



CIMAT

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS.

**Modelación estocástica de la interacción entre
células cancerosas y células de la BMU**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
CON ESPECIALIDAD EN
MATEMÁTICAS APLICADAS

P R E S E N T A:
JOSÉ ADRIÁN CANTO EUÁN

INTEGRANTES DEL JURADO:
DR. JUAN CARLOS PARDO MILLÁN
CIMAT
DR. BENITO MIGUEL CHEN CHARPENTIER
U. TEXAS-ARLINGTON
DRA. SILVIA JEREZ GALIANO.
DIRECTOR DE TESIS
CIMAT

Guanajuato, Gto. México.

Julio 2016

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi directora de tesis, la Dra. Silvia Jerez, por permitirme trabajar con ella y por todo el apoyo y enseñanzas que me brindó a lo largo de la realización de la tesis. De igual manera a mis sinodales el Dr. Benito Chen y el Dr. Juan Pardo por sus críticas y comentarios, que han permitido mejorar la calidad de la tesis.

Quiero agradecer a mi familia, quienes me han apoyado en toda mi formación académica y humana. Gracias a sus enseñanzas he podido realizar cada meta que me he propuesto en la vida.

Agradezco de igual manera a Lorena, quién me apoyó y animó a finalizar este proyecto. Gracias por confiar en mis capacidades y ser un impulso y estímulo constante en mi vida.

Agradezco finalmente al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico mediante una beca, lo cual me permitió realizar los estudios de posgrado fuera de mi estado natal. Asimismo agradezco al Centro de Investigación en Matemáticas por la formación académica que me brindó a lo largo de estos dos años de estudio.

Resumen

La metástasis ósea consiste en la invasión del cáncer al cuerpo humano, permitiendo la proliferación de tumores que atacan al hueso, alterando la dinámica natural de las células que realizan la remodelación ósea (osteoclastos y osteoblastos). Es conocido que las células cancerosas para reproducirse necesitan de sustancias que son segregadas por osteoclastos y osteoblastos durante el proceso de la remodelación ósea.

En la literatura, ya se encuentran modelos que describen la interacción de los osteoclastos, osteoblastos y las células cancerosas, pero estos modelos no incluyen las variaciones aleatorias asociadas a los niveles de nutrientes o diferencias intrínsecas de cada persona de una población. Por ello, en este trabajo se construye un modelo diferencial estocástico que incluye el efecto de las variaciones medioambientales en la interacción entre las células cancerosas, osteoclastos y osteoblastos. Este modelo estocástico está basado en un sistema determinista tipo Komarova, al cual se le incorpora un ruido blanco mediante la técnica de perturbación de parámetros. Se prueba la existencia, unicidad y positividad de solución del modelo estocástico propuesto, y se dan condiciones suficientes para caracterizar si la invasión del cáncer persiste o se extingue. Finalmente se realiza un análisis cuantitativo mediante simulaciones numéricas, verificando de forma gráfica los resultados obtenidos en cada dinámica.

Índice general

Agradecimientos	I
Resumen	III
1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Antecedentes	2
1.3. Objetivo	3
1.4. Metodología	4
2. Antecedentes Biológicos	7
2.1. Biología ósea	7
2.1.1. Proceso de Remodelación	9
2.2. Biología del Cáncer	11
2.2.1. Etapas del Cáncer	11
3. Antecedentes Matemáticos	15
3.1. Modelos Deterministas	15
3.1.1. Modelo Komarova	16
3.1.2. Modelo Komarova Simplificado (KS)	18
3.1.3. Modelo OB-OC-CC	20
3.2. Modelos Estocásticos	26
3.2.1. Modelo KS estocástico	27
4. Modelo OC-OB-CC Estocástico	31
4.1. Modelo OC-OB-CC	31
4.2. Existencia, Unicidad y Positividad de la solución	32
4.3. Comportamiento Asintótico de la Solución	38

4.4. Ecuación para la Masa Ósea	52
5. Simulaciones Numéricas	55
5.1. Comparación Determinista-Estocástico	56
5.2. Trayectorias por semilla	61
5.3. Sensibilidad a la condición inicial	65
5.4. Masa Ósea	70
A. Fundamentos Matemáticos	77
A.1. Teoría de Probabilidad y Procesos Estocásticos	77
A.2. Movimiento Browniano o Proceso de Wiener	79
A.3. Integral de Itô	80
A.4. Ecuaciones Diferenciales Estocásticas	81
A.5. Métodos Numéricos	82
A.5.1. Método de Euler-Maruyama	82
A.5.2. Método Tamed Euler	83
A.5.3. Método de Steklov Lineal	83
A.6. Técnica de Perturbación de Parámetros	84

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

La remodelación ósea es el proceso mediante el cual se destruye hueso viejo y se genera hueso nuevo. Este proceso es llevado a cabo principalmente por los osteoclastos y osteoblastos, lo cuales se comunican mediante interacciones directas e indirectas y este grupo de células se conoce como **unidades de remodelación ósea (BMU, -por sus siglas en inglés-)**. Este proceso es de suma importancia para la salud, ya que los huesos otorgan sostén y protección a múltiples órganos vitales. Cuando esta dinámica se altera, se producen diversas enfermedades, como la osteoporosis y la osteopetrosis.

El cáncer es una enfermedad multipasos que invade varias partes del cuerpo, produciendo tumores. Algunos tipos de cáncer afectan de modo particular al hueso, alterando su dinámica natural de reabsorción y formación. El mecanismo preciso de invasión y metástasis es un proceso complejo que sigue siendo investigado, y es de gran importancia dado el impacto que representa para la salud humana. Aunque la vía natural de estudio se basa en la experimentación, una alternativa no invasiva consiste en los modelos matemáticos, que superan la carreras tecnológicas y éticas.

1.2. Antecedentes

En los últimos años se han logrado avances tanto en el estudio de la dinámica de remodelación ósea, así como el efecto de la metástasis ósea en dicha dinámica: comprender mejor la interacción de osteoclastos con osteoblastos [23, 3, 6], las señales paracrinas y autocrinas que intervienen en su formación y diferenciación [24, 7, 8], así como el efecto de mutualismo o competencia que tienen las células cancerosas con los mismos, permiten un mejor estudio del proceso de remodelación ósea, cómo afecta el cáncer en la comunicación de osteoclastos y osteoblastos, y qué consecuencias produce dicho fallo, ver [18, 21, 14]. Todo ello con el fin de crear tratamientos que permitan al individuo una salud estable [17].

Partiendo de hipótesis biológicas, varios modelos matemáticos han sido propuestos para describir el proceso de la BMU, una revisión de todos ellos se puede leer en [22]. En particular, Komarova et al. en [16], construyen un modelo que describe la interacción de osteoclastos y osteoblastos, mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, aproximando los efectos paracrinos y autocrinos de éstas células mediante una ley de potencias. Este modelo ha sido base de muchos otros posteriores entre ellos destacamos el trabajo de Jerez y Chen en [12], en el cual se presenta un modelo tipo Komarova simplificado y se prueba bajo que condiciones de los parámetros se obtiene una dinámica periódica entre osteoclastos y osteoblastos. Este tipo de dinámica es la que se ha observado en los estudios experimentales realizados. Este último modelo sirvió de base para Camacho [2], donde se da una extensión del modelo de Jerez et al., incorporando una tercera ecuación para las células cancerosas, pudiendo describir los efectos del cáncer en la remodelación ósea, tanto cuando el cáncer falla en su invasión, como cuando persiste en el organismo humano. Estos modelos representan un primer acercamiento determinista para entender matemáticamente esta compleja dinámica.

Otro aspecto importante en la modelación matemática es incorporar aquellas perturbaciones externas al sistema, que en los modelos anteriores no son consideradas, pero que influyen positiva y negativamente en el proceso de formación ósea. Esto da pie a considerar modelos estocásticos que

permitan incorporar dichas perturbaciones al sistema. En [9] se presenta un modelo epidemiológico tipo SIS en ecuaciones diferenciales ordinarias, al cual, mediante la técnica de perturbación de parámetros, se incorpora ruido Browniano con el fin de incluir perturbaciones externas al sistema, realizando una comparación entre ambos modelos, y exhibiendo los cambios significativos tras incorporar dicho ruido. En [4] se presenta también un modelo estocástico que describe la transmisión del SIDA en dos poblaciones bajo el uso de condón, mostrando importantes resultados matemáticos y biológicos. También se encuentran otros trabajos, como en [19] que describe el crecimiento de un tumor en el organismo mediante un modelo de ecuaciones diferenciales estocásticas, y en [17] se trabaja en un sistema de interacción de células sanas y células cancerosas, incorporando tratamiento como quimioterapia y radiación, siempre en un contexto de ecuaciones diferenciales estocásticas. Estos modelos reflejan el interés que se tiene en el estudio del área de procesos estocásticos aplicados a problemas biológicos. Es así como en 2016 Jerez et al. [13] proponen un modelo en ecuaciones diferenciales estocásticas que describan la interacción de los osteoclastos y osteoblastos, incorporando ruido Browniano en las tasas de muerte de dichas células, pudiendo describir un comportamiento de fluctuación en ambas poblaciones.

Es así como los modelos presentados en [2] y [13], serán los puntos de partida para la presente tesis, sin perder de vista todos los demás modelos antes mencionados.

1.3. Objetivo

Continuamente se avanza en la comprensión de los mecanismos que intervienen en la remodelación ósea. Entender de qué forma interactúan los osteoclastos y los osteoblastos, el efecto que tienen los agentes inhibidores o activadores en sus poblaciones, y la intervención de otro tipo de células en su dinámica, son aspectos importantes en medicina para poder desarrollar tratamientos cuando existen fallos en esta dinámica y se presentan enfermedades óseas que atentan contra la salud.

La metástasis ósea es un fenómeno que también continúa en investi-

gación, dado el fuerte impacto que tiene para la salud. Cuestiones como su desarrollo, el impacto de agentes paracrinos en células óseas, así como su capacidad de convivir en el ambiente con otras células son de gran importancia para mejorar e innovar los tratamientos actuales, no sólo para el hueso sino para cualquier otro tipo de metástasis.

En la presente tesis se desarrolla un modelo en ecuaciones diferenciales estocásticas, que describe la interacción de tres poblaciones: osteoclastos, osteoblastos y células cancerosas. Con el interés de estudiar el efecto que tiene la introducción del ruido medioambiental en el desarrollo del cáncer en el organismo y su impacto que tiene en la remodelación ósea.

1.4. Metodología

La presente tesis tiene la siguiente estructura:

- **Capítulo 2:** Se presenta toda la biología ósea y del cáncer necesaria para construir el modelo deseado. Se enuncian las características más relevantes del proceso de reabsorción-formación ósea, de los agentes paracrinos y autocrinos que intervienen, y del desarrollo y efecto de la metástasis en dicha dinámica.
- **Capítulo 3:** Se enuncian los modelos deterministas y estocásticos que describen tanto la dinámica de remodelación ósea como el impacto que generan las células cancerosas en ella, en los cuales se basa la construcción y análisis de modelo propuesto.
- **Capítulo 4:** Se construye el modelo estocástico que describe la interacción entre las células de la BMU y la células cancerosas a partir de la técnica de perturbación de parámetros. Bajo una interpretación tipo Itô, se prueba la existencia y unicidad de una solución positiva para el modelo estocástico propuesto. Se obtienen las condiciones para los diferentes comportamientos asintóticos de la solución: libre de cáncer y persistencia del cáncer.
- **Capítulo 5:** Se presentan los resultados numéricos mediante simulaciones gráficas, para ilustrar el comportamiento de las poblaciones de

osteoclastos, osteoblastos y células cancerosas cuando interactúan entre sí, bajo distintos escenarios. Se realiza un análisis de sensibilidad hacia las condiciones iniciales. Finalmente, se muestra el perfil de la masa ósea asociado a los diferentes comportamientos asintóticos para las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos.

- **Apéndice:** Para complementar todo lo anterior, se dan algunos resultados básicos de la teoría probabilidad, así como resultados fundamentales en ecuaciones diferenciales estocásticas, métodos numéricos y la técnica de perturbación usados durante este trabajo.

Se cierra la tesis con una sección de conclusiones y un apartado de bibliografía que reúne los trabajos consultados para su elaboración.

Capítulo 2

Antecedentes Biológicos

La remodelación ósea es un proceso continuo de destrucción de hueso viejo y formación de hueso nuevo. Esta dinámica ayuda a darle al hueso la fortaleza y estructura que necesita. Los osteoblastos y osteoclastos son las principales células óseas que intervienen en ésta dinámica, y entender su mecanismo de interacción es pieza fundamental para la presente tesis. El cáncer es un tipo de célula invasiva, que busca crecer tanto como el ambiente se lo permita. Esto ocasiona serios daños al cuerpo, pudiendo afectar también la estructura ósea. Dada las repercusiones biológicas que involucra esta interacción en el sector salud, es de interés comprender dicha dinámica y las repercusiones que ocasiona la misma.

En la primera sección se introduce la dinámica de remodelación ósea, y la forma en la que los osteoclastos y osteoblastos la llevan a cabo. En la segunda sección se hablará de la biología de las células cancerosas, y cómo afectan la dinámica de remodelación ósea. Para mayores detalles, consultar [2, 18, 21].

2.1. Biología ósea

Es hueso es la estructura que da soporte al cuerpo humano. Es rígido y duro para proteger a los órganos vitales, proveer un ambiente adecuado para la médula ósea y actuar como reserva de minerales. El hueso se encuentra

2.1.1. Proceso de Remodelación

La remodelación ósea es un proceso que se realiza de manera coordinada a lo largo de toda la vida, lo cual implica una coordinación entre osteoclastos y osteoblastos. Éstos, acoplados de manera conjunta a través de señalización paracrina celular, se denominan **unidades de remodelación ósea (BMU)**.

Muchos agentes bioquímicos participan en el proceso de reabsorción-formación ósea. En la figura 2.1 se pueden apreciar algunos de estos agentes. EL **RANK** es un receptor que se encuentra en la superficie de los osteoclastos precursores. Cuando entran en contacto con el **RANKL**, producido por células estromales y osteoblastos, convierte a los osteoclastos precursores en osteoclastos activos. La osteoprognerina (**OPG**) es otro agente producido por osteoblastos que previene que el RANK y el RANKL se unan. De esta forma el RANKL y la OPG son cruciales para la formación de osteoclastos: el RANKL produciendo osteoclastos y la OPG controlando dicha producción. El **TGF- β** es un potente estimulador de la formación de hueso que promueve la diferenciación de osteoblastos y la síntesis de la matriz osteoide. A su vez, inhibe la reabsorción al reducir la formación y diferenciación de osteoclastos. La **IGF** es sintetizada por el hígado y los osteoblastos, e incrementa el número y la actividad de los osteoblastos.

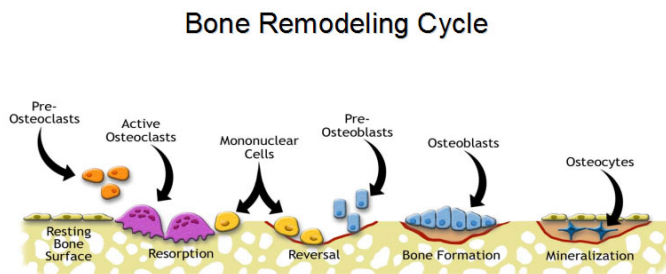


Figura 2.2: Etapas en el proceso de remodelación ósea [www.orthopaedicsone.com].

En la figura 2.2 se pueden apreciar las etapas de la remodelación ósea, en los que los osteoclastos y osteoblastos se comunican entre sí mediante señalizaciones *autocrinas* (al mismo tipo de células) y *paracrinas* (al otro tipo de células.):

1. **Fase inactiva:** El hueso está en equilibrio.
2. **Fase activa:** Se reclutan y se activan precursores de osteoclastos, dando lugar a una interacción con precursores de osteoblastos. Esto provoca diferenciación y migración de osteoclastos, por lo que inician la reabsorción ósea. El RANKL juega un papel importante en la activación de osteoclastos.
3. **Fase de reabsorción** Los osteoclastos empiezan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz de osteoide, por lo que se liberan factores de crecimiento como el TGF- β .
4. **Fase de reversa:** Se realiza la transición entre la reabsorción y la formación ósea. La OPG podría tener una función importante en esta etapa de inhibición de actividad osteoclástica.
5. **Fase de formación:** Cuando los osteoclastos terminan su reabsorción, se despegan de la superficie ósea y se reemplazan por osteoblastos para iniciar la formación de hueso. Los osteoblastos diferenciados sintetizan matriz de osteoide que rellena la cavidad de reabsorción. Eventualmente se detienen y se transforman en células inactivas
6. **Fase de mineralización** Este proceso inicia 30 días después de la deposición del osteoide, concluyendo en 90 días en el hueso trabecular y 130 días en el cortical. Finalmente la fase inactiva inicia de nuevo.

Cuando falla la comunicación entre osteoclastos y osteoblastos, se pueden generar graves enfermedades a la salud, tales como la osteoporosis (baja masa ósea y susceptibilidad a fracturas), la osteopetrosis (tasa de formación de hueso mayor que la de reabsorción), la osteogénesis imperfecta (baja masa ósea y deformidades en el esqueleto), la enfermedad de Paget (áreas localizadas de mayor crecimiento ósea, el cual resulta más débil), periodontitis (pérdida dental) y la osteoartritis (dolor en las articulaciones). En cada uno de estos padecimientos el tratamiento general es intentar recuperar una regulación controlada de la BMU.

2.2. Biología del Cáncer

El cáncer es una enfermedad multigénica en la que una célula sufre una serie de mutaciones provocándole un crecimiento descontrolado y dando lugar a una masa tumoral; si esta proliferación alcanza ciertos niveles, puede resultar fatal para el cuerpo. La **metástasis** consiste en el crecimiento y progresión del tumor hacia otras partes del cuerpo, atravesando la membrana basal de los tejidos. De esta forma el tumor puede sobrevivir y crecer tanto como el ambiente y los nutrientes se lo permitan.

