



CIMAT

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS

MODELACIÓN MATEMÁTICA DE TUMORES CANCEROSOS BAJO INMUNOTERAPIA

Tesis

que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

con orientación en:

Matemáticas Aplicadas

presenta

Rosa Patricia Peña Escobar

Director de tesis:

Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca

Guanajuato, Gto.

Agosto 2014

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
MATEMÁTICAS

MODELACIÓN MATEMÁTICA DE
TUMORES CANCEROSOS BAJO
INMUNOTERAPIA

TESIS

que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

con orientación en:

Matemáticas Aplicadas

presenta

Rosa Patricia Peña Escobar

Director de tesis:

Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca

Guanajuato, Gto.

Agosto 2014

Agradecimientos

Al CONACyT, por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría.

Al CIMAT, por todos los apoyos que brinda para poder crecer académicamente.

A mi asesor, el Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca, que me apoyó con sus consejos y aportaciones en la elaboración de esta tesis. A los sinodales, el Dr. Marcos Aurelio Capistrán Ocampo y la Dra. Lili Guadarrama Bustos, por sus importantes comentarios. A mis profesores de la maestría que contribuyeron en mi formación, con especial agradecimiento al que fue mi tutor, al Dr. Jesús Adrián Espínola Rocha por su comprensión.

A mis amigos y compañeros de la maestría, por los inolvidables momentos que pasamos juntos y sus apoyos que me brindaron, tanto académicos como personales.

A mis papás y hermana, que siempre han deseado mi felicidad y me han apoyado incondicionalmente a cumplir mis sueños.

Índice general

Lista de figuras	v
Lista de tablas	vii
Introducción	ix
1. Conceptos básicos	1
1.1. Conceptos biológicos	1
1.1.1. Inmunoterapia	2
1.2. Teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales	5
1.2.1. Estabilidad de sistemas lineales	6
1.2.2. Estabilidad de sistemas no lineales	8
2. Modelo de Kirschner-Panetta	11
2.1. Introducción	11
2.2. El modelo	12
2.3. Trabajo actual	15
3. Puntos de equilibrio	17
3.1. Ceroquinas	17
3.2. Análisis geométrico de las ceroquinas	19
3.3. Análisis algebraico de las condiciones sobre los parámetros para la existencia de los puntos de equilibrio	32
4. Dinámica global del modelo de Kirschner-Panetta	39
4.1. Estabilidad local de los puntos de equilibrio	39
4.2. Comportamiento de las soluciones para tiempos grandes	45
4.2.1. Comportamiento del sistema con 5 puntos de equilibrio	47
4.2.2. Comportamiento del sistema con 4 puntos de equilibrio	59

4.2.3. Comportamiento del sistema con 3 puntos de equilibrio	61
4.2.4. Comportamiento del sistema con 2 puntos de equilibrio	64
4.2.5. Comportamiento del sistema con un punto de equilibrio	66
4.3. Resultados numéricos	69
4.3.1. Análisis de bifurcación centrado en k	69
4.3.2. Análisis de bifurcación para cualquier parámetro h del sistema KP	78
Conclusiones	83
A. Demostración de lemas utilizados en la sección 4.2	85
Bibliografía	103

Índice de figuras

1.1.	Estabilidad de un punto de equilibrio	7
1.2.	Clasificación de puntos de equilibrio en el plano.	8
2.1.	Interacción entre las 3 poblaciones del modelo: células efectoras, células tumorales y moléculas efectoras	13
3.1.	Ejemplo de las ceroclinas del sistema KP	19
3.2.	Gráfica de la curva $E = f(T)$	22
3.3.	Gráficas de la curva $E = f(T)$, (A) variando a , (B) variando b	23
3.4.	Gráfica de la curva $T = g(E)$	24
3.5.	Gráficas de la curva $T = g(E)$, (A) variando k , (B) variando p_2	26
3.6.	No existen puntos de equilibrios no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ no se intersectan en el primer cuadrante.	30
3.7.	Existe un punto de equilibrio no trivial. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en un solo punto en el primer cuadrante.	30
3.8.	Existen dos puntos de equilibrio no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en dos puntos en el primer cuadrante.	31
3.9.	Existen tres puntos de equilibrio no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en tres puntos en el primer cuadrante.	31
3.10.	Existen cuatro puntos de equilibrio no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en cuatro puntos en el primer cuadrante.	32
4.1.	Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando existen 5 puntos de equilibrio.	48
4.2.	Definición de las vecindades Ω_1 y Ω_2 , y la región Ω_3	54

4.3. Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando solamente existen 4 puntos de equilibrio.	60
4.4. Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando existen solamente 3 puntos de equilibrio.	62
4.5. Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando existen solamente 2 puntos de equilibrio.	65
4.6. Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando solamente existe un punto de equilibrio.	67
4.7. Estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema KP para distintos valores de la antigenicidad k cuando no hay tratamiento.	71
4.8. Comportamiento de células efectoras, células tumorales y moléculas efectoras para distintos valores de la antigenicidad. (A) $k = 0,04$, (B) $k = 0,02$, (C) $k = 0,001$, (D) $k = 0,0004$	72
4.9. Distintos comportamientos del sistema cuando $s_2 = 0$ y $s_1 > s_1^{crit}$ en los casos A, B, C, y $s_1 < s_1^{crit}$ en los casos D, E, F. . .	74
4.10. Retrato fase en el plano $E - T$ del sistema KP escalado para los casos C) y F). El punto de equilibrio E_1 es estable y E_3 es un punto silla.	76

Índice de cuadros

2.1. Valores de los parámetros del modelo	15
3.1. Cantidad de variaciones de signo de los coeficientes a_i , $i = 1, \dots, 5$, suponiendo $p_1 - \mu_2 > 0$ y $1 - bg_2 > 0$	36
4.1. Signos de \dot{E} , \dot{T} y \dot{C} de cada una de las 11 regiones en las que las ceroclinas pueden dividir el primer octante	49
4.2. Dinámica de las soluciones con condiciones iniciales en las distintas regiones	50

Introducción

El objetivo de esta tesis es realizar un análisis matemático de un modelo que explora el crecimiento de un tumor canceroso bajo el tratamiento de inmunoterapia. Este tratamiento utiliza elementos del huésped para impulsar su respuesta inmunológica, con la esperanza de que el huésped pueda eliminar el tumor. Actualmente, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. La limitada eficacia de los tratamientos aplicados justifica la búsqueda de nuevas estrategias para intentar mejorar los resultados obtenidos hasta ahora. Ya que el sistema inmunológico puede reconocer y destruir células tumorales, se ha considerado como una modalidad terapéutica a la inmunoterapia, con la aplicación adicional de la citocina interleucina-2 (IL-2), la cual juega un papel importante en el crecimiento de algunas células del sistema inmunológico.

La idea de usar teoría de ecuaciones diferenciales ordinarias en biología matemática se debe a Lotka y Volterra quienes formularon un modelo matemático simple en teoría de dinámica de población. En 1994 Kuznetsov et al.[3] aplicaron las ideas de Lotka-Volterra a la modelación del cáncer. En 1998 el modelo de Kuznetsov fue generalizado por Denise Kirschner y John Carl Panetta [1]. En este trabajo se estudiará la dinámica del sistema propuesto por Kirschner y Panetta, analizando las condiciones de existencia y estabilidad de todos sus puntos de equilibrio. Los puntos de equilibrio de este sistema representan el estado final de las poblaciones que se están estudiando, por lo tanto, consideramos que es necesario estudiar todos los puntos de equilibrio del sistema además del punto trivial libre de tumor, para comprender el comportamiento del sistema para cualquier valor que puedan adquirir los distintos parámetros involucrados en el sistema.

Este trabajo está organizado en cuatro capítulos. En el capítulo 1 se da una introducción del fenómeno biológico a modelar y se presentan generalidades utilizadas en modelación matemática para analizar sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. En el capítulo 2 se presenta el modelo tomado de un artículo escrito por Kirschner y Panetta. En este artículo sólo se presenta el modelo y un análisis numérico del mismo, dando condiciones para que el punto de equilibrio trivial libre de tumor sea localmente estable. En este capítulo se comentan algunos resultados obtenidos en estudios numéricos y cualitativos de la dinámica de este sistema realizados anteriormente para mostrar bajo qué condiciones se puede eliminar el tumor. En el capítulo 3 se obtienen condiciones sobre los parámetros del sistema para determinar la cantidad de puntos de equilibrio positivos que puede tener el sistema, y por medio del estudio de las ceroclinas, se tiene una idea geométrica para localizarlos. Se estudia el efecto que tiene cada parámetro en el comportamiento del sistema. Por último, en el capítulo 4 se estudia la estabilidad de los puntos de equilibrio. Se dan condiciones sobre los parámetros del sistema para que los puntos de equilibrio sean localmente estables. Se demuestra el comportamiento de soluciones para tiempos grandes. Se demuestra la estabilidad de todos los puntos de equilibrio y se realiza un estudio numérico para encontrar los valores de los parámetros para los cuales existen bifurcaciones en el sistema.

Capítulo 1

Conceptos básicos

En este capítulo se da un marco de referencia necesario para comprender el problema de modelar el crecimiento de un tumor canceroso que recibe inmunoterapia. Antes de plantear el modelo a estudiar, haremos un repaso de herramientas y conceptos matemáticos que vamos a utilizar a lo largo del trabajo.

1.1. Conceptos biológicos

Cáncer es un término que se usa para enfermedades en las que células anormales tienen una división descontrolada y pueden invadir otros tejidos. El cuerpo está formado de muchos tipos de células las cuales crecen, se dividen y mueren de una forma ordenada, según sea necesario para mantener al cuerpo sano. Cuando las células envejecen o se dañan, mueren y son reemplazadas por células nuevas. La mayoría de las veces en las que una célula sufre un daño en su material genético (ADN), la célula muere o puede reparar el ADN. En las células cancerosas el ADN no se repara, lo cual produce mutaciones que afectan la división y el crecimiento normales de las células. Cuando esto sucede, las células no mueren cuando deberían morir y células nuevas se forman cuando el cuerpo no las necesita. Las células excedentes forman una masa de tejido que es lo que se llama **tumor**.

No todos los tumores son cancerosos. Los tumores benignos no son cancerosos, estos pueden extirparse y, en la mayoría de los casos, no vuelven a aparecer. Las células de los tumores benignos no se diseminan a otras partes

del cuerpo, a diferencia de las células de los tumores malignos que pueden invadir tejidos cercanos. Se llama metástasis cuando el cáncer se disemina de una parte del cuerpo a otra.

Actualmente hay variedad de tratamientos para erradicar un tumor canceroso, siendo los principales la cirugía, quimioterapia y radioterapia. La *cirugía* consiste en la total extirpación del tumor junto a una parte del tejido sano que hay a su alrededor. De esta manera se evita que el cáncer se reproduzca en el caso de que haya invadido otras zonas cercanas. La *quimioterapia* consiste en la utilización de drogas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Los agentes de quimioterapia más comunes actúan destruyendo las células que se dividen rápidamente, una de las principales propiedades de la mayoría de las células cancerosas. Esto significa que la quimioterapia también puede dañar células que se dividen rápidamente bajo circunstancias normales, por ejemplo las células en la médula ósea, tracto digestivo, y folículo piloso. La *radioterapia* utiliza las radiaciones para eliminar las células tumorales y así impide que crezcan y se reproduzcan, pero también puede afectar a células normales que se encuentran alrededor del tumor.

La limitada eficacia de las estrategias convencionales en el tratamiento de la mayoría de tumores cancerosos justifica la búsqueda de nuevas estrategias para intentar mejorar los resultados obtenidos con las terapias aplicadas hasta la fecha. Otra modalidad terapéutica es la inmunoterapia, de la cual hablaremos a continuación.

1.1.1. Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tratamiento para estimular o restaurar la capacidad del sistema inmunológico para luchar contra el cáncer, las infecciones y otras enfermedades. Asimismo, se usa para disminuir ciertos efectos secundarios que pueden causar algunos tratamientos para el cáncer. Las sustancias usadas en la inmunoterapia incluyen los anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento y vacunas. A la inmunoterapia también se le conoce como bioterapia, terapia biológica o terapia modificadora de la respuesta biológica (terapia MRB).

El sistema inmunológico es una red compleja de células, tejidos y órganos especializados, que reconoce y destruye invasores foráneos, como virus o bac-

terias. También destruye algunas células dañadas o enfermas en el cuerpo, como las células cancerosas. Cuando el sistema inmunológico encuentra en el cuerpo una sustancia dañina o extraña, llamada *antígeno*, se desencadena una respuesta inmunológica.

Los glóbulos blancos de la sangre (leucocitos) son los que en primer lugar participan en la respuesta inmunológica. Algunos glóbulos blancos, como los fagocitos, devoraran y digieren partículas y organismos microscópicos en un proceso conocido como fagocitosis. Ejemplos de fagocitos son los monocitos, que circulan por la sangre, y los *macrófagos*, que se encuentran en tejidos de todo el cuerpo. Estos glóbulos blancos proveen un grado de protección inmunitaria general, o no específica. Otros glóbulos blancos como los linfocitos actúan contra blancos específicos, por ejemplo:

- Células B: segregan *anticuerpos* que son proteínas en forma de Y producidas por el sistema inmunológico para identificar y neutralizar los antígenos. Los anticuerpos se adhieren a los antígenos y los marcan para que los destruya otro componente del sistema inmunológico.
- Células T: atacan a las células cancerosas y avisan a otras células del sistema inmunológico que deben defender al organismo. Reconocen a los antígenos sólo después de que han sido procesados y presentados en combinación con un receptor propio, una molécula del llamado complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células T citotóxicas (Linfocitos T-CD8) segregan proteínas que atacan directamente las células infectadas, foráneas o cancerosas. Estas células liberan citotoxinas que forman poros en la membrana plasmática de la célula receptora, permitiendo que iones, agua y toxinas entren en ella. Esto provoca el estallido de la célula o que experimente apoptosis, que es el suicidio de la célula. Las células T colaboradoras (Linfocitos T-CD4) regulan la respuesta inmunológica al segregar citocinas y enviar una señal a otros defensores del sistema inmunológico, como las células B.
- Células asesinas naturales (células NK): producen citocinas poderosas y proteínas que forman poros que se adhieren a cualquier invasor foráneo, a células infectadas o tumorales, y los destruyen. A diferencia de las células T citotóxicas, las células NK están listas para atacar de forma rápida al encontrarse por primera vez con sus blancos.

Estos tipos de glóbulos blancos se encuentran en la sangre y, por ende, circulan por todas partes del organismo para ofrecer protección contra el cáncer y otras enfermedades.

Los **linfocitos T** (o células T) son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular, constituyendo el 70% del total de los linfocitos que segregan proteínas o citocinas. También se ocupan de realizar la cooperación para desarrollar todas las formas de respuesta inmune, como la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

Las *citocinas* (también denominadas citoquinas) son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, crecimiento, funciones de proliferación y diferenciación de las células que las producen. Hay dos tipos de citocinas que se usan para tratar pacientes con cáncer: las interleucinas e interferones. Un tercer tipo, llamados factores de crecimiento hematopoyético, se usa para contrarrestar algunos de los efectos secundarios de algunos programas de quimioterapia. Se han identificado más de una docena de interleucinas distintas, como la **interleucina-2 (IL-2)**, la cual se llama también factor de crecimiento de linfocitos T. Los linfocitos T activados producen esta citocina de manera natural. La interleucina-2 aumenta la proliferación de los linfocitos y también facilita la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

En este trabajo se modelará el crecimiento de tumores cancerosos bajo un tipo de inmunoterapia llamado inmunoterapia celular adoptiva en conjunción con la introducción de IL-2.

Inmunoterapia Celular Adoptiva

La Inmunoterapia Celular Adoptiva (ACI, por sus siglas en inglés) es un tratamiento que se usa para ayudar al sistema inmunológico a combatir enfermedades tales como el cáncer e infecciones por ciertos virus. Su funcionamiento consiste en tomar muestras de las células T de un paciente y cultivarlas en el laboratorio. Este procedimiento aumenta el número de células T capaces de destruir células cancerosas o combatir infecciones. Estas células T son transferidas al paciente para ayudar al sistema inmunológico a combatir las enfermedades. Las terapias usadas hasta ahora derivan su nombre por el tipo de células que utilizan y son:

- Terapia LAK (lymphokine-activated killer cell): las células LAK son derivadas de un cultivo *in vitro* con altas concentraciones de IL-2 de leucocitos tomados de la sangre periférica del paciente. Después son inyectadas de vuelta en el sitio del tumor.
- Terapia TIL (tumor infiltrating lymphocyte): las células TIL son derivadas de linfocitos tomados del tumor del paciente que son incubadas con altas concentraciones de IL-2 *in vitro*. Después son inyectadas de vuelta en el sitio del tumor.

La inmunoterapia adoptiva de linfocitos T se estudió primero para el tratamiento de melanoma metastático. El melanoma es un tipo de cáncer de piel que aparece cuando las células llamadas melanocitos se convierten en malignas. La razón del uso de este tipo de inmunoterapia para este tipo de cáncer es porque los melanomas causan con frecuencia una reacción inmunológica considerable con muchos linfocitos T citotóxicos que invaden los tumores. El tratamiento con IL-2 se utiliza para tratar el cáncer de riñón y de piel, incluido el melanoma. Los efectos secundarios comunes del tratamiento de inmunoterapia incluyen el aumento de peso y la presión arterial baja, que pueden tratarse con otros medicamentos. Algunas personas también pueden experimentar síntomas similares a los de la gripe, como escalofríos, fiebre, dolor de músculos, debilidad, falta de apetito, náuseas, vómitos y diarrea.

1.2. Teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales

La metodología para tratar las ecuaciones diferenciales no lineales es de naturaleza cualitativa, y está basada en el uso de conceptos geométricos, de la teoría de perturbaciones y ecuaciones lineales (siempre que sea posible), del estudio de casos específicos y de métodos numéricos.

Considérense n variables de estado que representan ciertas magnitudes cuantificables de un sistema dinámico. Se agrupan en un vector (columna) x con entradas x_j ($j = 1, 2, \dots, n$). Supóngase que la evolución en el tiempo de este conjunto de variables está determinada por una función vectorial f , también con n entradas, mediante un sistema de ecuaciones diferenciales de

primer orden de la forma

$$\frac{dx}{dt} = f(x),$$

con condiciones iniciales $x(t_0) = x_0$. A un sistema de este tipo, donde f no dependa explícitamente de t , se le conoce como *sistema autónomo*. Consideremos una ecuación diferencial

$$\frac{dx}{dt} = f(x); \quad f : W \rightarrow \mathbb{R}^n; \quad W \subset \mathbb{R}^n \text{ abierto.} \quad (1.1)$$

Suponemos que f es C^1 . Un punto $\bar{x} \in W$ se dice que es un *punto de equilibrio* de (1.1) si $f(\bar{x}) = 0$. La función constante $x(t) \equiv \bar{x}$ es una solución de (1.1). El teorema de existencia y unicidad establece bajo qué condiciones puede asegurarse la existencia y unicidad de solución de una ecuación diferencial ordinaria dado un problema de valor inicial.

Primeramente estudiaremos la estabilidad de sistemas lineales y posteriormente la estabilidad de los sistemas no lineales ya que nuestro sistema a estudiar en este trabajo será un sistema no lineal.

1.2.1. Estabilidad de sistemas lineales

El estudio de los puntos de equilibrio es importante en las ecuaciones diferenciales ordinarias y sus aplicaciones. Un punto de equilibrio es estable si las soluciones próximas permanecen próximas en todo instante posterior. Ya que en las aplicaciones de los sistemas dinámicos no siempre es posible localizar exactamente un estado, sino sólo de un modo aproximado, un punto de equilibrio ha de ser estable para que tenga pleno sentido físico.

Supongamos que $\bar{x} \in W$ es un punto de equilibrio de la ecuación diferencial (1.1) donde $f : W \rightarrow E$ es una aplicación C^1 de un conjunto abierto W del espacio vectorial E en E . Entonces,

- \bar{x} es un *punto de equilibrio estable* si para toda vecindad abierta U de \bar{x} en W existe una vecindad U_1 de \bar{x} en U tal que toda solución $x(t)$ con $x(0) \in U_1$ está definida y permanece en U para todo tiempo futuro $t > 0$. Ver figura (1.1 a).
- \bar{x} es un *punto de equilibrio asintóticamente estable* si es estable y además U_1 se puede elegir de modo que se tenga $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \bar{x}$. Ver figura (1.1 b).

- \bar{x} es *punto de equilibrio inestable* si existe una vecindad U de \bar{x} tal que para *toda* vecindad U_1 de \bar{x} en U , existe al menos una solución $x(t)$ que comienza en $x(0) \in U_1$ y que no permanece para todo tiempo futuro en U . Ver figura (1.1 c).

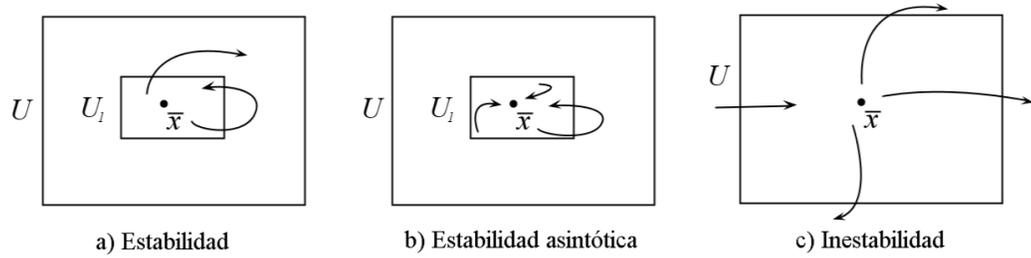


Figura 1.1: Estabilidad de un punto de equilibrio

La relación de los valores propios con la estabilidad de sistemas lineales es la siguiente. Considérese la ecuación diferencial lineal

$$\dot{x} = Ax, \quad (1.2)$$

entonces

- toda solución $x = \phi(t)$ de 1.2 es estable si todos los valores propios de A tienen parte real negativa.
- toda solución $x = \phi(t)$ de 1.2 es inestable si al menos un valor propio de A tiene parte real positiva.
- supóngase que todos los valores propios de A tienen parte real menor o igual que 0, l valores propios tienen parte real igual a cero ($\lambda_1 = i\sigma_1, \dots, \lambda_l = i\sigma_l$), además que $\lambda_j = i\sigma_j$ tiene multiplicidad k_j . El polinomio característico de A se puede factorizar como

$$p(\lambda) = (\lambda - i\sigma_1)^{k_1} \cdots (\lambda - i\sigma_l)^{k_l} q(\lambda),$$

donde todas las raíces de $q(\lambda)$ tiene parte real negativa. Entonces, toda solución $x = \phi(t)$ de 1.2 es estable si A tiene k_j vectores propios, linealmente independientes para cada valor propio $\lambda_j = i\sigma_j$. Si no, toda solución $\phi(t)$ es inestable.

La demostración de lo anterior se puede consultar en [6]. En la figura (1.2) se puede ver la clasificación de los puntos de equilibrio en \mathbb{R}^2 según sus valores propios.

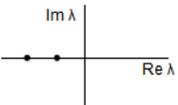
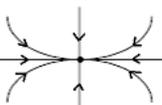
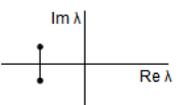
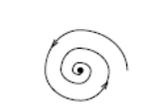
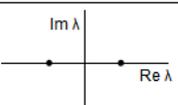
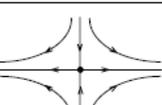
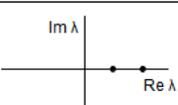
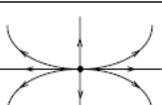
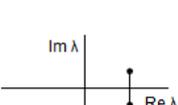
Valores propios	Retrato de fase	Estabilidad
		Estable
		Estable
		Inestable
		Inestable
		Inestable

Figura 1.2: Clasificación de puntos de equilibrio en el plano.

1.2.2. Estabilidad de sistemas no lineales

El estudio de la estabilidad de las soluciones de un sistema no lineal se realiza mediante métodos propuestos por Liapunov. Uno de estos métodos está basado en el estudio de la estabilidad de soluciones del sistema lineal asociado a (1.1) y otro, conocido como el método directo de Liapunov. Con este método, la estabilidad se garantiza bajo la hipótesis de la existencia de cierta función (función de Liapunov), la cual no siempre es posible encontrar en la práctica. Por lo general, se recurre a la linealización del sistema, que se

logra de la siguiente manera. Si \bar{x} es un punto de equilibrio del sistema (1.1), se considera el cambio de variable $y = x - \bar{x}$, con lo cual :

$$\frac{dy}{dt} = \frac{dx}{dt} = f(x) = f(y + \bar{x}).$$

Desarrollando f en serie de Taylor en un entorno de \bar{x} y despreciando los términos no lineales, obtenemos el sistema lineal:

$$\frac{dy}{dt} = Jy,$$

donde J es la matriz jacobiana de f en \bar{x} ($J = \left. \frac{\partial f(x)}{\partial x} \right|_{x=\bar{x}}$). Por el teorema de Hartman-Grobman [8], si J no tiene valores propios iguales a cero o imaginarios puros (*sistemas hiperbólicos*), existe un homeomorfismo h definido en algún entorno de \bar{x} que localmente transforma trayectorias del flujo no lineal en trayectorias del flujo lineal. Así, el comportamiento de un sistema no lineal en un entorno de un equilibrio hiperbólico, es cualitativamente similar al del sistema lineal asociado. Las propiedades sobre los valores propios aplicables a los sistemas lineales y que clasifican los puntos de equilibrio en nodos, centros, focos o puntos de silla, ahora se aplican con los valores propios de la matriz Jacobiana J . Se obtienen las mismas conclusiones excepto si el equilibrio es no hiperbólico.

En un sistema dinámico ocurre una *bifurcación* si el retrato de fases cambia su estructura topológica cuando un parámetro varía. Estos cambios afectan al número y/o estabilidad de los puntos de equilibrio u órbitas cerradas. Se llama *valor de bifurcación* a aquel valor del parámetro a partir del cual el sistema dinámico es estructuralmente inestable. En sistemas bidimensionales pueden presentarse varios tipos de bifurcaciones, que se generalizan para dimensiones mayores. Conforme un parámetro del sistema crece o decrece pueden ocurrir los siguientes tipos de bifurcación:

- Bifurcación nodo-silla: Los puntos de equilibrio del sistema se aproximan, colisionan y desaparecen.
- Bifurcación transcítica: Los puntos de equilibrio se aproximan y colisionan, pero no desaparecen, sino que intercambian su estabilidad.
- Bifurcación de Hopf: Se produce una pérdida de estabilidad debido a que los valores propios complejos pasan de tener parte real negativa, a

tener parte real positiva, atravesando por tanto el eje imaginario. En el caso supercrítico un punto espiral estable cambia a espiral inestable rodeado por un pequeño ciclo límite. El caso subcrítico es más drástico, pues después del valor de bifurcación, las trayectorias deben saltar a un atractor distante que puede ser un punto fijo, un ciclo límite o un atractor caótico, como es el caso de Lorenz.

Se dice que una curva cerrada es un *ciclo límite* de

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y), \quad (1.3)$$

si existen órbitas que describen espirales que se acercan o alejan de ella. Se dice que es estable si todas las órbitas de (1.3) que pasan suficientemente cerca de la curva cerrada describen espirales que tienden hacia ella finalmente. Se dice que es inestable en caso contrario.

Después de tener claro el problema biológico a modelar y de haber repasado la teoría matemática para analizar sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, procedemos en el capítulo 2 a presentar el modelo que se analizará en este trabajo.

