

Localización de conjuntos compactos invariantes para el modelo de crecimiento de un tumor cancerígeno

C Plata-Ante, KE Starkov, LN Coria*

Centro de investigación y desarrollo de tecnología digital, CITEDI-IPN

*Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, B.C.

cplata@citedi.mx, konst@citedi.mx, *luis.coria@gmail.com

Paper received on 16/07/12, Accepted on 17/10/12.

Abstract. En este documento se describe un método para la localización de conjuntos compactos invariantes que es aplicado a un modelo matemático que representa el comportamiento de un tumor cancerígeno. El resultado final de localización corresponde a la intersección de planos con diferentes orientaciones que están presentes en el primer octante debido a las características matemáticas - biológicas del sistema. Esto se realizó por medio de la aplicación del método de condiciones de extrema y el teorema iterativo para la obtención los resultados. Con ayuda de simulaciones numéricas se muestra como algunos conjuntos compactos invariantes están ubicados en el dominio de localización.

Palabras clave: Cáncer, conjuntos compactos invariantes, sistema biológico.

1 Introducción

Una de las enfermedades mortales que pueden afectar al ser humano desde su estado fetal hasta la edad adulta, es el cáncer. Cuando se padece cáncer, las células normales sufren una mutación que altera su estructura biológica y causa un gran daño al organismo. Por esta razón una gran cantidad de recursos humanos y financieros son utilizados en investigaciones con la finalidad de atacar ésta enfermedad [1], [2]. Actualmente el modelado de sistemas biológicos [3], [4] ayuda a identificar el comportamiento del crecimiento de un tumor cancerígeno y la interacción con las células del sistema inmune [5].

En este documento se estudia el modelo de la regresión y progresión espontánea de un tumor, fenómeno que se produce por la interacción entre las células cancerígenas y las células del sistema inmune llamadas asesinos naturales, siendo un sistema presa-predador como fue descrito por Sarkar y El-Gohary en [6], [3], respectivamente. Las células cancerígenas que están presentes en el organismo, tomando la forma de un tumor o neoplasia son atacadas por las células del sistema inmunológico con el fin de destruirlas y hacer que el tumor cancerígeno desaparezca del organismo, aunque en ocasiones las células tumorales emigran a otro tejido por un proceso llamado metástasis, característica que se presenta en los tumores malignos, haciendo esta que este proceso resulte más complejo. El modelo matemático de este sistema [7] está dado por:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= 1 + a_1x_1 - a_1x_1^2 - x_1x_2 \\ \dot{x}_2 &= a_2x_2x_3 - a_3x_2 \\ \dot{x}_3 &= -a_4x_3^2 - a_5x_2x_3 + (a_4 - a_6)x_3\end{aligned}\tag{1}$$

donde la variable x_1 corresponde a la densidad de población de la presa, células del tumor; y $x_i; i = 2, 3$ corresponde a la densidad del depredador, células de caza y células en reposo (dependiendo de la actividad que estén realizando las células del sistema inmunológico), respectivamente. Cuando el cuerpo detecta células que tienen alguna alteración (células tumorales), el sistema inmunológico actúa activando células llamadas asesinos naturales (linfocitos T y macrófagos). Estas células se encargan de cazar las células tumorales para posteriormente destruirlas, mientras que el resto de las células del sistema inmune se encuentra en reposo. Cuando las células de caza llevan a cabo el proceso de destrucción de las células tumorales liberan una substancia y después mueren. Dicha sustancia hace que las células que están en reposo se activen convirtiéndose en células de caza, las cuales, atacan células cancerígenas, representando con esto la dinámica del sistema. El documento se organiza como sigue: en la siguiente sección se muestran algunas notaciones matemáticas y conceptos para realizar el análisis de la localización de conjuntos compactos invariantes. Despues se proponen algunas funciones localizadoras y se realizan algunas simulaciones numéricas para visualizar los resultados. Finalmente se muestran las conclusiones de esta investigación.

