, mayor es este flujo.</i>
<i>Nación 2</i>	○○○○	◇◇	
<i>Nación 1</i>	○○○○	◇◇◇◇◇◇	<i>Se observa un flujo migratorio de la Nación 2 a la Nación 1. La Nación 2 puede beneficiarse de este fenómeno, aumentando su riqueza relativa.</i>
<i>Nación 2</i>	○○	◇◇	

Cuadro 6.2: Resumen de los comportamientos cualitativos observados para el Caso 1. El número de círculos representa el tamaño inicial de cada nación y el número de diamantes representa la riqueza inicial de cada una.

Diferentes niveles de restricción en uno de los países ricos.

Supongamos que las naciones denotadas por 1 y 2 son países más ricos y con menos habitantes con respecto a la Nación 3. Adoptamos los siguientes parámetros: $\theta_2 = 1$, $\theta_3 = 2$, $\phi_2 = 0,7$, $\phi_3 = 0,3$, $\gamma_1 = 1$, $\gamma_2 = 3$, $\gamma_3 = 5$, y $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = 0,3$. A su vez, las componentes de la matriz β representan las probabilidades de transición de una nación a otra:

$$\beta = \begin{pmatrix} 0 & 1/20 & 1/400 \\ 1/20 & 0 & 1/400 \\ \beta_{31} & 1/200 & 0 \end{pmatrix},$$

donde β_{31} asumirá diferentes valores en las simulaciones.

Las Figuras 8 y 9 muestran, respectivamente, la evolución del tamaño y de la riqueza de las tres naciones. Es claro que para un valor pequeño de β_{31} , el flujo de individuos provenientes de la Nación 3 decrece, y se torna predominante el fenómeno migratorio entre las naciones 1 y 2. Estas últimas presentan prácticamente una situación de tránsito libre entre ellas. Sin embargo, a medida que transcurre el tiempo, aquellos individuos de la Nación 3 que han sido capaces de cruzar a la Nación 2 podrían eventualmente llegar a la Nación 1, evadiendo las restricciones. Este sería el caso, por ejemplo, de dos países europeos con una organización social análoga, pero en el que uno de ellos impone diferentes niveles de restricción para el ingreso de individuos de un país más pobre [74]. Los resultados se resumen en el Cuadro 6.3.

Diferentes distancias críticas en la nación más pobre.

Analicemos ahora la evolución del sistema cuando la Nación 3 cambia su política social, por ejemplo a través de alguna acción del gobierno, pasando de una estructura competitiva a una cooperativa. A continuación consideraremos los mismos valores de parámetros que en el ejemplo precedente, pero fijando $\beta_{31} = 1/800$ y tomando diferentes valores para γ_3 . En particular, consideremos los casos extremos $\gamma_3 = 1$ y $\gamma_3 = 7$.

La Figura 10 muestra la evolución en el tamaño de las tres naciones. Sorpresivamente, una estructura social cooperativa en el país más pobre -que de acuerdo a trabajos precedentes debería combatir la concentración de clases más bajas- conduce a un mayor flujo migratorio. Es evidente, pues, que las clases medias tienden a emigrar a medida que se constituyen.

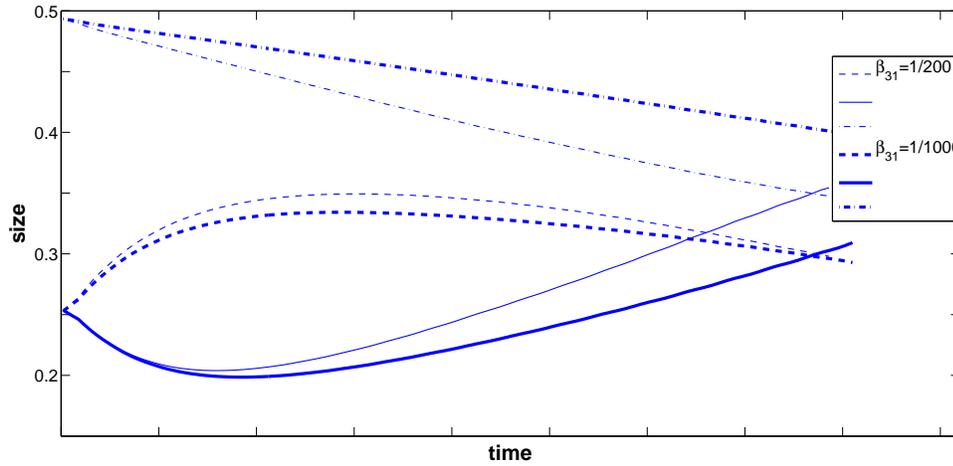


Fig. 8. *Caso 2: Tres naciones interactuantes.* Evolución del tamaño de cada nación para diferentes valores de β_{31} . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1, las continuas a la Nación 2 y las punteadas a la Nación 3.