Algunas características destacables de las células cancerosas son: *inmortalidad* (división celular continua), *auto-suficiencia de factores de crecimiento* (producen sus propias señales de crecimiento), *insensibilidad a factores de anti-crecimiento*, *evasión de apoptosis*, *angiogénesis* (promueven la formación de vasos sanguíneos para obtener sus propios nutrientes) y metástasis.

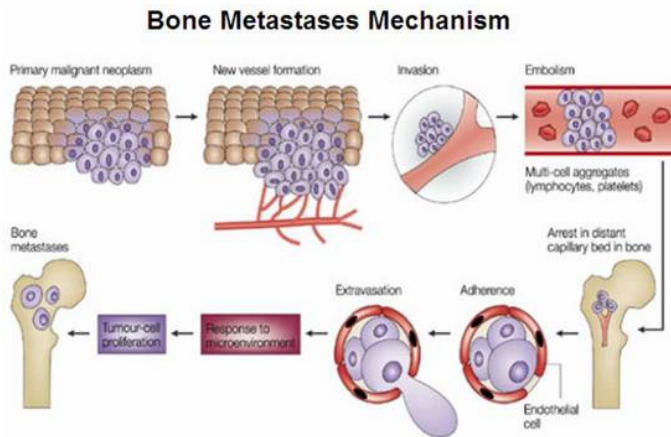


Figura 2.3: Etapas del proceso de invasión del cáncer [2].

2.2.1. Etapas del Cáncer

Las fases del proceso de invasión y metástasis, como puede verse en la figura 2.3, son las siguientes:

1. **Invasión local:** El tumor atraviesa la barrera de membrana basal.
2. **Intravasación:** Las células del tumor se mueven por las paredes de los capilares o linfáticos hacia el sistema circulatorio.
3. **Transporte:** Las células de cáncer viajan por la sangre o la linfa hasta que se anclan a un tejido sólido de soporte. Muchas células mueren durante este proceso, pero las que sobreviven comienzan a formar microtrombos.
4. **Extravasación:** Las células de cáncer de los microtrombos se mueven a través de las paredes capilares y entran al microambiente del tejido.
5. **Formación de micrometástasis:** Las células de cáncer reactivan los sistemas de proliferación celular y forman una pequeña masa de tumor que se desarrolla en el lumen del capilar o a través de la pared del vaso.
6. **Colonización:** Etapa desafiante debido a que el nuevo ambiente podría no proveer los factores necesarios para la supervivencia y la proliferación del cáncer. Las células que sobreviven permanecen por largos períodos de tiempo como micrometástasis.

La metástasis ósea se clasifica según el tipo de lesiones que genera. La **metástasis osteolítica** se caracteriza por un aumento considerable en la reabsorción del hueso, mientras que la **metástasis osteoblástica** se caracteriza por una desincronización entre la formación y eliminación de la matriz ósea. Ambos tipos de lesiones pueden dar lugar a huesos débiles, pero en las lesiones osteolíticas sucede a un ritmo mayor que en las osteoblásticas. El cáncer de mama es predominantemente osteolítico, mientras que el de próstata es predominantemente osteoblástico.

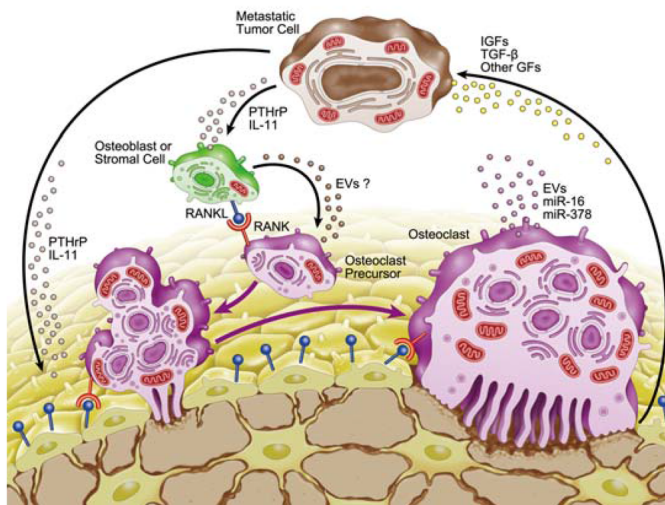


Figura 2.4: Agentes bioquímicos que intervienen en la metástasis ósea [14].

Varios agentes bioquímicos participan también en la metástasis ósea. Como puede apreciarse en la figura 2.4, la reabsorción ósea produce $\text{TGF-}\beta$ e IGF-I , los cuales estimulan la proliferación de células de tumor. Estos a su vez producen **PTHrP**, el cual estimula la reabsorción ósea, por lo que existe mutualismo entre los osteoclastos y las células cancerosas. El secuestro de $\text{TGF-}\beta$ por parte de las células del cáncer ocasiona competencia con los osteoblastos, sin embargo, la producción de **PTHrP** e interleucina (**IL-11**) por parte del cáncer estimula también la proliferación y diferenciación de osteoblastos precursores (para que produzcan **RANKL**), de forma que también puede haber mutualismo entre las células cancerosas y los osteoblastos.

Capítulo 3

Antecedentes Matemáticos

En este capítulo se presentan los modelos diferenciales que son un antecedente directo o base del modelo diferencial estocástico que se construye en el siguiente capítulo. Para mayor facilidad de presentación, dichos modelos se clasificarán en modelos deterministas y modelos estocásticos. Un *modelo determinista* es aquel en el que el azar no está involucrado en el desarrollo de los futuros estados del sistema que define, de modo que producirá la misma salida a partir del mismo estado inicial. Un *modelo estocástico* es aquel cuyo comportamiento es no-determinista, en la medida que el subsiguiente estado del sistema está determinado tanto por las acciones predecibles del proceso como por elementos aleatorios.

3.1. Modelos Deterministas

En esta sección se presentan los modelos diferenciales deterministas que describen la remodelación ósea y su interacción con las células cancerosas, desarrollados a partir de los conocimientos biológicos presentados en el capítulo anterior. En particular, nos basamos en modelos tipo Komarova [16] para dinámica de poblaciones, es decir, la interacción entre las poblaciones viene determinada por una ley de potencias, ver [2, 12].

3.1.1. Modelo Komarova

En [16] se propone un modelo matemático que describe las interacciones autocrinas y paracrinas entre osteoblastos (**OB**) y osteoclastos (**OC**), que se usan para calcular la dinámica de la población de células y los cambios en la masa ósea en un sitio de remodelación ósea. Las hipótesis consideradas para este modelo son las siguientes:

- (A1) Las tasas de producción global de cada población de células refleja el efecto neto de reclutamiento de precursores y la formación de células maduras.
- (A2) Las tasas de eliminación celular reflejan la muerte celular, así como la diferenciación de osteoblastos en osteocitos o desactivación de osteoclastos.
- (A3) Las células interactúan entre si mediante agentes bioquímicos, los cuales son liberados o activados por células óseas y actúan de forma autocrina (si afecta al mismo tipo de células) o paracrina (si afecta a otro tipo de células). De esta forma los osteoclastos y osteoblastos pueden producir efectos locales capaces de activar o inhibir a sí mismos o al otro tipo de células.
- (A4) El efecto neto de los factores locales en las tasas de producción celular se aproxima mediante una ley de potencias. Estos exponentes g_{ij} describen la siguiente dinámica:
 - g_{11} : Regulación autocrina de osteoclastos.
 - g_{12} : Regulación paracrina de osteoblastos.
 - g_{21} : Regulación paracrina de osteoclastos.
 - g_{22} : Regulación autocrina de osteoblastos.
- (A5) Los factores autocrinos y paracrinos regulan únicamente las tasas de producción de osteoclastos y osteoblastos, mientras que las tasas de eliminación son proporcionales a las respectivas poblaciones.
- (A6) La población del sistema es aislada y no se consideran efectos externos

Bajo las hipótesis anteriores, el modelo Komarova es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= \alpha_1 u^{g_{11}} v^{g_{21}} - \beta_1 u, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha_2 u^{g_{12}} v^{g_{22}} - \beta_2 v,\end{aligned}\tag{3.1.1}$$

donde u y v son las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos respectivamente, α_i y β_i son las tasas de reproducción y eliminación de células, y los exponentes g_{ij} representan el efecto neto de los factores autocrinos y paracrinos de osteoclastos y osteoblastos derivados.

Los autores incorporan una tercera ecuación para describir los cambios en la masa ósea (**MO**) bajo las siguientes hipótesis:

- (A7) Las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos por debajo del nivel de estado-estacionario consisten en células menos diferenciadas, incapaces de reabsorber o construir hueso, pero capaces de participar en las señales autocrinas y paracrinas.
- (A8) Al número de células por encima del estado-estacionario se le atribuye la proliferación y diferenciación de células precursoras en células maduras capaces de eliminar o construir hueso.
- (A9) Las tasas de reabsorción y formación ósea son proporcionales al número de osteoclastos y osteoblastos, respectivamente, que exceden los niveles de estado-estacionario.

Así, obtienen la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dz}{dt} = -k_1 \max\{u - \bar{u}, 0\} + k_2 \max\{v - \bar{v}, 0\},\tag{3.1.2}$$

donde z representa la masa ósea total, k_1 y k_2 son las actividades normalizadas de reabsorción y formación ósea, y \bar{u} y \bar{v} son los números de células en el estado-estacionario.

Los puntos de equilibrio no triviales del modelo (3.1.1) están dados por

$$\bar{u} = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{1-g_{22}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}}, \quad \bar{v} = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{1-g_{11}}{\gamma}},$$

donde $\gamma = g_{12}g_{21} - (1 - g_{11})(1 - g_{22})$. Los autores realizaron un análisis de estabilidad mediante la linealización por series de Taylor del sistema (3.1.1), cuyo jacobiano es

$$J(\bar{u}, \bar{v}) = \begin{pmatrix} \beta_1(g_{11} - 1) & \beta_1 g_{12} \frac{\bar{u}}{\bar{v}} \\ \beta_2 g_{21} \frac{\bar{v}}{\bar{u}} & \beta_2(g_{22} - 1) \end{pmatrix}.$$

Usando la traza, el determinante y el discriminante del jacobiano

$$\begin{aligned} \text{tr}J(\bar{u}, \bar{v}) &= \beta_1(g_{11} - 1) + \beta_2(g_{22} - 1), \\ \det J(\bar{u}, \bar{v}) &= \beta_1\beta_2(g_{11} - 1)(g_{22} - 1) - \beta_1\beta_2g_{12}g_{21}, \\ \Delta &= [\beta_1(g_{11} - 1) - \beta_2(g_{22} - 1)]^2 + 4\beta_1\beta_2g_{12}g_{21}, \end{aligned}$$

obtienen las siguientes condiciones de estabilidad:

- (i) Si $\det J(\bar{u}, \bar{v}) < 0$, el punto de equilibrio (\bar{u}, \bar{v}) es un punto silla.
- (ii) Si $\text{tr}J(\bar{u}, \bar{v}) > 0$, el punto (\bar{u}, \bar{v}) es un foco inestable o un nodo. La condición $\Delta < 0$ divide el área de los focos del área de los nodos.
- (iii) Si $\text{tr}J(\bar{u}, \bar{v}) = 0$ pueden darse casos de ciclos límites y oscilaciones periódicas o inestables. Las soluciones están dadas por

$$u, v = A \sin(\Omega t + \phi),$$

donde $\Omega = 2\pi(\beta_1\beta_2[(1 - g_{11})(1 - g_{22}) - g_{12}g_{21}])^{-0.5}$. Bajo simulaciones numéricas encontraron casos donde las soluciones son periódicas, pero no pudieron hallar condiciones sobre los parámetros para obtenerlas.

3.1.2. Modelo Komarova Simplificado (KS)

En 2015 Jerez y Chen [12] simplificaron la forma funcional del término de crecimiento de las poblaciones, con el fin de poder analizar analíticamente la estabilidad sobre los puntos de equilibrios. Las hipótesis consideradas para este modelo son las mismas que el modelo anterior (A1-A9), considerando las siguientes simplificaciones:

- (A10) La población de osteoclastos consiste de osteoclastos activos y precursores de osteoclastos. La población de osteoblastos consiste de osteoblastos activos y osteoblastos de respuesta.

(A11) El efecto de los agentes autocrinos en las tasas de producción es proporcional a su respectiva población.

(A12) Para los agentes autocrinos se mantendrá una aproximación por ley de potencias.

Bajo estas hipótesis, el modelo simplificado es

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= \alpha_1 uv^{\gamma_1} - \beta_1 u, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha_2 u^{\gamma_2} v - \beta_2 v, \\ \frac{dz}{dt} &= -k_1 \text{máx}[u - \bar{v}, 0] + k_2 \text{máx}[v - \bar{u}, 0],\end{aligned}\quad (3.1.3)$$

donde u y v son las densidades de osteoclastos y osteoblastos, respectivamente; \bar{u} y \bar{v} son las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos en el estado-estacionario, y α_i , β_i y γ_i son como en el modelo (3.1.1). Asumiremos que $\alpha_i, \beta_i \geq 0$ para $i = 1, 2$, $\gamma_1 < 0$ y $\gamma_2 > 0$.

El punto estacionario del sistema es:

$$(\bar{u}, \bar{v}) = \left(\left(\frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}}, \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \right). \quad (3.1.4)$$

Un resultado importante en este trabajo fue hallar condiciones suficientes sobre los parámetros para caracterizar las soluciones periódicas, las cuales los autores reflejan en el siguiente teorema:

Teorema 3.1.1 *El sistema (3.1.3), bajo condiciones iniciales positivas y verificando que $\gamma_1 \gamma_2 \leq 0$, posee una única solución periódica positiva, la cual oscila alrededor del punto de equilibrio (3.1.4).*

A continuación se presenta una simulación de este modelo, donde pueden apreciarse oscilaciones estables asociadas a una remodelación ósea natural.

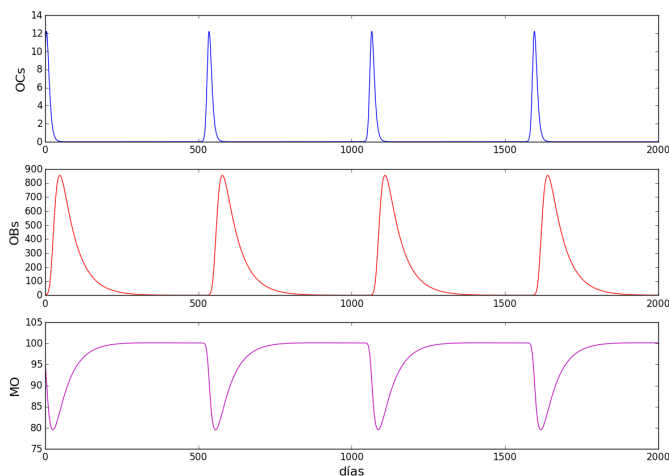


Figura 3.1: Simulación del modelo simplificado (3.1.3) con los siguientes parámetros: $\alpha_1 = 0.3$, $\alpha_2 = 0.1$, $\beta_1 = 0.2$, $\beta_2 = 0.02$, $\gamma_1 = -0.3$, $\gamma_2 = 0.5$, $k_1 = 0.093$, $k_2 = 0.00032$. Condiciones iniciales: $u_1(0) = 10.0$, $u_2(0) = 1.0$, $z(0) = 95.5$.

3.1.3. Modelo OB-OC-CC

Aquí se presenta el modelo desarrollado en [2] que describe la dinámica del cáncer de hueso basado en la interacción de las células cancerosas (CC) con las células de la BMU (OCs y OBs). Este modelo se construye a partir del modelo (3.1.3), considerando las hipótesis A1-A12, y asumiendo las siguientes simplificaciones:

- (A13) Las CCs modifican la interacción natural de los OCs y OBs. Los OCs y los OBs a su vez intervienen en la dinámica de crecimiento de las CCs
- (A14) Las CCs y los OCs mantienen una relación de mutualismo. Este mutualismo es indirecto: Las CCs expresan PTHrP, el cual aumenta la expresión de RANKL y disminuye la expresión de OPG en los OBs, y este cambio de proporción de agentes estimula la activación de OCs.

- (A15) La interacción entre CCs y OBs podría generar un efecto de competencia o de mutualismo en los OBs (dependiendo del tipo de cáncer), y también puede generar un efecto de competencia en las CCs debido al secuestro de TGF- β y otros agentes por ambas poblaciones.

De esta forma, el modelo propuesto por el autor es

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= \alpha_1 uv^{\gamma_1} - \beta_1 u + \sigma_1 uw, \\ \frac{dv}{dt} &= \alpha_2 u^{\gamma_2} v - \beta_2 v + \sigma_2 vw, \\ \frac{dw}{dt} &= rw \left(1 - \frac{w}{K}\right) - \beta_3 w + \sigma_3 u^{\gamma_2} w + \sigma_4 v^{\gamma_1} w,\end{aligned}\quad (3.1.5)$$

donde u , v y w son las poblaciones de osteoclastos, osteoblastos y células del cáncer, r y K son la tasa de crecimiento y la capacidad de carga del tumor asociadas a la parte logística del cáncer; σ_1 , σ_3 y β_3 son constantes positivas, σ_4 es no-negativa, y σ_2 puede ser negativa o positiva, dependiendo del tipo de interacción entre los OBs y las CCs, la cual viene determinada por el tipo de lesión a considerar. Los demás parámetros son como antes.