Capítulo 2

Modelo de Kirschner-Panetta

En este capítulo se describirá el modelo propuesto por Denise Kirschner y John Carl Panetta [1] que modela el crecimiento de un tumor canceroso bajo el tratamiento de inmunoterapia. Primero se presentan los antecedentes del modelo y después se da una explicación detallada de éste. Por último se dan a conocer algunos resultados analíticos y numéricos que han sido publicados en trabajos anteriores con el objetivo de saber qué estudios se han hecho sobre este modelo, y así determinar qué información adicional se puede obtener de este modelo. La importancia del estudio de este modelo radica en que ha sido un pilar en la modelación de inmunoterapia contra el cáncer. Además de contar con una dinámica interesante que estudiaremos con más detalle en los capítulos 3 y 4.

2.1. Introducción

Actualmente podemos encontrar en la literatura variedad de modelos que representan el crecimiento de un tumor. Estos modelos dependen de las hipótesis y fenómenos biológicos que se consideran. Los modelos pueden investigar interacciones a diferentes escalas biológicas, por ejemplo escala molecular o celular.

La idea de usar teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales ordinarias en biología matemática se remonta a los años 1925 y 1926 cuando Lotka y Volterra formularon un modelo matemático simple en teoría de dinámica de

población. Este modelo es mejor conocido como “modelo presa-depredador”:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - bxy, \\ \frac{dy}{dt} &= -cy + dyx,\end{aligned}$$

con a, b, c, d parámetros positivos, donde x es la presa y y es el depredador.

En 1994 Kuznetsov et al. [3] aplicaron las ideas de Lotka y Volterra para modelar el cáncer, y propusieron el siguiente modelo:

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= s + p\frac{ET}{g + T} - mET - dE, \\ \frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - nET,\end{aligned}$$

con s, p, g, m, b, a, n, d parámetros positivos. $E(t)$ representa células efectoras (depredadores), y $T(t)$ las células tumorales (presa).

2.2. El modelo

El modelo de Kuznetsov fue generalizado por Denise Kirschner y John Carl Panetta en 1998 [1]. La idea fue introducir una tercera población (concentración) de moléculas efectoras IL-2. Las variables del modelo son tratadas como variables continuas ya que son grandes en cantidad y son generalmente homogéneas. Las 3 variables en el modelo son:

- $E(t)$: Concentración de células efectoras. Son las células del sistema inmunológico que han sido estimuladas y están listas para responder al antígeno como las células T citotóxicas, macrófagos y células NK.
- $T(t)$: Concentración de células tumorales.
- $C(t)$: Concentración de moléculas efectoras IL-2.

En la figura (2.1) se muestra la interacción entre E, T y C .

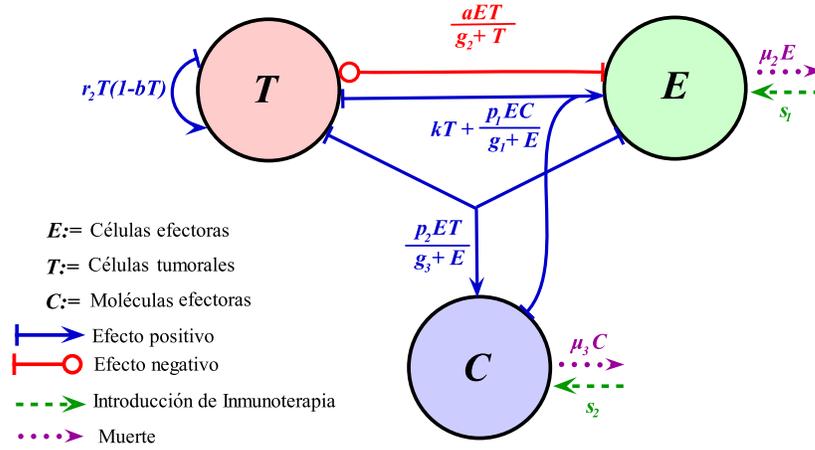


Figura 2.1: Interacción entre las 3 poblaciones del modelo: células efectoras, células tumorales y moléculas efectoras

El sistema Kirschner-Panetta (KP) es:

$$\frac{dE}{dt} = kT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1, \quad (2.1a)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T}, \quad (2.1b) \quad (2.1)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C, \quad (2.1c)$$

con condiciones iniciales

$$E(0) = E_0, \quad T(0) = T_0, \quad C(0) = C_0.$$

La ecuación (2.1a) describe el cambio de las células efectoras. El primer término representa la estimulación producida por el tumor para generar células efectoras. El parámetro k es conocido como antigenicidad del tumor. La antigenicidad es la capacidad de una sustancia para dar lugar a la producción de anticuerpos. El grado de antigenicidad depende del tipo y cantidad de la sustancia concreta, de las circunstancias del huésped, de su grado de sensibilidad al antígeno y de su capacidad para producir anticuerpos. Como las células tumorales comienzan siendo células sanas, k representa cuán

diferentes son las células tumorales de las células sanas. En este modelo se toma k como constante, pero puede depender del tiempo, ya que mientras va avanzando el cáncer, la antigenicidad va creciendo. Este modelo considera un tumor homogéneo o que si hay metástasis se sigue considerando que todas las células tienen la misma antigenicidad. El segundo término representa muerte natural. Las células efectoras tienen una vida natural en promedio de $\frac{1}{\mu_2}t$, donde t es unidad de tiempo. El tercer término es un término de proliferación en donde las células efectoras son estimuladas por IL-2. Este término es de la forma Michaelis-Menten para indicar los efectos de saturación de la respuesta inmune. Por último, s_1 es el término de tratamiento que representa una fuente externa de células efectoras como células LAK o TIL.

La ecuación (2.1b) describe el cambio de las células tumorales. Se supone un crecimiento limitado de las células tumorales, ya que no todas las células tienen acceso a los nutrientes por la forma del tumor. Hay distintas funciones de crecimiento acotado, en este modelo se tomará la función de crecimiento logístico $r_2(1 - bT)$. La pérdida de células tumorales es representada por la interacción con las células efectoras con una tasa a . Esta constante a representa cuán fuerte es la respuesta del sistema inmune y es modelado con la cinética de Michaelis-Menten para indicar la limitación de la respuesta del sistema inmune para combatir el tumor. Esta forma también es útil para modelar el efecto de que sólo una porción de masa de tumor tiene contacto con las células del sistema inmune.

La ecuación (2.1c) describe el cambio de la concentración de IL-2. El primer término describe la producción de IL-2 por las células efectoras que son estimuladas por la interacción con el tumor y también es un término de Michaelis-Menten para considerar el límite de producción de IL-2. El término de tratamiento s_2 representa una introducción externa de IL-2 al sistema. El último término μ_3 representa la tasa de pérdida de IL-2.

En la tabla (2.1) se presentan los 13 parámetros involucrados en el modelo. Las unidades de los parámetros están dadas en $1/\text{días}$, excepto g_1, g_2, g_3 y b que son volúmenes. Los valores de los parámetros se tomaron de [1] pero cabe notar que los valores varían de paciente en paciente, por lo que en la realidad no se pueden tomar como valores fijos.

Nombre	Definición	Valores	Valores escalados
k	Antigenicidad	$0 \leq k \leq 0.05$	$0 \leq k \leq 0.278$
μ_2	Tasa de muerte de E	0.03	0.1667
p_1	Tasa de proliferación de E	0.1245	0.69167
g_1	Saturación media de E	2×10^7	0.02
g_2	Saturación media de T	1×10^5	0.0001
r_2	Tasa de crecimiento de T	0.18	1
b	Capacidad de crecimiento logístico de T	10^{-9}	1
a	Coefficiente de eliminación de T	1	5.5556
μ_3	Tasa de muerte de C	10	55.556
p_2	Tasa de proliferación de C	5	27.778
g_3	Saturación media de C	1×10^3	0.000001

Cuadro 2.1: Valores de los parámetros del modelo

2.3. Trabajo actual

Como mencionamos al principio del capítulo, en la actualidad hay gran cantidad de estudios del modelo KP. En algunos de estos estudios se ha adaptado el modelo tomando en cuenta el tiempo de retardo que existe en la producción de IL-2 gracias a la presencia de las células T. Otros modelos incorporan otras citocinas como interferón- γ o IL-10. Además, se han estudiado modelos que estudian la inmunoterapia en conjunción con radioterapia o quimioterapia, ya que la inmunoterapia también sirve como apoyo para contrarrestar los efectos secundarios de otras terapias. Las funciones cuasi-Lyapunov y conjuntos compactos invariantes se han utilizado como herramientas para estudiar analíticamente el sistema.

Ya que este modelo ha sido pilar en la modelación de la inmunoterapia actual, es importante comprender completamente su comportamiento. Se mencionarán tan sólo algunos estudios que tienen resultados que nos interesan para nuestro estudio posterior:

- En 1998, Kirschner y Panetta [1] además de proponer el modelo (2.1), obtuvieron resultados analíticos y numéricos que muestran condiciones para que el punto de equilibrio libre de tumor sea localmente estable. En este trabajo se detallará la estabilidad de todos los puntos de equilibrio, además del punto de equilibrio libre de tumor.

- En 2012, Starkov y Coria [5] examinaron la dinámica global del modelo Kirschner-Panetta mediante el método de localización de conjuntos compactos invariantes. Dieron cotas inferiores y superiores de densidades de las poblaciones involucradas en el modelo. Demostraron que hay un politopo invariante positivo en el octante positivo. Presentaron suficientes condiciones para los parámetros del modelo y los del tratamiento bajo las cuales todas las trayectorias en el octante positivo tienden al punto de equilibrio libre de tumor. En este trabajo se mostrará geoméricamente la localización de los puntos de equilibrio y se darán cotas para las 3 poblaciones involucradas.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio cualitativo y numérico del modelo KP para comprender su comportamiento local y global. Se estudiará la estabilidad de las soluciones de equilibrio y de los cambios que afectan a dicha estabilidad cuando los valores de los distintos parámetros del sistema varían. En el siguiente capítulo se darán condiciones necesarias sobre los parámetros para la existencia de los puntos de equilibrio, para posteriormente en el capítulo 4 estudiar su estabilidad.

Capítulo 3

Puntos de equilibrio

En este capítulo se estudiarán los puntos de equilibrio del sistema KP mediante la obtención y estudio de las ceroclinas del sistema. El objetivo del estudio de las ceroclinas es obtener una idea geométrica de la localización de los puntos de equilibrio. Posteriormente se darán condiciones algebraicas para la existencia de los puntos de equilibrio y así determinar la cantidad de ellos.

3.1. Ceroclinas

En un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias en dimensión 2

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2),$$

$$\frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2),$$

la ecuación $f_1(x_1, x_2) = 0$ define una curva, y los puntos de equilibrio son las intersecciones de las curvas dadas por $f_1 = 0$ y $f_2 = 0$. A tales curvas se les conoce como *ceroclinas*. Son importantes porque, sobre ellas, la dirección de las órbitas es paralela a uno u otro eje: sobre la curva $f_1 = 0$ las soluciones son localmente verticales; análogamente, cuando las órbitas atraviesan la curva $f_2 = 0$ las soluciones son localmente horizontales. Estas curvas son elementos geométricos importantes para obtener el retrato de las soluciones en el espacio de fases. En dimensiones $n > 2$ definen variedades (hipersuperficies) que las órbitas sólo pueden cruzar en ciertas direcciones. Los puntos

de equilibrio siguen siendo los puntos generados por las intersecciones entre las n variedades (ceroquinas).

El sistema Kirschner-Panetta (2.1) es:

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= kT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1, \\ \frac{dT}{dt} &= r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T}, \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C.\end{aligned}$$

Igualando a cero las ecuaciones del sistema (2.1), se encuentran las ecuaciones de las 3 ceroquinas:

$$\begin{aligned}kT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1 &= 0, \\ r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} &= 0, \\ \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C &= 0.\end{aligned}$$

Despejando T de la primera ecuación, E de la segunda y C de la tercera, obtenemos las siguientes expresiones

$$T = \frac{\mu_2}{k} E - \frac{p_1 EC}{k(g_1 + C)} - \frac{s_1}{k}, \quad (3.1)$$

$$E = \frac{r_2(1 - bT)(g_2 + T)}{a}, \quad (3.2)$$

$$C = \frac{p_2 ET}{\mu_3(g_3 + T)} + \frac{s_2}{\mu_3}. \quad (3.3)$$

Se realizó este despeje ya que de esta manera se facilitaban los cálculos algebraicos. Con otras opciones de despeje se obtuvieron los mismos resultados que mostraremos de aquí en adelante. Nos restringimos a analizar tan sólo el primer octante, en donde E , T y C son positivas, ya que representan las concentraciones de células efectoras, células tumorales y moléculas efectoras respectivamente, y estas concentraciones son cantidades positivas. En la figura (3.1) podemos observar un ejemplo de las 3 ceroquinas. Los valores de

los parámetros del sistema para este ejemplo son: $a = 1, k := 0,05, \mu_2 = 0,03, g_2 = 10^5, r_2 = 0,18, s_1 = 1, b = 10^{-9}, p_1 = 0,1245, g_1 = 2 \times 10^7, p_2 = 5, \mu_3 = 10, g_3 = 10^3, s_2 = 1$. La gráfica de la derecha es un acercamiento de la gráfica de la izquierda cerca del origen. En este ejemplo podemos ver que las 3 superficies dividen el primer octante en 8 regiones, pero en el siguiente capítulo veremos que, dependiendo de los valores que tengan los parámetros del sistema, estas superficies pueden dividir el primer octante en 6, 8, 9, 10 u 11 regiones.

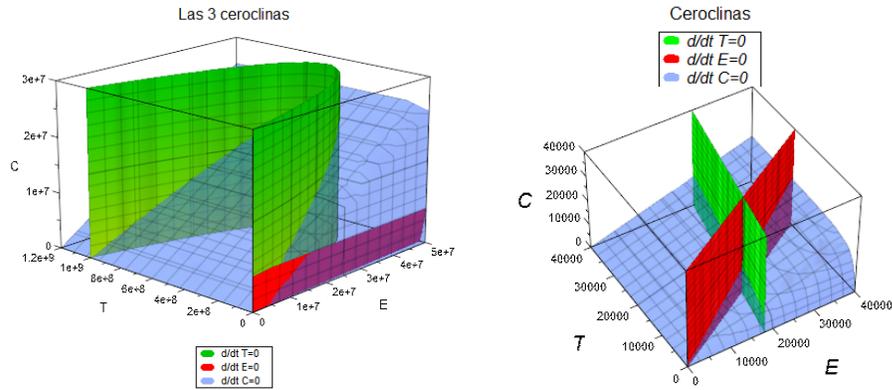


Figura 3.1: Ejemplo de las ceroquinas del sistema KP

3.2. Análisis geométrico de las ceroquinas

En esta sección localizaremos los puntos de equilibrio, es decir, tendremos una idea geométrica de la intersección de las 3 ceroquinas. Algunas características visibles de las ceroquinas son:

- La superficie (3.1) que define $dE/dt = 0$ corta al eje T en $-\frac{s_1}{k}$.
- La superficie (3.2) que define $dT/dt = 0$ es un cilindro parabólico que corta al eje E en $\frac{r_2 g_2}{a}$. Es de notar que $T = 0$ también satisface $dT/dt = 0$. Así, la ceroquina $dT/dt = 0$ es $E = \frac{r_2(1-bT)(g_2+T)}{a} \cup \{T = 0\}$. Por lo tanto cuando $E = 0$, en el primer octante, la ceroquina corta al eje T en 0 y $1/b$.

- En la superficie (3.3), el valor de C crece cuando E y T crecen. Sobre los ejes E y T se tiene el valor $C = \frac{s_2}{\mu_3}$.

Para facilitar la visualización de la intersección de las 3 ceroclinas podemos restringir el estudio a la intersección de 2 curvas, las cuales se obtienen de la intersección de una misma ceroclina con cada una de las otras 2 ceroclinas. En este trabajo se estudiará la intersección de la ceroclina (3.3) con las ceroclinas (3.2) y (3.1). La intersección de las ceroclinas (3.3) y (3.2) da como resultado la curva definida por

$$E = f(T) = \frac{r_2(1 - bT)(g_2 + T)}{a}, \quad (3.4)$$

que es una parábola. La intersección de las ceroclinas (3.3) y (3.1) da como resultado la curva definida por

$$t_1 T^2 + t_2 T + t_3 = 0, \quad (3.5)$$

donde

$$\begin{aligned} t_1 &= k(\mu_3 g_1 + s_2 + p_2 E), \\ t_2 &= -E[-s_1 p_2 + (\mu_2 - p_1)(p_2 E + s_2) + \mu_3 \mu_2 g_1] \\ &\quad + (k g_3 + s_1)(g_1 \mu_3 + s_2), \\ t_3 &= g_3[-E(\mu_2 \mu_3 g_1 + s_2(\mu_2 - p_1)) + s_1(s_2 + \mu_3 g_1)]. \end{aligned} \quad (3.6)$$

La ecuación (3.5) expresa una ecuación cuadrática en T , que depende de E . Al aplicar la fórmula general para resolver ecuaciones cuadráticas, vemos que para que la curva definida por esta ecuación cumpla la condición de intersección con el eje T en $\frac{-s_1}{k}$ y se encuentre en el primer cuadrante se debe tomar la raíz

$$T = g(E) = \frac{-t_2 + \sqrt{t_2^2 - 4t_1 t_3}}{2t_1}, \quad (3.7)$$

ya que la raíz $T = \frac{-t_2 - \sqrt{t_2^2 - 4t_1 t_3}}{2t_1}$, no se localiza en el primer cuadrante.

NOTA: De aquí en adelante a la curva definida por la ecuación (3.4) la denotaremos como $E = f(T)$ y a la curva definida por ecuación (3.7) la denotaremos como $T = g(E)$.

Analizando las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ podemos darnos cuenta de la localización de las intersecciones de las ceroquinas en el primer octante, y así ubicar los puntos de equilibrio. Se estudiarán estas curvas por separado, y finalmente veremos algunos ejemplos de intersección de las 2 curvas.

Análisis de la curva $E = f(T)$

La curva $E = f(T)$ definida por (3.4) es una parábola que tiene como máximo el punto

$$p_M = \left(\frac{r_2(1 + bg_2)^2}{4ba}, \frac{1 - bg_2}{2b} \right). \quad (3.8)$$

Con estos valores de E y T del punto máximo, el valor de C en la ceroquina $C = \frac{p_2 ET}{\mu_3(g_3 + T)} + \frac{s_2}{\mu_3}$ es

$$C = \frac{p_2 r_2 (1 - bg_2)(1 + bg_2)^2}{8ab^2 \left(\frac{1 - bg_2}{2b} + g_3 \right) \mu_3} + \frac{s_2}{\mu_3}. \quad (3.9)$$

La curva $E = f(T)$ corta al eje E en $(\frac{r_2 g_2}{a}, 0)$ y al eje T en el primer cuadrante en $(1/b, 0)$. Recordemos que $\{T = 0\}$ también cumple con $dT/dt = 0$. Como habíamos comentado anteriormente, cuando el cilindro (3.2) corta los ejes E y T , el valor de C es s_2/μ_3 . El valor de C sobre el cilindro aumenta si E o T aumentan. Así, con estas características de la curva $E = f(T)$, los valores de E y T del punto máximo (3.8) y el valor de C definido en (3.9), podemos restringir la región de localización de puntos de equilibrio a los siguientes intervalos

$$E \in \left[0, \frac{r_2(1 + bg_2)^2}{4ba} \right], \quad T \in [0, 1/b] \quad \text{y} \quad (3.10)$$

$$C \in \left[s_2/\mu_3, \frac{p_2 r_2 (1 - bg_2)(1 + bg_2)^2}{8ab^2 \left(\frac{1 - bg_2}{2b} + g_3 \right) \mu_3} + \frac{s_2}{\mu_3} \right].$$

En la figura (3.2) podemos ver la gráfica de la curva $E = f(T)$.

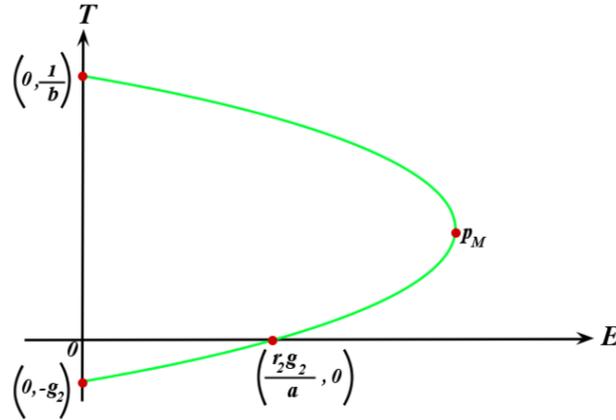


Figura 3.2: Gráfica de la curva $E = f(T)$.

Para caracterizar la curva $E = f(T)$, nos fijaremos cómo se comporta el punto máximo (3.8) y el punto de intersección de la curva con el eje E al variar los parámetros b , a , g_2 y r_2 que están involucrados en la ecuación de esta curva. Al variar los parámetros tenemos los siguientes resultados:

- Si g_2 crece, entonces crecen los valores de E del punto de intersección con el eje E y el del punto máximo, y decrece el valor de T del punto máximo. La curva $E = f(T)$ se mueve hacia el eje E y se aleja del eje T .
- Si b crece, entonces decrecen los valores de E y T del punto máximo. También decrece $1/b$ que es el valor de T del punto de intersección de la curva $E = f(T)$ con el eje T . Este es un efecto deseado, ya que al disminuir los valores de T mencionados, se tendría una cantidad menor de células tumorales. La variación de b no afecta al punto de intersección con el eje E .
- Si r_2 decrece, entonces decrecen los valores de E del punto máximo y del punto de intersección con el eje E . Queda fijo el valor de T del punto máximo.
- Si a crece, entonces decrecen los valores de E del punto máximo y del punto de intersección con el eje E . Queda fijo el valor de T del punto máximo.

En la figura (3.3) podemos observar el comportamiento de la curva $E = f(T)$ para distintos valores de los parámetros a y b .

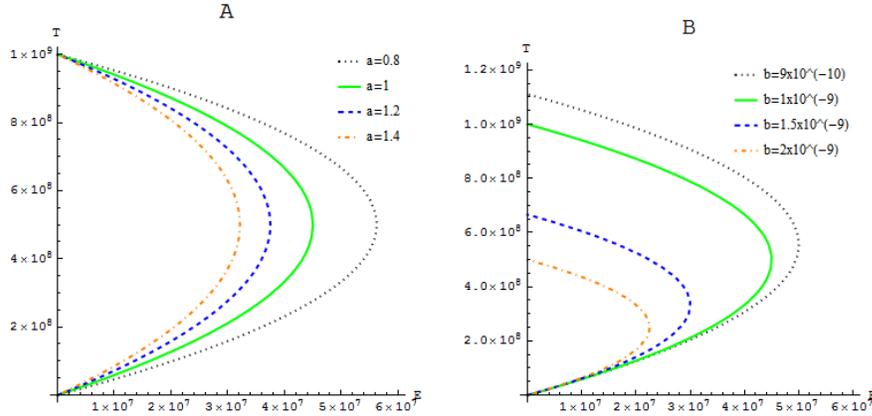


Figura 3.3: Gráficas de la curva $E = f(T)$, (A) variando a , (B) variando b .

El comportamiento geométrico de la curva $E = f(T)$ bajo el efecto de los parámetros corrobora los efectos biológicos que implica el variar los valores de los parámetros. Sabemos que si se aumenta b (disminuye $1/b$), se tiene un tumor de menor volumen. La mitad de la velocidad máxima de reacción entre las células tumorales y células efectoras aumenta si se disminuye g_2 (saturación media de T). Si se disminuye la tasa de crecimiento r_2 , el tumor crece más lentamente. Y si se aumenta a (el coeficiente de eliminación de T), se tiene mejor respuesta del sistema inmunológico para atacar a las células tumorales. Por lo tanto, deseamos disminuir r_2 y g_2 , y aumentar a y b . Se tienen efectos similares si se disminuye r_2 o si se aumenta a .

Análisis de la curva $T = g(E)$

Ahora estudiaremos el comportamiento de la curva $T = g(E)$ definida por la ecuación (3.7). Esta curva depende de los parámetros $s_1, s_2, \mu_2, \mu_3, p_1, p_2, k, g_1$ y g_3 . En este trabajo supondremos $p_1 > \mu_2$, es decir, que la tasa de proliferación de las células efectoras es mayor que su tasa de muerte, ya que si la tasa de proliferación es menor que la tasa de muerte, entonces cuando el tiempo transcurre, las células efectoras tienden a desaparecer y ya no pueden eliminar el tumor, lo cual no deseamos.

Algunas características de la curva $T = g(E)$ suponiendo $p_1 > \mu_2$, y $g_3 k > s_1$ son:

- La curva $T = g(E)$ interseca al eje T y al eje E en

$$\left(0, -\frac{s_1}{k}\right) \quad \text{y} \quad \left(\frac{s_1(g_1\mu_3 + s_2)}{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}, 0\right)$$

respectivamente. Así, cuando $s_1 = 0$ y s_2 toma cualquier valor positivo, la curva $T = g(E)$ interseca al eje E en el origen, y si $s_1 \neq 0$ y $s_2 = 0$ lo interseca en $\frac{s_1}{\mu_2}$.

- Cuando $E \rightarrow \infty$, el valor de T de los puntos sobre la curva $T = g(E)$ tiende a cero. Esto implica que si hay suficiente producción de células efectoras gracias a la presencia de moléculas efectoras, el tumor tiende a desaparecer.
- Se tiene evidencia numérica de que la curva $T = g(E)$ tiene un punto máximo $p_m = (E^{max}, T^{max})$ y un punto de inflexión $p_{in} = (E^{in}, T^{in})$ que varían según los valores de los parámetros involucrados en la curva $T = g(E)$.

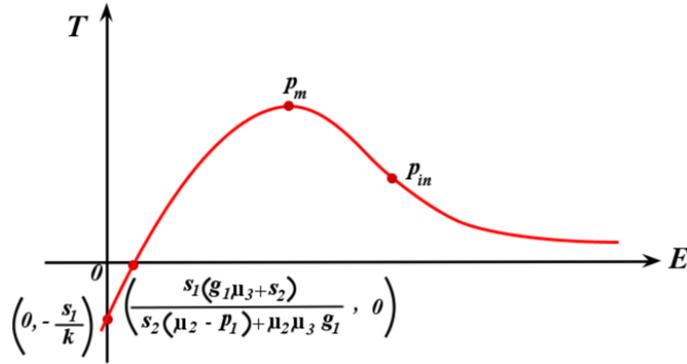


Figura 3.4: Gráfica de la curva $T = g(E)$.

El punto de equilibrio trivial, libre de tumor (cuando $T = 0$), se localiza en la intersección de la curva $T = g(E)$ con el eje E , es decir en la intersección

con $\{T = 0\}$. Así, para cualquier valor de los parámetros siempre existirá el **punto de equilibrio trivial**

$$E_0 = \left(\frac{s_1(g_1\mu_3 + s_2)}{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right). \quad (3.11)$$

Para ver cómo se comporta la curva $T = g(E)$ al variar los valores de los parámetros, analizaremos el comportamiento de 3 puntos importantes de la curva $T = g(E)$: el punto máximo, el punto de inflexión y el punto de intersección con el eje E . Ver figura (3.4). Las características de estos puntos al variar los valores de los parámetros son las siguientes:

- Crece el valor de E del punto de intersección con el eje E , y además los valores de E y T del punto máximo y del punto de inflexión decrecen si sucede alguno de los siguientes casos independientes: si crece p_1 , s_1 o s_2 , o si decrece μ_2 , g_1 o μ_3 . Geométricamente lo que sucede en estos casos es que el punto de intersección con el eje E se recorre a la derecha, es decir que aumenta la cantidad de células efectoras para el punto de equilibrio trivial E_0 . Y el hecho de que los valores de E y T del punto máximo y del punto de inflexión decrezcan implica que los puntos de la curva $T = g(E)$ tengan coordenadas E y T menores, es decir que disminuya la cantidad de células efectoras y células tumorales.
- Queda fijo el punto de intersección con el eje E , y además los valores de E y T del punto máximo y del punto de inflexión decrecen si sucede alguno de los siguientes casos independientes: si p_2 o k crece, o si g_3 decrece. En estos casos, geométricamente el punto de equilibrio trivial E_0 queda fijo, y la curva $T = g(E)$ se comporta como en el punto anterior.