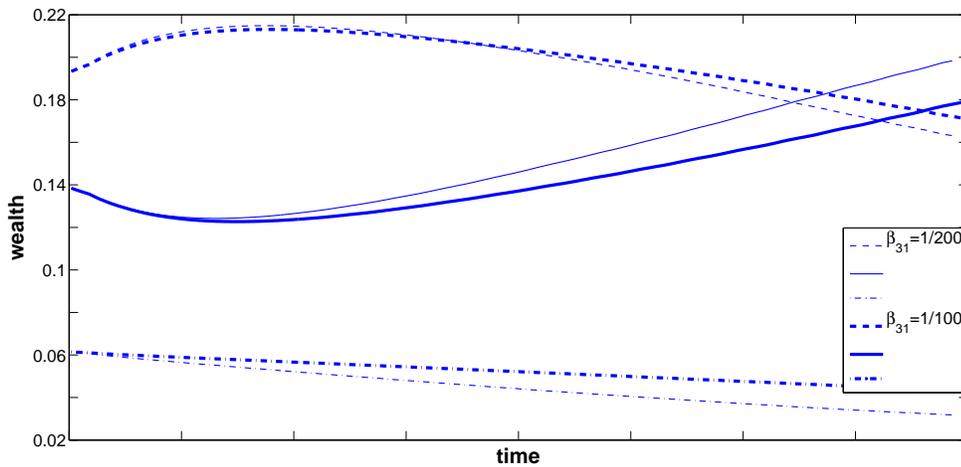


Fig. 9. *Caso 2: Tres naciones interactuantes.* Evolución de la riqueza de cada nación para diferentes valores de β_{31} . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1, las continuas a la Nación 2 y las punteadas a la Nación 3.

	Tamaño	Riqueza	Restricciones	Comportamiento general
Nación 1	○○	◇◇◇◇◇	⊗⊗⊗⊗⊗	Se observan fuertes flujos migratorios de la Nación 2 a la Nación 1 y de la Nación 3 a la Nación 2. La Nación 2 es un país de tránsito para individuos de la Nación 3 que pueden finalizar en la Nación 1.
Nación 2	○○	◇◇◇◇	⊗	
Nación 3	○○○○○	◇◇		
Nación 1	○○	◇◇◇◇◇	⊗	Se observa flujo migratorio de la Nación 3 a las Naciones 1 y 2. Además, individuos de la Nación 2 migran a la Nación 1 y si no se agrega una dinámica evolucionaria al modelo, la Nación 2 puede volverse más rica que la Nación 1.
Nación 2	○○	◇◇◇◇	⊗	
Nación 3	○○○○○	◇◇		

Cuadro 6.3: Resumen de los comportamientos cualitativos observados para el Caso 3. El número de círculos representan el tamaño inicial de cada nación, el número de diamantes representa las riquezas iniciales, y el número de símbolos de prohibición representa el nivel de restricciones que las Naciones 1 y 2 imponen sobre potenciales inmigrantes de la Nación 3.

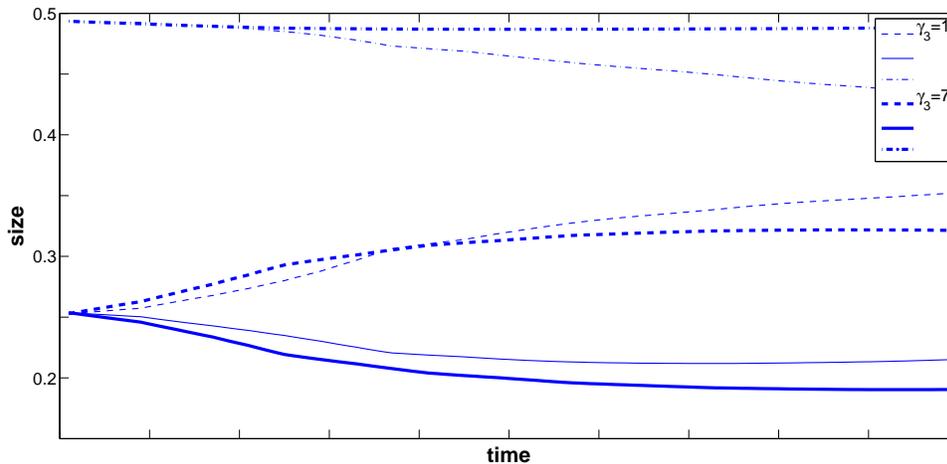


Fig. 10. *Caso 2: Tres naciones interactuantes.* Evolución del tamaño de cada nación para diferentes valores de γ_3 . Las líneas de trazos corresponden a la Nación 1, las continuas a la Nación 2 y las punteadas a la Nación 3.