Por simplicidad, los puntos de equilibrio y el análisis de estabilidad se trabajan en la siguiente forma adimensional de (3.1.5):

$$\begin{aligned}\frac{du_a}{d\tau} &= u_a v_a^{\gamma_1} - B_1 u_a + K_1 u_a w_a, \\ \frac{dv_a}{d\tau} &= u_a^{\gamma_2} v_a - B_2 v_a + K_2 v_a w_a, \\ \frac{dw_a}{d\tau} &= w_a(1 - w_a) - B_3 w_a + K_3 u_a^{\gamma_2} w_a + K_4 v_a^{\gamma_1} w_a,\end{aligned}\quad (3.1.6)$$

donde:

$$\begin{aligned}B_1 &= \frac{\beta_1}{r}, & B_2 &= \frac{\beta_2}{r}, & B_3 &= \frac{\beta_3}{r}, & \tau &= rt, \\ K_1 &= \frac{\sigma_1 K}{r}, & K_2 &= \frac{\sigma_2 K}{r}, & K_3 &= \frac{\sigma_3}{\alpha_2}, & K_4 &= \frac{\sigma_4}{\alpha_1}, \\ u_a &= \left(\frac{r}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}} u, & v_a &= \left(\frac{r}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}} v & w_a &= Kw.\end{aligned}$$

Para este modelo, u_a , v_a y w_a son las variables adimensionales de osteoclastos, osteoblastos y células del cáncer; B_i , K_1 y K_3 son positivas, K_4 es no negativa (pues σ_4 lo es) y K_2 puede ser positiva o negativa, según el signo de σ_2 .

Usando el sistema (3.1.6), el autor presenta los siguientes casos de estabilidad.

Estado de equilibrio libre de cáncer

En este estado el sistema sólo cuenta con la presencia de OCs y OBs, lo que corresponde a una BMU sana. El estado de equilibrio para el sistema (3.1.6) es

$$(\bar{u}_a, \bar{v}_a, \bar{w}_a) = \left(B_2^{\frac{1}{\gamma_2}}, B_1^{\frac{1}{\gamma_1}}, 0 \right). \quad (3.1.7)$$

El siguiente resultado es probado en [2]:

Proposición 3.1.2 *El estado de equilibrio libre de cáncer (3.1.5) es inestable si:*

$$\frac{\alpha_1 \beta_2 \sigma_3 + \alpha_2 \beta_1 \sigma_4}{\alpha_1 \alpha_2} > \beta_3 - r. \quad (3.1.8)$$

Por otro lado, si se cumple la desigualdad invertida en (3.1.8), si se satisface la condición $\gamma_1 \gamma_2 \leq 0$, si $uw(0) = 0$ y además $u(0), v(0) > 0$, entonces el sistema (3.1.5) tiene una única solución periódica que oscila alrededor del estado de equilibrio libre de cáncer (3.1.7).

A continuación se presentan algunas simulaciones hechas a este modelo:

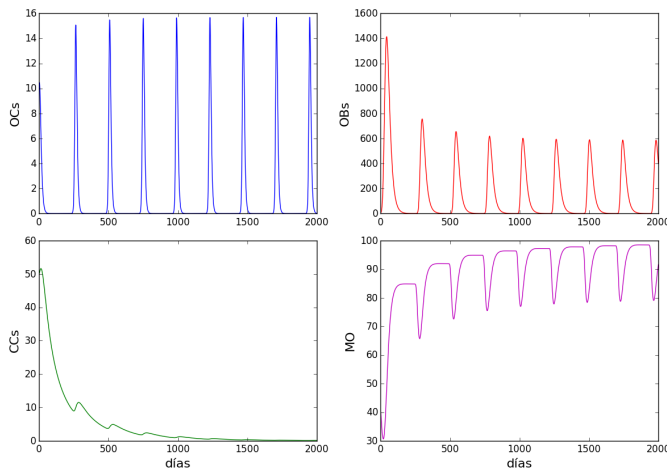


Figura 3.2: Simulación del modelo (3.1.4) con los siguientes parámetros: $\alpha_1 = 0.3$, $\alpha_2 = 0.1$, $\beta_1 = 0.2$, $\beta_2 = 0.05$, $\gamma_1 = -0.3$, $\gamma_2 = 0.5$, $\sigma_1 = 0.001$, $\sigma_2 = -0.00005$, $\sigma_3 = 0.005$, $\sigma_4 = 0.0$, $r = 0.045$, $K = 300$, $\beta_3 = 0.05$, $k_1 = 0.075$, $k_2 = 0.000835$. Condiciones iniciales: $u_a(0) = 10.0$, $v_a(0) = 5.0$, $w_a(0) = 50.0$, $z(0) = 40.0$.

En la figura 3.2 se aprecia cómo las células del cáncer fallan en lograr una invasión, permitiendo a las BMUs tener una dinámica oscilatoria, justificada en el modelo (3.1.3).

Estado de equilibrio de invasión de cáncer

Para este punto el sistema mantiene una población positiva de células de cáncer, lo que corresponde a una invasión metastásica ósea en la BMU. Este estado de equilibrio para el sistema adimensional (3.1.6) está definido por

$$\begin{aligned}
 w_a^* &= \frac{1 + K_3 B_2 + K_4 B_1 - B_3}{1 + K_2 K_3 + K_1 K_4}, \\
 v_a^* &= (B_2 - K_2 w_a^*)^{\frac{1}{\gamma_2}}, \\
 u_a^* &= (B_1 - K_1 w_a^*)^{\frac{1}{\gamma_1}}.
 \end{aligned} \tag{3.1.9}$$

Para obtener mayor información del polinomio característico por medio del criterio de Routh-Hurwitz, en [2] se propuso la siguiente hipótesis de simplificación:

- (A16) Sea $K_4 = 0$. Biológicamente, equivale a suponer que los OBs no afectan las tasas de crecimiento de las CCs de manera directa sino sólo de manera indirecta al activar a los OCs.

Con esta nueva suposición, se tiene que los puntos de equilibrio son:

$$\begin{aligned} w_a^* &= \frac{1 + K_3 B_2 - B_3}{1 + K_2 K_3}, \\ v_a^* &= (B_2 - K_2 w_a^*)^{\frac{1}{\gamma_2}}, \\ u_a^* &= (B_1 - K_1 w_a^*)^{\frac{1}{\gamma_1}}. \end{aligned} \quad (3.1.10)$$

Dado que el signo de K_2 puede ser positivo o negativo, en [2] se analizó la estabilidad en cada caso, obteniendo los siguientes resultados:

CASO 1: $K_2 < 0$. Este caso modela el efecto negativo que las células cancerosas tienen sobre los osteoblastos, debido a la competencia de agentes activadores. Usando el criterio de Routh-Hurwitz, el autor obtuvo la siguiente condición de estabilidad:

Proposición 3.1.3 *Supongamos que $K_4 = 0$ y $K_2 < 0$. Si*

$$v_{3*} \left(1 + \frac{1}{K_2 \gamma_1} \right) < \frac{B_1}{K_1} \quad \text{y} \quad -K_2 K_3 < 1, \quad (3.1.11)$$

entonces el estado de equilibrio de invasión de cáncer adimensional (3.1.10) es localmente asintóticamente estable.

A continuación se presenta una simulación numérica:

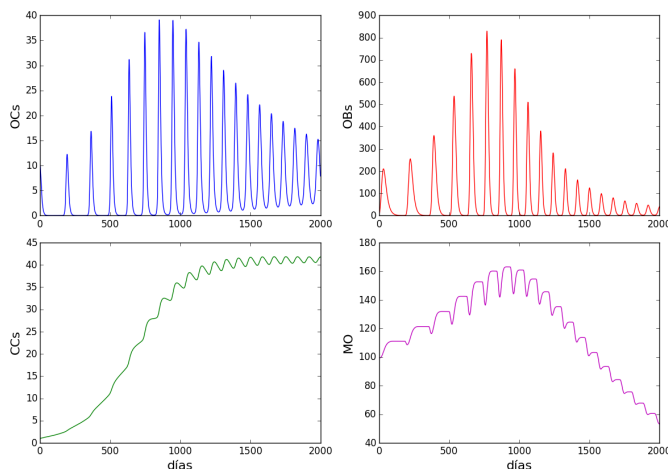


Figura 3.3: Simulación del modelo (3.1.5) con los siguientes parámetros: $\alpha_1 = 0.3$, $\alpha_2 = 0.1$, $\beta_1 = 0.2$, $\beta_2 = 0.05$, $\gamma_1 = -0.3$, $\gamma_2 = 0.5$, $\sigma_1 = 0.001$, $\sigma_2 = -0.005$, $\sigma_3 = 0.001$, $\sigma_4 = 0.0$, $r = 0.055$, $K = 300$, $\beta_3 = 0.05$, $k_1 = 0.042$, $k_2 = 0.0014$. Condiciones iniciales: $u_a(0) = 10.0$, $v_a(0) = 5.0$, $w_a(0) = 1.0$, $z(0) = 100.0$.

En la figura 3.3 se aprecia la persistencia del cáncer, la cual corresponde a un punto de equilibrio estable. La dinámica exhibida puede estar asociada a una lesión osteolítica debido a la cantidad de osteoclastos presentes con respecto a la de osteoblastos.

CASO 2: $K_2 > 0$. Este caso modela el mutualismo que presentan las células cancerosas y los osteoblastos, lo cual puede deberse a que el cáncer estimula la proliferación de osteoblastos, así como la producción de RANKL. En este caso el autor obtuvo el siguiente resultado:

Proposición 3.1.4 *Supongamos que $K_4 = 0$ y $K_2 > 0$. Entonces el estado de equilibrio de invasión de cáncer adimensional (3.1.10) es inestable*

A continuación presentamos una simulación:

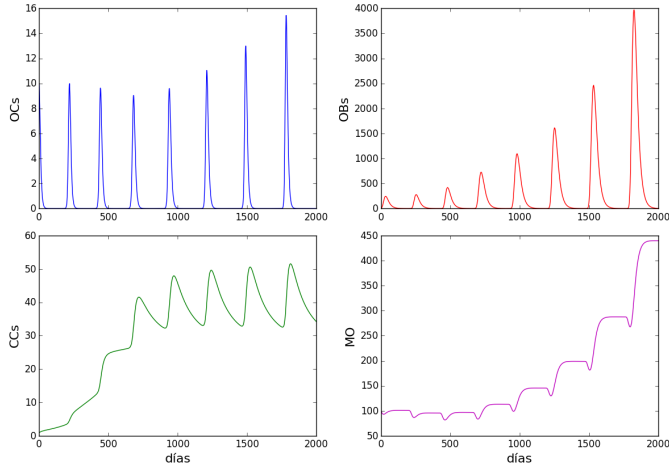


Figura 3.4: Simulación del modelo (3.1.5) con los siguientes parámetros: $\alpha_1 = 0.3$, $\alpha_2 = 0.1$, $\beta_1 = 0.2$, $\beta_2 = 0.05$, $\gamma_1 = -0.3$, $\gamma_2 = 0.5$, $\sigma_1 = 0.001$, $\sigma_2 = 0.0001$, $\sigma_3 = 0.005$, $\sigma_4 = 0.0$, $r = 0.055$, $K = 300$, $\beta_3 = 0.05$, $k_1 = 0.075$, $k_2 = 0.00085$. Condiciones iniciales: $u_a(0) = 10.0$, $v_a(0) = 5.0$, $w_a(0) = 1.0$, $z(0) = 100.0$.

En esta simulación el estado de equilibrio de invasión de cáncer es inestable. Dado que el crecimiento del cáncer no logra estabilizarse, esto promueve un considerable aumento de osteoblastos, lo cual refleja una lesión osteoblástica.

3.2. Modelos Estocásticos

Actualmente no hay ningún modelo estocástico que describe el crecimiento del cáncer de hueso, pero sí hay un primer modelo diferencial estocástico que incluye las variaciones medioambientales que afectan la dinámica de la BMU [13].

Estas variaciones aleatorias se modelan mediante ruido blanco o Browniano que se incluye aplicando la técnica de perturbación de parámetros (Apéndice A.5) al modelo KS. A continuación se presenta esta versión estocástica del modelo KS y los resultados que se obtuvieron de su análisis usando

herramientas del cálculo de Itô, véase Apéndice A.

3.2.1. Modelo KS estocástico

Jerez et al. en [13] construyen un modelo estocástico para describir la dinámica de la BMU basado en el modelo determinista (3.1.3) y mediante la técnica de perturbación de parámetros en las tasas de mortalidad de los osteoclastos y osteoblastos. Consideran la degradación celular β_i en el intervalo $[t, t + dt)$ donde dt es el cambio infinitesimal sobre la variable t , de modo que redefinen dicho coeficiente bajo perturbación estocástica como

$$\beta_i \rightsquigarrow \beta_i + \delta_i dB_t^i, \quad i = 1, 2, \quad (3.2.1)$$

donde $dB_t^i = B_{t+dt}^i - B_t^i$ es el incremento de un movimiento Browniano 2-dimensional $\{B_t := (B_t^1, B_t^2), t \geq 0\}$ y δ_i representa la intensidad de la variación ambiental en el proceso de remodelación ósea. Los autores asumen que las tasas de degradación celular de osteoclastos y osteoblastos se distribuye normal con media $\beta_i dt$ y varianza $\delta_i^2 dt$. De este modo, considerando las hipótesis (A1)-(A12) y sustituyendo (3.2.1) en (3.1.3), el modelo propuesto por Jerez et al. es

$$\begin{aligned} du_t &= u_t(\alpha_1 v_t^{\gamma_1} - \beta_1)dt + \delta_1 u_t dB_t^1, \\ dv_t &= v_t(\alpha_2 u_t^{\gamma_2} - \beta_2)dt + \delta_2 v_t dB_t^2, \end{aligned} \quad (3.2.2)$$

donde u_t, v_t representan las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos al tiempo t respectivamente, y δ_i representa la perturbación aplicada a la tasa β_i .

Un primer resultado obtenido en el artículo es la existencia, unicidad y positividad de la solución del modelo (3.2.2):

Teorema 3.2.1 *Si las siguientes condiciones*

- (i) $\gamma_1 < 0$ y $\gamma_2 > 0$,
- (ii) $|\gamma_1| < \gamma_2$,
- (iii) $\alpha_1 \gamma_2 \leq \alpha_2 |\gamma_1|$,

se satisfacen, entonces para toda condición inicial positiva (u_0, v_0) el sistema (3.2.1) tiene una única solución positiva global (u_t, v_t) para toda $t \geq 0$, y dicha solución permanece en $\mathbb{R}_+^2 = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : x, y > 0\}$ con probabilidad uno.

Teorema 3.2.2 *Si las hipótesis (i)-(iii) se mantienen, y además para toda condición inicial positiva (u_0, v_0) se verifica que*

$$(iv) \quad -1 < \gamma_1 < 0 \text{ y } 0 < \gamma_2 < 1,$$

$$(v) \quad \text{existe } p > 1 \text{ tal que } \beta_i > \frac{1}{2}p(p-1)\sigma_i \text{ para } i = 1, 2,$$

la solución (u_t, v_t) del sistema (3.2.2) tiene acotado su p -ésimo momento para $p \geq 1$.

El único punto de equilibrio estocástico del sistema (3.2.2) es el trivial, sin embargo los autores probaron que bajo ciertas condiciones la solución tiene un comportamiento oscilatorio fluctuante, lo cual refleja lo estudiado biológicamente bajo la intervención de ruido aleatorio. Dicho resultado se exhibe a continuación:

Teorema 3.2.3 *Asumiendo que las hipótesis (i)-(iii) se mantienen, entonces para toda condición inicial positiva (u_0, v_0) , la solución (u_t, v_t) del sistema (3.2.2) satisface*

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} u_t \geq \xi_2, \quad \limsup_{t \rightarrow \infty} v_t \geq \xi_1; \quad a.s.,$$

y

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} u_t \leq \xi_2, \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} v_t \leq \xi_1; \quad a.s.,$$

donde

$$\xi_1 = \left(\frac{\beta_1 + \frac{1}{2}\sigma_1^2}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}} \quad \text{y} \quad \xi_2 = \left(\frac{\beta_2 + \frac{1}{2}\sigma_2^2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1}{2}}.$$

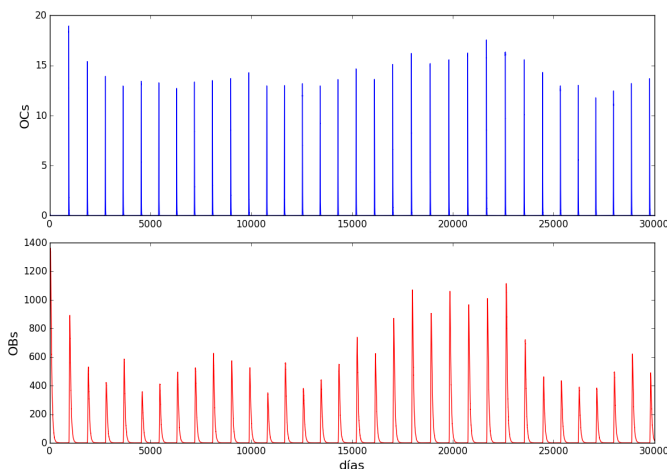


Figura 3.5: Simulación del modelo (3.2.2) con condición inicial $(u_0, v_0) = (10, 0.7)$.

La figura 3.5 exhibe el comportamiento de las células de la BMU bajo las condiciones del teorema 2.2.3. La dinámica de los osteoclastos y osteoblastos presentan fluctuaciones que, aunque no son constantes, se mantiene entorno al punto umbral $(\xi_1, \xi_2) \approx (1.56, 0.01)$. La población de osteoblastos, tras un primer salto inicial, tiene una población baja que posteriormente intenta recuperar, bajando nuevamente. La población de osteoclastos, por el contrario, se mantiene casi constante. Este efecto refleja como la producción de osteoblastos y osteoclastos puede variar según el individuo, sea por causas biológicas o de enfermedad, y dicha variación se refleja en el comportamiento fluctuante de la población. Para más detalles del análisis y discusión biológica consultar el trabajo [13].