En la figura (3.5) podemos ver el comportamiento de la curva $T = g(E)$ variando los valores de k y p_2 .

Este comportamiento geométrico de la curva $T = g(E)$ bajo cambios de valores de los parámetros coincide con la interpretación biológica que tienen estos parámetros. Es deseable el aumento de p_1 , p_2 , s_1 , s_2 pues se tiene incremento de células efectoras. También es deseable el aumento de k ya que con esto el sistema inmunológico es más efectivo para detectar a las células cancerosas. En cambio, es deseable que decrezcan μ_2 , μ_3 , g_1 , g_3 , pues las

células efectoras y moléculas efectoras tienen vidas medias mayores y saturaciones medias menores, respectivamente. Por lo visto anteriormente, lo que deseamos es incrementar p_1, p_2, s_1, s_2 o k , y disminuir μ_2, μ_3, g_1, g_3 para que las células efectoras puedan combatir eficazmente a las células tumorales.

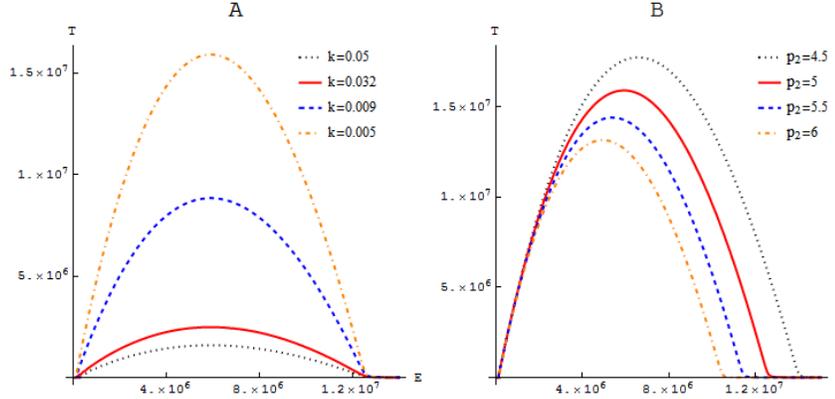


Figura 3.5: Gráficas de la curva $T = g(E)$, (A) variando k , (B) variando p_2 .

Con los intervalos para localizar los puntos de equilibrio dadas en (3.10) y después de analizar la curva $T = g(E)$, tenemos la siguiente proposición.

Proposición 3.2.1. *Los puntos de equilibrio del sistema Kirschner-Panneta dado en (2.1) se localizan dentro de los siguiente intervalos:*

$$E \in \left[\frac{s_1(g_1\mu_3 + s_2)}{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}, \frac{r_2(1 + bg_2)^2}{4ba} \right], \quad T \in [0, 1/b] \quad y \quad (3.12)$$

$$C \in \left[s_2/\mu_3, \frac{p_2r_2(1 - bg_2)(1 + bg_2)^2}{8ab^2 \left(\frac{1 - bg_2}{2b} + g_3\right) \mu_3} + \frac{s_2}{\mu_3} \right].$$

El punto de equilibrio trivial libre de tumor es $E_0 = \left(\frac{s_1(g_1\mu_3 + s_2)}{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right)$.

Ya que hemos visto por separado el comportamiento de las dos curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ que resultan de la intersección de las ceroclinas $dT/dt = 0$ y $dE/dt = 0$ con la ceroclina $dC/dt = 0$ respectivamente, podemos ver las distintas intersecciones que puede haber entre ellas dependiendo

de los valores que tomen los 13 parámetros del sistema.

Intersección de las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$

Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se pueden intersectar de distinta manera, y así variar de 0 a 4 puntos de intersección, además del punto de equilibrio trivial E_0 , como veremos a continuación. Recordemos que la intersección de estas dos curvas nos da la información de la intersección de las ceroquinas (3.1), (3.2) y (3.3). Así, tenemos que la cantidad de puntos de equilibrio no triviales puede variar de 0 a 4. En las figuras (3.6)-(3.10) se muestran ejemplos de los distintos casos posibles en los que se pueden intersectar las curvas. Estas figuras se realizaron variando el parámetro k , pero recordemos que otros parámetros afectan a esta curva de forma similar. A la derecha de las figuras se encuentra un acercamiento sobre el origen de la figura de la izquierda. Sea $p_m = (E^{max}, T^{max})$ el punto máximo de la curva $T = g(E)$. Siendo $\frac{s_1(g_1\mu_3+s_2)}{s_2(\mu_2-p_1)+\mu_2\mu_3g_1}$ y $\frac{r_2g_2}{a}$ los valores de E donde intersectan al eje E las curvas $T = g(E)$ y $E = f(T)$ respectivamente, entonces se pueden tener 3 casos:

1. La curva $T = g(E)$ intersecta al eje E a la derecha de la curva $E = f(T)$, de donde se tiene la desigualdad

$$s_1 > \frac{g_2r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}{\mu_3g_1 + s_2} \right].$$

2. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ intersectan al eje E en el mismo punto, de donde se tiene la igualdad

$$s_1 = \frac{g_2r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}{\mu_3g_1 + s_2} \right].$$

3. La curva $T = g(E)$ intersecta al eje E a la izquierda de la curva $E = f(T)$, de donde se tiene la desigualdad

$$s_1 < \frac{g_2r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}{\mu_3g_1 + s_2} \right].$$

Dependiendo de la forma en que se intersectan las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se pueden tener los siguientes casos. Recordemos que, además de lo que se mencione a continuación, en todos los casos siempre existe el punto de equilibrio trivial.

- A) No existen puntos de equilibrios no triviales. La curva $T = g(E)$ corta al eje E a la derecha de la curva $E = f(T)$ y no existe ningún punto de $T = g(E)$ que se encuentre en el área acotada por el eje T y la curva $E = f(T)$. Tan sólo existe el punto de equilibrio trivial E_0 . Biológicamente esto significa que hay suficientes condiciones sobre las células efectoras para que ataquen eficazmente a las células tumorales. En la figura (3.6) se puede ver un ejemplo de este caso, en el que el valor de k es suficientemente grande, es decir que la antigenicidad es grande para que las células efectoras reconozcan a las células tumorales y puedan atacarlas. Una condición suficiente mas no necesaria para que sólo exista el punto de equilibrio trivial es que el valor de E del punto de intersección de la curva $T = g(E)$ con el eje E sea mayor que el valor de E del punto máximo de la curva $E = f(T)$, es decir,
- $$\frac{s_1(g_1\mu_3+s_2)}{s_2(\mu_2-p_1)+\mu_2\mu_3g_1} > E^{max}.$$
- B) Se tiene un punto de equilibrio no trivial. La curva $T = g(E)$ corta al eje E a la izquierda de la curva $E = f(T)$ y el valor de T del punto máximo de $T = g(E)$ es suficientemente pequeño para que $T = g(E)$ no intersekte a la curva $E = f(T)$ en más de un punto. Biológicamente se tiene menor cantidad de células efectoras al inicio que en el caso [A], la capacidad del sistema inmunológico para atacar a las células tumorales es deficiente, esto propicia a que haya un estado de equilibrio (punto de equilibrio) en donde existe un tumor de tamaño pequeño. En la figura (3.7), podemos ver que al disminuir k , el valor de T del punto máximo de $T = g(E)$ crece pero no lo suficiente para que esta curva corte a la curva $E = f(T)$ en más de un punto.
- C) Se tienen dos puntos de equilibrio no triviales. La curva $T = g(E)$ corta al eje E a la derecha de la curva $E = f(T)$ y el valor de T del punto máximo de $T = g(E)$ es suficientemente pequeño para que $T = g(E)$ no intersekte a la curva $E = f(T)$ en más de dos puntos. Biológicamente, a pesar de que se tiene al inicio una cantidad suficiente de células efectoras, su capacidad para atacar a las células tumorales

es deficiente. Esto propicia a que se tenga alguno de los dos estados de equilibrio de este caso. Se puede tender al estado de equilibrio en el que al final el tumor tiene un tamaño pequeño, o al otro estado de equilibrio en el que al final el tumor tiene un tamaño mayor al del otro estado. En la figura (3.8) se puede ver un ejemplo similar a la figura (3.7), con la diferencia de que en este caso existen dos puntos de equilibrio porque se cumple la condición $s_1 > \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right]$.

- D) Se tienen tres puntos de equilibrio no triviales. La curva $T = g(E)$ corta al eje E a la izquierda de la curva $E = f(T)$ y el valor de T del punto máximo de $T = g(E)$ es suficientemente grande para que $T = g(E)$ alcance a intersectar a $E = f(T)$ en 3 puntos. En términos biológicos, la capacidad de que las células efectoras puedan combatir a las células tumorales es muy pequeña, por lo tanto, dependiendo de las condiciones iniciales se puede tender a alguno de los 3 estados de equilibrio que representan al estado final del tumor. En un primer estado de equilibrio se tiene gran cantidad de células tumorales y pequeña cantidad de células efectoras. En un segundo estado de equilibrio se tiene gran cantidad de células tumorales y mayor cantidad de células efectoras que en el estado anterior. Por último, en el tercer estado de equilibrio se tiene pequeña cantidad de células tumorales y gran cantidad de células efectoras. En la figura (3.9) vemos la intersección de las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ para este caso.
- E) Se tienen cuatro puntos de equilibrio no triviales. La curva $T = g(E)$ corta al eje E a la derecha de la curva $E = f(T)$ y el valor de T del punto máximo de $T = g(E)$ es suficientemente grande para que $T = g(E)$ alcance a intersectar a $E = f(T)$ en 4 puntos. Este caso es similar al caso [D], la diferencia es que en este caso $s_1 > \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right]$, y biológicamente la cantidad de células efectoras en el punto de equilibrio libre de tumor (E_0) es mayor. En este caso se puede tender a alguno de los 4 estados de equilibrio que representan al estado final del tumor. Tres estados de equilibrio se explicaron en el inciso [D]. En el cuarto estado de equilibrio se tiene pequeña cantidad de células efectoras y células tumorales. En la figura (3.10) vemos la intersección de las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ para este caso.

El estudio realizado en esta sección nos ayuda a tener una idea geométrica de la localización de los puntos de equilibrio dependiendo de los valores que tomen los 13 parámetros involucrados en el sistema. En la siguiente sección obtendremos condiciones algebraicas para determinar la cantidad de puntos de equilibrio del sistema.

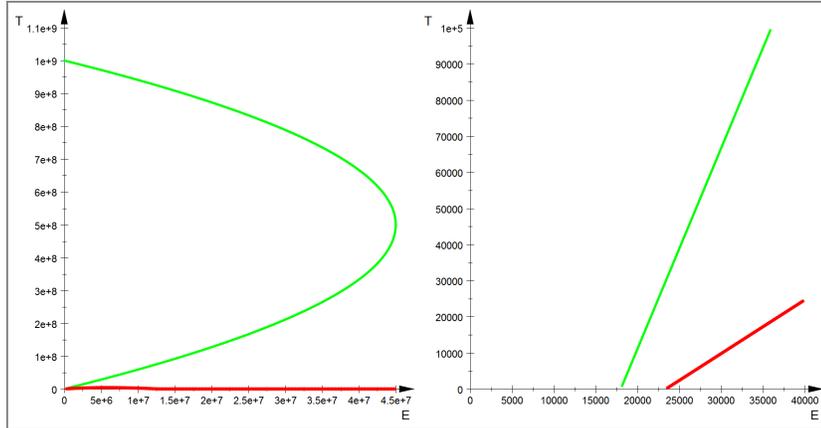


Figura 3.6: No existen puntos de equilibrios no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ no se intersectan en el primer cuadrante.

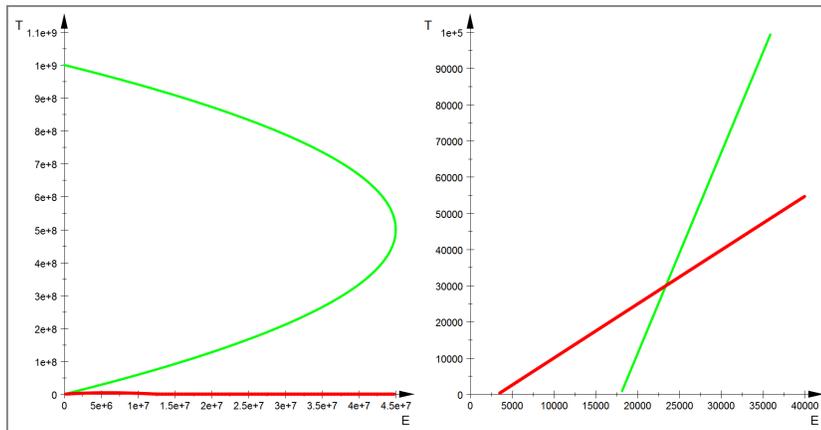


Figura 3.7: Existe un punto de equilibrio no trivial. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en un solo punto en el primer cuadrante.

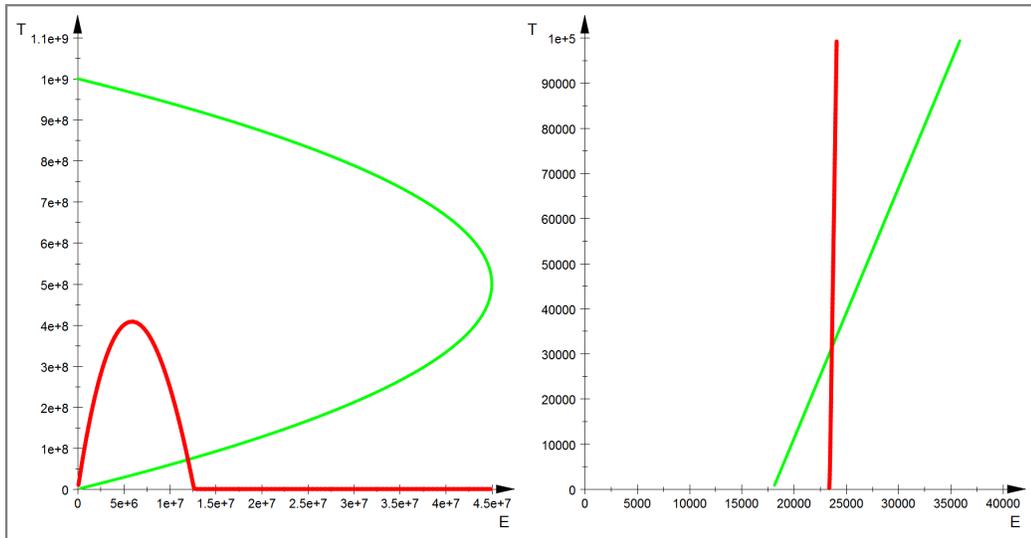


Figura 3.8: Existen dos puntos de equilibrio no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en dos puntos en el primer cuadrante.

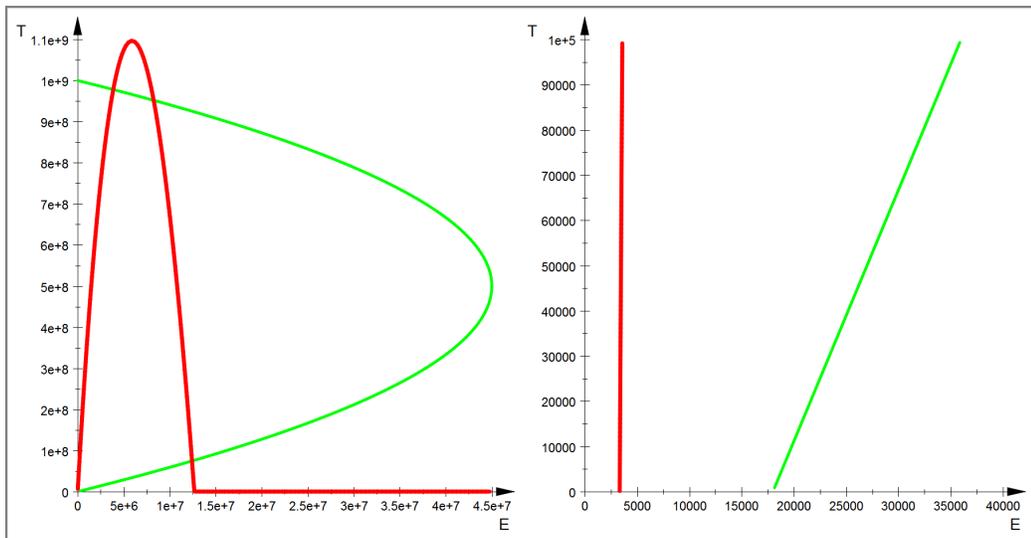


Figura 3.9: Existen tres puntos de equilibrio no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en tres puntos en el primer cuadrante.

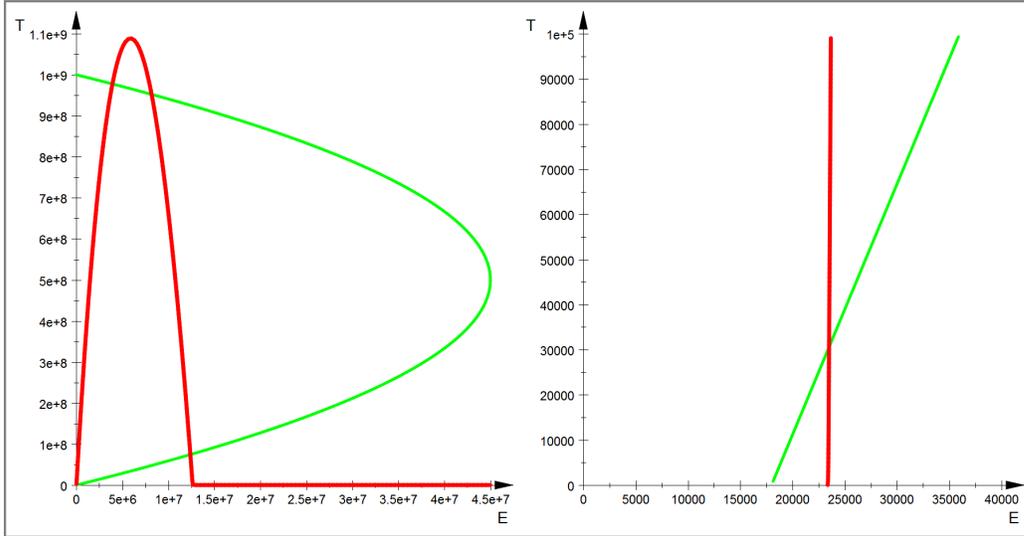


Figura 3.10: Existen cuatro puntos de equilibrio no triviales. Las curvas $E = f(T)$ y $T = g(E)$ se intersectan en cuatro puntos en el primer cuadrante.

3.3. Análisis algebraico de las condiciones sobre los parámetros para la existencia de los puntos de equilibrio

Una manera de obtener la cantidad de puntos de equilibrio del sistema KP es intersectando las 3 ceroclinas definidas en (3.1)-(3.3). Al sustituir cualesquiera 2 ecuaciones que definen 2 ceroclinas en la tercera ecuación restante se obtiene un polinomio de grado 5 en alguna de las 3 variables E , T o C . Teniendo los valores de alguna de estas variables se pueden encontrar los valores de las otras 2 variables. Numéricamente se observó que, dependiendo de los valores que tomen los parámetros, pueden encontrarse raíces de este polinomio fuera del primer octante, las cuales no nos interesan. Si expresamos el polinomio en la variable T y encontramos las raíces reales positivas de este polinomio, entonces encontramos que E y C tienen signos positivos para los valores de T positivos encontrados. Así, los puntos de equilibrio se localizan en el primer octante, que es lo deseado. Por lo tanto, sustituyendo las ecuaciones que definen las ceroclinas $dT/dt = 0$ y $dC/dt = 0$ en la ecuación que define

3.3 Análisis algebraico de las condiciones sobre los parámetros para la existencia de los puntos de equilibrio 33

la ceroclina $dE/dt = 0$, es decir, sustituyendo las ecuaciones (3.2) y (3.3) en la ecuación (3.1), obtenemos un polinomio de grado 5 en la variable T , que al igualarlo a cero obtenemos la ecuación polinómica:

$$a_5 T^5 + a_4 T^4 + a_3 T^3 + a_2 T^2 + a_1 T + a_0 = 0, \quad (3.13)$$

donde

$$a_5 = -b^2(p_1 - \mu_2)p_2 r_2^2,$$

$$a_4 = b p_2 r_2 [a k + 2(1 - b g_2)(p_1 - \mu_2) r_2],$$

$$a_3 = r_2 [a b [p_2 (g_2 k + s_1) + s_2 (p_1 - \mu_2)] + (1 + b g_2 (4 - b g_2)) (p_1 - \mu_2) p_2 r_2] - a (k p_2 + b g_1 \mu_2 \mu_3),$$

$$a_2 = a r_2 [g_1 (1 - b (g_2 + g_3))] - 2 g_2 (1 - b g_2) (p_1 - \mu_2) p_2 r_2^2 - a^2 k (g_1 \mu_3 + s_2) - a r_2 [s_2 (p_1 - \mu_2) (1 - b (g_2 + g_3)) + p_2 s_1 (1 - b g_2) + g_2 k p_2],$$

$$a_1 = a r_2 [g_1 (g_3 + g_2 (1 - b g_3)) \mu_2 \mu_3 - g_3 s_2 (p_1 - \mu_2) - g_2 [p_2 s_1 + (1 - b g_3) (p_1 - \mu_2) s_2]] - g_2^2 (p_1 - \mu_2) p_2 r_2^2 - a^2 (g_3 k + s_1) (g_1 \mu_3 + s_2),$$

$$a_0 = -a g_3 [g_1 (-g_2 \mu_2 \mu_3 r_2 + a \mu_3 s_1) + (g_2 (-\mu_2 + p_1) r_2 + a s_1) s_2].$$

Los coeficientes a_i , $i = 0, \dots, 5$ de la ecuación polinómica obtenida tienen términos que pueden interpretarse biológicamente. Por ejemplo, podemos ver en todos los coeficientes a_i el término $p_1 - \mu_2$. Como ya se había comentado anteriormente, si este término es negativo se está indicando que la tasa de proliferación es menor que la tasa de muerte de las células efectoras, por lo tanto cuando el tiempo transcurre tenderán a desaparecer las células efectoras y así se complica la eliminación del tumor. Por lo tanto, en este trabajo supondremos $p_1 - \mu_2 > 0$.

Una técnica para identificar una cota superior del número de raíces reales positivas de una ecuación polinómica $p(T) = 0$ es **la regla de Descartes**, la cual establece que el número de raíces reales positivas de una ecuación polinómica con coeficientes reales es, a lo más, igual al número de cambios

de signo que se produzcan entre sus coeficientes de los términos o menor que los cambios de signo por un múltiplo de 2 positivo. Es de notar que esta regla no proporciona el número exacto de raíces ni identifica las raíces de la ecuación polinómica, pero aplicando esta regla a la ecuación polinómica (3.13) podremos obtener condiciones algebraicas sobre los parámetros del sistema KP para saber, como máximo, cuántas raíces reales positivas tiene (3.13) y así saber, como máximo, cuántos puntos de equilibrio puede tener el sistema KP.

Los coeficientes a_i , con $i = 1, \dots, 5$, tienen los siguientes signos suponiendo $p_1 - \mu_2 > 0$ y $1 - bg_2 > 0$:

- $a_5 < 0$,

- $a_4 > 0$,

- $$\begin{cases} a_3 < 0 & \text{si } ab[p_2(g_2k + s_1) + s_2(p_1 - \mu_2)] + ((1 + bg_2(4 - bg_2)) < \\ & a(kp_2 + bg_1\mu_2\mu_3) + (p_1 - \mu_2)p_2r_2, \\ a_3 > 0 & \text{si } ab[p_2(g_2k + s_1) + s_2(p_1 - \mu_2)] + ((1 + bg_2(4 - bg_2)) > \\ & a(kp_2 + bg_1\mu_2\mu_3) + (p_1 - \mu_2)p_2r_2, \end{cases}$$

- $$\begin{cases} a_2 < 0 & \text{si } ar_2(1 - b(g_2 + g_3))[g_1\mu_2\mu_3 - (p_1 - \mu_2)s_2] < \\ & (1 - bg_2)[2g_2(p_1 - \mu_2)p_2r_2^2 + ar_2p_2s_1] \\ & + ak[a(g_1\mu_3 + s_2) + (r_2p_2g_2)], \\ a_2 > 0 & \text{si } ar_2(1 - b(g_2 + g_3))[g_1\mu_2\mu_3 - (p_1 - \mu_2)s_2] > \\ & (1 - bg_2)[2g_2(p_1 - \mu_2)p_2r_2^2 + ar_2p_2s_1] \\ & + ak[a(g_1\mu_3 + s_2) + (r_2p_2g_2)], \end{cases}$$

$$\begin{cases} \blacksquare \left\{ \begin{array}{l} a_1 < 0 \quad \text{si } ar_2g_1(g_3 + g_2(1 - bg_3))\mu_2\mu_3 < ar_2[g_3s_2(p_1 - \mu_2) \\ \quad + g_2[p_2s_1 + (1 - bg_3)(p_1 - \mu_2)s_2]] \\ \quad + g_2^2(p_1 - \mu_2)p_2r_2^2 + a^2(g_3k + s_1)(g_1\mu_3 + s_2), \\ \\ a_1 > 0 \quad \text{si } ar_2g_1(g_3 + g_2(1 - bg_3))\mu_2\mu_3 > ar_2[g_3s_2(p_1 - \mu_2) \\ \quad + g_2[p_2s_1 + (1 - bg_3)(p_1 - \mu_2)s_2]] \\ \quad + g_2^2(p_1 - \mu_2)p_2r_2^2 + a^2(g_3k + s_1)(g_1\mu_3 + s_2), \end{array} \right. \\ \\ \blacksquare \left\{ \begin{array}{l} a_0 < 0 \quad \text{si } s_1 > \frac{g_2r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}{\mu_3g_1 + s_2} \right] \text{ y } s_2 < \frac{\mu_2\mu_3g_1}{p_1 - \mu_2}, \\ \quad \text{en particular si } s_1 > \frac{g_2r_2\mu_2}{a}, \\ \\ a_0 > 0 \quad \text{si } s_1 < \frac{g_2r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2\mu_3g_1}{\mu_3g_1 + s_2} \right] \text{ y } s_2 < \frac{\mu_2\mu_3g_1}{p_1 - \mu_2}. \end{array} \right. \end{cases}$$

En a_0 se está suponiendo $s_2 < \frac{\mu_2\mu_3g_1}{p_1 - \mu_2}$ ya que en el siguiente capítulo veremos que es una condición necesaria para que la cantidad de E se mantenga acotada y así no se tengan efectos secundarios en la salud del paciente. Si $T > 0$, entonces E y C tienen valores positivos. En la tabla (3.1) se muestran los 16 casos distintos en los que se pueden combinar los signos de los coeficientes a_i , $i = 1 \dots, 5$. Se pueden tener de 0 a 5 cambios de signo, lo que indica que es posible tener de 0 a 5 raíces reales positivas. El caso 16 indica que es posible tener 1, 3 o 5 puntos de equilibrio no triviales pero numéricamente se encontró que si se cumplen esas condiciones sobre los coeficientes a_i , se tienen sólo 3 puntos de equilibrio.

Sea $i = 0, \dots, 5$. Es posible tener de 0 a 4 puntos de equilibrio no triviales, localizados en el primer octante, si se cumplen las siguientes condiciones:

- Si los coeficientes a_i de la ecuación polinómica (3.13) tienen la combinación de signos como en el caso 1, es posible tener un punto de equilibrio no trivial.
- Si los coeficientes a_i de la ecuación polinómica (3.13) tienen la combinación de signos como en los casos 2-5, es posible tener dos puntos de equilibrio no triviales o sólo el punto de equilibrio trivial.