6.7. Conclusiones

En este capítulo hemos propuesto un modelo para el fenómeno migratorio en un sistema de naciones o regiones geográficas, aplicando las herramientas de la teoría cinética de partículas activas. Se observa a partir de las simulaciones realizadas que los resultados reproducen en gran medida comportamientos emergentes esperados, tal como se ilustra en [70]. Sin embargo, está claro que el modelo puede ser enriquecido en varios aspectos.

En el trabajo [24], los autores se ocupan de la influencia de las políticas de distribución de riqueza en la dinámica social de una nación. Si bien en el modelo aquí propuesto se considera que la distancia crítica (o umbral) es una constante, una posible mejora del modelo consistiría en dejarla evolucionar de acuerdo precisamente a las políticas gubernamentales. Del mismo modo, otro aspecto a tener en cuenta para añadir realismo al modelo sería considerar que tanto el tamaño como la riqueza total del sistema cambian en el tiempo, teniendo en cuenta interacciones de tipo proliferativo y destructivo para el caso del tamaño, y posibles fuentes de generación de recursos para el caso de la riqueza.

Otra cuestión a tener en cuenta es la dinámica espacial. En el modelo aquí presentado se considera la evolución temporal de las funciones de distribución generalizadas, en las cuales el estado microscópico de las partículas activas viene dado sólo por la actividad. Resultaría interesante incorporar la dinámica espacial, teniendo en cuenta la posición real de las regiones geográficas en una red. En [70] se mencionan numerosas referencias interesantes respecto a este punto.

Por último, tal como se menciona en la Observación 6.4.2 resulta pertinente profundizar sobre la no linealidad en las interacciones. Si bien la mayor parte de la literatura está basada en interacciones linealmente aditivas, algunos aspectos interesantes a tener en cuenta son: (i) Las partículas activas candidatas pueden ser influenciadas no sólo por información proveniente de una distancia fija, sino también por una cantidad de información fija independiente de la distancia; (ii) el *output* de las interacciones no sólo depende de la actividad de las partículas interactuantes, sino también de momentos de la función de distribución generalizada.

Capítulo 7

Conclusiones generales

Parte I: Recuperación de parámetros de modelos de tumores avasculares

En la primera parte de esta tesis, hemos considerado un modelo matemático para el crecimiento de tumores avasculares esféricos *in vitro* en presencia y en ausencia de tratamiento quimioterapéutico.

En el Capítulo 1 presentamos el modelo de Ward y King para el caso sin droga [97] y la incorporación de un tratamiento [98]. Este modelo tiene la ventaja de que incluye una cantidad de parámetros relativamente pequeña y de clara interpretación. Hemos resuelto numéricamente el problema, contrastando los resultados con los existentes en la literatura, prestando especial atención al tratamiento de las singularidades presentes en el sistema de EDPs. Además, hemos demostrado algunas cuestiones analíticas muy sencillas con el objeto de profundizar la comprensión cualitativa del modelo.

En este contexto, presentamos dos enfoques metodológicos para la estimación de algunos de los parámetros involucrados en el modelo [71, 72]. En ambos, la situación se plantea como un problema inverso, que se pretende resolver planteándolo como un problema de optimización con restricciones dadas por EDPs. Para ello, proponemos ciertas funciones a minimizar (llamadas funciones objetivo) y los enfoques propuestos apuntan precisamente a la búsqueda de los mínimos. Dada la dificultad para obtener datos experimentales, empleamos información generada a partir del problema directo con ciertos valores de parámetros que asumimos como estándar.

En el Capítulo 2 consideramos el crecimiento de los esferoides sin droga y nos concentramos en la recuperación de los parámetros involucrados en la cinética de Michaelis-Menten. El método empleado está basado en el cálculo del gradiente de la función objetivo respecto de los parámetros. Sin embargo, es sabido que el cálculo de las derivadas no es una tarea sencilla y una estimación numérica directa (por ejemplo vía diferencias finitas) puede resultar inestable. La técnica empleada es la del método adjunto, que no calcula las derivadas explícitamente, sino que éstas se obtienen implícitamente a través de la resolución del problema directo y del problema adjunto.

Una vez obtenido el problema adjunto, proponemos un algoritmo para su resolución, una vez más teniendo especial cuidado en las singularidades de las ecuaciones. Los resultados numéricos obtenidos muestran que los parámetros pueden ser recuperados con cierto grado de precisión, en algunos casos aceptable. Sin embargo, se observa en algunos casos que para un mismo experimento numérico algunos parámetros se estiman con un porcentaje de error más bajo que otros.