Capítulo 4

Modelo OC-OB-CC Estocástico

En este capítulo se construye el modelo diferencial estocástico basado en el modelo determinista OC-OB-CC (3.1.5) y siguiendo el análisis realizado al modelo (3.2.2) presentado en el capítulo anterior. Para esto, se asume que el crecimiento de las células del cáncer no siguen un patrón determinista, lo cual tiene sentido biológico, puesto que en la vida real el crecimiento de un tumor no es el mismo para todas las personas, aún bajo condiciones similares.

4.1. Modelo OC-OB-CC

Sea $(\Omega, \mathcal{F}, (\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}, P)$ un espacio de probabilidad completo con filtración que satisface las condiciones usuales (Apéndice A.1) y que está generado por un movimiento Browniano 3-dimensional $\{B_t = (B_t^1, B_t^2, B_t^3)\}_{t \geq 0}$ (Apéndice A.2). Dado que los modelos deterministas no consideran la variabilidad inherente que existe en los factores de crecimiento y muertes de las unidades de BMU y del cáncer, se presenta una extensión del modelo (3.1.5), donde mediante la técnica de perturbación de parámetros (Apéndice A.5). Para ello, se considera la tasa de degradación celular de osteoclastos y osteoblastos β_i , $i = 1, 2$, y la tasa de crecimiento del cáncer r en el intervalo $[t, t + dt)$, donde dt es un cambio infinitesimal en la variable t , y se

redefinen dichos coeficientes por:

$$\begin{aligned}\beta_1 &\rightsquigarrow \beta_1 + \delta_1 dB_t^1, \\ \beta_2 &\rightsquigarrow \beta_2 + \delta_2 dB_t^2, \\ r &\rightsquigarrow r + \delta_3 dB_t^3,\end{aligned}$$

donde $dB_t^i = B_{t+dt}^i - B_t^i$ es un incremento en el movimiento Browniano unidimensional B_t^i , $i = 1, 2, 3$, y δ_i representa la variación ambiental incorporada al sistema. Se asume que la tasa de mortalidad de osteoclastos y osteoblastos se distribuye $\mathcal{N}(\beta_i dt, \delta_i^2 dt)$ para $i = 1, 2$, y la tasa de reproducción del cáncer se distribuye $\mathcal{N}(r dt, \delta_3^2 dt)$. De esta forma, considerando las hipótesis (A1)-(A15), se obtiene el siguiente modelo OC-OB-CC estocástico:

$$\begin{aligned}du_t &= (\alpha_1 u_t v_t^{\gamma_1} - \beta_1 u_t + \sigma_1 u_t w_t)dt + \delta_1 u_t dB_t^1, \\ dv_t &= (\alpha_2 u_t^{\gamma_2} v_t - \beta_2 v_t + \sigma_2 v_t w_t)dt + \delta_2 v_t dB_t^2, \\ dw_t &= \left[r w_t \left(1 - \frac{w_t}{K}\right) - \beta_3 w_t + \sigma_3 u_t^{\gamma_2} w_t + \sigma_4 v_t^{\gamma_1} w_t \right] dt \\ &\quad + \delta_3 w_t \left(1 - \frac{w_t}{K}\right) dB_t^3.\end{aligned}\tag{4.1.1}$$

En las secciones siguientes, se estudiará la solución del sistema y se proporcionarán algunos resultados analíticos.

4.2. Existencia, Unicidad y Positividad de la solución

En el capítulo 1 se habló sobre la biología del cáncer. Dado que las células del cáncer, al formar tumores, van creciendo tanto como el ambiente se los permita, es de esperar que su crecimiento esté limitado por el mismo ambiente. De esta forma, se consideran las siguientes hipótesis:

(H1) La población de células cancerosas está acotada por la capacidad del ambiente de brindarle nutrientes y espacio para su desarrollo,

(H2) $\gamma_1 < 0$ y $\gamma_2 > 0$,

(H3) $|\gamma_1| \leq \gamma_2$,

4.2. EXISTENCIA, UNICIDAD Y POSITIVIDAD DE LA SOLUCIÓN 33

$$(H4) \quad \gamma_1\sigma_2 - \gamma_2\sigma_1 < 0,$$

$$(H5) \quad \gamma_2\alpha_1 + \gamma_1\alpha_2 < 0,$$

y denotemos por $\Omega_+ = \{(x, y, z) : x, y > 0, z \in (0, N)\} \subset \mathbb{R}_+^3$ donde $N \in \mathbb{N}$. La hipótesis (H2) es biológica, pues describe el efecto inhibitor de los osteoblastos en la formación de osteoclastos (γ_1) y el efecto estimulante de los osteoclastos en la formación de osteoblastos (γ_2) [12]. Las hipótesis (H3)-(H5) son de índole matemático, que describe la relación del efecto paracrina de los osteoclastos y osteoblastos en sus propias tasas de producción (α_1, α_2), así como en la interacción que presentan con las células del cáncer (σ_1, σ_2).

A partir de las hipótesis anteriores y asumiendo una interpretación del tipo Itô para el sistema (4.1.1), se prueba el siguiente teorema:

Teorema 4.2.1 (Existencia, Unicidad y Positividad) *Supongamos que las condiciones (H1)-(H5) se satisfacen. Entonces para toda condición inicial $(u_0, v_0, w_0) \in \Omega_+$ el sistema (4.1.1) posee una solución global única por trayectorias (u_t, v_t, w_t) para toda $t \geq 0$ y dicha solución permanece en Ω_+ a.s.*

Demostración: Para que el sistema esté bien definido, consideremos:

$$\begin{aligned} du_t &= 1_{\Omega_+}(\alpha_1 u_t v_t^{\gamma_1} - \beta_1 u_t + \sigma_1 u_t w_t)dt + 1_{\Omega_+}(\delta_1 u_t)dB_t^1, \\ dv_t &= 1_{\Omega_+}(\alpha_2 u_t^{\gamma_2} v_t - \beta_2 v_t + \sigma_2 v_t w_t)dt + 1_{\Omega_+}(\delta_2 v_t)dB_t^2, \\ dw_t &= 1_{\Omega_+}\left(rw_t\left(1 - \frac{w_t}{K}\right) - \beta_3 w_t + \sigma_3 u_t^{\gamma_2} w_t + \sigma_4 v_t^{\gamma_1} w_t\right)dt \\ &\quad + 1_{\Omega_+}(\delta_3 w_t\left(1 - \frac{w_t}{K}\right))dB_t^3. \end{aligned}$$

Este sistema es continuamente diferenciable en Ω_+ , entonces para cualquier compacto $C \subset \Omega_+$ se puede aplicar el Teorema del Valor Medio¹

¹**Teorema del Valor Medio:** Sea $A \subset \mathbb{R}^d$ un conjunto abierto y convexo y $f : A \rightarrow \mathbb{R}$ una función real diferenciable en A . Entonces se tiene que

$$f(b) - f(a) = Df(c)(b - a),$$

donde $Df(c)$ es la aplicación lineal que representa el jacobiano (gradiente) y $c = a + \theta(b - a)$ con $0 < \theta < 1$.

a los coeficientes del sistema y considerar la cota de la derivada de los coeficientes la constante de Lipschitz, y por la definición A.4.5 se sigue que los coeficientes son localmente Lipschitz en Ω_+ . De esta forma por el teorema A.4.1 (Apéndice A.4) el sistema diferencial anterior posee una solución local maximal única por trayectorias $\{(u_t, v_t, w_t)\}_{0 \leq t < \tau}$ que comienza en $(u_0, v_0, w_0) \in \Omega_+$, donde τ es un tiempo de paro (definiciones A.4.1 y A.4.2). Más aún, para cada compacto $C \subset \Omega_+$ existe $t < \tau$ tal que $(u_t, v_t, w_t) \notin C$. Usando la técnica de localización ([4] y [9]) veamos que $\tau = \infty$ para tener una solución global. Para ello procedamos por contradicción: supongamos que $\tau < \infty$ a.s. Sea k_0 suficientemente grande para u_0, v_0 y w_0 tal que $u_0, v_0 \in [\frac{1}{k_0}, k_0]$ y $w_0 \in [\frac{1}{k_0}, N - \frac{1}{k_0}]$. Para cada entero $k > k_0$ definamos

$$\tau_k := \inf\{t \in [0, \tau) : u_t \notin (1/k, k) \vee v_t \notin (1/k, k) \vee w_t \notin (1/k, N - 1/k)\},$$

donde $x \vee y$ representa el máximo entre x y y . Dado que el proceso $\{(u_t, v_t, w_t)\}$ es continuo, en particular es cadlag, luego por el teorema A.1.2 (Apéndice A.1) τ_k es tiempo de paro cada $k \geq k_0$. Considerando el compacto $D_k = [\frac{1}{k}, k] \times [\frac{1}{k}, k] \times [\frac{1}{k}, N - \frac{1}{k}] \subset \Omega_+$, por el corolario A.4.2 se tiene que $\inf\{t \in [0, \tau) : (u_t, v_t, w_t) \notin D_k\} < \tau$ y por tanto $\tau_k < \tau$ para cada $k \geq k_0$. Dado que τ_k es creciente conforme $k \rightarrow \infty$, sea $\tau_\infty = \lim_{k \rightarrow \infty} \tau_k$, donde $\tau_\infty \leq \tau$ a.s. Puesto que $\tau < \infty$, entonces existen un par de constantes $T > 0$ y $\varepsilon \in (0, 1)$ tales que

$$P\{\tau_\infty \leq T\} > \varepsilon.$$

Por lo tanto, existe un entero $k_1 > k_0$ tal que

$$P\{\Omega_k\} \geq \varepsilon \quad \forall k \geq k_1,$$

donde $\Omega_k = \{\tau_k \leq T\}$. Ahora, tomando $Z = (x, y, z) \in \Omega_3^+$, definimos la siguiente C^2 -función $V : \Omega_+^3 \rightarrow \mathbb{R}_+$ por:

$$V(Z) = x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + x^{\gamma_2} + y^{\gamma_1} + z^{-1},$$

la cual es no-negativa. Aplicando la fórmula de Itô [20] en el sistema (4.1.1), obtenemos

$$dV(Z) = f(Z)dt + g(Z)dB_t, \quad (4.2.1)$$

donde

$$\begin{aligned}
 f(Z) &= \underbrace{(-\gamma_2 x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_2 x^{\gamma_2})(\alpha_1 y^{\gamma_1} - \beta_1 + \sigma_1 z)}_{f_1} \\
 &+ \underbrace{(\gamma_1 x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_1 y^{\gamma_1})(\alpha_2 x^{\gamma_2} - \beta_2 + \sigma_2 z)}_{f_2} \\
 &+ \underbrace{\left(\frac{-1}{z^2}\right) \left(r z \left(1 - \frac{z}{K}\right) - b_3 z + \sigma_3 x^{\gamma_2} z + \sigma_4 y^{\gamma_2} z \right)}_{f_3} \\
 &+ \underbrace{\frac{1}{2} \delta_1^2 \left(-\gamma_2 (-\gamma_2 - 1) x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_2 (\gamma_2 - 1) x^{\gamma_2} \right)}_{f_4} \\
 &+ \underbrace{\frac{1}{2} \delta_2^2 \left(\gamma_1 (\gamma_1 - 1) x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_1 (\gamma_1 - 1) y^{\gamma_1} \right)}_{f_5} \\
 &+ \underbrace{\delta_3^2 z^2 \left(1 - \frac{z}{K}\right)^2 \left(\frac{1}{z^3}\right)}_{f_6}, \\
 g(Z) &= (-\gamma_2 x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_2 x^{\gamma_2}) \delta_1 x + (\gamma_1 x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_1 y^{\gamma_1}) \delta_2 y \\
 &+ \delta_3 z \left(1 - \frac{z}{K}\right) \left(\frac{-1}{z^2}\right).
 \end{aligned}$$

Se acota cada sumando de f como sigue:

$$\begin{aligned}
 f_1 &\leq \gamma_2 \beta_1 x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} - \gamma_2 \sigma_1 x^{-\gamma_2} y^{-\gamma_1} z + \gamma_2 \alpha_1 x^{\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_2 \sigma_1 x^{\gamma_2} z, \\
 f_2 &\leq |\gamma_1| \beta_2 x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + \gamma_1 \sigma_2 x^{-\gamma_2} y^{-\gamma_1} z + \gamma_1 \alpha_2 x^{\gamma_2} y^{\gamma_1} + |\gamma_1| \beta_1 y^{\gamma_1} + \gamma_1 \sigma_2 y^{\gamma_1} z, \\
 f_3 &\leq \frac{r}{K} + \frac{\beta_3}{z}, \\
 f_4 &\leq \frac{1}{2} \delta_1^2 \gamma_2 (\gamma_2 + 1) x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1}, \\
 f_5 &\leq \frac{1}{2} \delta_2^2 \left(|\gamma_1| (|\gamma_1| + 1) x^{-\gamma_2} y^{\gamma_1} + |\gamma_1| (|\gamma_1| + 1) y^{\gamma_1} \right), \\
 f_6 &\leq \frac{\delta_3^2}{z} + \frac{\delta_3^2}{K^2} z.
 \end{aligned}$$

Agrupando f_1 y f_2 :

$$\begin{aligned}
f_1 + f_2 &\leq (\gamma_2\beta_1 + |\gamma_1|\beta_2)x^{-\gamma_2}y^{\gamma_1} + |\gamma_1|\beta_2y^{\gamma_1} + \underbrace{(\gamma_1\sigma_2 - \gamma_2\sigma_1)}_{<0 \text{ por (H4)}}x^{-\gamma_2}y^{\gamma_1}z \\
&\quad + \underbrace{(\gamma_2\alpha_1 + \gamma_1\alpha_2)}_{<0 \text{ por (H5)}}x^{\gamma_2}y^{\gamma_1} + (\gamma_2\sigma_1x^{\gamma_2} + \gamma_1\sigma_2y^{\gamma_1})z \\
&\leq (\gamma_2\beta_1 + |\gamma_1|\beta_2)x^{-\gamma_2}y^{\gamma_1} + |\gamma_1|\beta_2y^{\gamma_1} \\
&\quad + (\gamma_2\sigma_1x^{\gamma_2} + \gamma_1\sigma_2y^{\gamma_1})N.
\end{aligned} \tag{4.2.2}$$

Agrupando f_3 y f_6 :

$$\begin{aligned}
f_3 + f_6 &\leq \frac{r}{K} + \frac{\beta_3 + \delta_3^2}{z} + \frac{\delta^2}{K^2}z \\
&\leq \frac{r}{K} + \frac{\beta_3 + \delta^2}{z} + \underbrace{\frac{\delta_3^2}{K^2}N}_{z < N} \\
&= \frac{r}{K} + \frac{\beta_3 + \delta^2}{z} + \frac{\delta_3^2}{K^2}N \\
&\leq \frac{r}{K} + \frac{\beta_3 + \delta^2}{z} + \frac{\delta_3^2}{K^2}N.
\end{aligned} \tag{4.2.3}$$

Sumando (4.2.2) y (4.2.3):

$$\begin{aligned}
f_1 + f_2 + f_3 + f_6 &\leq (\gamma_2\beta_1 + |\gamma_1|\beta_2)x^{-\gamma_2}y^{\gamma_1} + |\gamma_1|\beta_2y^{\gamma_1} \\
&\quad + \frac{r}{K} + \frac{\beta_3 + \delta_3^2}{z} + \frac{\delta_3^2}{K^2}N \\
&\quad + (\gamma_2\sigma_1x^{\gamma_2} + \gamma_1\sigma_2y^{\gamma_1})N.
\end{aligned} \tag{4.2.4}$$

Sustituyendo (4.2.4) en (4.2.1):

$$\begin{aligned}
dV(Z) &\leq (a_1x^{-\gamma_2}y^{\gamma_1} + a_2x^{\gamma_2} + a_3y^{\gamma_1} + a_4z^{-1} + a_5)dt + g(Z)dB_t \\
&\leq a(V(Z) + 1)dt + g(Z)dB_t,
\end{aligned} \tag{4.2.5}$$

4.2. EXISTENCIA, UNICIDAD Y POSITIVIDAD DE LA SOLUCIÓN 37

donde

$$\begin{aligned}
 a_1 &= \gamma_2\beta_1 + |\gamma_1|\beta_2 + \frac{1}{2}\delta_1^2\gamma_2(\gamma_2 + 1) + \frac{1}{2}\delta_2^2|\gamma_1|(|\gamma_1| + 1), \\
 a_2 &= \gamma_2\sigma_1N, \\
 a_3 &= |\gamma_1|\beta_2 + \frac{1}{2}\delta_2^2|\gamma_1|(|\gamma_1| + 1), \\
 a_4 &= \beta_3 + \delta_3^2 \\
 a_5 &= \frac{r}{K} + \frac{\delta_3^2}{K^2}, \\
 a &= \max\{a_1, a_2, a_3, a_4, a_5\}.
 \end{aligned}$$

Integrando (4.2.5) se tiene que, para toda $t \in [0, T]$ y $k \geq k_1$:

$$Z(t \wedge \tau_k) - Z(0) = a \int_0^{t \wedge \tau_k} V(Z(s))ds + a(t \wedge \tau_k) + \int_0^{t \wedge \tau_k} g(Z(s))dB_s,$$

donde $x \wedge y$ denota el mínimo entre x y y . Tomando la esperanza y usando propiedades de la integral de Itô y el teorema de Fubini²:

$$\begin{aligned}
 \mathbb{E}V(Z(t \wedge \tau_k)) &\leq V(Z(0)) + a(t \wedge \tau_k) + a\mathbb{E} \int_0^{t \wedge \tau_k} V(Z(s))ds \\
 &= V(Z(0)) + a(t \wedge \tau_k) + a\mathbb{E} \int_0^t V(Z(s \wedge \tau_k))ds \\
 &= V(Z(0)) + a(t \wedge \tau_k) + a \int_0^t \mathbb{E}V(Z(s \wedge \tau_k))ds.
 \end{aligned}$$