Caso	a_5	a_4	a_3	a_2	a_1	a_0	Variaciones de signos	Posible cantidad de raíces reales positivas
1	-	+	+	+	+	+	1	1
2	-	+	+	+	+	-	2	2,0
3	-	+	+	+	-	-	2	2,0
4	-	+	+	-	-	-	2	2,0
5	-	+	-	-	-	-	2	2,0
6	-	+	-	-	-	+	3	3,1
7	-	+	+	+	-	+	3	3,1
8	-	+	+	-	+	+	3	3,1
9	-	+	+	-	-	+	3	3,1
10	-	+	-	+	+	+	3	3,1
11	-	+	-	-	+	+	3	3,1
12	-	+	+	-	+	-	4	4,2,0
13	-	+	-	+	+	-	4	4,2,0
14	-	+	-	+	-	-	4	4,2,0
15	-	+	-	-	+	-	4	4,2,0
16	-	+	-	+	-	+	5	5,3,1

Cuadro 3.1: Cantidad de variaciones de signo de los coeficientes a_i , $i = 1 \dots, 5$, suponiendo $p_1 - \mu_2 > 0$ y $1 - bg_2 > 0$.

- Si los coeficientes a_i de la ecuación polinómica (3.13) tienen la combinación de signos como en los casos 6-11, es posible tener uno o tres puntos de equilibrio no triviales.
- Si los coeficientes a_i de la ecuación polinómica (3.13) tienen la combinación de signos como en los casos 12-15, es posible tener cero, dos o cuatro puntos de equilibrio no triviales.

La posibilidad de tener de 0 a 4 puntos de equilibrio no triviales concuerdan con los resultados del análisis geométrico realizado en la sección anterior.

En esta sección se dieron condiciones sobre los parámetros para que el sistema KP pueda tener de 0 a 4 puntos de equilibrio no triviales. Para definir analíticamente el valor explícito de los puntos de equilibrio, no resultó práctico el método de intersectar las 3 ceroclinas y obtener una ecuación polinómica

3.3 Análisis algebraico de las condiciones sobre los parámetros para la existencia de los puntos de equilibrio

37

como (3.13), ya que se tendría que resolver esta ecuación de grado quinto en donde sus coeficientes dependen de los 13 parámetros del sistema. Pero, para estudiar la estabilidad del sistema no es necesario conocer el valor explícito de los puntos de equilibrio. Como se realizó en la sección anterior, analizando geoméricamente las ceroquinas podemos saber en dónde se intersectan y así localizar en el primer octante los puntos de equilibrio.

En este capítulo se dieron condiciones algebraicas para la existencia de puntos de equilibrio y por medio del estudio de las ceroquinas se sabe su localización. Además, se dieron intervalos para la localización de los puntos de equilibrio. Procedemos en el siguiente capítulo a estudiar la estabilidad de los puntos de equilibrio.

Capítulo 4

Dinámica global del modelo de Kirschner-Panetta

En el capítulo anterior se dieron condiciones para establecer la cantidad de puntos de equilibrio del sistema Kirschner-Panetta (KP) y su localización. En este capítulo se estudiará la dinámica global del modelo KP definido en (2.1), analizando la estabilidad local y global de sus puntos de equilibrio de manera analítica y posteriormente de forma numérica. Como se mencionó anteriormente, los valores de los parámetros de este modelo varían de paciente en paciente, por lo tanto, queremos saber qué condiciones analíticas deben cumplir los puntos de equilibrio para definir su estabilidad, dependiendo del valor numérico que tomen los parámetros.

4.1. Estabilidad local de los puntos de equilibrio

Para estudiar la estabilidad local de los puntos de equilibrio del sistema KP, recurrimos al análisis del signo de los valores propios de la matriz jacobiana asociada, evaluada en cada uno de ellos. Sea $i = 0, \dots, 4$, para cada punto de equilibrio $E_i = (E_i^*, T_i^*, C_i^*)$ consideramos el sistema lineal asociado

$$\frac{dy}{dt} = Jy,$$

con J la matriz jacobiana del campo vectorial dado por el sistema KP (2.1):

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= kT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1, \\ \frac{dT}{dt} &= r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T}, \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C,\end{aligned}$$

evaluada en el punto E_i . Dicha matriz tiene la expresión general:

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_2 + \frac{p_1 C}{g_1 + C} & k & \frac{g_1 p_1 EC}{(g_1 + C)^2} \\ -\frac{aT}{g_2 + T} & \frac{aET}{(g_2 + T)^2} - br_2 T & 0 \\ \frac{p_2 T}{g_3 + T} & \frac{g_3 p_2 ET}{(g_3 + T)^2} & -\mu_3 \end{pmatrix}.$$

Estabilidad del punto de equilibrio trivial

El punto de equilibrio trivial, libre de tumor, es

$$E_0 = (E_0^*, 0, C_0^*), \quad \text{donde} \quad E_0^* = \frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}, \quad C_0^* = \frac{s_2}{\mu_3}. \quad (4.1)$$

Suponiendo $p_1 - \mu_2 > 0$ y $s_2 < \frac{\mu_2 \mu_3 g_1}{p_1 - \mu_2}$, entonces E_0^* es positivo. Los valores propios de la matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_0 son

$$\frac{p_1 C_0^*}{g_1 + C_0^*} - \mu_2, \quad r_2 - \frac{aE_0^*}{g_2}, \quad -\mu_3.$$

Es deseable que el punto de equilibrio libre de tumor sea estable, para que bajo cualquier circunstancia se tienda a la eliminación del tumor. Para que E_0 sea localmente estable es necesario que todos los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en ese punto tengan parte real negativa. El valor propio $\frac{p_1 C_0^*}{g_1 + C_0^*} - \mu_2$ es negativo si

$$0 \leq s_2 < \frac{\mu_2 \mu_3 g_1}{p_1 - \mu_2}. \quad (4.2)$$

El valor propio $r_2 - \frac{aE_0^*}{g_2}$ es negativo si

$$s_1 > \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right]. \quad (4.3)$$

El valor propio $-\mu_3$ es negativo. De (4.2) y (4.3) obtenemos la siguiente proposición.

Proposición 4.1.1. *Supongamos que se cumplen las condiciones (4.2) y (4.3) en el sistema KP (2.1). Entonces, el punto de equilibrio libre de tumor E_0 (4.1) es estable.*

En el caso en el que no existen más puntos de equilibrio que el trivial E_0 , se tiene el siguiente corolario.

Corolario 4.1.1. *Si el sistema KP sólo tiene el punto de equilibrio libre de tumor E_0 (4.1), y se cumplen las condiciones (4.2) y (4.3), entonces toda solución no negativa (E, T, C) de (2.1) tiende al punto de equilibrio libre de tumor E_0 .*

La demostración de este corolario se realizará en la siguiente sección.

Estabilidad de puntos de equilibrio no triviales

En la proposición (4.1.1) se establece la estabilidad del punto de equilibrio trivial E_0 . Ahora deseamos saber la estabilidad de los puntos de equilibrio no triviales $E_i = (E_i^*, T_i^*, C_i^*)$, cuando estos puntos existen. En el resto de esta sección se utilizará la expresión $E_i = (E^*, T^*, C^*)$ para referirnos a los puntos de equilibrio no triviales para facilitar los cálculos.

En el capítulo 3 vimos que, dependiendo de los valores que tomen los parámetros del sistema KP, es posible tener 0, 1, 2, 3 o 4 puntos de equilibrio no triviales $E_i = (E^*, T^*, C^*)$, donde

$$\begin{aligned} T^* &= \frac{\mu_2}{k} E^* - \frac{p_1 E^* C^*}{k(g_1 + C^*)} - \frac{s_1}{k}, \\ E^* &= \frac{r_2(1 - bT^*)(g_2 + T^*)}{a}, \\ C^* &= \frac{p_2 E^* T^*}{\mu_3(g_3 + T^*)} + \frac{s_2}{\mu_3}. \end{aligned} \tag{4.4}$$

El polinomio característico de la matriz jacobiana J en cualquier punto de equilibrio $E_i = (E^*, T^*, C^*)$ es

$$\lambda^3 + b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3 = 0, \tag{4.5}$$

donde

$$b_1 = \mu_2 + \mu_3 + br_2T^* - \frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} - \frac{p_1C^*}{g_1 + C^*}, \quad (4.6)$$

$$b_2 = br_2T^* \left(\mu_3 - \frac{p_1C^*}{g_1 + C^*} \right) + \frac{ap_1E^*T^*C^*}{(g_2 + T^*)^2(g_1 + C^*)} - \frac{\mu_3p_1C^*}{g_1 + C^*} + \frac{akT^*}{g_2 + T^*} + \mu_2 \left\{ \mu_3 + br_2T^* - \frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} \right\} - \frac{p_2g_1p_1E^*T^*}{(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2} - \frac{a\mu_3E^*T^*}{(g_2 + T^*)^2}, \quad (4.7)$$

$$b_3 = b\mu_2\mu_3r_2T^* + \frac{ak\mu_3T^*}{g_2 + T^*} + \frac{a\mu_3p_1E^*T^*C^*}{(g_2 + T^*)^2(g_1 + C^*)} + \frac{ag_1p_1p_2E^*\{g_2g_3 + 2g_3T^*(T^*)^2\}E^*T^*}{(g_2 + T^*)^2(g_3 + T^*)^2(g_1 + C^*)^2} - \frac{a\mu_2\mu_3E^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} - \frac{bg_1p_1p_2r_2E^*(T^*)^2}{(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2} - \frac{b\mu_3p_1r_2T^*C^*}{g_1 + C^*}. \quad (4.8)$$

Para que cualquier punto de equilibrio $E_e = (E^*, T^*, C^*)$ del sistema KP sea estable se necesita que todos sus valores propios tengan parte real negativa. Para que esto suceda, aplicando el criterio de Routh Hurwitz [10], es necesario que $b_1 > 0$, $b_3 > 0$ y $b_1b_2 - b_3 > 0$. Para que b_1 sea mayor que cero se necesita que

$$\mu_2 + \mu_3 + br_2T^* - \frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} - \frac{p_1C^*}{g_1 + C^*} > 0. \quad (4.9)$$

Para que b_2 sea mayor que cero se necesita que

$$\frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} \left(\frac{p_1C^*}{g_1 + C^*} \right) + \mu_2(\mu_3 + br_2T^*) + \mu_3br_2T^* + \frac{akT^*}{g_2 + T^*} > \quad (4.10)$$

$$(\mu_3 + br_2T^*) \left(\frac{p_1C^*}{g_1 + C^*} \right) + (\mu_2 + \mu_3) \left(\frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} \right) + \frac{p_2g_1p_1E^*T^*}{(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2}.$$

Por otro lado, para que b_3 sea mayor que cero se necesita que

$$\begin{aligned} & b\mu_2\mu_3r_2T^* + \frac{ak\mu_3T^*}{g_2 + T^*} + \frac{ag_1p_1p_2E^*\{g_2g_3 + 2g_3T^*(T^*)^2\}E^*T^*}{(g_2 + T^*)^2(g_3 + T^*)^2(g_1 + C^*)^2} \\ & + \frac{a\mu_3p_1E^*T^*C^*}{(g_2 + T^*)^2(g_1 + C^*)} > \frac{a\mu_2\mu_3E^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} + \frac{bg_1p_1p_2r_2E^*(T^*)^2}{(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2} \\ & + \frac{b\mu_3p_1r_2T^*C^*}{g_1 + C^*}. \end{aligned}$$

De aquí,

$$\begin{aligned} b\mu_2\mu_3r_2T^* &> \frac{bg_1p_1p_2r_2E^*(T^*)^2}{(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2} + \frac{b\mu_3p_1r_2T^*C^*}{g_1 + C^*}, \\ br_2T^*\mu_2 &> br_2T^*p_1 \left(\frac{g_1p_2E^*(T^*)}{\mu_3(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2} + \frac{C^*}{g_1 + C^*} \right), \\ \mu_2 &> p_1 \left(\frac{g_1p_2E^*(T^*)}{\mu_3(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2} + \frac{C^*}{g_1 + C^*} \right), \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} & \frac{a\mu_2\mu_3E^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} \\ & < \frac{ak\mu_3T^*}{g_2 + T^*} + \frac{ag_1p_1p_2E^*\{g_2g_3 + 2g_3T^*(T^*)^2\}E^*T^*}{(g_2 + T^*)^2(g_3 + T^*)^2(g_1 + C^*)^2} + \frac{a\mu_3p_1E^*T^*C^*}{(g_2 + T^*)^2(g_1 + C^*)}, \\ \mu_2 &< p_1 \left(\frac{k(g_2 + T^*)}{p_1E^*} + \frac{g_1p_2E^*\{g_2g_3 + 2g_3T^*(T^*)^2\}}{\mu_3(g_2 + T^*)^2(g_3 + T^*)^2(g_1 + C^*)^2} + \frac{C^*}{g_1 + C^*} \right). \end{aligned}$$

Así, la condición para que $b_3 > 0$ es

$$\begin{aligned} & p_1 \left(\frac{g_1p_2E^*(T^*)}{\mu_3(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2} + \frac{C^*}{g_1 + C^*} \right) < \mu_2 \\ & < p_1 \left(\frac{k(g_2 + T^*)}{E^*} + \frac{g_1p_2E^*\{g_2g_3 + 2g_3T^*(T^*)^2\}}{\mu_3(g_2 + T^*)^2(g_3 + T^*)^2(g_1 + C^*)^2} + \frac{C^*}{g_1 + C^*} \right). \end{aligned} \tag{4.11}$$

Así, del criterio de Routh Hurwitz y las desigualdades (4.9) y (4.11) se tiene la siguiente proposición.

Proposición 4.1.2. *Sea $E_e = (E^*, T^*, C^*)$ cualquier punto de equilibrio no trivial del sistema (2.1). Supongamos que se cumplen las condiciones*

$$\mu_2 + \mu_3 + br_2T^* - \frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} - \frac{p_1C^*}{g_1 + C^*} > 0,$$

$$p_1 \left(\frac{g_1 p_2 E^* (T^*)}{\mu_3 (g_3 + T^*) (g_1 + C^*)^2} + \frac{C^*}{g_1 + C^*} \right) < \mu_2$$

$$< p_1 \left(\frac{k(g_2 + T^*)}{E^*} + \frac{g_1 p_2 E^* \{g_2 g_3 + 2g_3 T^* (T^*)^2\}}{\mu_3 (g_2 + T^*)^2 (g_3 + T^*)^2 (g_1 + C^*)^2} + \frac{C^*}{g_1 + C^*} \right),$$

y

$$b_1 b_2 - b_3 > 0,$$

con b_1, b_2, b_3 definidos en (4.6), (4.7) y (4.8). Entonces, el punto de equilibrio $E_e = (E^*, T^*, C^*)$ del sistema (2.1) es localmente estable.

Si alguna de las condiciones del criterio de Routh Hurwitz no se satisface, entonces no todos los valores propios del punto de equilibrio E_e tienen parte real negativa, pueden tener parte real positiva o igual a cero. Como veremos en la sección 4.3, la matriz jacobiana del sistema (2.1) puede admitir un par de valores propios imaginarios puros para un punto de equilibrio no trivial, al que denotaremos como $E_{bif} = (E^*, T^*, C^*)$. Para detectar las bifurcaciones de Hopf en un entorno de este punto hemos seguido a Guckenheimer et al (1997) [9] quienes establecen que para que exista una bifurcación de Hopf es necesario que se cumplan las condiciones $b_2 > 0$, $b_1 b_2 - b_3 = 0$, donde b_1, b_2 y b_3 son los coeficientes del polinomio característico (4.5) de la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio no trivial E_{bif} . Podemos ver que los coeficientes b_1, b_2 y b_3 no dependen de s_1 y s_2 . Sea h alguno de los 11 parámetros del sistema restantes sin contar s_1 y s_2 . Si $h = h_{bif}$ es una solución de $b_1 b_2 - b_3 = 0$, entonces la matriz jacobiana del sistema KP evaluada en el punto de equilibrio $E_{bif} = (E^*, T^*, C^*)$ posee un par de valores propios imaginarios puros para dicho valor de h . Esto implica que independientemente de la aplicación de IL-2 o ACI, si el punto de equilibrio E_{bif} cumple las condiciones de la proposición (4.1.3) que se anuncia a continuación, existe bifurcación de Hopf en un entorno de este punto de equilibrio.

Proposición 4.1.3. *Supongamos que la matriz jacobiana del sistema (2.1) tiene un par de valores propios imaginarios puros para algún punto de equilibrio no trivial $E_{bif} = (E^*, T^*, C^*)$, y además se cumplen las condiciones*

$$\frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} \left(\frac{p_1C^*}{g_1 + C^*} \right) + \mu_2(\mu_3 + br_2T^*) + \mu_3br_2T^* + \frac{akT^*}{g_2 + T^*} >$$

$$(\mu_3 + br_2T^*) \left(\frac{p_1C^*}{g_1 + C^*} \right) + (\mu_2 + \mu_3) \left(\frac{aE^*T^*}{(g_2 + T^*)^2} \right) + \frac{p_2g_1p_1E^*T^*}{(g_3 + T^*)(g_1 + C^*)^2}$$

y

$$b_1b_2 - b_3 = 0,$$

con b_1, b_2, b_3 definidos en (4.6), (4.7) y (4.8). Entonces, existe bifurcación de Hopf en un entorno del punto de equilibrio $E_{bif} = (E^*, T^*, C^*)$ del sistema (2.1).

4.2. Comportamiento de las soluciones para tiempos grandes

En esta sección se estudiará la dinámica global del sistema KP para distintos valores de los parámetros para tiempos grandes y se probará estabilidad global de los puntos de equilibrio.

Para la ecuación diferencial

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad x = \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}, \quad f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix}, \quad (4.12)$$

los siguientes lemas son útiles para demostrar que toda solución $x(t)$ de (4.12) tiende a una solución de equilibrio cuando $t \rightarrow \infty$.

Lema 1. Sea $g(t)$ una función monótona creciente (decreciente) del tiempo para $t \geq t_0$, con $g(t) \geq c$ ($\leq c$) para alguna constante c . Entonces $g(t)$ tiene un límite cuando $t \rightarrow \infty$.

Lema 2. Supóngase que una solución $x(t)$ de (4.12) tiende a un vector ξ cuando $t \rightarrow \infty$. Entonces ξ es un punto de equilibrio de (4.12).

La demostración de estos lemas puede consultarse en [6].

Ya que las 3 variables E , T y C son mayores o iguales a cero, entonces buscamos soluciones que se encuentren en el primer octante. Así, para estudiar el comportamiento del sistema KP para tiempos grandes, el primer paso consiste en mostrar que cualquier solución $x(t)$ que empieza en el primer octante en $t = 0$, debe permanecer en el primer octante para todo tiempo futuro, ya que si no fuera así, entonces el modelo KP podría no reflejar una situación real. El siguiente paso consiste en dividir el primer octante en regiones donde las derivadas tienen signos fijos. Esto se logra trazando las ceroclinas (3.1), (3.2) y (3.3)

$$c_1 : kT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1 = 0,$$

$$c_2 : r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} = 0,$$

$$c_3 : \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C = 0,$$

en el espacio $E - T - C$. Estas superficies pueden dividir el primer octante en un número variable de regiones dependiendo de los valores de los parámetros de los que depende el sistema. Después se determinan los signos de las derivadas en cada región y con esto se pueden tener distintos resultados en cada región, por ejemplo:

- Toda solución $x(t)$ de (4.12) que empieza en cierta región en el tiempo $t = t_0$ permanece en esa región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, y finalmente tiende a la solución de equilibrio E_i .
- Cualquier solución $x(t)$ de (4.12) que empieza en cierta región en el instante $t = t_0$ debe abandonar dicha región un tiempo más tarde.
- Una solución cualquiera $x(t)$ de (4.12) nunca puede entrar a cierta región proveniente de otra cierta región.

Para determinar los signos de las derivadas en cada región, es de ayuda ver en el sistema KP (2.1) que dE/dt aumenta si T aumenta, y disminuye en caso contrario. También se puede ver que dT/dt disminuye si E aumenta, y

disminuye en caso contrario. Y por último, dC/dt disminuye si C aumenta, y aumenta en caso contrario. Además de que dC/dt aumenta si E o T aumentan, y disminuye en caso contrario. Esto implica que cualquier solución, independientemente del valor de E o T , se acercará a la ceroclina $dC/dt = 0$. Se trabajará indistintamente con la siguiente notación: $\dot{E} = dE/dt$, $\dot{T} = dT/dt$ y $\dot{C} = dC/dt$. Ahora analicemos el sistema KP con distinta cantidad de puntos de equilibrio.

NOTA: De aquí en adelante, Ω representa la región en el espacio $E-T-C$ en donde E , T y C son no negativas. Los puntos de equilibrio con los que se estarán trabajando se localizan en el primer octante y se supondrá que todas las soluciones $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ tienen condiciones iniciales en Ω . Además, se hablará de la existencia de 1 a 5 puntos de equilibrio dependiendo de los valores que tomen los distintos parámetros del sistema KP, en donde siempre existe el punto de equilibrio trivial E_0 , y el resto serán no triviales (E_1, E_2, E_3, E_4) .

4.2.1. Comportamiento del sistema con 5 puntos de equilibrio

En esta subsección se analiza el sistema KP en el caso en el que existen 5 puntos de equilibrio E_0, E_1, E_2, E_3 y E_4 en Ω . Demostraremos que en este caso, el punto de equilibrio trivial E_0 es estable, así como también lo es el punto de equilibrio no trivial E_1 . Los puntos de equilibrio E_3 y E_4 son inestables. En la siguiente subsección (4.3) se mostrará numéricamente que en este caso, el punto de equilibrio no trivial E_2 es una espiral inestable. En este caso se tiene biestabilidad: las soluciones tienden al punto de equilibrio trivial, libre de tumor, si la cantidad de T es baja, y la cantidad de E y C es media-alta. En cambio, si la cantidad de T es alta, y la cantidad de E y C es media-baja, entonces se tiende a un punto de equilibrio E_1 , el cual tiene un valor grande en su coordenada en T . Biológicamente se tiene que, si la cantidad de células tumorales es baja y la cantidad de células efectoras y moléculas efectoras es lo suficientemente alta, entonces las células efectoras son capaces de eliminar el tumor. En cambio, si la cantidad de células tumorales es alta y no hay suficiente cantidad de células efectoras y moléculas efectoras, entonces se tiende a un estado en el que hay un tumor de gran masa. Se tiene la siguiente proposición.

Proposición 4.2.1. *Supongamos que en el sistema KP (2.1) existen 5 puntos de equilibrio E_0, E_1, E_2, E_3 y E_4 en Ω . Entonces, toda solución $E(t), T(t), C(t)$ tiende al punto de equilibrio E_0 o E_1 cuando t tiende a infinito, dependiendo de la condición inicial en Ω .*

Demostración. En el caso en el que existen 5 puntos de equilibrio en Ω , las ceroclinas c_1, c_2 y c_3 dividen el primer octante en 11 regiones abiertas acotadas por los ejes del primer octante y las superficies c_1, c_2 y c_3 . En la figura (4.1) podemos observar las 11 regiones en las que c_1, c_2 y c_3 dividen al primer octante.

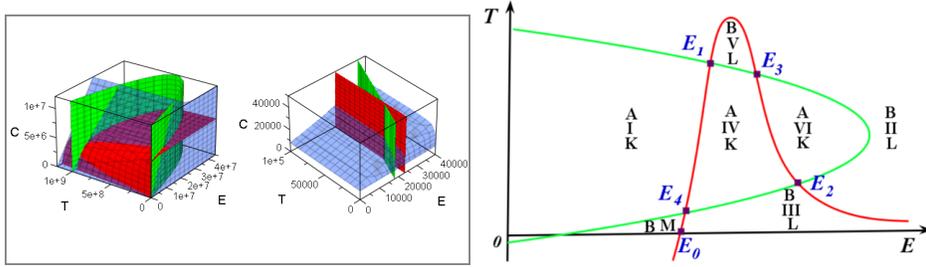


Figura 4.1: Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando existen 5 puntos de equilibrio.

Las 11 regiones están acotadas en la coordenada C de la siguiente manera:

- Las regiones K y L están acotadas en la coordenada C inferiormente por el plano $E-T$, y superiormente por c_1 y en menor parte por c_3 . La región M está acotada inferiormente por el plano $E-T$, y superiormente por c_3 .
- Las regiones A y B están acotadas en la coordenada C inferiormente por c_3 y en menor parte por c_1 , y superiormente no están acotadas.
- Las regiones I-VI están acotadas en la coordenada C por c_1 y c_3 . Las regiones III, IV y V están acotadas inferiormente por c_3 y superiormente por c_1 . Las regiones I, II y VI están acotadas inferiormente por c_1 y superiormente por c_3 .

A	B	K	L	M	I	II	III	IV	V	VI
$\dot{E} > 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} > 0$
$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$
$\dot{C} < 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} > 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} > 0$				

Cuadro 4.1: Signos de \dot{E} , \dot{T} y \dot{C} de cada una de las 11 regiones en las que las ceroclinas pueden dividir el primer octante

En la tabla (4.1) se dan los signos de las derivadas de cada una de las regiones. Sabiendo los signos, podemos analizar cuándo una solución que comienza en una región S cruza (o no cruza) a la región W (ver tabla (4.2)).

Así, para tiempos grandes, la dinámica de las soluciones del sistema KP con condiciones iniciales en las distintas regiones definidas en la tabla (4.1) se resume a continuación. Los lemas y sus demostraciones, así como las condiciones A.1-A.11 de los siguientes resultados se pueden consultar en el apéndice A.

1. REGIÓN A

- a) Toda solución que comienza en la región A y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_1 , E_2 , E_3 o E_4 . Ver lema (A.0.4a).
- b) Toda solución que comienza en la región A y abandona dicha región en un tiempo t^* , no cruza a la región IV si se cumple la condición (A.4). Ver lema (A.0.1c).
- c) Toda solución que comienza en la región A y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
 - cruza a la región B, I o VI, o
 - cruza a la región IV si se cumple la condición (A.5).

Ver lema (A.0.5).

2. REGIÓN B

- a) Toda solución que comienza en la región B y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_0 , E_1 o E_3 , y nunca tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 . Ver lema (A.0.6a).

	W	A	B	K	L	M	I	II	III	IV	V	VI
S												
A			c_2				c_3			c_1		c_3
B		c_2				c_3		c_3	c_1		c_1	
K					c_2		c_1			c_3		c_1
L				c_2		c_1		c_1	c_3		c_3	
M			c_3		c_1		c_2					
I		c_3		c_1		c_2		c_2				
II			c_3		c_1		c_2					c_2
III			c_1		c_3					c_2		
IV		c_1		c_3					c_2		c_2	
V			c_1		c_3					c_2		
VI		c_3		c_1				c_2				

Una solución con condición inicial en la región S:

c_i	cruza a la región W atravesando c_i .
c_i	bajo cierta condición, cruza a la región W atravesando c_i .
c_i	no cruza a la región W atravesando c_i .

Cuadro 4.2: Dinámica de las soluciones con condiciones iniciales en las distintas regiones

- b) Ninguna solución que comienza en la región B,
- cruza a la región A. Ver lema (A.0.2a).
 - cruza a la región II o M, si se cumple la condición (A.8). Ver lema (A.0.3c).
- c) Toda solución que comienza en la región B y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
- cruza a la región III o V, o
 - cruza a la región II o M, si se cumple la condición (A.5).
- Ver lema (A.0.7).

3. REGIÓN K

- a) Toda solución que comienza en la región K y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_1 o E_3 , y nunca tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 . Ver lema (A.0.8a).

- b) Ninguna solución que comienza en la región K,
- cruza a la región L. Ver lema (A.0.2d).
 - cruza a la región IV, si se cumple la condición (A.10). Ver lema (A.0.3e).
- c) Toda solución que comienza en la región K y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
- cruza a la región I o VI, o
 - cruza a la región IV, si se cumple la condición (A.11).
- Ver lema (A.0.9).