Nótese que podríamos haber elegido un número aún mayor de parámetros sin un aumento significativo del costo computacional. Sin embargo, la elección de los tres parámetros en cuestión fue hecha con la intención de desarrollar matemáticamente la técnica del método adjunto y en virtud de los comentarios hechos en

el Apéndice de [97], donde se menciona explícitamente la no existencia de información sobre los valores en cuestión.

En el Capítulo 3, en tanto, nos ocupamos del modelo con droga y nos concentramos en la recuperación del parámetro α que representa la efectividad adimensional de la misma. Un punto importante es que al trabajar con el modelo con droga no tiene sentido intentar recuperar parámetros que aparecían ya en el modelo sin droga.

Consideramos en este caso distintas alternativas para el suministro de la droga, proponiendo cuatro diferentes protocolos, todos ellos conservando la concentración externa media (promedio de la concentración de droga a la cual un tumor es expuesto durante la duración del experimento). El problema de minimización es resuelto mediante el algoritmo Pattern Search, que no requiere del cálculo del gradiente de la función objetivo. De este modo, es de más fácil implementación y conveniente en el caso en que el número de parámetros a recuperar sea pequeño. Los resultados numéricos obtenidos son variables, en el sentido de que algunos experimentos permiten obtener errores aceptables y otros no tanto, dependiendo en general del protocolo considerado y de la presencia de ruido.

Finalmente, queremos enfatizar que este trabajo deja abiertas muchas posibilidades y líneas de investigación. Por ejemplo, una extensión obvia sería considerar un modelo más complejo para un tumor *in vitro* que represente el caso vascularizado. El siguiente paso sería pasar a modelos *in vivo*, donde los parámetros son aún más difíciles de determinar, ya sea por la complejidad intrínseca del modelo o por la falta de mediciones confiables.

Una primera dificultad a tener en cuenta en estos casos es la falta de simetría del dominio espacial, lo cual añade complejidad no sólo al modelo sino también a los métodos numéricos para su resolución. Como primer aproximación, se podría imaginar una condición inicial en la cual se dispone de un esferoide con su corazón necrótico ya constituido, y que a partir de un cierto instante la distribución de nutriente deja de ser uniforme en todo el borde. Este caso reproduciría el caso de suministro de nutrientes por vía vascular, y permitiría modelar la morfología irregular (de tipo fractal) que exhiben muchos tumores sólidos al cabo de cierto tiempo. Tal como se indica en [41] el desarrollo de modelos matemáticos capaces de investigar la vascularización y el estímulo del crecimiento asimétrico es aún un interesante campo abierto de estudio.

Parte II: Modelado de sistemas complejos

Si bien un tumor puede ser visto como una aglomeración de una enorme cantidad de células y, por lo tanto como un sistema complejo, en la segunda parte de este trabajo nos hemos ocupado más concretamente del estudio de sistemas complejos. Su definición, descripción y características fundamentales fueron expuestas en la Introducción y ulteriormente tratadas en el Capítulo 4.

Una de las herramientas matemáticas para el tratamiento de sistemas complejos es la teoría cinética de partículas activas, que consiste esencialmente en subdividir un sistema constituido por un gran número de partículas interactuantes en subsistemas funcionales. El estado individual de las partículas se describe a través una variable llamada actividad, que expresa la habilidad de las partículas para desarrollar una cierta estrategia. En el Capítulo 4 hemos introducido los lineamientos generales de esta teoría, con el objeto de aplicarlos a dos fenómenos concretos.

En el Capítulo 5 proponemos un modelo para la competencia inmunitaria, i.e. el modo en el cual el sistema inmunitario intenta contrarrestar el avance de células tumorales [28]. El modelo está basado en la teoría cinética de partículas activas y se centra en la representación de las interacciones celulares, teniendo en cuenta las posibles mutaciones hacia estadios más avanzados del cáncer o *hallmarks*, como se los conoce en la literatura [62]. El modelo propuesto es sencillo en el sentido de que involucra una pequeña cantidad de parámetros, los cuales si bien son a priori desconocidos, permiten hacer un análisis cualitativo del comportamiento del sistema y descubrir los comportamientos emergentes. Las simulaciones realizadas apuntan precisamente a eso y están basadas en un desarrollo teórico previo sobre existencia y unicidad de soluciones.

Los resultados obtenidos nos permiten concluir que la fortaleza del sistema inmunitario para combatir el cáncer es una variable importantísima para determinar quién vencerá en esta lucha a nivel celular.

Si bien el fenómeno migratorio analizado en el Capítulo 6 no se encuentra íntimamente relacionado con el contenido de los capítulos precedentes, lo hemos incluido en este trabajo pues constituye otro ejemplo de sistema complejo y de cómo la teoría puede adecuarse a varias disciplinas. En este caso, hemos formulado un modelo representando las interacciones entre individuos pertenecientes a diversas naciones y la probabilidad de que éstos cambien su nivel social o decidan migrar, considerando como variable clave la riqueza de cada nación. Los experimentos numéricos se realizaron para un par de casos específicos considerando dos y tres naciones, y los resultados obtenidos muestran los comportamientos emergentes. Esencialmente, se confirma la hipótesis de que la evolución de la riqueza de cada nación parece ser una variable clave en el fenómeno migratorio.