²**Teorema de Fubini:** Sean (X, \mathcal{M}, μ) y (Y, \mathcal{N}, ν) dos espacios de medida σ -finitos. Si $f : X \times Y \rightarrow \mathbb{R}$ es medible y positiva, entonces las funciones

$$\begin{aligned}
 x &\rightarrow g(x) = \int_Y f_x d\nu \\
 y &\rightarrow h(y) = \int_X f_y d\mu
 \end{aligned}$$

son medibles y además se tiene:

$$\int_{X \times Y} f(x, y) d(\mu \times \nu) = \int_X \left(\int_Y f(x, y) d\nu(y) \right) d\mu(x) = \int_Y \left(\int_X f(x, y) d\mu(x) \right) d\nu(y).$$

Aplicando la desigualdad de Gronwall³, obtenemos:

$$\mathbb{E}V(Z(T \wedge \tau_k)) \leq C,$$

donde $C = (V(Z_0) + a(T \wedge \tau_k))e^{aT}$. Dado que $P\{\Omega_k\} \leq \varepsilon$ para $k \geq k_1$, entonces para toda $\omega \in \Omega_k$, tenemos que u_{τ_k} o v_{τ_k} pertenecen a $\{1/k, k\}$ o w_{τ_k} pertenece a $\{1/k, N - k\}$, y por (H3) se tiene que

$$V(Z_{\tau_k}(\omega)) \geq k^{\gamma_2 + \gamma_1}.$$

De esta forma, se sigue que

$$C \geq \mathbb{E}\left[1_{\Omega_k} V(Z_{\tau_k}(\omega))\right] \geq P\{\Omega_k\}k^{\gamma_2 + \gamma_1} \geq \varepsilon k^{\gamma_2 + \gamma_1},$$

donde 1_{Ω_k} es la función indicadora de Ω_k . Tomando $k \rightarrow \infty$ obtenemos la contradicción $\infty > C = \infty$, y por tanto $\tau_\infty = \tau = \infty$ a.s. En consecuencia por la continuidad del proceso (u_t, v_t, w_t) , se tiene que

$$\{t \in [0, \infty) : u_t \notin (0, \infty) \vee v_t \notin (0, \infty) \vee w_t \notin (0, N)\} = \emptyset \text{ a.s.}$$

Por tanto la solución al sistema (4.1.1) es global y permanece en Ω_+ a.s. ■

4.3. Comportamiento Asintótico de la Solución

Una vez garantizada la existencia, unicidad y positividad de la solución, es de interés conocer el comportamiento de la misma, en especial conforme $t \rightarrow \infty$. A pesar que el único punto de equilibrio estocástico del modelo es el trivial, se estudia el comportamiento de las soluciones en torno a ciertos puntos de interés, inspirados a partir de los puntos de equilibrio del modelo (3.1.5). Bajo esta motivación, se tienen los siguientes teoremas:

³**Desigualdad de Gronwall:** Sea $T > 0$ y $c \geq 0$. Sean $u, v : [0, T] \rightarrow [0, \infty)$ funciones continuas no negativas. Si

$$u(t) \leq c + \int_0^t v(s)u(s)ds \text{ para toda } t \in [0, T],$$

entonces

$$u(t) \leq c \exp\left(\int_0^t v(s)ds\right) \text{ para toda } t \in [0, T].$$

Teorema 4.3.1 (Extinción del cáncer) *Dado el modelo (4.1.1), si se satisfacen las hipótesis (H1)-(H5) y además:*

$$(i) \beta_i + \frac{1}{2}\delta_i^2 - \sigma_i N > 0 \text{ para } i = 1, 2,$$

$$(ii) r > \delta_3^2,$$

$$(iii) r - \beta_3 + \sigma_3 \frac{\beta_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\beta_1}{\alpha_1} + \frac{1}{2} \left(\frac{\sigma_3}{\alpha_2} \delta_2^2 + \frac{\sigma_4}{\alpha_1} \delta_1^2 - \delta_3^2 \right) < 0.$$

Entonces la solución $(u_t, v_t, w_t) \in \Omega_+$ satisface lo siguiente:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} u_t > \xi_2, \quad \limsup_{t \rightarrow \infty} v_t > \xi_1 \quad a.s.; \quad (4.3.1)$$

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} u_t < \xi_2, \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} v_t < \xi_1 \quad a.s.; \quad (4.3.2)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} w_t = 0 \quad a.s., \quad (4.3.3)$$

donde

$$\xi_1 = \left(\frac{\beta_1 + \frac{1}{2}\delta_1^2}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \quad y \quad \xi_2 = \left(\frac{\beta_2 + \frac{1}{2}\delta_2^2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}}.$$

Demostración: Dado que el proceso $(u_t, v_t, w_t) \in \Omega_+$ a.s., consideremos el proceso $(x_t, y_t, z_t) = (\log(u_t), \log(v_t), \log(w_t))$. Entonces, por la fórmula de Itô [20], se tiene que

$$\log(u_t) = \log(u_0) + \int_0^t \left(\alpha_1 v_s^{\gamma_1} - \beta_1 + \sigma_1 w_s - \frac{1}{2} \delta_1^2 \right) ds + M_1(t),$$

$$\log(v_t) = \log(v_0) + \int_0^t \left(\alpha_2 u_s^{\gamma_2} - \beta_2 + \sigma_2 w_s - \frac{1}{2} \delta_2^2 \right) ds + M_2(t),$$

$$\begin{aligned} \log(w_t) = \log(w_0) + \int_0^t & \left[r \left(1 - \frac{w_s}{K} \right) - \beta_3 + \sigma_3 u_s^{\gamma_2} + \sigma_4 v_s^{\gamma_1} \right. \\ & \left. - \frac{1}{2} \delta_3^2 \left(1 - \frac{w_s}{K} \right)^2 \right] ds + M_3(t), \end{aligned}$$

donde

$$M_1(t) = \int_0^t \delta_1 dB_s^1, \quad M_2(t) = \int_0^t \delta_2 dB_s^2, \quad M_3(t) = \int_0^t \delta_3 \left(1 - \frac{w_s}{K} \right) dB_s^3.$$

Veamos primero que M_1 , M_2 y M_3 son martingalas y satisfacen la *La Ley de los grandes números para Martingalas* (Apéndice A.2). Sea $\psi(t) := \delta_1$.

Dado que ψ es idénticamente constante, entonces $\psi \in \mathcal{M}^2([0, t]; \mathbb{R})$ para cada $t \in [0, \infty)$. Así, por el teorema A.3.2 (Apéndice A.3), M_1 es una martingala continua, y además

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle M_1, M_1 \rangle_t}{t} = \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\int_0^t |\delta_1|^2 ds}{t} = \limsup_{t \rightarrow \infty} \delta_1^2 < \infty.$$

Por tanto M_1 satisface el teorema A.2.1. Análogamente se sigue que M_2 es martingala y satisface el teorema A.2.1. Para M_3 , dado que $w_t \in (0, N)$ a.s., por propiedades de la integral de Itô, $M_3(t) < \int_0^t \delta_3 dB_s^3$ a.s. Luego, análogo a M_1 :

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle M_3, M_3 \rangle_t}{t} \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\int_0^t |\delta_3|^2 ds}{t} = \delta_3^2 < \infty,$$

por lo que M_3 satisface el teorema A.2.1. Ahora sean $\hat{\beta}_i := \beta_i + \frac{1}{2}\delta_i^2$ para cada $i = 1, 2$, así se tiene

$$\log(u_t) = \log(u_0) + \int_0^t (\alpha_1 v_s^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1 w_s) ds + M_1(t), \quad (4.3.4)$$

$$\log(v_t) = \log(v_0) + \int_0^t (\alpha_2 u_s^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2 w_s) ds + M_2(t), \quad (4.3.5)$$

$$\begin{aligned} \log(w_t) = \log(w_0) + \int_0^t \left[r \left(1 - \frac{w_s}{K} \right) - \beta_3 + \sigma_3 u_s^{\gamma_2} + \sigma_4 v_s^{\gamma_1} \right. \\ \left. - \frac{1}{2} \delta^2 \left(1 - \frac{w_s}{K} \right)^2 \right] ds + M_3(t). \end{aligned} \quad (4.3.6)$$

Para demostrar el teorema procedamos por contradicción: Primero veamos el caso en el que $\sigma_2 > 0$. Supongamos que (4.3.1) es falso, entonces existen $\Omega_1, \Omega_2 \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulos para los cuales existen constantes $\varepsilon_1, \varepsilon_2 \in (0, 1)$ suficientemente pequeñas y constantes positivas $T_1 = T_1(\omega), T_2 = T_2(\omega)$ tales que

$$v_t(\omega) \leq \xi_1 - \varepsilon_1, \quad \forall t \geq T_1, \quad \omega \in \Omega_1, \quad (4.3.7)$$

$$u_t(\omega) \leq \xi_2 - \varepsilon_2, \quad \forall t \geq T_2, \quad \omega \in \Omega_2. \quad (4.3.8)$$

Ahora, usando que $w_t \in (0, N)$ para toda $t \geq 0$, de (4.3.4) tenemos que

$$\log(u_t) \geq \log(u_0) + \int_0^t (\alpha_1 v_s^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1) ds + M_1(t).$$

Tomando $f_1(v) = \alpha_1 v^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1$, observemos que f_1 es decreciente (pues $\gamma_1 < 0$) y $f_1(v) = 0$ si y sólo si $v = \xi_1$. Además

$$f_1(v) > 0 \quad \forall v \in (0, \xi_1) \quad \text{y} \quad f_1(v) < 0 \quad \forall v \in (\xi_1, \infty).$$

Así tenemos que, por (4.3.7), para $\omega \in \Omega_1$

$$f_1(v_t(\omega)) \geq f_1(\xi_1 - \varepsilon_1) > 0 \quad \forall t \geq T_1. \quad (4.3.9)$$

Además, por el teorema A.2.1 (Apéndice A.2), existe $\Omega_{M_1} \subset \Omega$ tal que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} M_1(t) = 0 \quad \text{a.s.} \quad (4.3.10)$$

De esta forma, fijando $\omega \in \Omega_1 \cap \Omega_2 \cap \Omega_{M_1}$ y usando (4.3.9) y (4.3.10) para $t \geq T = T_1 \vee T_2$, se tiene que

$$\log(u_t(\omega)) \geq \log(u_0) + \int_0^T f_1(v_s(\omega)) ds + f_1(\xi_1 - \varepsilon_1)(t - T) + M_1(t, \omega),$$

es decir

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(u_t(\omega)) \geq f_1(\xi_1 - \varepsilon_1) > 0,$$

lo que implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} u_t(\omega) = \infty$ a.s., lo cual, por (4.3.8), es una contradicción. Por tanto se satisface (4.3.1) para u_t . Así, existe $\Omega_2^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo para el cual existe una constante $\varepsilon_2^* \in (0, 1)$ suficientemente pequeña y una constante positiva $T_2^* = T_2^*(\omega)$ tal que

$$u_t(\omega) \geq \xi_2 + \varepsilon_2^* \quad \forall t \geq T_2^*, \quad \omega \in \Omega_2^*. \quad (4.3.11)$$

Usando nuevamente que $w_t \in (0, N)$ en (4.3.5) se sigue que

$$\log(v_t) \geq \log(v_0) + \int_0^t (\alpha_2 u_s^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2) ds + M_2(t).$$

Tomando $g_1(u) = \alpha_2 u^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2$, tenemos que es creciente (pues $\gamma_2 > 0$) y además $g_1(u) = 0$ si y sólo si $u = \xi_2$. Además

$$g_1(u) < 0 \quad \forall u \in (0, \xi_2) \quad \text{y} \quad g_1(u) > 0 \quad \forall u \in (\xi_2, \infty).$$

Así tenemos que, por (4.3.11), para $\omega \in \Omega_2^*$

$$g_1(u_t(\omega)) \geq g_1(\xi_2 + \varepsilon_2^*) > 0 \quad \forall t \geq T_2^*. \quad (4.3.12)$$

Además, por el teorema A.2.1, existe $\Omega_{M_2} \subset \Omega$ tal que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} M_2(t) = 0 \quad \text{a.s.} \quad (4.3.13)$$

Tomando $\omega \in \Omega_1 \cap \Omega_2^* \cap \Omega_{M_2}$ y usando (4.3.12) y (4.3.13) para $t \geq T = T_1 \vee T_2^*$, se sigue que

$$\log(v_t(\omega)) \geq \log(v_0) + \int_0^T g_1(u_s(\omega)) ds + g_1(\xi_2 + \varepsilon_2^*)(t - T) + M_2(t, \omega),$$

es decir

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(v_t(\omega)) \geq g_1(\xi_2 + \varepsilon_2^*) > 0,$$

lo que implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} v_t(\omega) = \infty$ a.s., lo cual, por (4.3.7), es una contradicción. Por tanto se satisface (4.3.1) para v_t .

Para probar (4.3.2), en particular probaremos que u_t lo satisface para $\xi_2^* := \left(\frac{\hat{\beta}_2 - \sigma_2 N}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}}$ y v_t lo satisface para $\xi_1^* := \left(\frac{\hat{\beta}_1 - \sigma_1 N}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}}$, observando que ξ_1^* y ξ_2^* existen por (i) y además $\xi_2^* < \xi_2$ y $\xi_1^* > \xi_1$. Para ello procedamos nuevamente por contradicción: Supongamos que es falso, así existen $\Omega_3, \Omega_4 \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulos para los cuales existen constantes $\varepsilon_3, \varepsilon_4 \in (0, 1)$ suficientemente pequeñas y constantes positivas $T_3 = T_3(\omega)$ y $T_4 = T_4(\omega)$ tales que

$$v_t(\omega) \geq \xi_1^* + \varepsilon_3, \quad \forall t \geq T_3, \quad \omega \in \Omega_3, \quad (4.3.14)$$

$$u_t(\omega) \geq \xi_2^* + \varepsilon_4, \quad \forall t \geq T_4, \quad \omega \in \Omega_4. \quad (4.3.15)$$

De (4.3.4), tenemos que

$$\log(u_t) \leq \log(u_0) + \int_0^t (\alpha_1 v_s^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1 N) ds + M_1(t).$$

Tomando $f_2(v) = \alpha_1 v^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1 N$, tenemos que es decreciente y $f_2(v) = 0$ si y sólo si $v = \xi_1^*$. Así, por (4.3.14):

$$f_2(v_t(\omega)) \leq f_2(\xi_1^* + \varepsilon_3) < 0, \quad \forall t \geq T_3. \quad (4.3.16)$$

Luego, fijando $\omega \in \Omega_3 \cap \Omega_4 \cap \Omega_{M_2}$ y usando (4.3.10) y (4.3.16) para toda $t \geq T = T_3 \vee T_4$

$$\log(u_t(\omega)) \leq \log(u_0) + \int_0^T f_2(v_s(\omega)) ds + f_2(\xi_1^* + \varepsilon_3)(t - T) + M_1(t, \omega),$$

es decir

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(u_t(\omega)) \leq f_2(\xi_1^* + \varepsilon_3) < 0,$$

lo que implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} u_t(\omega) = -\infty$ a.s., lo cual contradice (4.3.15). Así existe $\Omega_4^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo para el cual existe una constante $\varepsilon_4^* \in (0, 1)$ suficientemente pequeña y una constante positiva $T_4^* = T_4^*(\omega)$ tal que

$$u_t(\omega) \leq \xi_2^* - \varepsilon_4^* \quad \forall t \geq T_4^*, \quad \omega \in \Omega_4^*. \quad (4.3.17)$$

Dado que

$$\log(v_t) \leq \log(v_0) + \int_0^t (\alpha_2 u_s^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2 N) ds + M_2(t),$$

sea $g_2(u) = \alpha_2 u^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2 N$ creciente y que se anula en ξ_2^* . Así usando g_2 en (4.3.17), para $\omega \in \Omega_4^*$

$$g_2(u_t(\omega)) \leq g_2(\xi_2^* - \varepsilon_4^*) < 0, \quad \forall t \geq T_4^*. \quad (4.3.18)$$

Tomando $\omega \in \Omega_3 \cap \Omega_4^* \cap \Omega_{M_2}$ y usando (4.3.13) y (4.3.18) para $t \geq T = T_3 \vee T_4^*$

$$\log(v_t(\omega)) \leq \log(v_0) + \int_0^T g_2(u_s(\omega)) ds + g_2(\xi_2^* - \varepsilon_4^*)(t - T) + M_2(t, \omega),$$

es decir

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(v_t(\omega)) \leq g_2(\xi_2^* - \varepsilon_4^*) < 0,$$

lo cual implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} v_t(\omega) = -\infty$ a.s., lo cual contradice (4.3.14). Por tanto se satisface que $\liminf_{t \rightarrow \infty} v_t < \xi_1^*$. Ahora, suponiendo que existe $\Omega_3^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo tal que

$$v_t(\omega) \geq \xi_1 + \varepsilon_3^*, \quad \forall t \geq T_3^*, \quad \omega \in \Omega_3^*,$$

al usar nuevamente (4.3.17) y (4.3.18), se sigue que se satisface (3.3.2) para v_t .