2 Preliminares matemáticos y notaciones

Con el objetivo de encontrar un dominio de localización se utilizó el método general descrito en [8], [9] y [10]. Los resultados útiles para el desarrollo de esta investigación se muestran a continuación.

Considerando el siguiente sistema no lineal:

$$\dot{x} = f(x)\tag{2}$$

donde f es un C^∞ -campo vectorial diferenciable-, aquí $x \in \mathbf{R}^n$ es el -vector de estado-. Si se toma $h(x)$ que sea C^∞ -función diferenciable la cual no es un primera integral de f . Se toma por $h|_B$ la restricción de h en el conjunto $B \subset \mathbf{R}^n$. Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{x \in \mathbf{R}^n \mid L_f h(x) = 0\}$ donde $L_f h$ de f está dada por $L_f h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} f(x)$. Los valores $h_{\inf} = \inf \{h(x) \mid x \in S(h)\}$ y $h_{\sup} = \sup \{h(x) \mid x \in S(h)\}$ serán usados durante el análisis de localización.

Teorema 1. Cada conjunto compacto invariante Γ de f está contenido en el conjunto de localización:

$$K(h) = \{h_{\inf} \leq h(x) \leq h_{\sup}\}.$$

La función h aplicada en este teorema será llamada función localizadora. Es evidente que si todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en los conjuntos Q_1 and Q_2 , con $Q_1; Q_2 \subset \mathbf{R}^n$, entonces estarán localizados también $Q_1 \cap Q_2$.

El teorema iterativo se muestra a continuación:

Teorema 2. Sea $h_m(x)$, $m = 0, 1, 2, \dots$ una secuencia de funciones localizadoras de $C^\infty(\mathbf{R}^n)$. Los conjuntos:

$$K_0 = K(h_0), \quad K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1,m}, \quad m > 0,$$

con

$$\begin{aligned} K_{m-1,m} &= \{x : h_{m,\inf} \leq h_m(x) \leq h_{m,\sup}\}, \\ h_{m,\sup} &= \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \\ h_{m,\inf} &= \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \end{aligned}$$

contiene todos los conjuntos compactos invariantes del sistema 2 y

$$K_0 \supseteq K_1 \supseteq \cdots \supseteq K_m \supseteq \dots .$$

Por el sentido biológico y matemático de cada uno de los estados que componen el sistema (1), los conjuntos compactos invariantes se presentarán en el primer octante (octante positivo) \mathbb{R}_+^3 , y cualquier localización que este fuera de esta región no será útil para este análisis. Además, todos los parámetros del sistema son positivos. También, para simplificación de notaciones $K(h) = K(h) \cap \mathbb{R}_+^3$.

3 Análisis de localizaciones de un modelo de un tumor cancerígeno

Para encontrar el dominio de localización del sistema, se proponen diferentes funciones localizadoras lineales y racionales. La intención de proponer estas funciones es implementar el método desarrollado por el Dr. Krishchenko y el Dr. Starkov, de acuerdo a los análisis desarrollados se muestra una ventaja con respecto a otros métodos debido a que no se restringe la propuesta de funciones y la utilización del método iterativo permite mejorar las cotas. A continuación se muestran los resultados obtenidos.

3.1 Resultados de localización por medio de funciones lineales

En esta sección se presentan diferentes funciones que da resultado a una localización compuesta por la intersección de diferentes planos.