Nuevamente aquí, los modelos propuestos son susceptibles de ser mejorados con el objeto de describir mejor los fenómenos en cuestión. En las conclusiones de los Capítulos 5 y 6 hemos discutido algunas posibles mejoras.

Bibliografía

- [1] M. Abramoff, P. Magalhaes and S. Ram, Image processing with ImageJ, *Biophotonics International* **11** (2004) 36–43.
- [2] J. Adam and N. Bellomo, *A survey of models for tumor immune systems dynamics*, Modeling and simulation in science, engineering & technology, (Birkhäuser, 1997).
- [3] J.P. Agnelli, A. Barrea and C.V. Turner, Tumor location and parameter estimation by thermography, *Math. Comp. Modelling* **53** (2011) 1527–1534.
- [4] J.P. Agnelli, C. Padra and C.V. Turner, Shape optimization for tumor location, *Comput. Math. Appl.* **62** (2011) 4068–4081.
- [5] G. Ajmone Marsan, New paradigms towards the modelling of complex systems in behavioural economy, *Math. Comp. Modelling* **50** (2009) 584–597.
- [6] G. Ajmone Marsan, N. Bellomo and M. Egidi, Towards a mathematical theory of complex socio-economical systems by functional subsystems representation, *Kinetic and Related Models* **1** (2008) 249–278.
- [7] D. Alonso, *El desafío del cangrejo: Avances en el conocimiento, prevención y tratamiento del cáncer*, Colección “Ciencia que ladra”, (Siglo XXI Editores Argentina, 2006).
- [8] L. Arlotti, N. Bellomo and E. De Angelis, Generalized kinetic (Boltzmann) models: Mathematical structures and applications, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **12** (2002) 567–591.
- [9] L. Arlotti, A. Gamba and M. Lachowicz, A kinetic model of tumor/immune system cellular interaction, *J. Theoret. Medicine*, **4** (2002) 39–50.
- [10] U.M. Ascher, R.M. Mattheij and R.D. Russell, *Numerical solution of boundary value problems for ordinary differential equations*, (SIAM, 1995).
- [11] C. Audet and J. Dennis, Analysis of generalized pattern searches, *SIAM J. Optimiz.* **13** (2002) 889–903.
- [12] F. Bagarello and F. Oliveri, An operator description of interactions between populations with applications to migration, *Math. Models Methods Appl. Sci.* (2012), doi: 10.1142/S0218202512500534.
- [13] D.C. Barber and B.H. Brown, Applied Potential Tomography, *J Phys E Sci Instrum* **17** (1984) 723–733.
- [14] U. Bastolla, M.A. Fortuna, A. Pascual-García, A. Ferrera, B. Luque and J. Bascompte, The architecture of mutualistic networks minimizes competition and increases biodiversity, *Nature* **458** (2009) 1018–1020.
- [15] S.B. Baylin and J.E. Ohm, Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addition?, *Nat. Rev. Cancer* **6** (2006) 107–116.
- [16] N. Bellomo, *Modelling Complex Living Systems - A Kinetic Theory and Stochastic Game Approach*, (Birkhäuser, Boston, 2006).