Ahora, para probar (4.3.3), consideremos las siguientes cotas:

$$\begin{aligned} r\left(1 - \frac{w_t}{K}\right) - \frac{1}{2}\delta_3^2\left(1 - \frac{w_t}{K}\right)^2 &= r - \underbrace{\left(\frac{r - \delta_3^2}{K}\right)}_{>0 \text{ por (ii)}} w_t - \frac{1}{2}\delta_3^2 - \frac{\delta_3^2}{2K}w_t \\ &\leq r - \frac{1}{2}\delta_3^2. \end{aligned} \quad (4.3.19)$$

Además, como $u_t(\omega) \leq \xi_2 - \varepsilon_4^*$, entonces

$$u_t^{\gamma_2}(\omega) \leq (\xi_2 - \varepsilon_4^*)^{\gamma_2} < \xi_2^{\gamma_2} = \frac{\hat{\beta}_2}{\alpha_2}, \quad \forall t \geq T_4^*, \omega \in \Omega_4^*. \quad (4.3.20)$$

Análogamente, de (4.3.1) se sigue que existe $\Omega_1^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo para el cual existe $\varepsilon_1^* \in (0, 1)$ suficientemente pequeña tal que

$$v_t^{\gamma_1}(\omega) \leq (\xi_1 + \varepsilon_1^*)^{\gamma_1} < \xi_1^{\gamma_1} = \frac{\hat{\beta}_1}{\alpha_1}, \quad \forall t \geq T_1^*, \omega \in \Omega_1^*. \quad (4.3.21)$$

Además por el teorema A.2.1, existe $\Omega_{M_3} \subset \Omega$ tal que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} M_3(t) = 0 \quad \text{a.s.} \quad (4.3.22)$$

De esta forma, fijando $\omega \in \Omega_1^* \cap \Omega_4^* \cap \Omega_{M_3}$, y usando (4.3.19)-(4.3.22) en (4.3.6), se sigue que para toda $t \geq T = T_1^* \vee T_4^*$:

$$\begin{aligned} \log(w_t(\omega)) &\leq \log(w_0) + \int_0^T \left[r\left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K}\right) - \beta_3 + \sigma_3 u_s^{\gamma_2}(\omega) + \sigma_4 v_s^{\gamma_1}(\omega) \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{2}\delta^2\left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K}\right)^2 \right] ds + M_3(t, \omega) \\ &\quad + \left(r - \frac{1}{2}\delta_3^2 - \beta_3 + \sigma_3 \frac{\hat{\beta}_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\hat{\beta}_1}{\alpha_1} \right) (t - T), \end{aligned}$$

es decir

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(w_t(\omega)) \leq \underbrace{\left(r - \frac{1}{2}\delta_3^2 - \beta_3 + \sigma_3 \frac{\hat{\beta}_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\hat{\beta}_1}{\alpha_1} \right)}_{\text{por (iii)}} < 0.$$

Por lo tanto $\lim_{t \rightarrow \infty} w_t(\omega) = 0$ a.s. y así se satisface (4.3.3).

Para el caso en el que $\sigma_2 < 0$, la demostración es análoga procediendo por contradicción: Se supone que (4.3.1) es falso para v_t y u_t con ξ_1 y ξ_2 , usando f_1 y g_2 descritos anteriormente. Luego se supone que (4.3.2) es falso para v_t con ξ_1^* y para u_t con ξ_2 , usando f_2 y g_1 descritos anteriormente. Nuevamente se supone que (4.3.2) es falso para v_t con ξ_1 , y se usa que se cumple para u_t y g_1 . Finalmente se prueba que (4.3.3) se cumple de manera análoga. ■

El único punto de equilibrio estocástico del modelo (4.1.1) es el trivial, sin embargo es de interés poder caracterizar la solución cuando existe persistencia del cáncer. Bajo esta motivación se propone un punto de fluctuación para el cáncer, en el que se aprecie la interacción que tiene con la dinámica de las BMUs. Para ello se parte de los integrandos de las ecuaciones (4.3.4)-(4.3.5) y se igualan a cero. Así, de las primeras dos ecuaciones se tiene que

$$v_t^{\gamma_1} = \frac{\beta_1 + \frac{1}{2}\delta_1^2 - \sigma_1 w_t}{\alpha_1} \quad \text{y} \quad u_t^{\gamma_2} = \frac{\beta_2 + \frac{1}{2}\delta_2^2 - \sigma_2 w_t}{\alpha_2}.$$

Sustituyendo en el integrando de la ecuación (4.3.6), se obtiene la expresión

$$r\left(1 - \frac{w_t}{K}\right) - \beta_3 + \sigma_3 \left(\frac{\beta_2 + \frac{1}{2}\delta_2^2 - \sigma_2 w_t}{\alpha_2}\right) + \sigma_4 \left(\frac{\beta_1 + \frac{1}{2}\delta_1^2 - \sigma_1 w_t}{\alpha_1}\right) - \frac{1}{2}\delta_3^2 \left(1 - \frac{w_t}{K}\right)^2.$$

Sea

$$\varphi(w) := \left(\frac{-\delta_3^2}{2K^2}\right)w^2 + \left(-\mu + \frac{\delta_3^2}{K}\right)w + \lambda + \frac{1}{2}\delta$$

donde $\mu := \frac{r}{K} + \sigma_3 \frac{\sigma_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\sigma_1}{\alpha_1}$, $\lambda := r - \beta_3 + \sigma_3 \frac{\beta_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\beta_1}{\alpha_1}$ y $\delta := \frac{\sigma_3}{\alpha_2} \delta_2^2 + \frac{\sigma_4}{\alpha_1} \delta_1^2 - \delta_3^2$. Bajo el supuesto que $r > \delta_3^2$, se tiene que φ es una parábola vertical hacia abajo. Suponiendo además que $\lambda + \frac{1}{2}\delta > 0$, entonces φ posee dos raíces reales. Usando la fórmula general para ecuaciones cuadráticas, se verifica que una raíz de φ es

$$\xi = \frac{K^2}{d_3^2} \left[-\mu + \frac{\delta_3^2}{K} + \sqrt{\mu^2 + \frac{2\delta_3^2}{K^2}(\lambda - \mu K) + \frac{\sigma_3}{\alpha_2 K^2} \delta_2^2 \delta_3^2 + \frac{\sigma_4}{\alpha_1 K^2} \delta_1^2 \delta_3^2} \right],$$

la cual es positiva, pues de lo contrario se llega al absurdo $\lambda + \frac{1}{2}\delta < 0$. Con esta motivación y dado que la raíz positiva de ϕ tiene sentido biológico, se prueba el siguiente teorema:

Teorema 4.3.2 (Persistencia del cáncer) *Dado el modelo (4.1.1), si se satisfacen las hipótesis (H1)-(H5) y además*

$$(i) \beta_i + \frac{1}{2}\delta_i^2 - \sigma_i N > 0, \text{ para } i = 1, 2,$$

$$(ii) r > \delta^2,$$

$$(iii) r - \beta_3 + \sigma_3 \frac{\beta_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\beta_1}{\alpha_1} + \frac{1}{2} \left(\frac{\sigma_3}{\alpha_2} \delta_2^2 + \frac{\sigma_4}{\alpha_1} \delta_1^2 - \delta_3^2 \right) > 0.$$

Entonces la solución $(u_t, v_t, w_t) \in \Omega_+$ satisface lo siguiente:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} u_t > \bar{\xi}_2, \quad \limsup_{t \rightarrow \infty} v_t > \bar{\xi}_1, \quad \limsup_{t \rightarrow \infty} w_t > \bar{\xi}_3 \quad a.s., (4.3.23)$$

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} u_t < \bar{\xi}_2, \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} v_t < \bar{\xi}_1, \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} w_t < \bar{\xi}_3 \quad a.s., (4.3.24)$$

donde

$$\bar{\xi}_1 = \left(\frac{\beta_1 + \frac{1}{2}\delta_1^2 - \sigma_1 \bar{\xi}_3}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}},$$

$$\bar{\xi}_2 = \left(\frac{\beta_2 + \frac{1}{2}\delta_2^2 - \sigma_2 \bar{\xi}_3}{\alpha_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}},$$

$$\bar{\xi}_3 = \frac{K^2}{d_3^2} \left[-\mu + \frac{\delta_3^2}{K} + \sqrt{\mu^2 + \frac{2\mu\delta_3^2}{K^2}(w^* - K) + \frac{\delta_3^2}{K^2} \left(\frac{\sigma_3}{\alpha_2} \delta_2^2 + \frac{\sigma_4}{\alpha_1} \delta_1^2 \right)} \right].$$

con $\lambda := r - \beta_3 + \frac{\sigma_3\beta_2}{\alpha_2} + \frac{\sigma_4\beta_1}{\alpha_1}$, $\mu := \frac{r}{K} + \frac{\sigma_2\sigma_3}{\alpha_2} + \frac{\sigma_1\sigma_4}{\alpha_1}$ y $w^* = \frac{\lambda}{\mu}$ es el punto de equilibrio de invasión del cáncer (3.1.9).

Demostración: Para demostrar el teorema procedamos por contradicción: Primero veamos el caso en el que $\sigma_2 > 0$. Supongamos que (4.3.23) es falso para u_t y v_t , y que (4.3.24) es falso para w_t , entonces existen $\Omega_1, \Omega_2, \Omega_6 \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulos para los cuales existen constantes $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_6 \in (0, 1)$ suficientemente pequeñas y constantes positivas $T_1 = T_1(\omega), T_2 = T_2(\omega),$

$T_6 = T_6(\omega)$ tales que

$$v_t(\omega) \leq \bar{\xi}_1 - \varepsilon_1, \quad \forall t \geq T_1, \quad \omega \in \Omega_1, \quad (4.3.25)$$

$$u_t(\omega) \leq \bar{\xi}_2 - \varepsilon_2, \quad \forall t \geq T_2, \quad \omega \in \Omega_2, \quad (4.3.26)$$

$$w_t(\omega) \geq \bar{\xi}_3 + \varepsilon_6, \quad \forall t \geq T_6, \quad \omega \in \Omega_6. \quad (4.3.27)$$

Ahora, usando (4.3.27) en (4.3.4), tenemos que

$$\begin{aligned} \log(u_t) &\geq \log(u_0) + \int_0^T (\alpha_1 v_s^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1 w_s) ds \\ &\quad + \int_T^t (\alpha_1 v_s^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6)) ds + M_1(t), \end{aligned}$$

donde $\hat{\beta}_1 = \beta_1 + \frac{1}{2}\delta_1^2$. Tomando $f_1(v) = \alpha_1 v^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6)$, observemos que f_1 es decreciente y $f_1(v) = 0$ si y sólo si $v = \left(\frac{\hat{\beta}_1 - \sigma_1(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6)}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}}$, el cual existe por (i). Así tenemos que, por (4.3.25), para $\omega \in \Omega_1$

$$f_1(v_t(\omega)) \geq f_1(\bar{\xi}_1 - \varepsilon_1) > 0 \quad \forall t \geq T_1. \quad (4.3.28)$$

De esta forma, fijando $\omega \in \Omega_1 \cap \Omega_2 \cap \Omega_6 \cap \Omega_{M_1}$ y usando (4.3.10) y (4.3.28) para $t \geq T = \max\{T_1, T_2, T_6\}$, se tiene que

$$\begin{aligned} \log(u_t(\omega)) &\geq \log(u_0) + \int_0^T (\alpha_1 v_s^{\gamma_1}(\omega) - \hat{\beta}_1 + \sigma_1 w_s(\omega)) ds \\ &\quad + f_1(\bar{\xi}_1 - \varepsilon_1)(t - T) + M_1(t, \omega), \end{aligned}$$

es decir

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(u_t(\omega)) \geq f_1(\bar{\xi}_1 - \varepsilon_1) > 0,$$

lo que implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} u_t(\omega) = \infty$ a.s., lo cual, por (4.3.26), es una contradicción. Por tanto se satisface (4.3.23) para u_t . Así, existe $\Omega_2^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo para el cual existe una constante $\varepsilon_2^* \in (0, 1)$ suficientemente pequeña y una constante positiva $T_2^* = T_2^*(\omega)$ tal que

$$u_t(\omega) \geq \bar{\xi}_2 + \varepsilon_2^* \quad \forall t \geq T_2^*, \quad \omega \in \Omega_2^*. \quad (4.3.29)$$

Usando (4.3.27) en (4.3.5), se sigue que

$$\begin{aligned} \log(v_t) &\geq \log(v_0) \int_0^T (\alpha_2 u_s^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2 w_s) ds \\ &\quad + \int_T^t (\alpha_2 u_s^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6)) ds + M_2(t), \end{aligned}$$

donde $\hat{\beta}_2 = \beta_2 + \frac{1}{2}\delta_2^2$. Tomando $g_1(u) = \alpha_2 u^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2(\xi_3 + \varepsilon_6)$, tenemos que es creciente y además $g_1(u) = 0$ si y sólo si $u = \left(\frac{\beta_2 - \sigma_2(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6)}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}}$, el cuál existe por (i). Así tenemos que, por (4.3.29), para $\omega \in \Omega_2^*$

$$g_1(u_t(\omega)) \geq g_1(\bar{\xi}_2 + \varepsilon_2^*) > 0 \quad \forall t \geq T_2^*. \quad (4.3.30)$$

Tomando $\omega \in \Omega_1 \cap \Omega_2^* \cap \Omega_6 \cap \Omega_{M_2}$ y usando (4.3.13) y (4.3.30) para $t \geq T = \max\{T_1, T_2^*, T_6\}$, se sigue que

$$\begin{aligned} \log(v_t(\omega)) &\geq \log(v_0) + \int_0^T (\alpha_2 u_s^{\gamma_2}(\omega) - \hat{\beta}_2 + \sigma_2 w_s(\omega)) ds \\ &\quad + g_1(\bar{\xi}_2 + \varepsilon_2^*)(t - T) + M_2(t, \omega), \end{aligned}$$

es decir

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(v_t(\omega)) \geq g_1(\bar{\xi}_2 + \varepsilon_2^*) > 0,$$

lo que implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} v_t(\omega) = \infty$ a.s., lo cual, por (4.3.25), es una contradicción. Por tanto se satisface (4.3.23) para v_t .

Ahora, supongamos que (4.3.24) es falso para u_t con $\xi_2^* := \left(\frac{\hat{\beta}_2 - \sigma_2 N}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}}$

y es falso para v_t con $\xi_1^* := \left(\frac{\hat{\beta}_1 - \sigma_1 N}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}}$, observando que ξ_1^* y ξ_2^* existen por (i) y además $\xi_2^* < \bar{\xi}_2$ y $\xi_1^* > \bar{\xi}_1$. Así existen $\Omega_3, \Omega_4 \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulos para los cuales existen constantes $\varepsilon_3, \varepsilon_4 \in (0, 1)$ suficientemente pequeñas y constantes positivas $T_3 = T_3(\omega)$ y $T_4 = T_4(\omega)$ tales que

$$v_t(\omega) \geq \xi_1^* + \varepsilon_3, \quad \forall t \geq T_3, \quad \omega \in \Omega_3, \quad (4.3.31)$$

$$u_t(\omega) \geq \xi_2^* + \varepsilon_4, \quad \forall t \geq T_4, \quad \omega \in \Omega_4, \quad (4.3.32)$$

De (4.3.4), tenemos que

$$\log(u_t) \leq \log(u_0) + \int_0^t (\alpha_1 v_s^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1 N) ds + M_1(t).$$

Tomando $f_2(v) = \alpha_1 v^{\gamma_1} - \hat{\beta}_1 + \sigma_1 N$, tenemos que es decreciente y $f_2(v) = 0$ si y sólo si $v = \xi_1^*$. Así, por (4.3.31):

$$f_2(v_t(\omega)) \leq f_2(\xi_1^* + \varepsilon_3) < 0, \quad \forall t \geq T_3. \quad (4.3.33)$$

Luego, fijando $\omega \in \Omega_3 \cap \Omega_4 \cap \Omega_{M_1}$ y usando (4.3.10) y (4.3.33) para toda $t \geq T = T_3 \vee T_4$

$$\log(u_t(\omega)) \leq \log(u_0) + \int_0^T f_2(v_s(\omega)) ds + f_2(\xi_1^* + \varepsilon_3)(t - T) + M_1(t, \omega),$$

es decir

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(u_t(\omega)) \leq f_2(\xi_1^* + \varepsilon_3) < 0,$$

lo que implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} u_t(\omega) = -\infty$ a.s., lo cual contradice (4.3.32). Así existe $\Omega_4^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo para el cual existe una constante $\varepsilon_4^* \in (0, 1)$ suficientemente pequeña y una constante positiva $T_4^* = T_4^*(\omega)$ tal que

$$u_t(\omega) \leq \xi_2^* - \varepsilon_4^* \quad \forall t \geq T_4^*, \quad \omega \in \Omega_4^*. \quad (4.3.34)$$

Dado que

$$\log(v_t) \leq \log(v_0) + \int_0^t (\alpha_2 u_s^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2 N) ds + M_2(t),$$

sea $g_2(u) = \alpha_2 u^{\gamma_2} - \hat{\beta}_2 + \sigma_2 N$ creciente y que se anula en ξ_2^* . Luego por (4.3.34), para $\omega \in \Omega_4^*$

$$g_2(u_t(\omega)) \leq g_2(\xi_2^* - \varepsilon_4^*) < 0, \quad \forall t \geq T_4^*. \quad (4.3.35)$$

Tomando $\omega \in \Omega_3 \cap \Omega_4^* \cap \Omega_{M_2}$ y usando (4.3.13) y (4.3.35) para $t \geq T = T_3 \vee T_4^*$

$$\log(v_t(\omega)) \leq \log(v_0) + \int_0^T g_2(u_s(\omega)) ds + g_2(\xi_2^* - \varepsilon_4^*)(t - T) + M_2(t, \omega),$$

es decir

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(v_t(\omega)) \leq g_2(\xi_2^* - \varepsilon_4^*) < 0,$$

lo cual implica que $\lim_{t \rightarrow \infty} v_t(\omega) = -\infty$ a.s., lo cual contradice (4.3.31). Por tanto se satisface que $\liminf_{t \rightarrow \infty} v_t < \xi_1^*$. Suponiendo que existe $\Omega_3^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo tal que

$$v_t(\omega) \geq \bar{\xi}_1 + \varepsilon_3^*, \quad \forall t \geq T_3^*, \quad \omega \in \Omega_3^*,$$

al usar nuevamente (4.3.34) y (4.3.35), se sigue que se satisface (4.3.24) para v_t .