4. REGIÓN L

- a) Toda solución que comienza en la región L y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_0 , E_1 , E_2 , E_3 o E_4 . Ver lema (A.0.10a).
- b) Ninguna solución que comienza en la región L cruza a la región II o M, si se cumple la condición (A.6). Ver lema (A.0.1e).
- c) Toda solución que comienza en la región L y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
- cruza a la región K, III o V, o
 - cruza a la región II o M, si se cumple la condición (A.7).
- Ver lema (A.0.11).

5. REGIÓN M

- a) Toda solución que comienza en la región M y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_0 y nunca tiende al punto de equilibrio E_4 . Ver lema (A.0.12).
- b) Ninguna solución que comienza en la región M,
- cruza a la región I. Ver lema (A.0.2b).
 - cruza a la región B, si se cumple la condición (A.9). Ver lema (A.0.3d)
 - cruza a la región L, si se cumple la condición (A.7). Ver lema (A.0.1f)

- c) Toda solución que comienza en la región M y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
- cruza a la región B, si se cumple la condición (A.8), o
 - cruza a la región L, si se cumple la condición (A.6).

Ver lema (A.0.13).

6. REGIÓN I

- a) Toda solución que comienza en la región I y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_1 o E_4 . Ver lema (A.0.14a).
- b) Ninguna solución que comienza en la región I cruza a las regiones A o K. Ver lemas (A.0.3b) y (A.0.1a) .
- c) Toda solución que comienza en la región I y abandona dicha región en un tiempo t^* , cruza a la región II o M. Ver lema (A.0.15).

7. REGIÓN II

- a) Toda solución que comienza en la región II y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_1 o E_3 , y nunca tiende al punto de equilibrio E_2 . Ver lema (A.0.16).
- b) Ninguna solución que comienza en la región II, entra a las regiones I o VI. Ver lema (A.0.2c).
- cruza a las regiones I o VI. Ver lema (A.0.2c).
 - cruza a la región B, si se cumple la condición (A.9). Ver lema (A.0.3d)
 - cruza a la región L, si se cumple la condición (A.7). Ver lema (A.0.1f)
- c) Similar al inciso c) de la región M.

8. REGIÓN III

- a) Cualquier solución que comienza en la región III y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_0 o E_4 , y nunca tiende al punto de equilibrio E_2 . Ver lema (A.0.17).

- b) Ninguna solución que comienza en la región III cruza a las regiones B o L. Ver lemas (A.0.1b) y (A.0.3a).
- c) Toda solución que comienza en la región III y abandona dicha región en un tiempo t^* , cruza a la región IV. Ver lema (A.0.20).

9. REGIÓN IV

- a) Toda solución que comienza en la región IV y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_1 o E_3 , y nunca tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 . Ver lema (A.0.8a).
- b) Ninguna solución que comienza en la región IV,
 - cruza a la región III o V. Ver lema (A.0.2e).
 - cruza a la región A, si se cumple la condición (A.5). Ver lema (A.0.1d)
 - cruza a la región K, si se cumple la condición (A.11). Ver lema (A.0.3f)
- c) Toda solución que comienza en la región IV y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
 - cruza a la región A, si se cumple la condición (A.4), o
 - cruza a la región K, si se cumple la condición (A.10).Ver lema (A.0.18).

10. REGIÓN V

- a) Toda solución que comienza en la región V y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_1 y nunca tiende al punto de equilibrio E_3 . Ver lema (A.0.19).
- b) Ninguna solución que comienza en la región V puede entrar a la región B o L. Ver lemas (A.0.1b) y (A.0.3a).
- c) Toda solución que comienza en la región V y abandona dicha región en un tiempo t^* , cruza a la región IV. Ver lema (A.0.20).

11. REGIÓN VI

- a) Ninguna solución que comienza en la región VI puede entrar a la región A o K. Ver lemas (A.0.3b) y (A.0.1a).

- b) Toda solución que comienza en la región VI, abandona dicha región en un tiempo t^* y cruza a la región II, (nunca tiende al punto de equilibrio E_2 ni E_3). Ver lema (A.0.21).

Con los resultados obtenidos del estudio de la dinámica de las soluciones con condiciones iniciales en las distintas regiones, procedemos a demostrar que:

1. los puntos de equilibrio E_0 y E_1 son localmente estables.
2. los puntos de equilibrio E_3 y E_4 son inestables.

Primeramente realizaremos algunas definiciones que nos servirán para posteriormente definir las vecindades Ω_1 y Ω_2 , y la región Ω_3 , mostradas en la figura (4.2), las cuales sirven para saber, dependiendo de las condiciones iniciales, si las células efectoras eliminan al tumor, o se tiende a un estado en el cual se tiene un tumor de gran tamaño, para tiempos grandes. Recordemos que $E = f(T)$ es la curva que resulta de la intersección de las ceroclinas c_2 y c_3 , y $T = g(E)$ es la curva que resulta de la intersección de las ceroclinas c_1 y c_3 . (E^{max}, T^{max}) es el punto máximo de la curva $T = g(E)$. Sean $E_i = (E_i^*, T_i^*, C_i^*)$, donde $i = 0, \dots, 4$, los puntos de equilibrio del sistema KP.

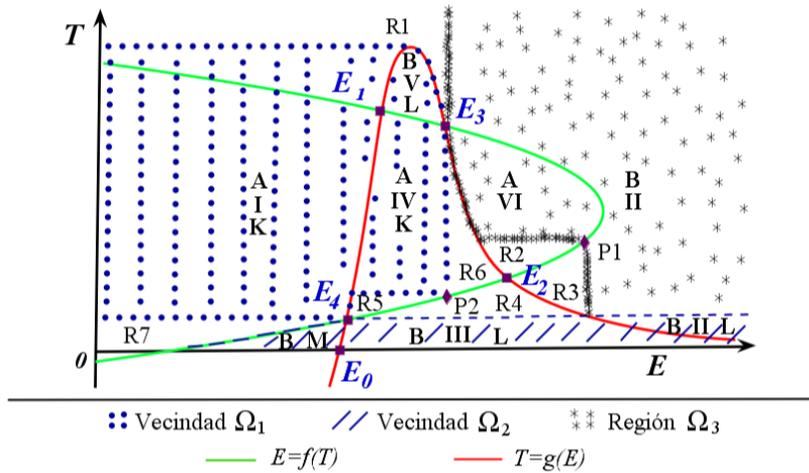


Figura 4.2: Definición de las vecindades Ω_1 y Ω_2 , y la región Ω_3 .

Procedemos a definir los puntos P1, P2, las regiones R1-R7, Ω_3 , y las vecindades Ω_1 y Ω_2 , de la siguiente manera.

- P1: Punto sobre la curva $E = f(T)$ con las siguientes características. Al trazar un plano paralelo al plano $E - C$ que pase por el punto de equilibrio E_4 , este plano corta a la curva $g(E)$ en dos puntos, uno es el punto de equilibrio E_4 , y llamemos al otro punto P4. Ahora, al trazar un plano paralelo al plano $T - C$ que pase por el punto P4, este plano corta a la curva $E = f(T)$ en dos puntos. De estos dos puntos, P1 es el punto con la menor coordenada en T .
- P2: Punto sobre la curva $E = f(T)$ con las siguientes características. Al trazar un plano paralelo al plano $T - C$ que pase por el punto de equilibrio E_3 , este plano corta a la curva $E = f(T)$ en dos puntos, uno es el punto de equilibrio E_3 y P2 es el otro punto.
- R1: Región formada por las subregiones B, II y L de manera que se cumple la condición $0 \leq E < E_3^*$. Además, para $0 \leq E < E^{max}$, se cumple la condición $T > T^{max}$. Para $E^{max} < E < E_3^*$ se cumple la condición $T > g(E)$. Además, esta región también comprende la subregión A en donde $C > C_3^*$, que se localiza sobre la región Ω_1 y R5 que adelante se definirán. Cualquier solución que comienza en la región R1, puede cruzar a la región Ω_1 o Ω_3 . Biológicamente, si se tienen condiciones iniciales en las subregiones B, II o L en esta región R1, se tiene una cantidad de células efectoras pequeña a comparación de la cantidad grande de células tumorales que se tiene. Si se tienen condiciones iniciales en la subregión A en R1 y la cantidad de moléculas efectoras decrece mucho, entonces se tiende a un estado donde existe un tumor de gran masa, en cambio si el decrecimiento de la cantidad de moléculas efectoras es pequeño y la cantidad de células efectoras crece lo suficiente, entonces se tiende a la eliminación del tumor.
- R2: Región formada por la subregión VI y la subregión A localizada sobre de la subregión VI, en donde E y T son menores que los valores de E y T del punto P1, respectivamente. Cualquier solución que comienza en la región R2, puede cruzar a la región R3 si \dot{T} es pequeño, o a la región Ω_3 si \dot{T} es grande. Biológicamente, si se tienen condiciones iniciales en la región R2 y el crecimiento de las células tumorales es

suficientemente pequeño, no se puede asegurar si se tiende a la eliminación del tumor o a un estado en el que existe un tumor de gran masa. En cambio, si el crecimiento de las células tumorales es suficientemente grande, entonces se tiende a la eliminación del tumor en un tiempo posterior.

- R3: Región formada por la subregión II y la subregión B localizada sobre de la subregión II, acotadas por c_1 y c_2 , en donde $T < g(E)$, $E_2^* < E$ y E es menor que el valor de E del punto P1. Cualquier solución que comienza en la región R3, puede cruzar a la región R4 si el decrecimiento de T es grande, o a la región Ω_3 si el decrecimiento de T es pequeño y el crecimiento de E es grande. Biológicamente, si se tienen condiciones iniciales en la región R3 y el decrecimiento de las células tumorales es suficientemente grande, no se puede asegurar si se tiende a la eliminación del tumor o a un estado en el que existe un tumor de gran masa. En cambio, si el decrecimiento de las células tumorales es pequeño y el crecimiento de las células efectoras es grande, entonces se tiende a la eliminación del tumor en un tiempo posterior.
- R4: Región formada por la subregión III y la subregión B localizada sobre de la subregión III, en donde $T > T_4^*$. Cualquier solución que comienza en la subregión B de esta región R4, puede cruzar a la región Ω_2 o cruzar a la subregión III. Si cruza a la subregión III, entonces puede tender al punto de equilibrio E_0 o cruzar a la región Ω_1 (específicamente a la región IV). Biológicamente, si se tienen condiciones iniciales en la región R4 y la cantidad de células tumorales decrece lo suficiente y la cantidad de células efectoras decrece poco, entonces se tiende a la eliminación del tumor. En cambio, si la cantidad de células efectoras decrece lo suficiente, entonces se tiende a un estado en el que existe un tumor de gran masa.
- R5: Región formada por la región A en donde $0 \leq E$ y E es menor que el valor de E del punto P2. Para T tenemos que $T_4^* < T$ y menor que el valor de T del punto P2. Para C tenemos la restricción $C < C_3^*$. Cualquier solución que comienza en la región R5, puede cruzar a la región R4 o a la región Ω_1 . Biológicamente, si se tienen condiciones iniciales en la región R5 y el crecimiento de las células efectoras es suficientemente grande y el de las células tumorales pequeño, entonces un tiempo más tarde se pueden tener condiciones para que se tienda a

la eliminación del tumor. En cambio, si ocurre lo contrario, si el crecimiento de las células efectoras es pequeño y el de las células tumorales grande, entonces se tiende a un estado en el que existe un tumor de gran masa.

- R6: Región formada por la subregión K en donde $E_3^* < E < E_2^*$ y $T < g(E)$. Si una solución comienza en la región R6, puede cruzar a la región R2, Ω_1 u Ω_3 . Biológicamente, si el decrecimiento de las células efectoras es grande, se tiende a un estado en el que existe un tumor de gran masa. En cambio, si el decrecimiento de las células efectoras es pequeño comparado con el crecimiento de las células tumorales, entonces no se puede asegurar si se tenderá a la eliminación del tumor o a un estado en donde existe un tumor de gran masa.
- R7: Región formada por las subregiones A, I y K en donde $T < T_4^*$. Cualquier solución que comienza en la región R7, puede cruzar a la región Ω_1 o Ω_2 . Biológicamente, en esta región se tienen cantidades pequeñas de células tumorales y efectoras. Si se tienen condiciones iniciales en esta región y el crecimiento de las células tumorales es grande comparado con el crecimiento de las células efectoras, entonces se tiende a un estado en el que existe un tumor de gran masa. En cambio, si el crecimiento de las células tumorales es pequeño y el de las células efectoras es grande, entonces se tiende a la eliminación del tumor.
- Ω_1 : Vecindad abierta del punto de equilibrio E_1 formada por el conjunto de subregiones abiertas A, B, K, L, I, II, IV y V, que a continuación se detallan. Se tiene la cota $0 \leq E < E_3^*$. La vecindad Ω_1 está formada por las subregiones A, K, I y IV que se encuentran dentro del paraboloides c_2 , con la condición $C < C_3^*$, quitando las regiones R5 y R7; y las subregiones B, L, II y V con la condición $C < C_3^*$ y $T > g(E)$, quitando la región R1. Biológicamente, en esta vecindad se tiene una cantidad de moléculas efectoras restringida, pocas células efectoras comparada con la cantidad de células tumorales. Se puede asegurar que las células efectoras no pueden eliminar las células tumorales y se tiende a un estado en el que existe un tumor de gran masa.
- Ω_2 : Vecindad abierta del punto de equilibrio E_0 formada por el conjunto de subregiones abiertas B, M, III, II y L, en donde se pide que se cumplan las condiciones $E > r_2 g_2/a$, y $T < T_4^*$. Biológicamente, en

esta región la cantidad de células efectoras es grande comparada con la pequeña cantidad de células tumorales. Si se tienen condiciones iniciales en esta vecindad, se tiende a la eliminación del tumor.

- Ω_3 : Región formada por el conjunto de subregiones abiertas A, B, VI y II, en donde se pide que se cumplan las condiciones $T > T_4^*$ y $T > g(E)$ con $E > E_3^*$, además de quitar las regiones R2 y R3. En esta región, se pide que se cumpla la condición que si una solución comienza en la región II, nunca cruce a la región L, ya que con esto se asegura que cualquier solución que comienza en la región Ω_3 , cruza a la región Ω_2 . Biológicamente, si una solución comienza en esta región, para un tiempo más tarde, se tiende a la eliminación del tumor.

Los lemas 4.2.1 y 4.2.2 muestran que E_0 y E_1 son puntos de equilibrio asintóticamente estables, y los lemas 4.2.3 y 4.2.4 muestran que E_3 y E_4 son puntos de equilibrio inestables. Además, se tiene que bajo cierta condición, toda solución que comienza en la región Ω_3 , abandona dicha región un tiempo más tarde y entra a la vecindad abierta Ω_2 del punto de equilibrio E_0 . Las demostraciones pueden consultarse en el Apéndice A.

Lema 4.2.1. *Toda solución que comienza en la vecindad abierta Ω_1 del punto de equilibrio E_1 en el tiempo $t = t_0$, permanece en dicha vecindad para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, y finalmente tiende al punto de equilibrio E_1 .*

Lema 4.2.2. *Supongamos que en el sistema KP se cumple la condición*

$$s_1 > s_1^{crit} = \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

Entonces, toda solución que comienza en la vecindad abierta Ω_2 del punto de equilibrio E_0 en el tiempo $t = t_0$, permanece en dicha vecindad para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, y finalmente tiende al punto de equilibrio E_0 .

Lema 4.2.3. *Existe una vecindad U para E_3 , tal que para toda vecindad U_1 de E_3 en U , existe al menos una solución $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$, con condición inicial en U_1 y que no permanece en U para todo tiempo futuro.*

Lema 4.2.4. *Existe una vecindad U para E_4 , tal que para toda vecindad U_1 de E_4 en U , existe al menos una solución $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$, con condición inicial en U_1 y que no permanece en U para todo tiempo futuro.*

Lema 4.2.5. *Supongamos que en la región Ω_3 ninguna solución puede pasar de la región II a la región L. Entonces, toda solución que comienza en la región Ω_3 en el tiempo $t = t_0$, abandona dicha región un tiempo más tarde y entra a la vecindad abierta Ω_2 del punto de equilibrio E_0 .*

Así, si el sistema KP tiene 5 puntos de equilibrio, entonces toda solución tiende al punto de equilibrio E_0 o E_1 , dependiendo de las condiciones iniciales, con lo que queda demostrada la proposición (4.2.1). □

No podemos saber con certeza el estado final del tumor si se tienen condiciones iniciales en las regiones R1-R7, ya que dependiendo de los valores de los parámetros, las soluciones pueden cruzar a la vecindad Ω_2 o a la región Ω_3 en donde se puede asegurar la eliminación del tumor; o pueden cruzar a la vecindad Ω_1 , en donde se tiende a un estado en el cual existe un tumor de gran masa.

Los resultados de esta subsección serán de utilidad para demostrar la estabilidad de los puntos de equilibrio en los casos en los que se tienen 4, 3, 2 o un punto de equilibrio.

4.2.2. Comportamiento del sistema con 4 puntos de equilibrio

En esta subsección se analiza el sistema KP en el caso en el que existen 4 puntos de equilibrio E_0 , E_1 , E_2 y E_3 en Ω . Para facilitar la demostración de la estabilidad de los puntos de equilibrio, se explicarán las similitudes y diferencias entre los casos en el que existen 4 y 5 puntos de equilibrio.

En el caso en el que existen 5 puntos de equilibrio se cumple la condición

$$s_1 > s_1^{crit} = \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

Si hacemos colisionar los puntos de equilibrio E_4 y E_0 , ocurre una bifurcación transcítica en la que el punto de equilibrio E_0 intercambia su estabilidad (pasa de ser punto de equilibrio estable a inestable), y el punto de equilibrio E_4 sale del primer octante y por lo tanto ya no nos interesa estudiarlo. Esta bifurcación ocurre cuando $s_1 = s_1^{crit}$. Por lo tanto, para $s_1 < s_1^{crit}$, existen 4

puntos de equilibrio en Ω .

Los puntos de equilibrio E_1 , E_2 y E_3 no sufren cambios en su estabilidad a comparación con el caso en el que existen 5 puntos de equilibrio. El punto de equilibrio E_0 es inestable, así como también lo son E_2 y E_3 . El punto de equilibrio E_1 es estable. Biológicamente tenemos que, sin importar las cantidades iniciales de células tumorales, células efectoras y moléculas efectoras, siempre se tenderá a un estado en el que existe un tumor de gran masa. Con esto, se tiene la siguiente proposición.

Proposición 4.2.2. *Supongamos que en el sistema KP (2.1) existen 4 puntos de equilibrio E_0 , E_1 , E_2 y E_3 en Ω . Entonces, toda solución $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ con condición inicial en Ω , tiende al punto de equilibrio E_1 , cuando t tiende a infinito.*

Demostración. Las ceroclinas c_1 , c_2 y c_3 dividen el primer octante en 10 regiones abiertas acotadas por los ejes del primer octante y las superficies c_1 , c_2 y c_3 . Estas 10 regiones son A, B, K, L, I, II, III, IV, V, VI, y podemos observarlas en la figura (4.3). En la tabla (4.1) se dan los signos de las derivadas de cada una de las regiones.

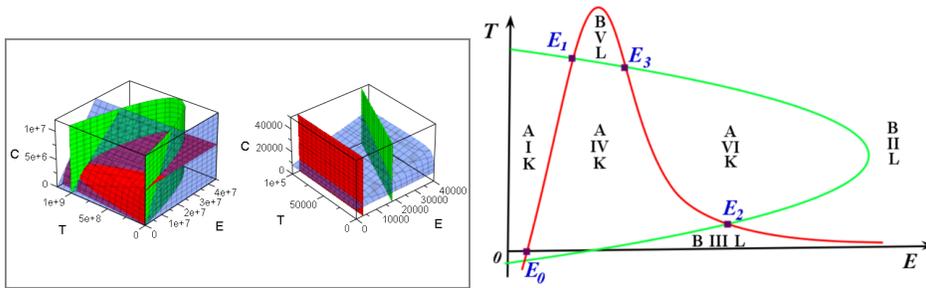


Figura 4.3: Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando solamente existen 4 puntos de equilibrio.

La dinámica de las soluciones con condiciones iniciales en cada una de las 10 regiones se especifica en los lemas mostrados en el apéndice A, recordando que en este caso en el que existen 4 puntos de equilibrio no triviales, desaparece la región M. La demostración de la estabilidad de los puntos de equilibrio E_1 y E_3 es similar que en el caso en el que existen 5 puntos de

equilibrio, pues la desaparición de la región M no afecta a estos puntos. El punto de equilibrio E_1 es asintóticamente estable, y el punto de equilibrio E_3 es inestable. El punto de equilibrio E_2 es un espiral inestable y se estudiará numéricamente en la siguiente sección. El punto de equilibrio E_0 es inestable. Se tiene el siguiente lema.

Lema 4.2.6. *Supongamos que en el sistema KP se cumple la condición*

$$s_1 < s_1^{crit} = \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

Entonces, existe una vecindad U del punto de equilibrio E_0 , tal que para toda vecindad U_1 de E_0 en U , existe al menos una solución $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$, con condición inicial en U_1 y que no permanece en U para todo tiempo futuro.

La demostración de este lema puede consultarse en el Apéndice A. Así, tenemos que el punto de equilibrio trivial E_0 y los puntos de equilibrio E_2 y E_3 son puntos de equilibrio inestables, y E_1 es el único punto de equilibrio estable. Así, queda demostrado que toda solución con condición inicial en Ω , tiende al punto de equilibrio E_1 cuando t tiende a infinito. \square

Se desea evitar que se tengan 4 puntos de equilibrio, ya que en este caso, para cualquier cantidad inicial de células efectoras, moléculas efectoras y células tumorales, no hay manera en la que el sistema inmunológico pueda defenderse exitosamente y elimine el tumor.

4.2.3. Comportamiento del sistema con 3 puntos de equilibrio

En esta subsección se analiza el sistema KP en el caso en el que solamente existen 3 puntos de equilibrio E_0 , E_2 y E_4 en Ω . Para facilitar la demostración de la estabilidad de los puntos de equilibrio, se explicarán las similitudes y diferencias entre los casos en el que existen 3 y 5 puntos de equilibrio no triviales.

Recordemos que $E = f(T)$ es la curva definida por la intersección de las ceroclinas c_2 y c_3 , mientras que $T = g(E)$ es la curva definida por la intersección de las ceroclinas c_1 y c_3 . (E^{max}, T^{max}) es el punto máximo de la curva $T = g(E)$. Llamemos T_{NS1} y T_{NS2} a los valores de T de los 2 puntos sobre la parábola $E = f(T)$ con $E = E^{max}$. Sea $T_{NS1} > T_{NS2}$. Ver figura

(4.4). En el caso en el que existen 5 puntos de equilibrio no triviales se cumple la condición $T_{NS1} < T^{max}$. Cuando varían los valores de los parámetros del sistema KP y T^{max} disminuye, ocurre una bifurcación nodo-silla cuando $T^{max} = T_{NS1}$. Con la bifurcación nodo-silla colisionan los puntos de equilibrio E_1 y E_3 , y desaparecen estos puntos. Así, para $T_{NS2} < T^{max} < T_{NS1}$ sólo existen 3 puntos de equilibrio E_0 , E_2 y E_4 .

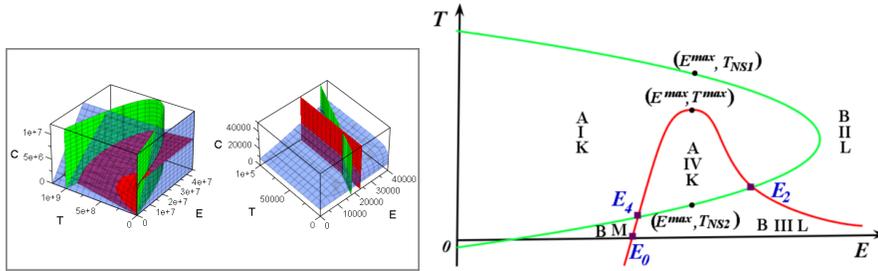


Figura 4.4: Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando existen solamente 3 puntos de equilibrio.

La demostración de la estabilidad de los puntos de equilibrio E_0 y E_4 es similar al caso en el que existen 5 puntos de equilibrio. El punto de equilibrio E_4 es inestable y E_0 es estable. En la sección (4.3) veremos numéricamente que cuando el sistema KP tiene 3 puntos de equilibrio, existe una bifurcación de Hopf en el punto de equilibrio E_2 , es decir, pasa de ser un espiral estable, a un espiral inestable rodeado de un ciclo límite estable. Se tiene la siguiente proposición.

Proposición 4.2.3. *Supongamos que en el sistema KP (2.1), existen solamente 3 puntos de equilibrio E_0 , E_2 y E_4 en Ω . Además que E_2 es un punto espiral estable. Entonces, toda solución $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ tiende al punto de equilibrio E_0 o E_2 , cuando t tiende a infinito, dependiendo de la condición inicial en Ω .*

Demostración. La demostración de esta proposición es similar a la demostración de la proposición 4.2.1, pues las únicas diferencias entre el caso en el que existen 3 y 5 puntos de equilibrio son que, al desaparecer los puntos de equilibrio E_1 y E_3 , desaparece la región V y ahora la región VI es la misma

que la región I. Las ceroclinas c_1 , c_2 y c_3 dividen el primer octante en 9 regiones abiertas acotadas por los ejes del primer octante y las superficies c_1 , c_2 y c_3 . Estas 9 regiones son A, B, K, L, M, I, II, III, IV, y podemos observarlas en la figura (4.4). En la tabla (4.1) se dan los signos de las derivadas de cada una de las regiones.

La dinámica de las soluciones con condiciones iniciales en cada una de las 9 regiones se especifica en los lemas mostrados en el apéndice A, recordando que en este caso en el que solamente existen 3 puntos de equilibrio, desaparece la región V y ahora la región VI es la misma que la región I.

La demostración de la estabilidad de los puntos de equilibrio E_0 y E_4 es similar que para el caso en el que existen 5 puntos de equilibrio, pues la desaparición de la región V no afecta a la estabilidad de estos puntos. Así, al ser E_0 y E_2 puntos de equilibrio estables, toda solución tiende al punto de equilibrio E_0 o E_2 cuando t tiende a infinito, dependiendo de las condiciones iniciales en Ω , y con esto queda demostrada la proposición. \square

Biológicamente, el estado de equilibrio E_2 representa el estado final del tumor el cual tiene una masa pequeña, y el estado de equilibrio E_0 representa la eliminación del tumor. Por lo tanto, es preferible tener el caso en el que existen 3 puntos de equilibrio al caso en el que existen 5 puntos de equilibrio. En los dos casos se tiene biestabilidad, es decir, dependiendo de las condiciones iniciales, es posible eliminar el tumor o tender a un estado de equilibrio en el que persiste el tumor. La diferencia de los casos en los que se tienen 5 y 3 puntos de equilibrio es que en el primer caso se puede tender a un estado en el que el tumor tiene gran masa, a diferencia del segundo caso en el que el tumor tiene pequeña masa. Por lo tanto, se recomienda que se manipulen los parámetros del sistema para que se cumpla la condición $T_{NS2} < T^{max} < T_{NS1}$, y así, en vez de tener 5 puntos de equilibrio, tener sólo 3. Como veremos en la subsección (4.2.5), se recomienda que T^{max} disminuya hasta que se cumpla la condición $T^{max} < T_{NS2}$, ya que de esta manera sólo existirá el punto de equilibrio trivial y así se asegura la eliminación del tumor.

4.2.4. Comportamiento del sistema con 2 puntos de equilibrio

En esta subsección se analiza el sistema KP en el caso en el que solamente existen 2 punto de equilibrio E_0 y E_2 en Ω . Para facilitar la demostración de la estabilidad de los puntos de equilibrio, se explicarán las similitudes y diferencias entre los casos en el que existen 2 y 3 puntos de equilibrio.