- [17] N. Bellomo, A. Bellouquid and D. Knopoff, On the kinetic theory approach to crowd dynamics: models and mathematical problems, in progress.
- [18] N. Bellomo, A. Bellouquid, J. Nieto and J. Soler, Complexity and mathematical tools toward the modelling of multicellular growing systems, *Math. Comp. Modelling* **51** (2010) 441–451.
- [19] N. Bellomo, A. Bellouquid, J. Nieto and J. Soler, On the asymptotic theory from microscopic to macroscopic growing tissue models: an overview with perspectives, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **22** (2012) 1130001 (37 pages).
- [20] N. Bellomo, C. Bianca and M. Delitala, Complexity analysis and mathematical tools towards the modelling of living systems, *Phys. Life Rev.* **6** (2009) 144–175.
- [21] N. Bellomo and B. Carbonaro, Towards a mathematical theory of living systems focusing on developmental biology and evolution: a review and perspectives, *Physics of Life Reviews* **8** (2011) 1–18.
- [22] N. Bellomo and M. Delitala, From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells, *Phys. Life Rev.* **5** (2008) 183–206.
- [23] N. Bellomo and C. Dogbè, On the modeling of traffic and crowds. A survey of models, speculations, and perspectives, *SIAM Rev.* **53** (2011) 409–463.
- [24] N. Bellomo, M.A. Herrero and A. Tosin, On the dynamics of social conflicts: looking for the Black Swan, arXiv:1202.4554v1 [math-ph]. Cited 15 Oct 2012.
- [25] N. Bellomo, L. Preziosi and G. Forni, A kinetic (cellular) theory for competition between tumors and the host immune system, *J. Biol. Sys.* **4** (1996) 497–502.
- [26] A. Bellouquid and E. De Angelis, From kinetic models of multicellular growing systems to macroscopic biological tissue models *Nonlinear Anal. Real.* **12** (2012) 1111–1122.
- [27] A. Bellouquid, E. De Angelis and L. Fermo, Towards the modeling of vehicular traffic as complex system: a kinetic theory approach, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **22** (2012) 1140003 (35 pages).
- [28] A. Bellouquid, E. De Angelis and D. Knopoff, On The Modeling of the Hallmarks of Cancer and of the Immune System, *Math. Models Methods Appl. Sci.* (2012). doi: 10.1142/S0218202512500650.
- [29] Bellouquid, A. and Delitala, M., *Mathematical Modeling Complex Biological Systems - A Kinetic Theory Approach*, (Birkhäuser, Boston, 2006).
- [30] A. Bellouquid and M. Delitala, Mathematical models and tools of kinetic theory towards modelling complex biological systems, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **15** (2005) 1639–1666.
- [31] M. Bergstrom, A. Monazzam, P. Razifar, S. Ide, R. Josephsson and B. Langstrom, Modeling spheroid growth, PET tracer uptake, and treatment effects of the Hsp90 inhibitor NVP-AUY922, *J Nucl Med* **49** (2008) 1204–1210.
- [32] M. Bertero and M. Piana, Inverse problems in biomedical imaging: modeling and methods of solution. En: *Complex Systems in Biomedicine*, pp. 1–3. (Springer, 2006). Eds: A. Quarteroni, L. Formaggia and A. Veneziani.
- [33] M.L. Bertotti and M. Delitala, From discrete kinetic and stochastic game theory to modelling complex systems in applied sciences, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **14** (2004) 1061–1084.
- [34] M.L. Bertotti and M. Delitala, Conservation laws and asymptotic behavior of a model of social dynamics, *Nonlinear Analysis RWA* **9** (2008) 183–196.
- [35] A. Bertuzzi, A. Fasano, A. Gandolfi and C. Sinisgalli, ATP production and necrosis formation in a tumour spheroid model, *Math Model Nat Phenom* **2** (2007) 30–46.

- [36] C. Bianca, Mathematical modeling for keloid formation triggered by virus: malignant effects and immune system competition, *Math. Models Methods Appl. Sci.*, **21** (2011) 389–419.
- [37] C. Bianca and M. Delitala, On the modeling of genetic mutations and immune system competition, *Comput. Math. Appl.*, **61** (2011) 2362–2375.
- [38] R.B. Bird, W.E. Stewart and E.N. Lightfoot, *Transport phenomena*, (Wiley, 2006).
- [39] C. Brandenburg, F. Lindemann, M. Ulbrich and S. Ulbrich, A continuous adjoint approach to shape optimization for Navier Stokes flow. En: *Optimal control of coupled systems of partial differential equations*, Internat. Ser. Numer. Math., vol. 158, pp. 35–56. (Birkhäuser Verlag, 2009). Eds: K. Kunisch, J. Sprekels and F. Tröltzsch.
- [40] I. Brazzoli, E. De Angelis and P.E. Jabin, A mathematical model of immune competition related to cancer dynamics, *Math. Meth. Appl. Sci.*, **33** (2010) 733–750.
- [41] H. Byrne, Mathematical Modelling of Solid Tumour Growth: from Avascular to Vascular, via Angiogenesis. En: *Mathematical Biology*, pp. 217–281. (IAS/Park City Mathematics Series, 2005). Eds: M. Lewis, M. Chaplain, J. Keener and P. Maini.
- [42] H. Byrne and D. Drasdo, Individual-based and continuum models of growing cell populations: a comparison, *J. Math. Biol.* **58** (2009) 657–687.
- [43] C. Cattani and A. Ciancio, Hybrid two scales mathematical tools for active particles modeling complex systems with learning hiding dynamics, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **17** (2007) 171–188.
- [44] F. Cavallo, C. De Giovanni, P. Nanni, G. Forni and P-L. Lollini, The immune hallmarks of cancer, *Cancer Immunol. Immunother.* **60** (2011) 319–326.
- [45] J.E. Cohen, Mathematics is Biology’s next microscope, only better; Biology is Mathematics’ next Physics, only better, *PLoS Biol.* **2** (2004) e439.
- [46] E. De Angelis and B. Lods, On the kinetic theory for active particles: A model for tumor-immune system competition, *Math. Comp. Modelling* **47** (2008) 196–209.
- [47] S. De Lillo, M. Delitala and C. Salvatori, Modelling epidemics and virus mutations by methods of the mathematical kinetic theory for active particles, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **19** (2009) 1405–1426.
- [48] J. Crank, *Free and moving boundary problems*, (Oxford University Press, 1984).
- [49] H. Curtis and N.S. Barnes, *Biología*, (Editorial Médica Panamericana, 5ª edición, 1993).
- [50] M. Delitala, P. Pucci and C. Salvatori, From methods of the mathematical kinetic theory for active particles to modelling virus mutations, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **21** (2011) 843–870.
- [51] J. Dennis and V. Torczon, Derivative-free pattern search methods for multidisciplinary design problems, *The Fifth AIAA/USAF/NASA/ISSMO Symposium on Multidisciplinary Analysis and Optimization* (1994) 922–932.
- [52] E. Dolan, R. Lewis and V. Torczon, On the local convergence of pattern search, *SIAM J. Optimiz.* **14** (2003) 567–583.
- [53] J.F. Freyer, E. Tustanoff, A.J. Franko and R.M. Sutherland, In situ oxygen consumption rates of cells in V-79 multicellular spheroids during growth, *J. Cell. Physiol.* **118** (1984) 53–61.
- [54] J. Freyer and R. Sutherland, Regulation of growth saturation and development of necrosis in EMT6/RO multicellular spheroids by the glucose and oxygen supply, *Cancer Res.* **46** (1986) 3504–3512.
- [55] S. Galam, Sociophysics: a personal testimony, *Physica A* **336** (2004) 49–55.