Ahora,, como $u_t(\omega) \leq \bar{\xi}_2 - \varepsilon_4^*$, entonces

$$u_t^{\gamma_2}(\omega) \leq (\bar{\xi}_2 - \varepsilon_4^*)^{\gamma_2} < \bar{\xi}_2^{\gamma_2} = \frac{\hat{\beta}_2 - \sigma_2 \bar{\xi}_3}{\alpha_2}, \quad \forall t \geq T_4^*, \quad \omega \in \Omega_4^*. \quad (4.3.36)$$

Análogamente, de (4.3.23) se sigue que existe $\Omega_1^* \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo para el cual existe $\varepsilon_1^* \in (0, 1)$ suficientemente pequeña tal que

$$v_t^{\gamma_1}(\omega) \leq (\bar{\xi}_1 + \varepsilon_1^*)^{\gamma_1} < \bar{\xi}_1^{\gamma_1} = \frac{\hat{\beta}_1 - \sigma_1 \bar{\xi}_3}{\alpha_1}, \quad \forall t \geq T_1^*(\omega), \quad \omega \in \Omega_1^*. \quad (4.3.37)$$

Sustituyendo (4.3.22), (4.3.36)-(4.3.37) en (4.3.6), tenemos que para $\omega \in \Omega_1^* \cap \Omega_4^* \cap \Omega_{M_3}$ y para toda $t \geq T = T_1^* \vee T_4^*$

$$\begin{aligned} \log(w_t(\omega)) &\leq \log(w_0) + \int_0^T \left[r \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right) - \beta_3 + \sigma_3 u_s^{\gamma_2}(\omega) + \sigma_4 v_s^{\gamma_1}(\omega) \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{2} \delta_3^2 \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right)^2 \right] ds + \int_T^t \left[r \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right) - \beta_3 \right. \\ &\quad \left. + \sigma_3 \left(\frac{\hat{\beta}_2 - \sigma_2 \bar{\xi}_3}{\alpha_2} \right) + \sigma_4 \left(\frac{\hat{\beta}_1 - \sigma_1 \bar{\xi}_3}{\alpha_1} \right) - \frac{1}{2} \delta_3^2 \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right)^2 \right] ds \\ &\quad + M_3(t, \omega). \end{aligned}$$

Del integrando de la segunda integral, tomemos

$$h(w) = \left(\frac{-\delta_3^2}{2K^2} \right) w^2 + \left(\frac{\delta_3^2 - r}{K} \right) w + \lambda - \frac{1}{2} \delta_3^2 + \left(-\mu + \frac{r}{K} \right) \bar{\xi}_3,$$

donde $\lambda := r - \beta_3 + \sigma_3 \frac{\hat{\beta}_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\hat{\beta}_1}{\alpha_1}$ y $\mu := \frac{r}{K} + \sigma_3 \frac{\sigma_2}{\alpha_2} + \sigma_4 \frac{\sigma_1}{\alpha_1}$. Dado que $r > \delta_3^2$, tenemos que h es una parábola vertical hacia abajo con vértice en $w = K \left(1 - \frac{r}{\delta_3^2} \right)$. Observemos que si $w = \bar{\xi}_3$, entonces

$$h(w) = \left(\frac{-\delta_3^2}{2K^2} \right) w^2 + \left(-\mu + \frac{\delta_3^2}{K} \right) w + \lambda - \frac{1}{2} \delta_3^2 = \phi(w).$$

Por lo tanto, tenemos que ξ_3 es la raíz positiva de h . Luego, por (4.3.27)

$$h(w_t(\omega)) \leq h(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6) < 0, \quad \forall t \geq T_6. \quad (4.3.38)$$

Sustituyendo (4.3.22) y (4.3.34)-(4.3.38) en (4.3.6), tenemos que para $\omega \in \Omega_1^* \cap \Omega_4^* \cap \Omega_6 \cap \Omega_{M_3}$ y para toda $t \geq T = \max\{T_1^*, T_4^*, T_6\}$

$$\begin{aligned} \log(w_t(\omega)) &\leq \log(w_0) + \int_0^T \left[r \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right) - \beta_3 + \sigma_3 u_s^{\gamma_2}(\omega) + \sigma_4 v_s^{\gamma_1}(\omega) \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{2} \delta_3^2 \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right)^2 \right] ds + h(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6)(t - T) + M_3(t, \omega). \end{aligned}$$

Es decir

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(w_t(\omega)) \leq h(\bar{\xi}_3 + \varepsilon_6) < 0.$$

Por lo tanto $\lim_{t \rightarrow \infty} w_t(\omega) = 0$ a.s., lo cual contradice (4.3.27). Por lo tanto se satisface (4.3.24) para w_t . Finalmente, supongamos que (4.3.23) es falso para w_t , luego existe $\Omega_5 \subset \Omega$ no \mathbb{P} -nulo, una constante $\varepsilon_5 \in (0, 1)$ suficientemente pequeña y una constante positiva $T_5 = T_5(\omega)$ tales que

$$w_t(\omega) \leq \bar{\xi}_3 - \varepsilon_5, \quad \forall t \geq T_5, \quad \omega \in \Omega_5. \quad (4.3.39)$$

Usando (4.3.22) para u_t y (4.3.29) para v_t , entonces

$$u_t^{\gamma_2}(\omega) \geq \frac{\hat{\beta}_2 - \sigma_2 \bar{\xi}_3}{\alpha_2}, \quad \forall t \geq T_2^*, \quad \omega \in \Omega_2^*, \quad (4.3.40)$$

$$v_t^{\gamma_1}(\omega) \geq \frac{\hat{\beta}_1 - \sigma_1 \bar{\xi}_3}{\alpha_1}, \quad \forall t \geq T_3^*, \quad \omega \in \Omega_3^*. \quad (4.3.41)$$

Sustituyendo (4.3.40)-(4.3.41) en (4.3.6), tenemos que para $\omega \in \Omega_2^* \cap \Omega_3^*$ y para toda $t \geq T = T_2^* \vee T_3^*$

$$\begin{aligned} \log(w_t(\omega)) &\geq \log(w_0) + \int_0^T \left[r \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right) - \beta_3 + \sigma_3 u_s^{\gamma_2}(\omega) + \sigma_4 v_s^{\gamma_1}(\omega) \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{2} \delta_3^2 \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right)^2 \right] ds + \int_T^t \left[r \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right) - \beta_3 \right. \\ &\quad \left. + \sigma_3 \left(\frac{\hat{\beta}_2 - \sigma_2 \bar{\xi}_3}{\alpha_2} \right) + \sigma_4 \left(\frac{\hat{\beta}_1 - \sigma_1 \bar{\xi}_3}{\alpha_1} \right) - \frac{1}{2} \delta_3^2 \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right)^2 \right] ds \\ &\quad + M_3(t, \omega). \end{aligned}$$

Tomando h como antes definida, tenemos que por (4.3.39)

$$h(w_t(\omega)) \geq h(\bar{\xi}_3 - \varepsilon_5) > 0, \quad \forall t \geq T_5 \quad (4.3.42)$$

Sustituyendo (4.3.40)-(4.3.42) en (4.3.6), tenemos que para $\omega \in \Omega_2^* \cap \Omega_3^* \cap \Omega_{M_3} \cap \Omega_5$ y para toda $t \geq T = \max\{T_2^*, T_3^*, T_5\}$

$$\begin{aligned} \log(w_t(\omega)) &\geq \log(w_0) + \int_0^T \left[r \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right) - \beta_3 + \sigma_3 u_s^{\gamma_2}(\omega) + \sigma_4 v_s^{\gamma_1}(\omega) \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{2} \delta_3^2 \left(1 - \frac{w_s(\omega)}{K} \right)^2 \right] ds + h(\bar{\xi}_3 - \varepsilon_5)(t - T) + M_3(t, \omega), \end{aligned}$$

es decir

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(w_t(\omega)) \geq h(\bar{\xi}_3 - \varepsilon_5) > 0.$$

Por lo tanto $\lim_{t \rightarrow \infty} w_t(\omega) = \infty$ a.s., lo cual contradice (4.3.39). Por lo tanto se cumple (4.3.23) para w_t .

Para el caso en el que $\sigma_2 < 0$, la demostración es análoga procediendo por contradicción: Se supone que (4.3.23) es falso para v_t con $\bar{\xi}_1$ y para u_t con $\bar{\xi}_2^*$, y que (4.3.24) es falso para w_t , usando f_1 y g_2 descritos anteriormente. Luego se supone que (4.3.22) es falso para v_t con $\bar{\xi}_1^*$ y para u_t con $\bar{\xi}_2$, usando f_2 y g_1 descritos. Nuevamente se supone que (4.3.24) es falso para v_t con $\bar{\xi}_1$, y se usa que (4.3.24) se cumple para u_t y g_1 . Finalmente se prueba que (4.3.23) y (4.3.24) se cumplen para w_t de manera análoga. ■

4.4. Ecuación para la Masa Ósea

Dado que la interacción del cáncer con las células de la BMU altera la dinámica natural de la remodelación ósea, es de particular interés conocer como afecta esto a la proceso de regeneración de la masa ósea durante dicha dinámica. La ecuación (3.1.2), propuesta inicialmente en [16] fue adecuada en los modelos deterministas anteriormente vistos, dado que, al conocer la estabilidad de los puntos de equilibrio, se pueden ajustar los parámetros k_1 , k_2 en términos de la amplitud de la oscilación (la cual resulta ser constante a partir de cierto tiempo t). Dado que en los modelos propuestos no es posible garantizar tal comportamiento, y con el fin de amortiguar la variación en

los crecimientos de los osteoclastos y osteoblastos, se propone la siguiente ecuación:

$$dz_t = \left(-k_1 \sqrt{\max\{u_t - \xi_2, 0\}} + k_2 \sqrt{\max\{v_t - \xi_1, 0\}} \right) dt, \quad (4.4.1)$$

donde ξ_1 y ξ_2 son los puntos de fluctuación de u_t y v_t respectivamente, en el caso de extinción de cáncer, y k_1 , k_2 son como antes. Para el caso de persistencia del cáncer, se consideran $\bar{\xi}_1$ y $\bar{\xi}_2$. Dado que la ecuación (4.4.1) es desacoplada del sistema (4.1.1), los resultados anteriores se mantienen sin cambio alguno.

Capítulo 5

Simulaciones Numéricas

En el capítulo anterior se realizó un análisis cualitativo de los modelos propuestos. En este capítulo se presentan algunos resultados numéricos aplicando el método de Steklov Lineal (Apéndice A.5.2). En la sección 5.1 se realiza una comparación gráfica de las soluciones de los modelos OC-OB-CC determinista (3.1.5) y estocástico (4.1.1). En la sección 5.2 se muestra que tomando distintas trayectorias de una misma *semilla*, la dinámica de la solución (u_t, v_t, w_t) no cambia. En la sección 5.3 se exhibe que el modelo es robusto, al mostrar que pequeñas perturbaciones en las condiciones iniciales no altera su comportamiento asintótico. Finalmente, en la sección 5.4 se muestra el comportamiento de la masa ósea con respecto a las BMUs.

El esquema iterativo del Steklov Lineal aplicado al modelo (4.1.1) es el siguiente:

$$\begin{aligned}U_{k+1} &= e^{ha_1(V_k, W_k)} + \delta_1 U_k \Delta B_k^1, & U_0 &= u_0, \\V_{k+1} &= e^{ha_2(U_k, W_k)} + \delta_2 V_k \Delta B_k^2, & V_0 &= V_0, \\W_{k+1} &= e^{ha_3(U_k, V_k, W_k)} + \delta_3 W_k \left(1 - \frac{W_k}{K}\right) \Delta B_k^3, & W_0 &= w_0,\end{aligned}$$

donde (U_k, V_k, W_k) denota la aproximación numérica al tiempo t_k de la solución (u_t, v_t, w_t) , $a_1(v, w) = \alpha_1 v^{\gamma_1} - \beta_1 + \sigma_1 w$, $a_2(u, w) = \alpha_2 u^{\gamma_2} - \beta_2 + \sigma_2 w$, $a_3(u, v, w) = r \left(1 - \frac{w}{K}\right) - \beta_3 + \sigma_3 u^{\gamma_2} + \sigma_4 v^{\gamma_1}$, $b_j = 0$ y $E_j = \emptyset$ para $j = 1, 2, 3$.

5.1. Comparación Determinista-Estocástico

En esta sección se comparan gráficamente las soluciones de los modelos (3.1.5) y (4.1.1) para visualizar su comportamiento y distinguir los efectos externos aleatorios considerados en el modelo (4.1.1). Algunos parámetros ya han sido estimados mediante datos experimentales en [16], de modo que se tomarán fijos los valores de β_1 y β_2 . Los demás parámetros serán ajustados mediante pruebas experimentales, de modo que satisfagan las hipótesis (H1)-(H5), así como las condiciones propias de la solución (u_t, v_t, w_t) según su comportamiento asintótico. De esta forma, los valores tomados para cada uno de los parámetros son los siguientes:

Parámetro	Libre de cáncer	Persistencia del cáncer	Unidades
α_1	0.05	0.05	$\mu\text{m}/\text{días}$
α_2	0.25	0.25	$\mu\text{m}/\text{días}$
β_1	0.2	0.2	$\mu\text{m}/\text{días}$
β_2	0.02	0.02	$\mu\text{m}/\text{días}$
β_3	0.05	0.05	$\mu\text{m}/\text{días}$
γ_1	-0.3	-0.4	adimensional
γ_2	0.4	0.5	adimensional
σ_1	0.001 / 0.0001	0.0002	$\mu\text{m}/\text{días}$
σ_2	-0.001 / 0.00001	-0.0001 / 0.0001	$\mu\text{m}/\text{días}$
σ_3	0.001	0.005 / 0.0005	$\mu\text{m}/\text{días}$
σ_4	0.001	0.00001 / 0.00005	$\mu\text{m}/\text{días}$
r	0.045	0.055	$\mu\text{m}/\text{días}$
K	300	300	$1/\mu\text{m}$
δ_1	0.02	0.02	$\mu\text{m}/\text{días}$
δ_2	0.002	0.002	$\mu\text{m}/\text{días}$
δ_3	0.0045	0.0055	$\mu\text{m}/\text{días}$

Cuadro 5.1: Tabla de parámetros.

La condición inicial tomada para ambos modelos es $(u_0, v_0) = (10, 0.7)$, que representa un estado de osteoclastos activos y osteoblastos inactivos. Para la variable del cáncer se fue considerando distintos valores, con el fin de exhibir el efecto que tiene sobre las BMUs. Las tasas de crecimiento de

las BMUs y del cáncer se han tomado casi iguales en todos los casos, con el fin de resaltar más las tasas de interacción del cáncer con los BMUs.

El punto de equilibrio (\bar{u}, \bar{v}) del modelo OC-OB-CC (3.1.5) y el punto de fluctuación (ξ_2, ξ_1) del modelo OC-OB-CC estocástico (4.1.1) son especificados en cada caso.

Finalmente, para tener una referencia para distinguir cuando las poblaciones presenta niveles altos o bajos de individuos, en [16] se estima que en fase activa hay entre 10-20 osteoclastos y 1200-2000 osteoblastos.

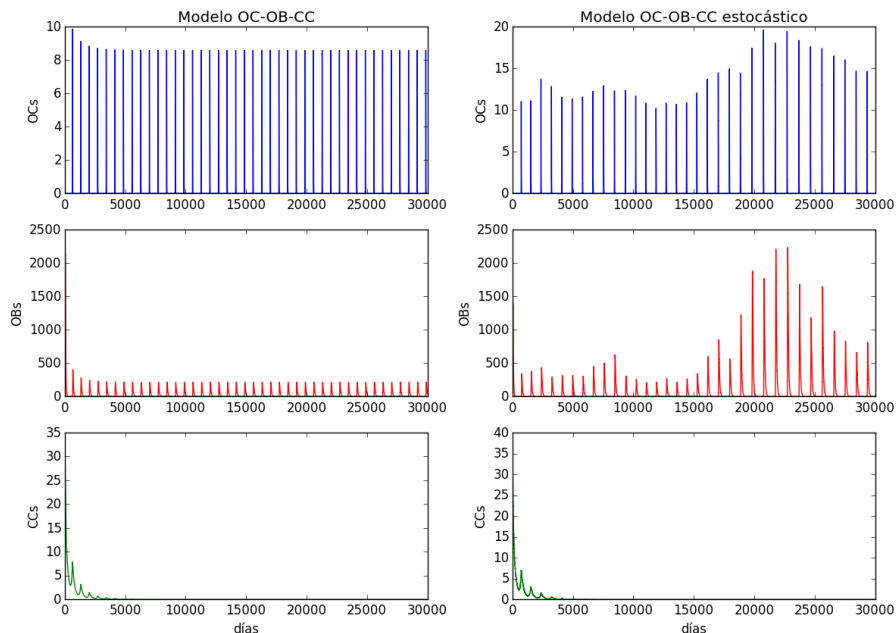


Figura 5.1: Dinámica de las BMUs libre de cáncer con $\sigma_2 < 0$, expresada en 82 años. Condición inicial $(u_0, v_0, w_0) = (10, 0.7, 35)$. Puntos de equilibrio $(\bar{u}, \bar{v}) \approx (0.001810, 0.009843)$ y $(\xi_2, \xi_1) \approx (0.001810, 0.009810)$.

En la figura 5.1 se observa el caso en el que el cáncer falla en la invasión y eventualmente desaparece. Como $\sigma_2 < 0$, existe competencia entre los os-

teoblastos y las células del cáncer, lo cual se refleja en la baja población de osteoblastos. En el primer modelo se aprecia que las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos eventualmente oscilan de manera periódica, lo cual coincide con lo probado en [2], y ocasiona que los osteoblastos no puedan reponerse a niveles normales. Por el contrario, en el modelo estocástico, aunque se aprecia igual que los osteoblastos disminuyen, eventualmente recupera un nivel normal (800-1200) conforme el cáncer deja de tener efecto significativo sobre éstos. En ambos casos se presenta osteoporosis, aunque en el segundo modelo la dinámica se recupera.