Se propone la función

$$h_1 = \frac{a_5}{a_2} x_2 + x_3$$

Al calcular $L_f h$ de la función después de despeja x_2 de la fórmula para obtener la ecuación para $h_1|_{S(h_1)}$:

$$h_1|_{S(h_1)} = \frac{a_5}{a_2} \left(\frac{-a_4 x_3^2 + x_3 (a_4 - a_6)}{\frac{a_5}{a_2} a_3} \right) + x_3$$

Entonces el límite superior de la función esta dado por

$$h_1|_{S(h_1)} < \frac{(a_4 - a_6 + a_3)^2}{4a_3a_4} = h_1 \sup$$

Teorema 3: *Todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (1) están localizados en el conjunto*

$$K(h_1) = \left\{ \frac{a_5}{a_2}x_2 + x_3 \leq \frac{(a_4 - a_6 + a_3)^2}{4a_3a_4} \right\} \quad (3)$$

La segunda función localizadora que se propone es

$$h_2 = x_3$$

Considerando $L_f h = 0$, se tiene $S(h_2) \cap \mathbb{R}_+^3$ respecto a x_3 y se obtiene:

$$h|_{S(h) \cap \mathbb{R}_+^3} = 1 - \frac{a_6}{a_4} - \frac{a_5 x_2}{a_4}.$$

Por las características biológicas, considerando $x_2 > 0$, y el límite de x_3 se tiene que:

$$h|_{S(h) \cap \mathbb{R}_+^3} \leq 1 - \frac{a_6}{a_4} = h_2 \sup$$

Teorema 4: *Si*

$$a_4 > a_6$$

todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en el conjunto:

$$K(h_2) = \left\{ x_3 \leq 1 - \frac{a_6}{a_4} \right\}.$$

Después con la finalidad de encontrar un límite inferior para x_1 , se propone la función

$$h_3 = x_1$$

y tenemos:

$$S(h_3) = \{L_f h = 1 + a_1 x_1 - a_1 x_1^2 - x_1 x_2 = 0\}$$

Considerando el resultado en 3, se toma x_2 de la fórmula, entonces

$$x_2 \leq \frac{a_2 \rho}{a_5}$$

donde

$$\rho := \frac{(a_4 - a_6 + a_3)^2}{4a_3a_4}$$

utilizando el teorema iterativo, se sustituye el límite de x_2 y se obtiene $K(h_1)$ en $S(h_3)$:

$$S(h_3) \cap K(h_1) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ |x_1 - \gamma| \geq \pm \sqrt{\frac{1}{a_1} + \gamma^2} \right\}$$

donde

$$\gamma := \frac{a_1 a_5 - a_2 \rho}{2 a_1 a_5}$$

Teorema 5: Si

$$a_1 a_5 - a_2 \rho > 0$$

el conjunto

$$K(h_3) = \left\{ x_1 \geq \sqrt{\frac{1}{a_1} + \gamma^2} + \gamma \right\}$$

contiene todos los conjuntos compactos invariantes.

Otra función localizadora es

$$h_4 = x_1 + \frac{a_5}{a_2} x_2 + x_3$$

después si $L_f h = 0$ se tiene

$$S(h_4) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ x_2 \leq \frac{a_2 (a_1 x_1 - a_4 x_3^2 - a_1 x_1^2 + a_4 x_3 - a_6 x_3 + 1)}{a_3 a_5} \right\}$$

Teorema 6: El conjunto de localización de conjuntos compactos invariantes para (1) es

$$K(h_4) = \left\{ x_1 + \frac{a_5}{a_2} x_2 + x_3 \leq \frac{(a_3 + a_1)^2}{4 a_1 a_3} + \frac{(a_3 + a_4 - a_6)^2}{4 a_3 a_4} + \frac{1}{a_3} \right\}.$$

La última función lineal propuesta es

$$h_5 = x_1 - x_2$$

se calcula la $L_f h_5$ y se tiene $S(h_5)$ respecto a x_2

$$S(h_5) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ -x_2 \leq -\frac{a_1}{a_3} x_1^2 + \frac{a_1}{a_3} x_1 + \frac{1}{a_3} \right\}.$$

Teorema 7: Todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en

$$K(h_5) = \left\{ x_1 - x_2 \leq \frac{(a_3 + a_1)^2}{4 a_1 a_3} + \frac{1}{a_3} \right\}.$$