- [56] S. Galam, Contrarian deterministic effects on opinion dynamics: “the hung elections scenario”, *Physica A* **333** (2003) 453–460.
- [57] N. Ganguly, A. Deutsch and A. Mukherjee, eds., *Dynamics on and of complex networks. Applications to biology, computer science, and the social sciences*, Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology (Birkhäuser, 2009).
- [58] H. Gintis, *Game Theory Evolving*, 2nd Ed., (Princeton University Press, Princeton, 2009).
- [59] H. Gintis, S. Bowles, R. Boyd and E. Fehr, Explaining altruistic behavior in humans, *Evol. Hum. Behav.* **24** (2003) 153–172.
- [60] J. Hadamard, *Lectures on Cauchy problem in Linear Differential Equations*, (Yale University Press, New Haven, 1923).
- [61] G. Hamilton, Multicellular spheroids as an in vitro tumor model, *Cancer Lett.* **131** (1998) 29–34.
- [62] D. Hanahan and R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer, *Cell* **100** (2000) 57–70.
- [63] H.L. Hartwell, J.J. Hopfield, S. Leibner and A.W. Murray, From molecular to modular cell biology, *Nature* **402** (1999) c47–c52.
- [64] D. Helbing, *Quantitative Sociodynamics: Stochastic Methods and Models of Social Interaction Processes*, 2nd Ed., (Springer, 2010).
- [65] R. Herrmann, W. Fayad, S. Schwarz, M. Berndtsson and S. Linder, Screening for compounds that induce apoptosis of cancer cells grown as multicellular spheroids, *J. Biomol. Screen.* **13** (2008) 1–8.
- [66] M. Hinze, R. Pinnau, M. Ulbrich and S. Ulbrich, *Optimization with PDE constraints*, (Springer, 2009).
- [67] C. Hogue, C. Davatzikos and G. Biros, An image-driven parameter estimation problem for a reaction-diffusion glioma growth model with mass effects, *J. Math. Biol.* **56** (2008) 793–825.
- [68] D. Holder, ed., *Electrical Impedance Tomography: Methods, History and Applications* (Taylor & Francis, 2009).
- [69] J.B. Keller, Inverse Problems, *Am. Math. Mon.* **83** (1976) 107–118.
- [70] D. Knopoff, On the modeling of migration phenomena in small networks, *Math. Models Methods Appl. Sci.* (2012) doi:10.1142/S0218202512500558.
- [71] D. Knopoff, D. Fernández, G. Torres, C. Turner, A Parameter Estimation Problem for a Tumor Growth Model, *J. Eng. Math.* (2011), submitted.
- [72] D. Knopoff, D. Fernández, G. Torres, C. Turner, Adjoint Method for a Tumour Growth PDE-Constrained Optimization Method, arXiv:1209.2964 [math-ph]. Cited 14 Sept 2012.
- [73] J. Lowengrub, H. Frieboes, F. Jin, Y. Chuang, X. Li, P. Macklin, S. Wise and V. Cristini, Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours, *Nonlinearity* **23** (2010) R1–R91.
- [74] Migraciones africanas hacia Europa, Estudio cuantitativo y comparativo. Años 2006-2008. Report from Spanish Red Cross.
- [75] A. Monazzam, R. Josephsson, C. Blomqvist, J. Carlsson, B. Långström and M. Bergström, Application of the multicellular tumour spheroid model to screen PET tracers for analysis of early response of chemotherapy in breast cancer, *Breast Cancer Res.* **9** (2007) R45.
- [76] F. Natterer, *The Mathematics of Computerized Tomography*, (SIAM, 2001).
- [77] J.C. Nuño, M.A. Herrero and M. Primicerio, A mathematical model of a criminal-prone society, *Discrete Contin. Dyn. Syst.* **4** (2011) 193–207.
- [78] OECD (2011), Regions and Innovation Policy, OECD Reviews of Regional Innovation, OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264097803-en>.