En el caso en el que existen solamente 3 puntos de equilibrio (E_0 , E_2 y E_4), se cumple la condición

$$s_1 > s_1^{crit} = \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

Si hacemos colisionar los puntos de equilibrio E_4 y E_0 , ocurre una bifurcación transcítica en la que el punto de equilibrio E_0 intercambia su estabilidad (pasa de ser punto de equilibrio estable a inestable), y el punto de equilibrio E_4 ya no se localiza en el primer octante, por lo tanto ya no nos interesa estudiarlo. Esta bifurcación ocurre cuando $s_1 = s_1^{crit}$. Así, para $s_1 < s_1^{crit}$, existe un punto de equilibrio no trivial, además del punto de equilibrio trivial E_0 en Ω . El punto de equilibrio E_0 es inestable. En la sección (4.3) veremos numéricamente la estabilidad del punto de equilibrio E_2 . Cuando se tiene un punto de equilibrio no trivial, existe una bifurcación de Hopf en el punto de equilibrio E_2 , es decir, pasa de ser un espiral estable, a un espiral inestable rodeado de un ciclo límite estable. Biológicamente tenemos que, sin importar las cantidades iniciales de células tumorales, células efectoras y moléculas efectoras, siempre se tenderá a un estado en el que existe un tumor latente de pequeña masa. Con esto, se tiene la siguiente proposición.

Proposición 4.2.4. *Supongamos que en el sistema KP (2.1) existen solamente 2 puntos de equilibrio E_0 y E_2 en Ω . Entonces, cuando E_2 es un punto de equilibrio estable, toda solución $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ con condición inicial en Ω , tiende al punto de equilibrio E_2 , cuando t tiende a infinito.*

Demostración. El procedimiento para la demostración de esta proposición es similar a la demostración de la proposición 4.2.3, pues la única diferencia entre el caso en el que existen 2 y 3 puntos de equilibrio es que, al no estar en el primer octante el punto de equilibrio E_4 , desaparece la región M. Las ce-roclinas c_1 , c_2 y c_3 dividen el primer octante en 8 regiones abiertas acotadas

por los ejes del primer octante y las superficies c_1 , c_2 y c_3 . Estas 8 regiones son A, B, K, L, I, II, III, IV, y podemos observarlas en la figura (4.5). En la tabla (4.1) se dan los signos de las derivadas de cada una de las regiones.

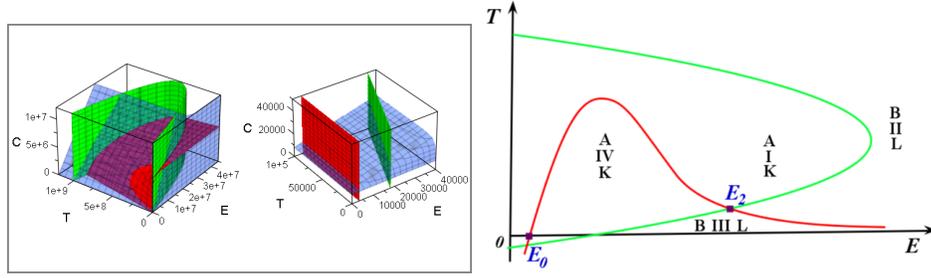


Figura 4.5: Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando existen solamente 2 puntos de equilibrio.

La dinámica de las soluciones con condiciones iniciales en cada una de las 8 regiones se especifica en los lemas mostrados en el apéndice A, recordando que en este caso en el que existen 2 puntos de equilibrio, no existen las regiones M y V, y ahora la región VI es la misma que la región I.

El punto de equilibrio E_0 es inestable (ver lema 4.2.6 en apéndice A). Cuando se tienen 2 puntos de equilibrio, existe una bifurcación de Hopf en el punto de equilibrio E_2 , es decir, pasa de ser un espiral estable, a un espiral inestable rodeado de un ciclo límite estable. Cuando E_2 es un espiral estable, entonces toda solución tiende al punto de equilibrio E_2 cuando t tiende a infinito, y con esto queda demostrada la proposición. \square

Si la antigenicidad es pequeña, entonces el punto de equilibrio E_2 es un espiral inestable rodeado de un ciclo límite. Biológicamente la masa del tumor tiene oscilaciones. La amplitud y periodo de las oscilaciones decrecen mientras el valor de la antigenicidad crece, acercándose al valor de bifurcación. Cuando E_2 es un espiral estable, biológicamente la antigenicidad es alta y la masa del tumor oscila, en donde la amplitud y periodo de las oscilaciones decrecen, tendiendo a un tumor latente de masa pequeña.

4.2.5. Comportamiento del sistema con un punto de equilibrio

En esta subsección se analiza el sistema KP en el caso en el que solamente existe el punto de equilibrio E_0 en Ω . Para facilitar la demostración de la estabilidad del punto de equilibrio, se explicarán las similitudes y diferencias entre los casos en el que existen 3 y un punto de equilibrio.

Recordemos que $E = f(T)$ es la curva definida por la intersección de las ceroquinas c_2 y c_3 , y $T = g(E)$ es la curva definida por la intersección de las ceroquinas c_1 y c_3 . (E^{max}, T^{max}) es el punto máximo de la curva $T = g(E)$. Llamemos T_{NS1} y T_{NS2} a los valores de T de los 2 puntos sobre la parábola $E = f(T)$ con $E = E^{max}$. En el caso en el que existen 3 puntos de equilibrio se cumple la condición $T_{NS2} < T^{max} < T_{NS1}$. Cuando varían los valores de los parámetros del sistema KP y T^{max} disminuye, ocurre una bifurcación nodo-silla cuando $T^{max} = T_{NS2}$. Con la bifurcación nodo-silla colisionan los puntos de equilibrio E_4 y E_2 , y desaparecen estos puntos. Así, para $T^{max} < T_{NS2}$ sólo existe el punto de equilibrio trivial E_0 . Ahora demostraremos el corolario 4.1.1 enunciado en la sección anterior.

Corolario 4.1.1 *Si el sistema KP sólo tiene el punto de equilibrio libre de tumor E_0 , y se cumplen las condiciones*

$$0 \leq s_2 < \frac{\mu_2 \mu_3 g_1}{p_1 - \mu_2}, \quad s_1 > \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right]. \quad (4.13)$$

entonces toda solución no negativa (E, T, C) de (2.1) tiende al punto de equilibrio libre de tumor E_0 .

Demostración. Las condiciones enunciadas en el corolario aseguran que el punto de equilibrio libre de tumor E_0 es estable (proposición 4.1.1). Demostraremos que cualquier solución tiende al punto de equilibrio E_0 . Seguiremos el procedimiento realizado en los casos anteriores para demostrar el flujo de las soluciones. En este caso, las ceroquinas c_1 , c_2 y c_3 dividen el primer octante en 6 regiones abiertas acotadas por los ejes del primer octante y las superficies c_1 , c_2 y c_3 . Estas 6 regiones son A, B, L, I, II, III, y podemos observarlas en la figura (4.6). En la tabla (4.1) se dan los signos de las derivadas de cada una de las regiones.

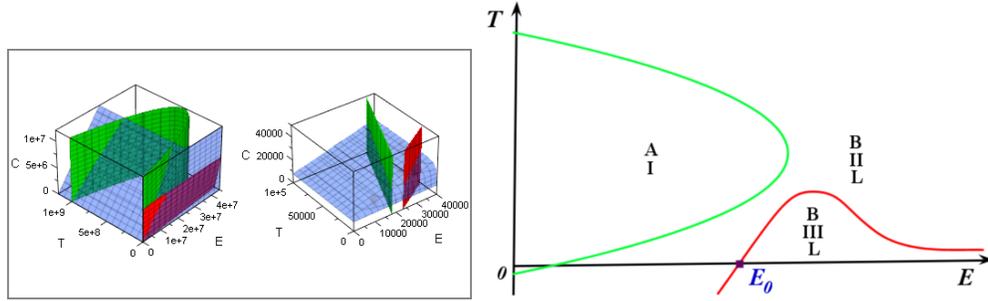


Figura 4.6: Regiones en las que las ceroclinas dividen el primer octante cuando solamente existe un punto de equilibrio.

La dinámica de las soluciones con condiciones iniciales en cada una de las 6 regiones se especifica en los lemas mostrados en el apéndice A, recordando que en este caso solamente existe el punto de equilibrio trivial E_0 , no existen las regiones K, M, IV y V, y ahora la región VI es la misma que la región I. En resumen se tiene:

1. Toda solución que comienza en alguna de las regiones B, L, II o III, y permanece en dicha región para todo tiempo futuro, tiende al punto de equilibrio E_0 . Ver lemas (A.0.6, A.0.10, A.0.16, A.0.17).
2. Ninguna solución que comienza en alguna de las regiones B o I, cruza a la región A. Ver lemas (A.0.2a) y (A.0.3b).
3. Toda solución que comienza en la región A y abandona dicha región en un tiempo t^* , cruza a la región I o B. Ver lema (A.0.5).
4. Ninguna solución que comienza en la región B, cruza a la región II, si se cumple la condición (A.8). Ver lema (A.0.3c).
5. Toda solución que comienza en la región B y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
 - cruza a la región III, o
 - cruza a la región II, si se cumple la condición (A.5).

Ver lema (A.0.7).

6. Ninguna solución que comienza en la región L cruza a la región II, si se cumple la condición (A.6). Ver lema (A.0.1e).
7. Toda solución que comienza en la región L y abandona dicha región en un tiempo t^* ,
 - cruza a la región III, o
 - cruza a la región II, si se cumple la condición (A.7).

Ver lema (A.0.11).

8. Toda solución que comienza en la región I y abandona dicha región en un tiempo t^* , cruza a la región II. Ver lema (A.0.15).
9. Ninguna solución que comienza en la región II cruza a la región I. Ver lema (A.0.2c).
10. Ninguna solución que comienza en la región III entra a la región B o L. Ver lemas (A.0.1b) y (A.0.3a).

Podemos ver que toda solución que comienza y permanece para todo tiempo futuro en alguna de las regiones B, L, II o III, tiende al punto de equilibrio E_0 . Todas las soluciones que comienzan en alguna de las regiones A o I, abandonan dicha región para todo tiempo futuro y cruzan a las regiones B o II. Entre las regiones B, L, II y III pueden transitar las soluciones bajo ciertas condiciones, pero al ser E , T y C funciones monótonas, entonces existe un tiempo en el que tiendan al punto de equilibrio E_0 (por los Lemas 1 y 2). Así, toda solución con condición inicial en Ω tiende al punto de equilibrio E_0 cuando t tiende a infinito, y con esto queda demostrada la proposición. \square

Se requiere que se cumplan las hipótesis del corolario 4.1.1 para asegurar que se elimine el tumor sin ocasionar efectos secundarios no deseados en el paciente. Biológicamente tenemos que los parámetros del sistema tienen que tener ciertos valores para que favorezcan a las células efectoras y éstas puedan eliminar al tumor.

En esta sección se realizó un análisis de la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema para tiempos grandes, cuando se tienen de 1 a 5 puntos de equilibrio. Aún falta estudiar más a fondo la estabilidad del punto de equilibrio E_2 . En la siguiente sección realizaremos un análisis numérico de

los puntos de equilibrio del sistema que nos ayudará a estudiar los valores de bifurcación existentes.

4.3. Resultados numéricos

En el artículo de Kirschner y Panetta [1] se realiza un análisis numérico del modelo, en donde se da la estabilidad de los distintos puntos de equilibrio no triviales y se dan condiciones algebraicas para que el punto de equilibrio libre de tumor E_0 sea estable. En el modelo KP están involucrados 13 parámetros que pueden variar de paciente en paciente. En ese artículo se realizó un análisis de bifurcación centrado en la antigenicidad k , ya que es el parámetro que en un paciente naturalmente se va modificando durante el crecimiento del tumor y se toman los valores de los demás parámetros como fijos. Si se toman distintos valores de los parámetros que los mostrados en la tabla (2.1), entonces los valores de bifurcación cambian, además de que existen más casos que no fueron estudiados en [1]. En esta sección realizaremos un análisis de bifurcación centrado en la antigenicidad k con todos los casos posibles, y posteriormente se generalizará para cualquiera de los 13 parámetros del modelo. Por ejemplo, 2 parámetros relevantes son la tasa de crecimiento de las células tumorales (r_2) y el coeficiente de eliminación de T (a). La tasa de crecimiento de las células tumorales varía según el tipo de cáncer que se tiene, y el coeficiente de eliminación de las células tumorales también varía por factores como la edad y calidad de vida que tiene el paciente.

4.3.1. Análisis de bifurcación centrado en k

En el sistema KP se pueden presentar tres tipos de bifurcación al variar el valor del parámetro k para este caso. Definimos k_{BNS} como el valor de k en el que ocurre bifurcación nodo-silla, y k_{BH} como el valor de k en el que ocurre bifurcación de Hopf alrededor del punto de equilibrio E_2 .

Caso de no tratamiento

En este caso de no tratamiento se considera s_1 y s_2 como cero. Analizaremos los distintos puntos de equilibrio dependiendo de los valores que pueda tomar la antigenicidad k y tomando los demás valores de los parámetros como fijos, mostrados en la tabla (2.1). El punto de equilibrio $E_0 = (0, 0, 0)$

es el estado trivial donde las poblaciones son cero. Los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_0 son $-\mu_2$, r_2 y $-\mu_3$. Por lo tanto, E_0 siempre es un punto silla inestable. Puede haber distintos estados de equilibrio positivos no triviales dependiendo del valor que tomen los distintos parámetros. En este caso de no tratamiento, si variamos el valor de k podemos tener de uno a tres puntos de equilibrio no triviales. A estos puntos de equilibrio no triviales los llamaremos $E_i = (E_i^*, T_i^*, C_i^*)$, donde i puede variar de 1 a 3 para este caso. Su estabilidad se describe en las siguientes regiones y su interpretación biológica se describirá al final:

A) Región $k_{BH} < k$. (Ver figura (4.7A) y (4.8A)).

- Cuando $k > k_{BH} = 0,032$, existe un sólo punto de equilibrio no trivial al que llamaremos E_2 . La matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_2 tiene un valor propio negativo y un par de valores propios complejos con parte real negativa, por lo tanto E_2 es un espiral estable. Las oscilaciones son pequeñas y amortiguan rápido mientras k crece y se aleja de k_{BH} . En esta región la masa del tumor es pequeña, es decir, se tiene un tumor pequeño latente.
- En $k = k_{BH}$ el punto de equilibrio E_2 bifurca de un nodo espiral estable a uno inestable rodeado por un ciclo límite vía bifurcación de Hopf, es decir, los valores propios complejos de E_2 pasan de tener parte real negativa a tener parte real positiva, atravesando, por tanto, el eje imaginario.

B) Región $k_{BNS} < k < k_{BH}$. (Ver figura (4.7B) y (4.8B y C)).

- Por la bifurcación de Hopf en el valor de bifurcación $k = k_{BH}$ aparece un ciclo límite que persiste en todo el intervalo, y que mientras k decrece alejándose de k_{BH} , la amplitud y periodo del ciclo límite crecen.
- El punto de equilibrio E_2 es un espiral inestable ya que la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_2 tiene un valor propio negativo y un par de valores propios complejos con parte real positiva.

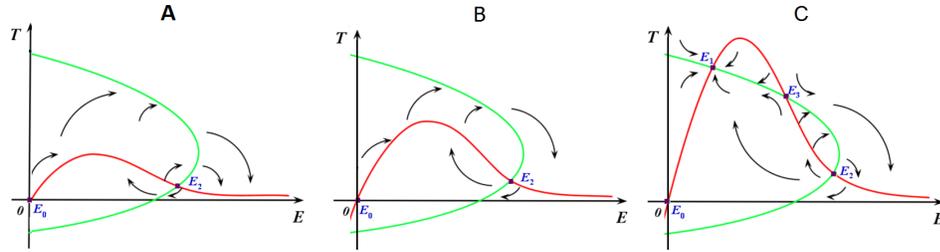


Figura 4.7: Estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema KP para distintos valores de la antigenicidad k cuando no hay tratamiento.

C) Región $0 < k < k_{BNS}$. (Ver figura (4.7C) y (4.8D)).

- Cuando $k = k_{BNS}$ ($k_{BNS} = 8,55 \times 10^{-5}$) existe una bifurcación nodo-silla. Aparecen 2 nuevos puntos de equilibrio además de E_2 a los que llamaremos E_1 y E_3 , y desaparece el ciclo límite.
- Los 3 valores propios de la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_1 son negativos, por lo tanto E_1 es un nodo impropio estable. Este estado de equilibrio representa la existencia de un tumor grande, casi del tamaño de su capacidad máxima ($1/b$).
- La matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_3 tiene 2 valores propios negativos y un valor propio positivo, por lo tanto E_3 es un punto silla inestable.
- La matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_2 tiene un valor propio negativo y un par de valores propios complejos con parte real positiva, por lo tanto E_2 es un espiral inestable.

En las gráficas A-C de la figura (4.7), las flechas indican el flujo de las soluciones para tiempos grandes para distintas condiciones iniciales. La interpretación biológica de la estabilidad de los puntos de equilibrio en ausencia de terapia se detalla a continuación. Las células cancerosas comienzan siendo células normales que tienen daños en su ADN y sufren mutaciones. El valor de k indica cuán distintas son las células tumorales a las células normales, además de indicar cuán efectivas son las células tumorales para crear una reacción en el sistema inmunológico. Por lo tanto, las células tumorales comienzan siendo parecidas a las células normales y tienen una antigenicidad pequeña ($k < k_{BNS}$). El sistema inmunológico no las reconoce y no las

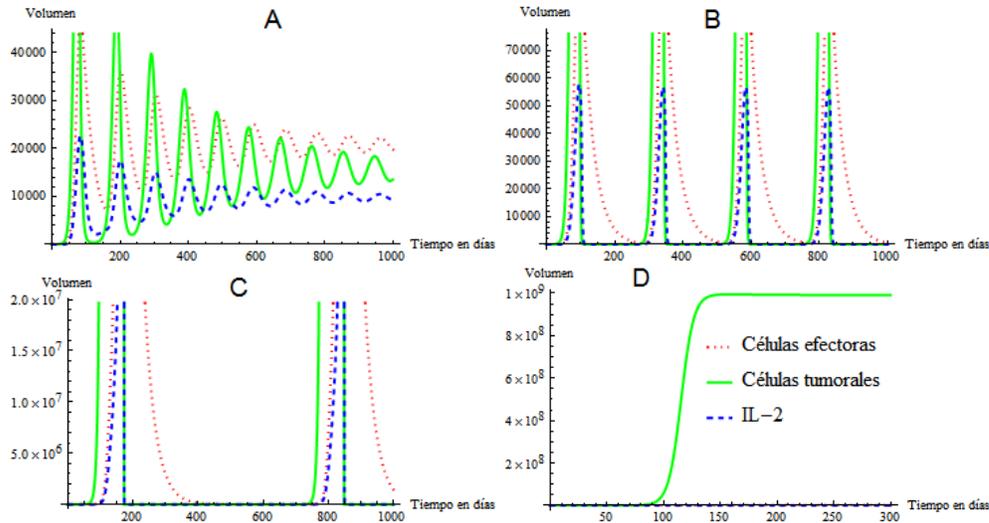


Figura 4.8: Comportamiento de células efectoras, células tumorales y moléculas efectoras para distintos valores de la antigenicidad. (A) $k = 0,04$, (B) $k = 0,02$, (C) $k = 0,001$, (D) $k = 0,0004$.

ataca eficazmente, por lo tanto la cantidad de células tumorales crece casi hasta su capacidad máxima. Mientras va avanzando el cáncer, la antigenicidad va creciendo y para valores de k moderados ($k_{BNS} < k < k_{BH}$) se tienen oscilaciones en su masa. La amplitud y periodo de estas oscilaciones van decreciendo mientras k crece. Así, la masa del tumor oscila. Si k es suficientemente grande ($k > k_{BH}$) se tienen oscilaciones que amortiguan rápido tendiendo a un tumor persistente de pequeña masa. Ya que sin tratamiento no hay eliminación del tumor, entonces procedemos a analizar el modelo aplicando inmunoterapia.

Inmunoterapia

En el capítulo dos se comentó en qué consiste la inmunoterapia. La adición de células TIL o LAK al sitio del tumor está representada por s_1 y la adición de interleucina-2 (IL-2) al sitio del tumor está representada por s_2 . En esta parte analizaremos el comportamiento del modelo tomando a s_1 , s_2 o ambas distintas de cero. Primeramente estudiaremos el modelo bajo cada una de las terapias por separado, y finalmente bajo el efecto combinado de ambas.

Inmunoterapia celular adoptiva (ACI) ($s_1 > 0, s_2 = 0$)

En este apartado analizaremos el sistema KP cuando sólo se suministra la inmunoterapia celular adoptiva (ACI) la cual está representada por s_1 . El estado de equilibrio libre de tumor es $E_0 = (s_1/\mu_2, 0, 0)$. Si este equilibrio es estable, entonces las células efectoras pueden eliminar el tumor. Sea

$$s_1^{crit} = \frac{r_2 g_2 \mu_2}{a}, \quad (4.14)$$

si se cumple la desigualdad $s_1 > s_1^{crit}$, los 3 valores propios de la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_0 son negativos y por lo tanto E_0 es un estado de equilibrio localmente estable. En cambio, si $s_1 < s_1^{crit}$, la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_0 tiene un valor propio positivo y dos negativos, por lo tanto, E_0 es un estado de equilibrio localmente inestable. Con los valores de la tabla (2.1) el valor de s_1^{crit} es 540.

Ahora comentaremos la relación de (4.14) con los resultados obtenidos en el capítulo 3 cuando se estudiaron las curvas $T = g(E)$ (curva obtenida al intersectar las ceroclinas (3.2) y (3.3)) y la curva $E = f(T)$ (curva obtenida al intersectar las ceroclinas (3.1) y (3.3)). En el capítulo 3 vimos que cuando $s_2 = 0$, las curvas $T = g(E)$ y $E = f(T)$ intersectan al eje E en s_1/μ_2 y $r_2 g_2/a$ respectivamente. Así la condición $s_1 < \frac{r_2 g_2 \mu_2}{a}$ equivale geoméricamente a pedir que el punto de intersección de la curva $T = g(E)$ con el eje E sea a la derecha del punto de intersección de la curva $E = f(T)$ con el eje E . Biológicamente se tiene que si la cantidad de células efectoras es mayor que cierto valor, es posible erradicar el tumor.

Los estados de equilibrio positivos cuando se suministra ACI son de la forma $E_i = (E_i^*, T_i^*, C_i^*)$, donde i en este caso se encontró que puede variar de 1 a 4, además del punto de equilibrio trivial E_0 , dependiendo de los valores que puedan tomar los parámetros del modelo. La cantidad de puntos de equilibrio E_i la estudiaremos viendo la relación entre la introducción del tratamiento s_1 y distintos valores de k . Su estabilidad se describe en las siguientes regiones y su interpretación biológica se describirá al final:

I. Si $s_1 > s_1^{crit}$.

- A) • Ver figura (4.9A). En este caso la antigenicidad es grande, de manera que solamente existe el punto de equilibrio trivial E_0 . Los

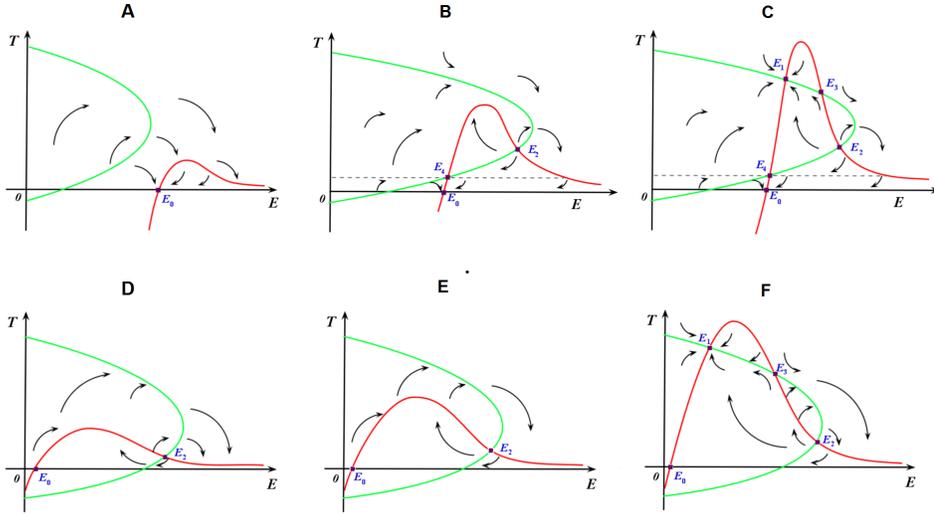


Figura 4.9: Distintos comportamientos del sistema cuando $s_2 = 0$ y $s_1 > s_1^{crit}$ en los casos A, B, C, y $s_1 < s_1^{crit}$ en los casos D, E, F.

3 valores propios de la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_0 son negativos, por lo tanto E_0 es localmente estable. Así, el sistema inmunológico gana y el tumor desaparece.

- Ver figura (4.9B). Si k disminuye, ocurre una bifurcación nodo-silla y aparecen los puntos de equilibrio E_4 y E_2 además del punto de equilibrio trivial E_0 . En este caso, E_0 sigue siendo punto de equilibrio estable. El punto de equilibrio E_4 es un punto silla. Si se cumple la condición $k > k_{BH}$, entonces el punto de equilibrio E_2 es un espiral estable. Es decir, en este caso se tienen dos puntos de equilibrio estables (E_0 y E_2). Dependiendo de las condiciones iniciales, la solución puede tender a E_0 o E_2 . Biológicamente, se puede tender a la eliminación del tumor, o se pueden tener oscilaciones en la masa del tumor, tendiendo a un tumor persistente de pequeña masa. Este caso no fue estudiado en [1].

B) Región $k_{BNS} < k < k_{BH}$. Ver figura (4.9B). En este caso existen solamente 3 puntos de equilibrio E_0 , E_2 y E_4 . En $k = k_{BH}$, el punto de equilibrio E_2 bifurca de espiral estable a inestable rodeado de un ciclo límite, vía bifurcación de Hopf. Biológicamente, se tienen oscilaciones

en la masa del tumor, la amplitud y periodo de estas oscilaciones van decreciendo mientras k crece.

- C) Región $0 < k < k_{BNS}$. Ver figura (4.9C). En este caso, la antigenicidad es más pequeña que en el caso B ($k_{BNS} < k < k_{BH}$), de manera que existen 5 puntos de equilibrio (E_0, E_1, E_2, E_3 y E_4). En este caso, E_0 sigue siendo punto de equilibrio estable. Los puntos de equilibrio E_3 y E_4 son puntos silla (ver figura 4.10). Es decir, en este caso de existencia de 5 puntos de equilibrio, se pueden tener dos puntos de equilibrio estables (E_0 o E_1). Dependiendo de las condiciones iniciales, la solución puede tender a E_0 o E_1 . Biológicamente, este caso es peligroso, ya que dependiendo de la cantidad inicial de células efectoras, moléculas efectoras y células tumorales, se tiende a la eliminación del tumor, o se tiende a un tumor de gran masa. Cuando $s_1 = s_1^{crit}$ ocurre una bifurcación transcítica donde los puntos de equilibrio E_0 y E_4 colisionan y E_0 intercambia su estabilidad, pasa de ser nodo estable a nodo inestable. El punto de equilibrio E_4 abandona el primer octante.
- II. Si $s_1 < s_1^{crit}$. Cuando se cumple la condición $s_1 < s_1^{crit}$, la estabilidad de los puntos de equilibrio es similar al caso en el que no se aplica inmunoterapia. La diferencia es que, en este caso, el punto de equilibrio trivial libre de tumor es $E_0 = (s_1/\mu_2, 0, 0)$, y cuando no hay tratamiento el punto de equilibrio trivial es $E_0 = (0, 0, 0)$. Es decir, la cantidad de células efectoras del estado de equilibrio trivial E_0 es mayor que cuando no se aplica terapia. Ver incisos D), E) y F) de la figura (4.9).