3.2 Resultados de localización por medio de funciones racionales

Entre las funciones racionales se propone

$$h_8 = \frac{x_2}{x_1}.$$

Se calcula la $L_f h$ y se tiene $S(h_8)$ respecto a x_2

$$S(h_8) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ x_2 \leq a_3 + \frac{1}{x_1} + a_1 \right\}$$

Utilizando el teorema iterativo, se tiene $K(h_5)$ en $h_8|_{S(h_8) \cap \mathbb{R}_+^3}$

$$S(h_8) \cap K(h_5) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ h_8|_{S(h_8) \cap \mathbb{R}_+^3} \leq a_1 + a_3 + \frac{4a_1a_3}{(a_3 + a_1)^2 + 4a_1} \right\}$$

Teorema 8: *Todos los conjuntos compactos invariantes están contenidos en*

$$K(h_8) = \left\{ \frac{x_2}{x_1} \leq a_1 + a_3 + \frac{4a_1a_3}{(a_3 + a_1)^2 + 4a_1} \right\}.$$

Se propone la función

$$h_9 = \frac{x_3}{x_2}$$

su $S(h_9)$ está dada por

$$S(h_9) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ x_2 \leq \frac{a_3 + a_4 - a_6}{a_5} \right\}$$

Aplicando el teorema iterativo con $K(h_3)$ y después sustituyendo en $h_9|_{S(h_9)}$.

$$S(h_9) \cap K(h_3) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ h_9|_{S(h_9) \cap \mathbb{R}_+^3} \leq \frac{a_5(a_4 - a_6)}{a_4(a_3 + a_4 - a_6)} \right\}.$$

Teorema 9: *Si*

$$a_4 > a_6,$$

entonces la localización de todos los conjuntos compactos invariantes están contenidos en

$$K(h_9) = \left\{ \frac{x_3}{x_2} \leq \frac{a_5(a_4 - a_6)}{a_4(a_3 + a_4 - a_6)} \right\}.$$

Otra función que se propone es

$$h_{10} = \frac{x_2}{x_3}$$

la $S(h_{10})$ se describe por

$$S(h_{10}) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \{(a_2 - a_4)x_3 = a_3 + a_4 + a_6 + a_5x_2\}$$

Considerando el límite x_2 de $K(h_1)$ y aplicando el teorema iterativo se tiene que

$$S(h_{10}) \cap K(h_1) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ h_{10}|_{S(h_{10}) \cap \mathbb{R}_+^3} \leq \frac{a_2\rho(a_2 - a_4)}{a_5\rho_5} \right\}.$$

Teorema 10: *Si*

$$a_2 > a_4$$

entonces todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en

$$K(h_{10}) = \left\{ \frac{x_2}{x_3} \leq \frac{a_2 \rho (a_2 - a_4)}{a_5 \rho_5} \right\}.$$

Se propone la función

$$h_{11} = \frac{x_1}{x_2}$$

se calcula su $L_f h_{11}$, y la $S(h_{11})$ se describe por

$$S(h_{11}) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ x_1 \leq \sqrt{\frac{1}{a_1} + \frac{(a_1 + a_3)^2}{4a_1^2}} + \frac{a_1 + a_3}{2a_1} \right\}$$

Sustituyendo $S(h_{11})$ en h_{11} y usando el teorema iterativo con x_2 de $K(h_1)$, se tiene

$$S(h_{11}) \cap K(h_1) \cap \mathbb{R}_+^3 \subset \left\{ h_{11}|_{S(h) \cap \mathbb{R}_+^3} \leq \frac{a_5 \rho_6}{a_2 \rho} \right\}$$

donde

$$\rho_6 := \sqrt{\frac{1}{a_1} + \frac{(a_1 + a_3)^2}{4a_1^2}} + \frac{a_1 + a_3}{2a_1}$$

Teorema 11: *Todos los conjuntos compactos invariantes están contenidos en*

$$K(h_{11}) = \left\{ \frac{x_1}{x_2} \leq \frac{a_5 \rho_6}{a_2 \rho} \right\}.$$

3.3 Simulaciones numéricas

A partir de las funciones obtenidas en la sección anterior, en la Tabla 1 se presentan algunas funciones localizadoras que son válidas de acuerdo a determinados parámetros con la finalidad de representar gráficamente los resultados obtenidos.