- [79] B. Perthame and J.P. Zubelli, On the inverse problem for a size-structured population model, *Inverse Probl.* **23** (2007) 1037–1052.
- [80] D.G. Rand, S. Arbersman and N. Christakis, Dynamic social networks promote cooperation in experiments with humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** (2011) 19193–19198.
- [81] M.E. Rodríguez, La matemática y su relación con las ciencias como recurso pedagógico, *Números* **77** (2011) 35–49.
- [82] T. Roose, S. Chapman and P. Maini, Mathematical models of avascular cancer, *SIAM Rev.* **49**(2) (2007) 179–208.
- [83] Y. Sano, T. Hoshino, M. Barker and D. Deen, Response of 9L rat brain tumor multicellular spheroids to single and fractionated doses of 1,3-Bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea, *Cancer Res.* **44**(2) (1984) 571–576.
- [84] F. Schweitzer, *Brownian Agents and Active Particles: Collective dynamics in the natural and social sciences*, with a foreword by J. Doyne Farmer, (Springer Series in Synergetics, Springer-Verlag, 2003).
- [85] M. Short, M. D’Orsogna, V. Pasour, G. Tita, P. Brantingham, A. Bertozzi and L. Chayes, A statistical model of criminal behavior, *Math. Models Methods Appl. Sci.* **18** (2008) 1249–1267.
- [86] R. Sutherland, Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model, *Science* **240** (1988) 177–184.
- [87] R. Sutherland, J. McCredie and W. Inch, Growth of multicell spheroids in tissue culture as a model of nodular carcinomas, *J. Natl. Cancer I* **46** (1971) 113–20.
- [88] R. Sutherland and R. Durand, Growth and cellular characteristics of multicell spheroids, *Recent Res. Cancer* **95** (1984) 24–49.
- [89] Y. Tao and C. Miaojun, An elliptic-hyperbolic free boundary problem modelling cancer therapy, *Nonlinearity* **19** (2006) 419–440.
- [90] V. Torczon, On the convergence of pattern search algorithms, *SIAM J. Optim.* **7** (1997) 1–25.
- [91] P. Tracqui, Biophysical models of tumour growth, *Rep. Prog. Phys.* **72** (2009) 056701.
- [92] T. Udagawa, A. Fernandez, E. Achilles, J. Folkman and R. D’Amato, Persistence of microscopic human cancers in mice: alterations in the angiogenic balance accompanies loss of tumor dormancy, *Faseb J.* **16** (2002) 1361–1370.
- [93] <http://www.unhcr.org/refworld/docid/44ca2d934.html> [accessed 25 January 2012], UN General Assembly, International migration and development. Report of the Secretary-General, 18 May 2006, A/60/871.
- [94] K. van den Doel, U.M. Ascher, and D.K. Pai, Source localization in electromyography using the inverse potential problem, *Inverse Probl.* **27** (2011) 25008–25027.
- [95] P. Venkataraman, *Applied optimization with MATLAB programming* (Wiley, 2009).
- [96] R. Venkatasubramanian, M. Henson and N. Forbes, Incorporating energy metabolism into a growth model of multicellular tumor spheroids, *J. Theor. Biol.* **242** (2006) 440–453.
- [97] J.P. Ward and J.R. King, Mathematical modelling of avascular-tumour growth, *Math. Med. Biol.*, **14** (1997) 36–39.
- [98] J.P. Ward and J.R. King, Mathematical modelling of drug transport in tumour multicell spheroids and monolayer cultures, *Math. Biosci.*, **181** (2003) 177–207.
- [99] G.F. Webb, *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics*, Monographs and Textbooks in Pure and Applied Mathematics, **89**, (Marcel Dekker Inc., 1985).

- [100] J.P. Zubelli, R. Marabini, C.O.S. Sorzano and G.T. Herman, Three-dimensional reconstruction by chahine's method from electron microscopic projections corrupted by instrumental aberrations, *Inverse Probl* **19** (2003) 933–949.