La interpretación biológica que se puede dar a estos casos con introducción de la Inmunoterapia Celular Adoptiva (ACI) s_1 es la siguiente. Con inmunoterapia baja, el comportamiento es similar al de no tratamiento, es decir, no hay eliminación del tumor. Para tumores con antigenicidad baja e introducción de inmunoterapia baja, se tiene un tumor estable con una masa grande. Con grandes cantidades de tratamiento y una antigenicidad baja hay biestabilidad entre un estado de gran tumor o el estado libre de tumor. Con grandes cantidades de tratamiento y una antigenicidad media, hay biestabilidad entre un estado en el que existen oscilaciones en la masa del tumor tendiendo a un tumor de tamaño pequeño, o el estado libre de tumor. Para tumores con antigenicidad alta y grandes cantidades de tratamiento, el tumor puede ser eliminado. En los casos de biestabilidad, sólo se puede tender

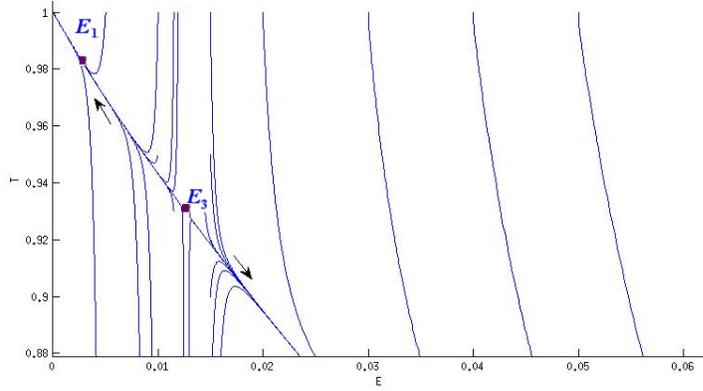


Figura 4.10: Retrato fase en el plano $E - T$ del sistema KP escalado para los casos C) y F). El punto de equilibrio E_1 es estable y E_3 es un punto silla.

a la eliminación del tumor si hay suficiente cantidad de células efectoras que combatan eficazmente a las células tumorales.

Interleucina-2 ($s_1 = 0, s_2 > 0$)

En este caso estudiaremos la introducción de IL-2 únicamente en el sistema. El único estado de equilibrio en el que no hay tumor es $E_0 = (0, 0, \frac{s_2}{\mu_3})$. Los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en el punto de equilibrio E_0 son 2 negativos y uno positivo. Este estado es siempre un punto silla inestable. Esto implica que la administración de sólo IL-2, sin ACI, no elimina el tumor. Si s_2 es pequeño tendiendo a 0, se tendría el punto de equilibrio trivial $E_0 = (0, 0, 0)$ y por lo tanto se esperaría una dinámica similar al caso de no tratamiento. Existe un estado de equilibrio en el que se puede eliminar el tumor pero la cantidad de células efectoras crece incontrolablemente. Este estado lo encontramos sustituyendo los valores $s_1 = 0, T = 0$ y $C = \frac{s_2}{\mu_3}$ en la ecuación dE/dt del sistema KP

$$\frac{dE}{dt} = kT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1,$$

de donde obtenemos

$$\frac{dE}{dt} = E \left(\frac{(p_1 - \mu_2)s_2 - \mu_2\mu_3 g_1}{s_2 + \mu_3 g_1} \right).$$

Si

$$s_2 > \frac{\mu_2 \mu_3 g_1}{p_1 - \mu_2} = s_2^{crit}, \quad (4.15)$$

entonces el denominador de dE/dt es mayor que cero. Así, como $dE/dt > 0$, las células efectoras crecerán incontrolablemente.

Variando s_2 con respecto a diferentes valores de k tenemos la siguiente dinámica:

- I. Si $s_2 > s_2^{crit}$, entonces la única manera en la que se tienda a un estado en el que se pueda eliminar el tumor ($T = 0$), es cuando la cantidad de moléculas efectoras es $C = \frac{s_2}{\mu_3}$, pero la cantidad de células efectoras crece incontrolablemente.
- II. Si $s_2 < s_2^{crit}$, la estabilidad de los puntos de equilibrio es similar al caso en el que no se aplica terapia. Bajo ninguna condición se puede eliminar el tumor.

Se debe de evitar el caso cuando $s_2 > s_2^{crit}$, ya que se tiene incremento incontrolado de células efectoras que produce consecuencia médicas no deseadas. Hay observaciones obtenidas de algunos pacientes que después de la administración de grandes dosis de IL-2 sufren el **síndrome de fuga capilar**, el cual es un trastorno caracterizado por un aumento de la permeabilidad capilar, lo que permite la fuga de fluidos y proteínas desde el sistema circulatorio al espacio intersticial dando lugar a una hinchazón generalizada y que la presión arterial sea peligrosamente baja.

Inmunoterapia con ACI e IL-2 ($s_1 > 0, s_2 > 0$)

En esta parte analizaremos la estabilidad del sistema KP bajo el efecto de la inmunoterapia con ACI e IL-2. La dinámica del sistema KP con la introducción de ACI e IL-2 es una combinación de los resultados obtenidos aplicando los mono-tratamientos por separado (s_1 y s_2). Para cualquier valor de la antigenicidad k y s_1 , si $s_2 > s_2^{crit}$ entonces se tiene eliminación del tumor pero la cantidad de células efectoras crece incontrolablemente, lo cual deseamos evitar. Para el caso en el que $s_2 < s_2^{crit}$, para cualquier valor de k no se puede eliminar el tumor, pero se tiene controlado el crecimiento de las células efectoras. Con la aplicación de s_1 tenemos que el punto de equilibrio trivial E_0 es estable si $s_1 > s_1^{crit}$. Por lo tanto, una combinación de s_1 y s_2

da mejores resultados que si se aplicaran las terapias por separado o no se aplicara terapia. En la sección (4.1) se estudió analíticamente la estabilidad del sistema KP para $s_1 \geq 0$ y $s_2 \geq 0$. En (4.1) se definió el punto de equilibrio libre de tumor

$$E_0 = \left(\frac{s_1(\mu_3 g_1 + s_2)}{s_2(p_1 - \mu_2) + \mu_2 \mu_3 g_1}, 0, \frac{s_2}{\mu_3} \right).$$

En la proposición (4.1.1) se estableció que E_0 es estable si se cumplen las condiciones

$$s_2 < \frac{\mu_2 \mu_3 g_1}{p_1 - \mu_2} \quad \text{y} \quad s_1 > \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

La estabilidad de los puntos de equilibrio es similar al caso en el que sólo se administra ACI. La diferencia entre estos dos casos es que mientras se incrementa la cantidad de s_2 se necesita menor cantidad de s_1 para tener las condiciones necesarias para que el punto de equilibrio trivial E_0 sea estable, y así se pueda tender a un estado en el que se elimina el tumor.

En la siguiente subsección se realizará un análisis de bifurcación centrado en h , donde h es cualquier parámetro del sistema KP. En esta subsección se tomó $h = s_1$.

4.3.2. Análisis de bifurcación para cualquier parámetro h del sistema KP

En la subsección anterior se detalló el análisis de bifurcación basado en el parámetro k . En esta subsección aplicaremos los resultados geométricos y algebraicos obtenidos en la sección (3.2), en la cual se vieron los efectos que tiene cada parámetro en las curvas $T = g(E)$ (3.7) y $E = f(T)$ (3.4), las cuales contienen información de las 3 ceroclinas del sistema. La intersección de estas 2 curvas nos da información de la intersección de las 3 ceroclinas. Recordemos que para caracterizar la curva $E = f(T)$ (3.4), nos fijamos cómo se comportaba el punto máximo (3.8) y el punto de intersección con el eje E , al variar los parámetros b , a , g_2 y r_2 que están involucrados en la ecuación de esta curva. Al variar los parámetros obtuvimos:

- Si g_2 crece, entonces crecen los valores de E del punto de intersección con el eje E y el del punto máximo, y decrece el valor de T del punto máximo.

- Si b crece, entonces decrecen los valores de E y T del punto máximo. También decrece $1/b$ que es el valor de T del punto de intersección de la curva $E = f(T)$ con el eje T . La variación de b no afecta al punto de intersección con el eje E .
- Si r_2 decrece, entonces decrecen los valores de E del punto máximo y del punto de intersección con el eje E . Queda fijo el valor de T del punto máximo.
- Si a crece, entonces decrecen los valores de E del punto máximo y del punto de intersección con el eje E . Queda fijo el valor de T del punto máximo.

Para caracterizar la curva $T = g(E)$ (3.7) se estudió el efecto que tienen los parámetros en el punto máximo, el punto de inflexión y el punto de intersección con el eje E de la curva $T = g(E)$. Los resultados fueron:

- Crece el valor de E del punto de intersección con el eje E , y además los valores de E y T del punto máximo y punto de inflexión decrecen si sucede alguno de los siguientes casos independientes: si crece p_1 , s_1 o s_2 , o si decrece μ_2 , g_1 o μ_3 .
- Queda fijo el punto de intersección con el eje E , y además los valores de E y T del punto máximo y punto de inflexión decrecen si sucede alguno de los siguientes casos independientes: si p_2 o k crece, o si g_3 decrece.

Ahora, sea h alguno de los 13 parámetros del sistema KP, h_{BH} el valor de h en el que ocurre una bifurcación de hopf alrededor del punto de equilibrio E_2 , y h_{BNS} el valor de h en el que ocurre una bifurcación nodo-silla. Las curvas $T = g(E)$ y $E = f(T)$ intersectan al eje E en

$$\frac{s_1(g_1\mu_3 + s_2)}{\mu_2(g_1\mu_3 + s_2) - s_2p_1} \quad \text{y} \quad \frac{r_2g_2}{a}$$

respectivamente. Por lo tanto, la condición

$$\frac{s_1(g_1\mu_3 + s_2)}{\mu_2(g_1\mu_3 + s_2) - s_2p_1} > \frac{r_2g_2}{a}$$

representa que la curva $T = g(E)$ intersecta al eje E a la derecha que la curva $E = f(T)$. Sea (E^{max}, T^{max}) el punto máximo de $T = g(E)$. En el

siguiente análisis tomaremos $s_2 < s_2^{crit}$ ya que esta condición es necesaria para tener el crecimiento de E controlado. En los siguientes casos comentaremos el comportamiento de h cuando $h = k$, ya que anteriormente obtuvimos una idea clara del comportamiento del sistema bajo modificaciones del parámetro k . Así, con variaciones adecuadas del parámetro h , vemos que el sistema KP tiene una dinámica parecida al que tiene cuando se varía el parámetro k cuando sólo se aplica la terapia con ACI (s_1):

I. Si $\frac{s_1(g_1\mu_3+s_2)}{\mu_2(g_1\mu_3+s_2)-s_2p_1} > \frac{r_2g_2}{a}$.

- A) • Ver figura (4.9A). T^{max} es pequeño (k es grande), de manera que solamente existe el punto de equilibrio trivial E_0 . E_0 es localmente estable. Así, el sistema inmunológico gana y el tumor desaparece.
- Ver figura (4.9B). Si T^{max} aumenta, ocurre una bifurcación nodo-silla en $h = h_{BNS}$ y aparecen los puntos de equilibrio E_4 y E_2 además del punto de equilibrio trivial E_0 . En este caso, E_0 sigue siendo punto de equilibrio estable. El punto de equilibrio E_4 es un punto silla. Si se cumple la condición $h > h_{BH}$, entonces el punto de equilibrio E_2 es un espiral estable. Es decir, en este caso se tienen dos puntos de equilibrio estables (E_0 y E_2). Dependiendo de las condiciones iniciales, la solución puede tender a E_0 o E_2 . Biológicamente, se puede tender a la eliminación del tumor, o se pueden tener oscilaciones en la masa del tumor, tendiendo a un tumor persistente de pequeña masa.
- B) Región $h_{BNS} < h < h_{BH}$. Ver figura (4.9B). En este caso existen solamente 3 puntos de equilibrio E_0 , E_2 y E_4 . En $h = h_{BH}$, el punto de equilibrio E_2 bifurca de espiral estable a inestable rodeado de un ciclo límite, vía bifurcación de Hopf. Biológicamente, se tienen oscilaciones en la masa del tumor, la amplitud y periodo de estas oscilaciones van creciendo mientras h se aleja de h_{BH} .
- C) Región $0 < h < h_{BNS}$. Ver figura (4.9C). T^{max} es grande (k es pequeña), de manera que existen 5 puntos de equilibrio (E_0 , E_1 , E_2 , E_3 y E_4). En este caso, E_0 sigue siendo punto de equilibrio estable. Los puntos de equilibrio E_3 y E_4 son puntos silla (ver figura 4.10). Es decir, en este caso de existencia de 5 puntos de equilibrio, se pueden tener dos puntos de equilibrio estables (E_0 o E_1). Dependiendo de las condiciones iniciales, la solución puede tender a E_0 o E_1 . Biológicamente,

este caso es peligroso, ya que dependiendo de la cantidad inicial de células efectoras, moléculas efectoras y células tumorales, se tiende a la eliminación del tumor, o se tiende a un tumor de gran masa. Cuando $\frac{s_1(g_1\mu_3+s_2)}{\mu_2(g_1\mu_3+s_2)-s_2p_1} = \frac{r_2g_2}{a}$ ocurre una bifurcación transcítica donde los puntos de equilibrio E_0 y E_4 colisionan y E_0 intercambia su estabilidad, pasa de ser nodo estable a nodo inestable. El punto de equilibrio E_4 abandona el primer octante.

- II. Si $\frac{s_1(g_1\mu_3+s_2)}{\mu_2(g_1\mu_3+s_2)-s_2p_1} < \frac{r_2g_2}{a}$.
- D) Región $h > h_{BH}$. Ver figura (4.9D). Si T^{max} es suficientemente pequeño (cuando k es suficientemente grande) existe un sólo punto de equilibrio no trivial al que llamaremos E_2 el cual es un espiral estable. Las oscilaciones son pequeñas y amortiguan rápido mientras h se acerca a h_{BH} . E_0 es un nodo inestable. En esta región la masa del tumor es pequeña, así que hay oscilaciones en la masa del tumor, pero finalmente se tiende a un tumor pequeño latente. Cuando $h = h_{BH}$ ocurre una bifurcación de Hopf, donde el estado E_2 bifurca de un nodo espiral estable a uno inestable rodeado por un ciclo límite.
- E) Región $h_{BNS} < h < h_{BH}$. Ver figura (4.9E). T^{max} es grande (k es pequeña) pero $T = g(E)$ sólo intersecta a la curva $E = f(T)$ en un punto (E_2). Por la bifurcación de Hopf en $h = h_{BH}$ aparece un ciclo límite que persiste en todo el intervalo, donde la amplitud y periodo del ciclo límite crecen mientras h se aleja de h_{BH} . El punto de equilibrio E_2 es un espiral inestable y E_0 es un nodo inestable. Biológicamente, se tienen oscilaciones en la masa del tumor, donde la amplitud y periodo de estas oscilaciones crecen mientras h se aleja de h_{BH} .
- F) Región $0 < h < h_{BNS}$. Ver figura (4.9F). T^{max} es grande (k es pequeña). En $h = h_{BNS}$, aparecen 2 nuevos puntos de equilibrio además de E_2 a los que llamaremos E_1 y E_3 , y desaparece el ciclo límite. E_1 es un nodo impropio estable, este estado representa la tendencia a un tumor grande, casi del tamaño de su capacidad máxima ($1/b$). E_3 es un punto silla inestable. E_2 es un espiral inestable. En esta región todas las soluciones tienden al punto de equilibrio estable E_1 (ver figura (4.9F)). Biológicamente, bajo cualquier condición inicial, se tiende a un estado en el que existe un tumor de tamaño grande.

El estudio geométrico de las ceroquinas por medio de las curvas $T = g(E)$ y $E = f(T)$ nos ayudaron a darnos cuenta que el efecto que tiene la antigenicidad k sobre el sistema, puede obtenerse variando otros parámetros del sistema y así tener una dinámica similar al que se tiene para distintos valores de k .

En este capítulo se estudió la estabilidad de los puntos de equilibrio de forma local y global. Dependiendo de los distintos valores que tomen los 13 parámetros del sistema, se puede variar la cantidad de puntos de equilibrio y modificar su estabilidad cuando hay bifurcaciones. En la sección (4.1) se dieron condiciones para que los puntos de equilibrio sean estables, y para que existan bifurcaciones en un entorno de ellos. Además, se vio geométricamente el comportamiento del sistema cuando la antigenicidad k varía. Sin introducción de inmunoterapia no se tiene eliminación del tumor. Con la introducción de sólo Inmunoterapia Celular Adoptiva se tienen tres casos. En uno hay eliminación del tumor. En otro hay biestabilidad, se puede tender a la eliminación del tumor o a un estado en el que existe un tumor de masa grande. Por último, en un tercer caso se tiene biestabilidad, se puede tender a la eliminación del tumor o a un estado en el que existe un tumor de masa pequeña. En el caso de sólo introducción de IL-2, el único punto de equilibrio libre de tumor se tiene si hay un crecimiento incontrolado de células efectoras, lo cual clínicamente no es recomendado ya que se puede tener el síndrome de fuga capilar. Así, la combinación de ACI e IL-2 es la terapia recomendada, ya que se puede tender a la eliminación del tumor, y sin efectos secundarios en la salud del paciente, si se cumplen las condiciones para que E_0 sea estable y se tenga control en el crecimiento de las células efectoras.

Conclusiones

En este trabajo se estudió un modelo de inmunoterapia que describe la interacción entre células efectoras, células tumorales y moléculas efectoras (IL-2), bajo el efecto de inmunoterapia. El propósito de este trabajo fue estudiar el comportamiento del sistema Kirschner-Panetta (KP), determinando la cantidad de puntos de equilibrio de este sistema y la estabilidad de estos puntos. Se dieron intervalos para localizar los puntos de equilibrio y condiciones algebraicas sobre los parámetros del sistema para determinar la cantidad de ellos. Se encontró que siempre existe el punto de equilibrio trivial y que la cantidad de puntos de equilibrio no triviales puede variar de 0 a 4, dependiendo de los valores de los parámetros. También se realizó un análisis de las ceroclinas para tener una idea geométrica de la localización de los puntos de equilibrio. Posteriormente, se estudió la estabilidad de los puntos de equilibrio, dando condiciones sobre los parámetros para que cualquier punto de equilibrio no trivial de este sistema sea localmente estable. Si la matriz jacobiana del sistema KP admite un par de valores propios imaginarios puros para algún punto de equilibrio no trivial, se dieron condiciones para que exista bifurcación de Hopf en un entorno de este punto. Se dieron condiciones para que el punto de equilibrio trivial libre de tumor sea estable. Se demostró la estabilidad global del punto de equilibrio trivial y se mostró el flujo que tienen las soluciones en el espacio $E - T - C$ para los distintos casos en los que se tienen de 1 a 5 puntos de equilibrio. Se realizó un estudio de bifurcación del sistema KP centrado en el parámetro k y se generalizó para cualquiera de los 13 parámetros del sistema. La interpretación biológica del análisis centrado en la antigenicidad k es el siguiente:

- En la ausencia de cualquier tratamiento ($s_1 = 0$, $s_2 = 0$) el modelo (2.1) puede tener tres comportamientos dependiendo del valor de la antigenicidad: para tumores con antigenicidad k pequeña hay persistencia de tumores grandes, para tumores con antigenicidad moderada

existen oscilaciones entre tumores de masa grande y pequeña, y para tumores con antigenicidad alta hay persistencia de tumores latentes. No hay eliminación del tumor, a menos que se introduzca tratamiento.

- Con la aplicación de Inmunoterapia Celular Adoptiva ($s_1 > 0$, $s_2 = 0$) se tiene un estado libre de tumor localmente estable si la tasa de tratamiento está por arriba de un cierto nivel crítico ($s_1 > s_1^{crit} = r_2 g_2 \mu_2 / a$). Pero para tumores con antigenicidad pequeña, es requerido un tratamiento temprano mientras el tumor es pequeño para que pueda ser controlado.
- Con la administración de sólo IL-2 ($s_1 = 0$, $s_2 > 0$) se puede tener eliminación del tumor si la tasa con la cual es administrada, está por arriba de un nivel crítico $s_2^{crit} = \mu_2 \mu_3 g_1 / (p_1 - \mu_2)$. A pesar de que se tiene eliminación del tumor, esta condición también produce una respuesta inmune descontrolada que causa daño al paciente.
- Si se administran los 2 tratamientos simultáneos ($s_1, s_2 > 0$) se tiene el estado libre de tumor estable sin efectos secundarios, sólo si

$$s_2 < \frac{\mu_2 \mu_3 g_1}{p_1 - \mu_2} \quad \text{y} \quad s_1 > \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2 (\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

Este es el tratamiento recomendado, ya que es posible eliminar el tumor.

Como trabajo a futuro se puede estudiar analíticamente el punto hiperbólico del sistema dinámico, restringiéndolo a la *variedad central* o la reducción del mismo a su *forma normal*. Además se podría realizar un estudio de la estimación de parámetros con datos médicos y comparar los resultados con los obtenidos en [3]. Actualmente ya existen versiones modificadas del modelo KP (2.1) en las cuales se estudia el crecimiento de tumores bajo el efecto combinado de inmunoterapia con otras terapias como la radioterapia o quimioterapia. Otras versiones consideran algunos parámetros dependientes del tiempo, por ejemplo k , s_1 o s_2 . Y en otras versiones se estudia la aplicación de otra citocina en vez de la citocina $IL - 2$, por ejemplo Interferón- γ . Para estas versiones modificadas del modelo KP se puede hacer un estudio similar al realizado en este trabajo (estudiar la estabilidad local y global de todos sus puntos de equilibrio).

Apéndice A

Demostración de lemas utilizados en la sección 4.2

En este apéndice se enuncian y demuestran lemas que sirven para demostrar las proposiciones enunciadas en la sección 4.2. Primero presentaremos unas notaciones que utilizaremos en las demostraciones. Sea

$$\dot{E}(t) = \frac{dE(t)}{dt}, \quad \dot{T}(t) = \frac{dT(t)}{dt}, \quad \dot{C}(t) = \frac{dC(t)}{dt},$$

$$\ddot{E}(t) = \frac{d^2E(t)}{dt^2}, \quad \ddot{T}(t) = \frac{d^2T(t)}{dt^2}, \quad \ddot{C}(t) = \frac{d^2C(t)}{dt^2}.$$

Derivando la primera ecuación del sistema (2.1), haciendo $t = t^*$ y $\dot{E}(t^*) = 0$, tenemos:

$$\ddot{E}(t^*) = k\dot{T}(t^*) + \frac{p_1 g_1 E(t^*)}{(g_1 + C(t^*))^2} \left(\dot{C}(t^*) \right). \quad (\text{A.1})$$

Derivando la segunda ecuación del sistema (2.1), haciendo $t = t^*$ y $\dot{T}(t^*) = 0$, tenemos:

$$\ddot{T}(t^*) = -\frac{aT(t^*)}{g_2 + T(t^*)} \left(\dot{E}(t^*) \right). \quad (\text{A.2})$$

Derivando la tercera ecuación del sistema (2.1), haciendo $t = t^*$ y $\dot{C}(t^*) = 0$, tenemos:

$$\ddot{C}(t^*) = \frac{p_2}{(g_3 + T(t^*))^2} \left[T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) + g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right) \right]. \quad (\text{A.3})$$

A	B	K	L	M	I	II	III	IV	V	VI
$\dot{E} > 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} > 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} < 0$	$\dot{E} > 0$
$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$	$\dot{T} < 0$	$\dot{T} > 0$
$\dot{C} < 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} > 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} < 0$	$\dot{C} > 0$				

Las ecuaciones de las ceroclinas del sistema son

$$c_1 : kT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1 = 0,$$

$$c_2 : r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} = 0,$$

$$c_3 : \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C = 0.$$

Recordemos que en la tabla (4.1) del capítulo 4 se dan los signos de las derivadas de cada una de las regiones en las que las ceroclinas pueden dividir el primer octante. La cantidad de estas regiones depende de los valores de los parámetros del sistema. Los 13 parámetros involucrados en el sistema KP son positivos y nuestras variables $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$ son mayores o iguales a cero. Algunos lemas útiles en las demostraciones son:

Lema 1. Sea $g(t)$ una función monótona creciente (decreciente) del tiempo para $t \geq t_0$, con $g(t) \geq c$ ($\leq c$) para alguna constante c . Entonces $g(t)$ tiene un límite cuando $t \rightarrow \infty$.

Lema 2. Supóngase que una solución $x(t)$ de una ecuación diferencial $\dot{x} = f(x)$ tiende a un vector ξ cuando $t \rightarrow \infty$. Entonces ξ es un punto de equilibrio de \dot{x} .

Ahora procedemos a la demostración de los lemas de la sección 4.2.

Soluciones que no pueden atravesar c_1

Lema A.0.1. Ninguna solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región S en el tiempo $t = t_0$ entra a la región W , en donde

- a) $S=I(VI)$ y $W=K$,

b) $S=III(V)$ y $W=B$,

c) $S=A$ y $W=IV$, si se cumple en la región S la condición

$$k\dot{T}(t^*) > -\frac{p_1 g_1 E(t^*)}{(g_1 + C(t^*))^2} \left(\dot{C}(t^*) \right), \quad (\text{A.4})$$

d) $S=IV$ y $W=A$, si se cumple en la región S la condición

$$k\dot{T}(t^*) < -\frac{p_1 g_1 E(t^*)}{(g_1 + C(t^*))^2} \left(\dot{C}(t^*) \right), \quad (\text{A.5})$$

e) $S=L$ y $W=II(M)$, si se cumple en la región S la condición

$$-k\dot{T}(t^*) > \frac{p_1 g_1 E(t^*)}{(g_1 + C(t^*))^2} \left(\dot{C}(t^*) \right), \quad (\text{A.6})$$

f) $S=II(M)$ y $W=L$, si se cumple en la región S la condición

$$-k\dot{T}(t^*) < \frac{p_1 g_1 E(t^*)}{(g_1 + C(t^*))^2} \left(\dot{C}(t^*) \right). \quad (\text{A.7})$$

Demostración. La demostración se realizará de forma general para todos los casos, y cuando sea necesario se especificarán los detalles para cada caso. La demostración se realizará por contradicción. Supongamos que existe una solución $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ de (2.1) que abandona la región S en el instante $t = t^*$ y entrar en la región W . La única manera en la que una solución puede salir de la región S y entrar a la región W es cruzando la superficie c_1 , en donde se tiene $\dot{E}(t^*) = 0$. Para los casos a), c) y e), se tiene que en la región S , los signos de \dot{T} y \dot{C} hacen que sea positiva $\ddot{E}(t^*)$ (definida en A.1). Por lo tanto, $E(t)$ tiene un mínimo en $t = t^*$. Pero tal cosa es imposible, ya que $E(t)$ es creciente si $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ están en la región S para los casos a), c) y e). Para los casos b), d) y f), se tiene que en la región S , los signos de \dot{T} y \dot{C} hacen que sea negativa $\ddot{E}(t^*)$. Por lo tanto, $E(t)$ tiene un máximo en $t = t^*$. Pero tal cosa es imposible, ya que $E(t)$ es decreciente si $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ están en la región S para el caso b). Así, ninguna solución que comienza en la región S , entra a la región W .

□

Soluciones que no pueden atravesar c_2

Lema A.0.2. *Ninguna solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región S en el tiempo $t = t_0$ entra a la región W , en donde*

- a) $S=B$ y $W=A$,
 b) $S=M$ y $W=I$,
 c) $S=II$ y $W=I(VI)$,
 d) $S=K$ y $W=L$,
 e) $S=IV$ y $W=III(V)$.