Con estas localizaciones se simula el modelo con los parámetros utilizados en [7]: $a_1 = 2.5$, $a_2 = 4.5$, $a_3 = 0.6$, $a_4 = 3.5$, $a_5 = 2$ y $a_6 = 0.1$ y las condiciones de densidad iniciales $x_1(0) = 0.5$, $x_2(0) = 1$ y $x_3(0) = 0.5$.

Con la dinámica obtenida y evaluados los parámetros en cada una de las localizaciones , el valor numérico de cada una está dado por:

$$\begin{aligned} K(h_1) &= \{0.44x_2 + x_3 \leq \rho =: 1.9048\} & K(h_2) &= \{x_3 \leq 0.97143\} \\ K(h_3) &= \{x_1 \geq 0.36918\} & K(h_4) &= \{x_1 + 0.44x_2 + x_3 \leq 5.1731\} \\ K(h_9) &= \left\{ \frac{x_1}{x_2} \leq 0.35131 \right\} & K(h_{11}) &= \left\{ \frac{x_3}{x_2} \leq 0.48571 \right\} \end{aligned}$$

Table 1. Principales resultados de las funciones localizadoras para el sistema (1).

Dominio de la Localización	Condición
$K(h_1) = \left\{ \frac{a_5}{a_2}x_2 + x_3 \leq \rho := \frac{(a_3+a_4-a_6)^2}{4a_3a_4} \right\}$	*
$K(h_2) = \left\{ x_3 \leq 1 - \frac{a_6}{a_4} \right\}$	$a_4 > a_6$
$K(h_3) = \left\{ x_1 \geq \sqrt{\frac{1}{a_1}} + \frac{(a_1a_5-a_2\rho)^2}{4a_1^2a_5^2} + \frac{(a_1a_5-a_2\rho)}{4a_1a_5} \right\}$	*
$K(h_4) = \left\{ x_1 + \frac{a_5}{a_2}x_2 + x_3 \leq \frac{(a_3+a_1)^2}{4a_1a_3} + \frac{1}{a_3} + \rho \right\}$	*
$K(h_9) = \left\{ \frac{x_1}{x_2} \leq \frac{a_5}{2a_1a_2\rho} \left(\sqrt{4a_1 + (a_1 + a_3)^2} + a_1 + a_3 \right) \right\}$	*
$K(h_{11}) = \left\{ \frac{x_3}{x_2} \leq \frac{a_5(a_4-a_6)}{a_4(a_3+a_4-a_6)} \right\}$	$a_4 > a_6$

El conjunto de localizaciones se muestran en la Figura 1, intersecciones entre funciones que se presentan en la Tabla 1. En las simulaciones se presenta la dinámica del sistema y la región en la que se encuentra contenida; $K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3) \cap K(h_4) \cap K(h_9) \cap K(h_{11})$.

Se debe cumplir la condición $a_4 > a_6$ para que la región de localización de conjuntos compactos del modelo (1) esté definida por la Figura 1, lo que significa que la tasa de crecimiento de las células en reposo tiene que ser mayor a su muerte natural. La característica de este sistema es que los parámetros se pueden variar con la finalidad de realizar diferentes análisis con el sistema.

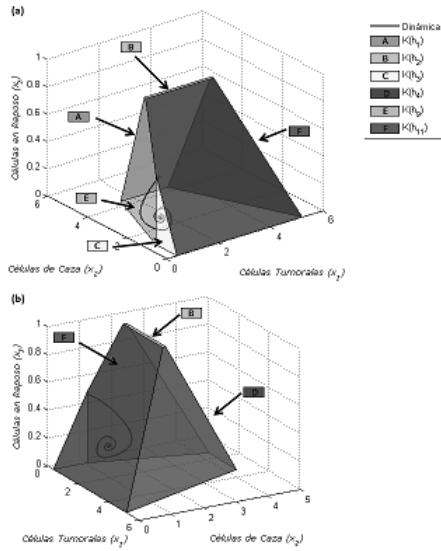


Fig. 1. Localización de conjuntos compactos invariantes; a) punto de equilibrio en x_1 , x_2 y x_3 ; b) punto de equilibrio en x_2 , x_3 y x_4 .

Una de las cotas que es importante tener el control para poder disminuirla es el cáncer, x_1 . El resultado de localización $K(h_3)$ que involucra a x_1 determina que siempre habrá un nivel de células tumorales en el paciente, sin embargo uno de los objetivos a largo plazo de la terapia del cáncer es prevenir la progresión, invasión y metástasis de células cancerosas. Aunque se ha demostrado que es difícil de matar o eliminar todas las células del cáncer última del cuerpo con fines terapéuticos, es posible que con la combinación correcta de los fármacos se puede inducir un estado de latencia, que en efecto podría convertir el cáncer en una enfermedad crónica, pero controlada.

4 Conclusiones

En el análisis del *modelo del tumor cancerígeno* se logró obtener una región en \mathbb{R}_+^3 que encerrará la dinámica de los sistemas bajo la condición de que las variables y los parámetros son positivos. Se utilizaron funciones lineales y posteriormente, con el propósito de encontrar una región en la cual se encuentran los conjuntos compactos invariantes, se propusieron funciones racionales hasta obtener una figura formada por la intersección de diferentes planos. Por las características de este sistema (1), los parámetros involucrados se pueden variar con el propósito de conocer qué es lo que sucedería en un paciente al sufrir cambios en el organismo, por ejemplo cuando existe liberación sustancias que hacen que las células del sistema inmune ataque a las cancerígenas o manipular la cantidad de células tumorales que se presentan en el organismo y saber cuál es la dinámica que se establece debido a que es un sistema presa-

depredador. Esto lleva a que la localización obtenida será dinámica, ya que depende directamente de los parámetros del sistema.

References

1. De Pillis, L., Radunskaya, A.: A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* **3** (2001) 79–100
2. Menchón, S., Ramos, R., Condat, C.: Modeling subspecies and the tumor-immune system interaction: Steps toward understanding therapy. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **386** (2007) 713–719
3. Sarkar, R., Banerjee, S.: Cancer self remission and tumor stability—a stochastic approach. *Mathematical biosciences* **196** (2005) 65–81
4. Kuang, Y., Nagy, J., Elser, J.: Biological stoichiometry of tumor dynamics: mathematical models and analysis. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B* **4** (2004) 221–240
5. El-Gohary, A.: Chaos and optimal control of equilibrium states of tumor system with drug. *Chaos, Solitons & Fractals* **41** (2009) 425–435
6. El-Gohary, A.: Chaos and optimal control of cancer self-remission and tumor system steady states. *Chaos, Solitons & Fractals* **37** (2008) 1305–1316
7. El-Gohary, A., Alwasel, I.: The chaos and optimal control of cancer model with complete unknown parameters. *Chaos, Solitons & Fractals* **42** (2009) 2865–2874
8. ALEXANDER, P., KONSTANTIN, E.: Localization of compact invariant sets of nonlinear systems with applications to the lanford system. *International Journal of Bifurcation and Chaos* **16** (2006) 3249–3256
9. Krishchenko, A., Starkov, K.: Localization of compact invariant sets of the lorenz system. *Physics Letters A* **353** (2006) 383–388
10. Krishchenko, A., Starkov, K.: Estimation of the domain containing all compact invariant sets of a system modelling the amplitude of a plasma instability. *Physics Letters A* **367** (2007) 65–72