Demostración. La demostración se realizará de forma general para todos los casos, y cuando sea necesario se especificarán los detalles para cada caso. La demostración se realizará por contradicción. Supongamos que existe una solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que abandona la región S en el instante $t = t^*$ y entra en la región W . La única manera en la que una solución puede salir de la región S y entrar a la región W es cruzando la superficie c_2 , en donde se tiene $\dot{T}(t^*) = 0$. Para los casos a)-c), en la región S se cumple la condición $\dot{E}(t) > 0$, entonces $\ddot{T}(t^*)$ definida en (A.2) es negativa. Por lo tanto, $T(t)$ tiene un máximo en $t = t^*$. Pero tal cosa es imposible, ya que $T(t)$ es decreciente si $E(t), T(t), C(t)$ están en la región S para los casos a)-c). Para los casos d) y e), en la región S se cumple la condición $\dot{E} < 0$, entonces $\ddot{T}(t^*)$ definida en (A.2) es positiva. Por lo tanto, $T(t)$ tiene un mínimo en $t = t^*$. Pero tal cosa es imposible, ya que $T(t)$ es creciente si $E(t), T(t), C(t)$ están en la región S para los casos d) y e). Así, ninguna solución que comienza en la región S entra a la región W . \square

Soluciones que no pueden atravesar c_3

Lema A.0.3. *Ninguna solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región S en el tiempo $t = t_0$ entra a la región W , en donde*

- a) $S=III(V)$ y $W=L$,
 b) $S=I(VI)$ y $W=A$,
 c) $S=B$ y $W=II(M)$, si se cumple en la región S la condición

$$T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) < -g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right) \quad (\text{A.8})$$

- d) $S=II(M)$ y $W=B$, si se cumple en la región S la condición

$$T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) > -g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right) \quad (\text{A.9})$$

e) $S=K$ y $W=IV$, si se cumple en la región S la condición

$$-T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) < g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right) \quad (\text{A.10})$$

f) $S=IV$ y $W=K$, si se cumple en la región S la condición

$$-T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) > -g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right) \quad (\text{A.11})$$

Demostración. La demostración se realizará de forma general para todos los casos, y cuando sea necesario se especificarán los detalles para cada caso. La demostración se realizará por contradicción. Supongamos que existe una solución $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ de (2.1) que abandona la región S en el instante $t = t^*$ y entra en la región W . La única manera en la que una solución puede salir de la región S y entrar a la región W es cruzando la superficie c_3 , en donde se tiene $\dot{C}(t^*) = 0$. Para los casos a), c) y e), se tiene que en la región S , los signos de \dot{T} y \dot{C} hacen que sea negativa $\ddot{C}(t^*)$ (definida en A.3). Por lo tanto, $C(t)$ tiene un máximo en $t = t^*$. Pero tal cosa es imposible, ya que $C(t)$ es decreciente si $E(t), T(t), C(t)$ están en la región S para los casos a), c) y e). Para los casos b), d) y f), se tiene que en la región S , los signos de \dot{T} y \dot{C} hacen que sea positiva $\ddot{C}(t^*)$. Por lo tanto, $C(t)$ tiene un mínimo en $t = t^*$. Pero tal cosa es imposible, ya que $C(t)$ es creciente si $E(t), T(t), C(t)$ están en la región S para los casos b), d) y f). Así, ninguna solución que comienza en la región S , entra a la región W . □

REGIÓN A

Lema A.0.4. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región A en el tiempo $t = t_0$ y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$,*

- a) *tiende al punto de equilibrio E_1, E_2, E_3 o E_4 , cuando existen 5 puntos de equilibrio.*
- b) *tiende al punto de equilibrio E_0, E_1, E_2 o E_3 , cuando existen 4 puntos de equilibrio.*
- c) *tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 , cuando existen solamente 3 puntos de equilibrio.*

d) tiende al punto de equilibrio E_0 o E_2 , cuando existen solamente 2 puntos de equilibrio.

Demostración. La demostración se realizará de forma general para todos los casos a)-d) y finalmente se especificarán los detalles para cada caso. Supóngase que toda solución $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$ de (2.1) permanece en la región A para todo tiempo $t \geq t_0$. En esta región, $E(t)$ es una función monótona creciente, $T(t)$ es una función monótona creciente y $C(t)$ es una función monótona decreciente para $t \geq t_0$. Además, $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$ están limitados por c_1 , c_2 y c_3 . Así, por el lema 1, $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$ tienen límites ξ , η , γ respectivamente, cuando t tiende a infinito. El lema 2 implica que (ξ, η, γ) es un punto de equilibrio de (2.1). Por lo tanto, toda solución de (2.1) que comienza en la región A y permanece en dicha región para todo tiempo $t \geq t_0$, tiende al punto de equilibrio a) E_1 , E_2 , E_3 o E_4 , b) E_0 , E_1 , E_2 o E_3 , c) E_2 o E_4 , d) E_0 o E_2 . \square

Lema A.0.5. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región A en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* , y*

- a) cruza a la región I, VI o B, o
- b) cruza a la región IV si se cumple la condición (A.5)

$$k\dot{T}(t^*) < -\frac{p_1 g_1 E(t^*)}{(g_1 + C(t^*))^2} \left(\dot{C}(t^*) \right).$$

Demostración. Si toda solución que comienza en la región A no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.4). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y ocurre alguno de los siguientes casos:

- a) Cruza a la región I o VI atravesando c_3 , o a la región B atravesando c_2 .
- b) Cruza a la región IV atravesando c_1 , si se cumple en la región A la condición (A.5). Si no se cumple la condición (A.5) en la región A, entonces se tiene el lema (A.0.1c).

\square

REGIÓN B

Lema A.0.6. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región B en el tiempo $t = t_0$ y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$,*

- a) *tiende al punto de equilibrio E_0, E_1 o E_3 , cuando existen 5 puntos de equilibrio.*
- b) *tiende al punto de equilibrio E_1 o E_3 , cuando existen 4 puntos de equilibrio.*
- c) *tiende al punto de equilibrio E_0 , cuando existen solamente 3 puntos de equilibrio.*
- d) *tiende al punto de equilibrio E_0 , cuando solamente existe este punto de equilibrio.*
- e) *nunca tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 .*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). Ninguna solución que comienza en la región B tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 , ya que estos puntos se localizan sobre c_2 que acota inferiormente a $E(t)$ en la región B, y $E(t)$ es una función monótona creciente en esta región. □

Lema A.0.7. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región B en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* , y*

- a) *cruza a la región III o V, o*
- b) *cruza a la región II o M, si se cumple la condición (A.9)*

$$T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) > -g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right). \quad (\text{A.12})$$

Demostración. Si toda solución que comienza en la región B no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.6). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y ocurre alguno de los siguientes casos:

- a) cruza a la región III o V atravesando c_1 .
- b) cruza a la región II o M atravesando c_3 , si se cumple en la región B la condición (A.9). Si no se cumple la condición (A.9) en la región B, entonces se tiene el lema (A.0.3c).

□

REGIÓN K

Lema A.0.8. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región K (IV) en el tiempo $t = t_0$ y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$,*

- a) *tiende al punto de equilibrio E_1 o E_3 , cuando existen 4 puntos de equilibrio, además del punto de equilibrio trivial E_0 .*
- b) *tiende al punto de equilibrio E_0, E_1 o E_3 , cuando existen 3 puntos de equilibrio, además del punto de equilibrio trivial E_0 .*
- c) *tiende al punto de equilibrio E_0 , cuando existe solamente un punto de equilibrio, además del punto de equilibrio trivial E_0 ,*
- d) *nunca tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 .*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). Para el inciso d) tenemos que ninguna solución que comienza en la región K tiende al punto de equilibrio E_2 o E_4 , ya que estos puntos se localizan sobre c_2 que acota inferiormente a $T(t)$ en la región K, y $T(t)$ es una función monótona creciente en esta región. □

Lema A.0.9. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región K en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* , y*

- a) *cruza a la región I o VI, o*
- b) *cruza a la región IV, si se cumple la condición (A.11)*

$$-T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) > g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right).$$

Demostración. Si toda solución que comienza en la región K no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.8). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y ocurre alguno de los siguientes casos:

- a) cruza a la región I o VI atravesando c_1 .
- b) cruza a la región IV atravesando c_3 , si se cumple en la región K la condición (A.11). Si no se cumple la condición (A.11) en la región K, entonces se tiene el lema (A.0.3e).

□

REGIÓN L

Lema A.0.10. *Cualquier solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región L en el tiempo $t = t_0$, y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$,*

- a) *tiende al punto de equilibrio E_0, E_1, E_2, E_3 o E_4 , cuando existen 5 puntos de equilibrio.*
- b) *tiende al punto de equilibrio E_1, E_2 o E_3 , cuando existen 4 puntos de equilibrio.*
- c) *tiende al punto de equilibrio E_0, E_2 , o E_4 , cuando existen solamente 3 puntos de equilibrio.*
- d) *tiende al punto de equilibrio E_2 , cuando existe solamente 2 puntos de equilibrio.*
- e) *tiende al punto de equilibrio E_0 , cuando existe solamente este punto de equilibrio.*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). □

Lema A.0.11. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región L en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* , y*

- a) *cruza a la región K, III o V, o*

b) cruza a la región II(M), si se cumple la condición (A.7)

$$-T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) < g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right).$$

Demostración. Si toda solución que comienza en la región L no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.10). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y ocurre alguno de los siguientes casos:

- a) cruza a la región K atravesando c_2 , o a la región III o V atravesando c_3 .
- b) cruza a la región II(M) atravesando c_1 , si se cumple en la región L la condición (A.7). Si no se cumple la condición (A.7) en la región L, entonces se tiene el lema (A.0.1e).

□

REGIÓN M

Lema A.0.12. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región M en el tiempo $t = t_0$, y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, tiende al punto de equilibrio E_0 y nunca tiende al punto de equilibrio E_4 .*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). Ninguna solución que comienza en la región M tiende al punto de equilibrio E_4 , ya que este punto se localiza sobre c_2 que acota superiormente a $T(t)$ en la región M, y $T(t)$ es una función monótona decreciente en esta región.

□

Lema A.0.13. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región M(II) en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* , y*

a) cruza a la región B, si se cumple la condición (A.8)

$$T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) < -g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right).$$

b) cruza a la región L, si se cumple la condición (A.6)

$$-T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) > g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right).$$

Demostración. Si toda solución que comienza en la región M(II) no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.12). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y ocurre alguno de los siguientes casos:

- a) cruza a la región B atravesando c_3 , si se cumple en la región M la condición (A.8). Si no se cumple la condición (A.8) en la región M, entonces se tiene el lema (A.0.3d).
- b) cruza a la región L atravesando c_1 , si se cumple en la región M la condición (A.6). Si no se cumple la condición (A.6) en la región M, entonces se tiene el lema (A.0.1f).

□

REGIÓN I

Lema A.0.14. *Cualquier solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región I en el tiempo $t = t_0$ y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$,*

- a) *tiende al punto de equilibrio E_1 o E_4 , cuando existen 5 puntos de equilibrio.*
- b) *tiende al punto de equilibrio E_0 o E_4 , cuando existen 4 puntos de equilibrio.*
- c) *tiende al punto de equilibrio E_4 , cuando existen solamente 3 puntos de equilibrio.*
- d) *tiende al punto de equilibrio E_0 , cuando existe solamente 2 puntos de equilibrio.*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). □

Lema A.0.15. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región I en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* y cruza a la región II o M.*

Demostración. Si toda solución que comienza en la región I no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.14). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y cruza a la región II o M atravesando c_2 . \square

REGIÓN II

Lema A.0.16. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región II en el tiempo $t = t_0$ y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$,*

- a) *tiende al punto de equilibrio E_1 o E_3 , cuando existen 4 o 5 puntos de equilibrio.*
- b) *nunca tiende al punto de equilibrio E_2 .*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). Para el inciso b), ninguna solución que comienza en la región II tiende al punto de equilibrio E_2 , ya que este punto se localiza sobre c_2 que acota inferiormente a $E(t)$ en la región II, y $E(t)$ es una función monótona creciente en esta región. \square

REGIÓN III

Lema A.0.17. *Cualquier solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región III en el tiempo $t = t_0$ y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$,*

- a) *tiende al punto de equilibrio E_4 o E_0 , cuando existen 3 o 5 puntos de equilibrio.*
- b) *tiende al punto de equilibrio E_0 , cuando existe solamente este punto de equilibrio.*
- c) *nunca tiende al punto de equilibrio E_2 .*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). Para el inciso c), ninguna solución que comienza en la región III tiende al punto de equilibrio E_2 , ya que este punto se localiza sobre c_2 que acota superiormente a $T(t)$ en la región III, y $T(t)$ es una función monótona decreciente en esta región. \square

Lema A.0.18. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región IV en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* , y*

a) *cruza a la región A, si se cumple la condición (A.4)*

$$k\dot{T}(t^*) > -\frac{p_1 g_1 E(t^*)}{(g_1 + C(t^*))^2} \left(\dot{C}(t^*) \right).$$

b) *cruza a la región K, si se cumple la condición (A.10)*

$$-T(t^*)(g_3 + T(t^*)) \left(\dot{E}(t^*) \right) < g_3 E(t^*) \left(\dot{T}(t^*) \right).$$

Demostración. Si toda solución que comienza en la región IV no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.12). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y ocurre alguno de los siguientes casos:

- a) *cruza a la región A atravesando c_1 , si se cumple en la región IV la condición (A.4). Si no se cumple la condición (A.4) en la región IV, entonces se tiene el lema (A.0.1d).*
- b) *cruza a la región K atravesando c_3 , si se cumple en la región IV la condición (A.10). Si no se cumple la condición (A.10) en la región IV, entonces se tiene el lema (A.0.3f).*

□

REGIÓN V

Lema A.0.19. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región V en el tiempo $t = t_0$ y permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, tiende al punto de equilibrio E_1 y nunca tiende al punto de equilibrio E_3 .*

Demostración. La demostración es análoga al lema (A.0.4). Ninguna solución que comienza en la región V tiende al punto de equilibrio E_3 , ya que este punto se localiza sobre c_1 que acota superiormente a $E(t)$ en la región V, y $E(t)$ es una función monótona decreciente en esta región. □

Lema A.0.20. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región V(III) en el tiempo $t = t_0$ y no tiende a algún punto de equilibrio, abandona dicha región en un tiempo t^* y cruza a la región IV.*

Demostración. Si toda solución que comienza en la región V(III) no tiende a algún punto de equilibrio, entonces no permanece en dicha región para todo tiempo futuro $t \geq t_0$ (lema A.0.19(A.0.17)). Es decir, la solución abandona dicha región en un tiempo t^* y cruza a la región IV atravesando c_2 . \square

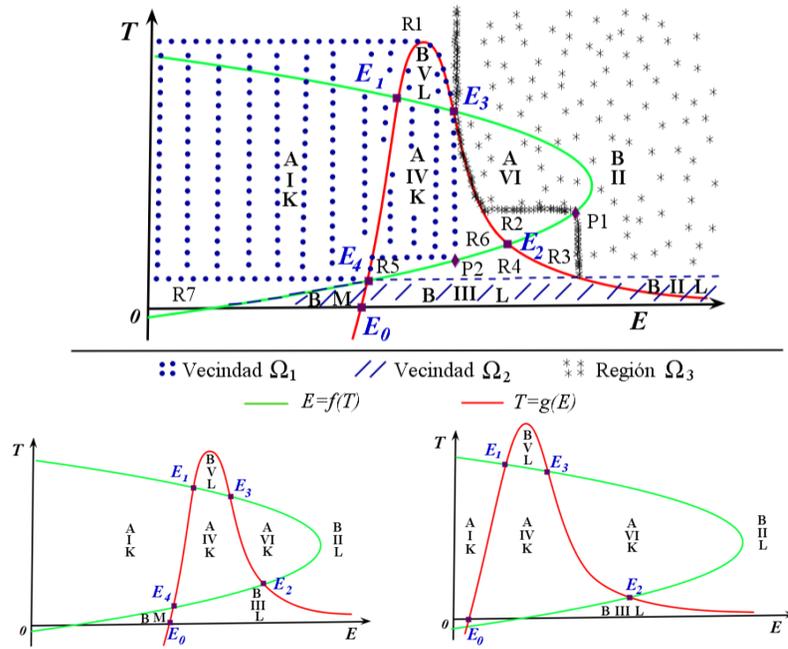
REGIÓN VI

Lema A.0.21. *Toda solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que comienza en la región VI en el tiempo $t = t_0$, abandona dicha región en un tiempo t^* y cruza a la región II.*

Demostración. La demostración se realizará por contradicción. Supóngase que existe una solución $E(t), T(t), C(t)$ de (2.1) que permanece en la región VI para todo tiempo $t \geq t_0$. En esta región, $E(t)$ es una función monótona creciente, $T(t)$ es una función monótona creciente y $C(t)$ es una función monótona creciente para $t \geq t_0$. Además $E(t), T(t)$ y $C(t)$ están limitados por c_1, c_2 y c_3 . Así, por el lema 1, $E(t), T(t)$ y $C(t)$ tienen límites ξ, η, γ respectivamente, cuando t tiende a infinito. El lema 2 implica que (ξ, η, γ) es un punto de equilibrio de (2.1). Pero (ξ, η, γ) no puede ser E_2 o E_3 , ya que estos puntos de equilibrio se localizan sobre c_1 que acota inferiormente a $E(t)$, y $E(t)$ es una función monótona creciente. Por lo tanto, cualquier solución de (2.1) con condición inicial en la región VI abandona dicha región en un tiempo t^* , y cruza a la región II atravesando c_2 . \square

Demostración de los lemas 4.2.1-4.2.6

Recordemos que los puntos de equilibrio del sistema KP son $E_i = (E_i^*, T_i^*, C_i^*)$ donde i puede variar de 0 a 4, dependiendo de los valores de los 13 parámetros del sistema. El punto de equilibrio trivial libre de tumor es E_0 . Para las demostraciones de los lemas 4.2.1-4.2.6 serán de utilidad las siguientes gráficas.



Lema 4.2.1 *Toda solución que comienza en la vecindad abierta Ω_1 del punto de equilibrio E_1 en el tiempo $t = t_0$, permanece en dicha vecindad para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, y finalmente tiende al punto de equilibrio E_1 .*

Demostración. Demostraremos que toda solución que comienza y permanece para todo tiempo futuro en alguna de las subregiones (A, B, K, L, I, II, IV y V) que conforman a la vecindad Ω_1 , tiende al punto de equilibrio E_1 , y a ningún otro punto de equilibrio. Y si la solución no permanece para todo tiempo futuro en alguna subregión de Ω_1 en la que comenzó, pasa a alguna de las otras subregiones de Ω_1 .

En los lemas A.0.4, A.0.6, A.0.8, A.0.10, A.0.14, A.0.16 y A.0.19 localizados en este apéndice, podemos ver que cualquier solución que comienza y permanece para todo tiempo futuro en alguna de las subregiones (A, B, K, L, I, II, IV y V) de la región Ω_1 , puede tender al punto de equilibrio E_1 . Ninguna solución puede tender al punto de equilibrio E_4 , pues en esta región $T > T_4^*$ y $T(t)$ es una función monótona creciente. Ninguna solución puede tender al punto de equilibrio E_2 proveniente de la subregión A pues $C < C_3^* < C_2^*$ y $C(t)$ es una función monótona decreciente en A, y tampoco proveniente

de las regiones K o IV, pues $E < E_3^* < E_2^*$ y E es una función monótona decreciente en K o IV. Ninguna solución puede tender al punto de equilibrio E_3 proveniente de la subregión V, L, IV o K, ya que $E < E_3^*$ y $E(t)$ es una función monótona decreciente en estas subregiones. Para la subregión B en la región Ω_1 se tiene la condición que C es menor que el valor de C del punto máximo de la curva $T = g(E)$ (que es menor que C_3^*), y $C(t)$ es una función monótona decreciente en B, por lo tanto ninguna solución tiende al punto de equilibrio E_3 proveniente de la subregión B. De la región A ninguna solución puede tender al punto de equilibrio E_3 ya que $C < C_3^*$ y $C(t)$ es una función monótona decreciente en A.

Si cualquier solución no permanece para todo tiempo futuro en alguna de las subregiones de Ω_1 en la que comienza, entonces pasa a alguna de las otras subregiones pertenecientes de Ω_1 . Las condiciones impuestas sobre C aseguran que una solución no pueda cruzar de la subregión A o B de la vecindad Ω_1 , a la subregión A o B de la región Ω_3 o R1. Ninguna solución puede cruzar a la región R6 pues $E(t)$ es una función monótona decreciente en K. Ninguna solución puede cruzar a la región R5 ya que $T(t)$ es una función monótona creciente en A. Así, cualquier solución que comienza en alguna de las subregiones que conforman la vecindad Ω_1 , cruza a alguna otra subregión dentro de Ω_1 , o permanece en dicha subregión para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, y finalmente tiende al punto de equilibrio E_1 . □

Lema 4.2.2 *Supongamos que en el sistema KP se cumple la condición*

$$s_1 > s_1^{crit} = \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

Entonces, toda solución que comienza en la vecindad abierta Ω_2 del punto de equilibrio E_0 en el tiempo $t = t_0$, permanece en dicha vecindad para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, y finalmente tiende al punto de equilibrio E_0 .

Demostración. Toda solución que comienza y permanece para todo tiempo futuro en alguna de las subregiones B, M, III o L que conforman a la vecindad Ω_2 , tiende al punto de equilibrio E_0 (lemas A.0.6, A.0.12, A.0.17 y A.0.10), y no tienden a ningún otro punto de equilibrio. Ya que $T(t)$ es una función monótona decreciente y $T < T_4^*$ en Ω_2 , entonces ninguna solución puede tender al punto de equilibrio E_4 , o si no permanece para todo tiempo

futuro en alguna de las subregiones, no puede cruzar a la región R3, R4, R5 u Ω_3 por la misma razón. Tampoco puede cruzar a la región R7, pues $E(t)$ es una función monótona creciente en las subregiones B y M.

Si cualquier solución no permanece para todo tiempo futuro en alguna de las subregiones de Ω_2 en la que comienza, entonces pasa a alguna de las otras subregiones pertenecientes de Ω_2 (lemas A.0.7, A.0.12, A.0.20, A.0.11). Así, cualquier solución que comienza en alguna de las subregiones de Ω_2 , cruza a alguna otra subregión dentro de Ω_2 , o permanece en dicha subregión para todo tiempo futuro $t \geq t_0$, y finalmente tiende al punto de equilibrio E_0 . \square

Lema 4.2.3 *Existe una vecindad U para E_3 , tal que para toda vecindad U_1 de E_3 en U , existe al menos una solución $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$, con condición inicial en U_1 y que no permanece en U para todo tiempo futuro.*

Demostración. Sea U vecindad de E_3 . Toda vecindad U_1 de E_3 en U interseca a la subregión VI. Si tomamos una solución con condición inicial en la subregión VI, al ser $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$ funciones monótonas crecientes en esta subregión, entonces existe un tiempo t^* en el que la solución abandona dicha subregión (lema A.0.21), y no permanece para todo tiempo futuro en U . \square

Lema 4.2.4 *Existe una vecindad U para E_4 , tal que para toda vecindad U_1 de E_4 en U , existe al menos una solución $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$, con condición inicial en U_1 y que no permanece en U para todo tiempo futuro.*

Demostración. Sea U vecindad de E_4 . Toda vecindad U_1 de E_4 en U interseca a la subregión B. Si tomamos una solución con condición inicial en la subregión B, al ser en esta subregión $E(t)$ y $C(t)$ funciones monótonas crecientes, y $T(t)$ función monótona decreciente, entonces existe un tiempo t^* en el que la solución abandona dicha subregión (lema A.0.7), y no permanece para todo tiempo futuro en U . \square

Lema 4.2.5 *Supongamos que en la región Ω_3 ninguna solución puede pasar de la región II a la región L. Entonces, toda solución que comienza en la región Ω_3 en el tiempo $t = t_0$, abandona dicha región un tiempo más tarde y entra a la vecindad abierta Ω_2 del punto de equilibrio E_0 .*

Demostración. La región Ω_3 está formada por el conjunto de subregiones A, B, VI y II, en donde se pide que se cumplan las condiciones $T > T_4^*$ y

$T > g(E)$ con $E > E_3^*$, además de quitar las regiones R2 y R3 previamente descritas. Ninguna solución tiende al punto de equilibrio E_3 proveniente de cualquier subregión de la región Ω_3 , ya que en esta región se cumple la condición $E > E_3^*$ y $E(t)$ es una función monótona creciente. Si la solución comienza en la subregión A (VI) de la región Ω_3 , entonces existe un tiempo t^* en el que abandona dicha región, y para $t > t^*$ cruza a la región B (II) (lema A.0.5). No puede cruzar a la región R2 o R3 pues $T(t)$ es una función monótona creciente. Si la solución comienza en la región B (II), ya que se cumple la condición que ninguna solución puede pasar de la región II a la región L, y al ser $E(t)$ una función monótona creciente y $T(t)$ una función monótona decreciente, entonces la solución cruza a la región B o II de la vecindad Ω_2 del punto de equilibrio E_0 . Biológicamente, si una solución comienza en la región Ω_3 , existe un tiempo a partir del cual, se puede asegurar que se tiende a la eliminación del tumor. \square

Lema 4.2.6 *Supongamos que en el sistema KP se cumple la condición*

$$s_1 < s_1^{crit} = \frac{g_2 r_2}{a} \left[\frac{s_2(\mu_2 - p_1) + \mu_2 \mu_3 g_1}{\mu_3 g_1 + s_2} \right].$$

Entonces, existe una vecindad U del punto de equilibrio E_0 , tal que para toda vecindad U_1 de E_0 en U , existe al menos una solución $E(t)$, $T(t)$ y $C(t)$, con condición inicial en U_1 y que no permanece en U para todo tiempo futuro.

Demostración. Sea U una vecindad de E_0 . Toda vecindad U_1 de E_0 en U intersecta a la subregión A. Si tomamos una solución con condición inicial en la subregión A, al ser en esta subregión $E(t)$ y $T(t)$ funciones monótonas crecientes y $C(t)$ función monótona decreciente, entonces existe un tiempo t^* en el que la solución abandona dicha subregión (lema A.0.5), y no permanece para todo tiempo futuro en U . \square

Bibliografía

- [1] Kirschner D., Panetta J., *Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction*, J. Math Biol, 37 (1998), pp 235-252.
- [2] Kirschner, Denise; Tsygvintsev, Alexei *On the global dynamics of a model for tumor immunotherapy*, Math. Biosci. Eng. 6, No. 3, 573-583 (2009).
- [3] Kurnetsov, I.A. Makalkin, M.A. Taylor and A. S. Perelson. *Nonlinear dynamics of immunogenic tumor: Parameter estimation and global bifurcation analysis*. Bull. Math. Biol., 56(2): 295-321, 1994.
- [4] Raluca Eftimie, Jonathan L. Bramson, David J.D. Earn *Interactions Between the Immune System and Cancer: A Brief Review of Non-spatial Mathematical Models*, Society for Mathematical Biology 2010.
- [5] Starkov, Konstantin E., and Luis N. Coria. *Global dynamics of the Kirschner Panetta model for the tumor immunotherapy*. Nonlinear Analysis: Real World Applications (2012).
- [6] Braun, Martin. *Differential equations and their applications*, Springer-Verlag New York Inc, 1983, pag. 426-427.
- [7] M. Hirsch and S. Smale. *Differential Equations, Dynamical Systems, and Linear Algebra*, Academic Press, New York, 1974, pag. 185-187.
- [8] L. Perko *Differential Equations and Dynamical Systems*, Springer-Verlag, New York. Inc., 2000, pag. 119-124, 163-168.
- [9] J. Guckenheimer, M. Myers, and B. Sturmfels. *Computing Hopf bifurcations I*. SIAM J. Numer. Anal. , 34(1):1-21, 1997.

- [10] Allen, Linda J.S. *An introduction to Mathematical Biology*, Pearson/Prentice Hall, 2007, pag. 151-152.
- [11] Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, datos nacionales*, 3 de febrero de 2011.
- [12] Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., *Terapias biológicas para el cáncer*, hoja informativa, 12 de junio de 2013.