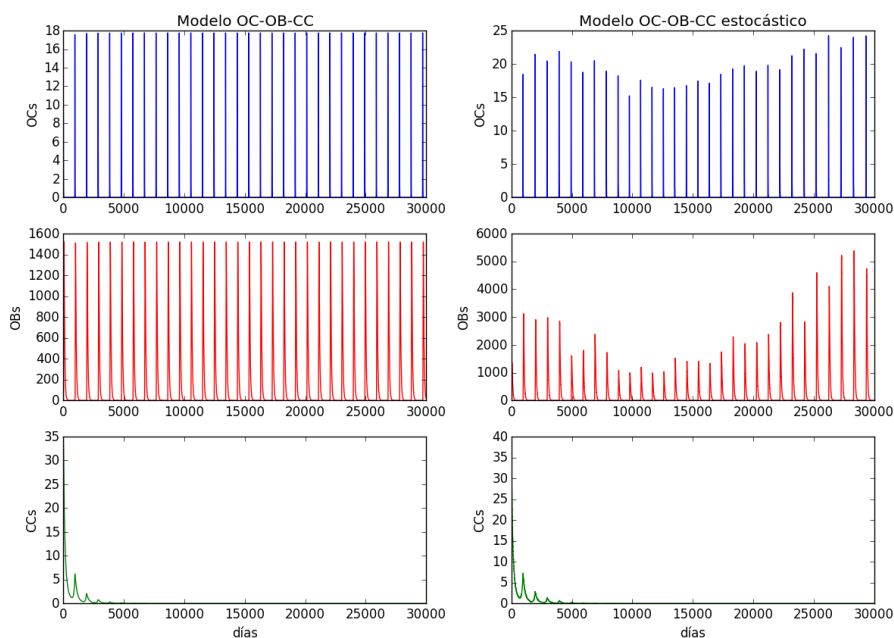


Figura 5.2: Dinámica de las BMUs libre de cáncer con $\sigma_2 > 0$, expresada en 82 años. Condición inicial $(u_0, v_0, w_0) = (10, 0.7, 35)$. Puntos de equilibrio $(\bar{u}, \bar{v}) \approx (0.001810, 0.009843)$ y $(\xi_2, \xi_1) \approx (0.001810, 0.009810)$.

En la figura 5.2 se muestra nuevamente el caso de extinción del cáncer. Dado que $\sigma_2 > 0$, existe mutualismo entre los osteoblastos y el cáncer. En el primer modelo se aprecia que las poblaciones de las BMUs están

ligeramente por encima de la media, mientras que en el segundo modelo la presencia del cáncer es más significativa al descontrolar el crecimiento de los osteoblastos. Para este último modelo se aprecia una lesión mixta, pues ambas poblaciones de las BMUs se mantienen en niveles altos. Para el modelo determinista no se aprecia alguna lesión significativa.

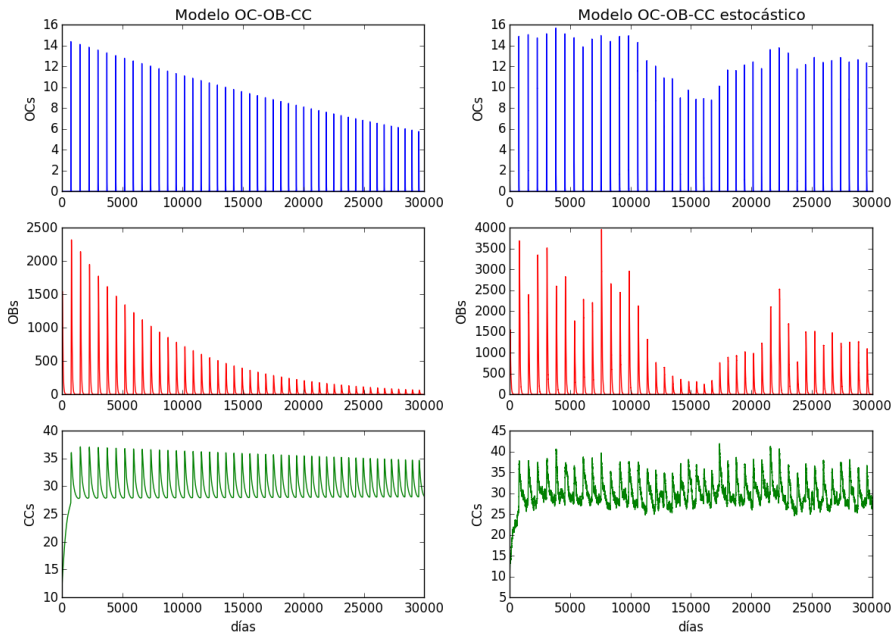


Figura 5.3: Dinámica de las BMUs donde el cáncer persiste en el sistema con $\sigma_2 < 0$, expresada en 82 años. Condición inicial $(u_0, v_0, w_0) = (10, 0.7, 10)$. Puntos de equilibrio y fluctuación $(u^*, v^*, w^*) \approx (0.0064, 0.03125, 29.9933)$ y $(\bar{\xi}_2, \bar{\xi}_1, \bar{\xi}_3) \approx (0.00846, 0.033629, 29.9262)$.

En la figura 5.3 se exhibe un caso de persistencia del cáncer, donde existe competencia entre el cáncer y los osteoblastos. En el modelo OC-OB-CC se aprecia que la competencia ocasiona que la población de osteoblastos termine por desaparecer, y en consecuencia la de osteoclastos también, tratándose de una lesión osteolítica (osteoporosis). Por el contrario, en el modelo estocástico se muestra un efecto contrario: los niveles

de osteoblastos crecen de manera significativa, terminando por decaer a niveles bajos y luego subir a niveles ordinarios. Esta dinámica representa un descontrol en la formación ósea, tratándose de una lesión osteoblástica (osteopetrosis) ocasionando huesos frágiles. Este comportamiento exhibe que la competencia con el cáncer puede ocasionar ambos tipos de lesiones.

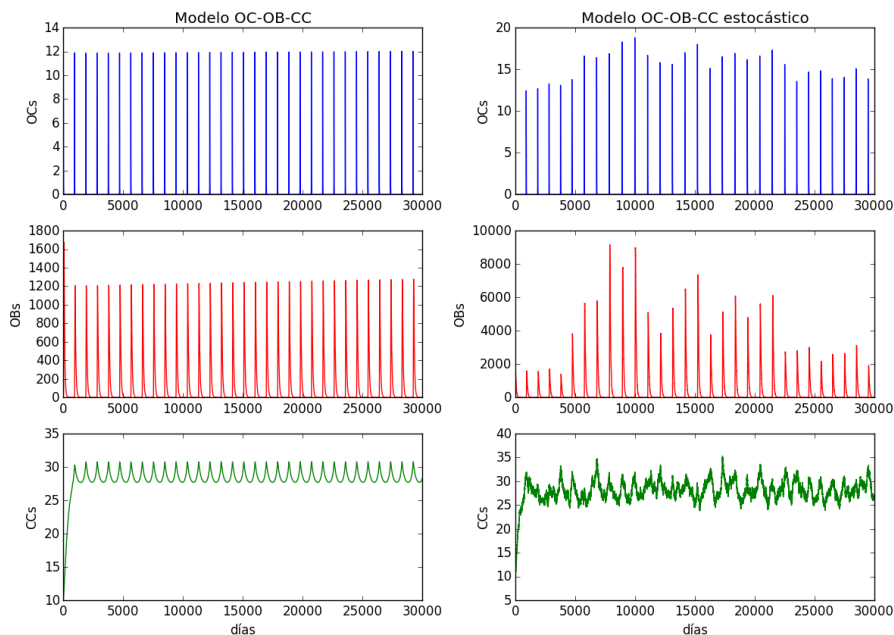


Figura 5.4: Dinámica de las BMUs donde el cáncer persiste en el sistema con $\sigma_2 > 0$, expresada en 82 años. Condición inicial $(u_0, v_0, w_0) = (10, 0.7, 10)$. Puntos de equilibrio y fluctuación $(u^*, v^*, w^*) \approx (0.0064, 0.03125, 28.5195)$ y $(\bar{\xi}_2, \bar{\xi}_1, \bar{\xi}_3) \approx (0.004709, 0.033502, 28.453258)$.

En la figura 5.4 se presenta un caso de persistencia del cáncer cuando existe mutualismo entre los osteoblastos y las células cancerosas. La población de osteoblastos comienza inactiva (0.7) y su crecimiento es lento, pero conforme crecen las células del cáncer, fomentan el crecimiento de los osteoblastos, llegando a alcanzar magnitudes altas. En el primer modelo se observa que las BMUs continúan creciendo conforme pasa el tiempo, aun-

que de manera lenta. Los parámetros escogidos no garantizan que el punto de equilibrio sea inestable ([2]), y en realidad las magnitudes de las BMUs se mantienen en niveles ordinarios. En el modelo estocástico las BMUs alcanzan también magnitudes altas, aunque eventualmente se controla dicho crecimiento. El considerable aumento de osteoblastos exhibe una lesión osteoblástica en ambos casos.

Resumiendo, podemos observar los mismos comportamientos asintóticos en las soluciones tanto para el modelo determinista como para el estocástico, pero cabe destacar dos puntos:

- (i) las fluctuaciones en la solución estocástica se acerca más al comportamiento esperado en la dinámica de la BMU, y el conjunto de todas las trayectorias representan el abanico de posibilidades que se puede presentar en un grupo de población que presenta la enfermedad,
- (ii) observamos en las simulaciones numéricas que cuando el punto de equilibrio es inestable en el caso determinista (explotando) para el caso estocástico se prueba que no explota ya que fluctúa asintóticamente en torno a un estado de referencia tal y como se ha mostrado teóricamente.
- (iii) La competencia del cáncer con los osteoblastos (caso $\sigma_2 < 0$) favorece la aparición de osteoporosis y enfermedades mixtas. El mutualismo del cáncer con los osteoblastos (caso $\sigma_2 > 0$) favorece la aparición de osteopetrosis y enfermedades mixtas.
- (iv) La competencia-mutualismo del cáncer con las BMUs (σ_1 y σ_2) no es determinante para su persistencia o extinción, sino más bien la hostilidad o apoyo que encuentre en el ambiente para favorecerse de los nutrientes necesarios de las BMUs (σ_3 y σ_4).

5.2. Trayectorias por semilla

Una *semilla* es un generador de números aleatorios. En la presente tesis se usaron distintas semillas para generar números aleatorios de distribución $\mathcal{N}(0, 1)$, con el fin de construir la discretización del movimiento Browniano.

Dichas semillas se etiquetarán por los nombres de *seed-1*, *seed-2* y *seed-3*. En las simulaciones presentadas en la sección anterior, se usó una única trayectoria (Apéndice A.1) correspondiente a alguna de las semillas anteriores. Ahora se presentan tres trayectorias por semilla, de modo que se aprecie que la dinámica de la solución se preserva sin importar la trayectoria escogida, de modo que se pueden considerar las trayectorias presentadas en la sección anterior como el promedio de las trayectorias de una semilla dada.

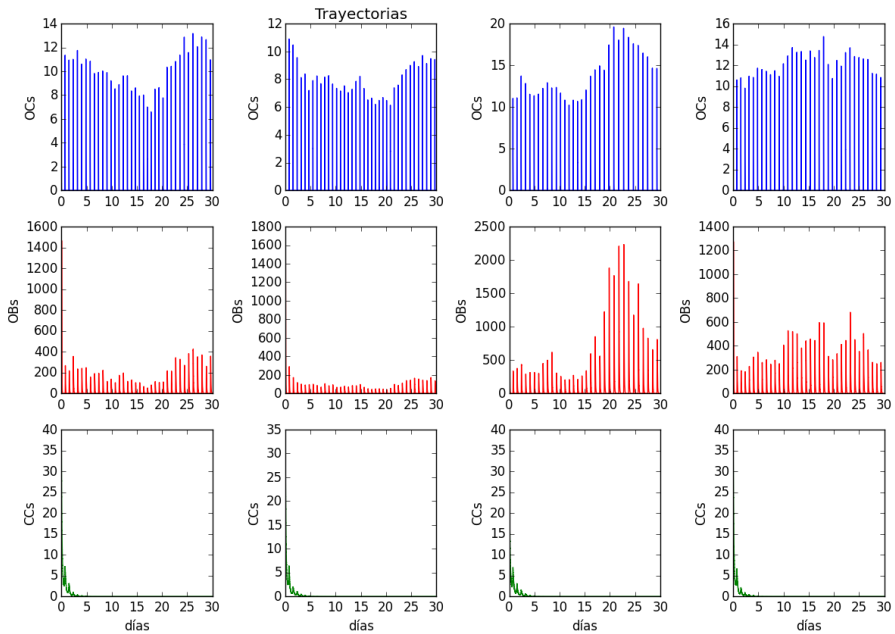


Figura 5.5: Trayectorias correspondientes a la semilla *seed-2* para el caso libre de cáncer con $\sigma_2 < 0$. Los días en las simulaciones están dados en miles.

La figura 5.5 presenta distintas trayectorias para el caso libre de cáncer del modelo (4.1.1), bajo los mismos parámetros que la figura 5.1. Puede apreciarse que las escalas en las trayectorias se mantienen cercanas, y el comportamiento que muestran es bastante similar. En la tercera colum-

na la población de osteoblastos no alcanza una recuperación como en las otras columnas, esto debido a que distintas trayectorias exhiben distintas influencias medioambientales. No obstante los tres casos reflejan casos biológicamente aceptables.

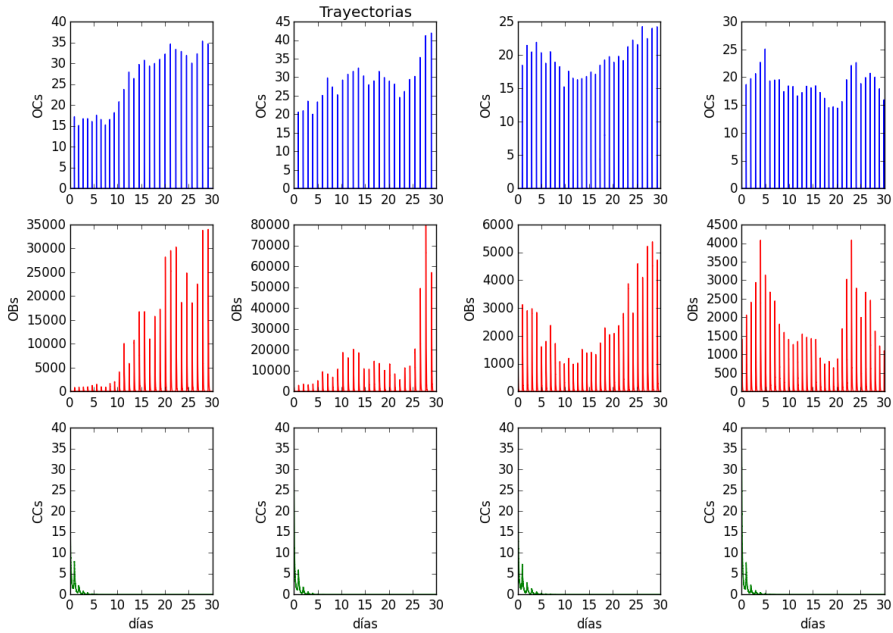


Figura 5.6: Trayectorias correspondientes a la semilla *seed-1* para el caso libre de cáncer con $\sigma_2 > 0$. Los días en las simulaciones están dados en miles.

La figura 5.6 muestra distintas trayectorias de la simulación hecha en la figura 5.2. Es más notorio el cambio de escala de la población de osteoblastos de la columna de en medio, debido a que el mutualismo con el cáncer consigue estimular en gran medida su crecimiento, aunque en la población de osteoclastos no hay cambios significativos.

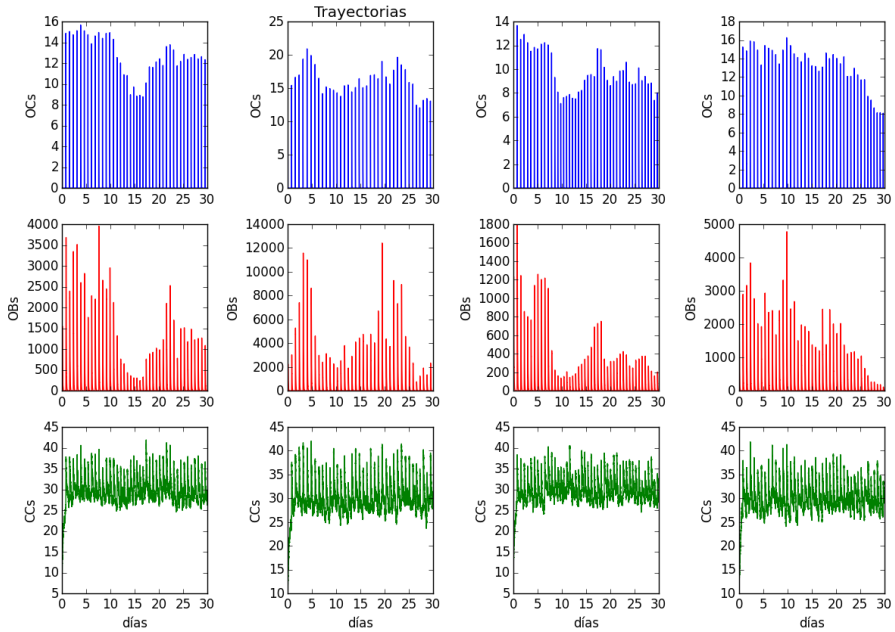


Figura 5.7: Trayectorias correspondientes a la semilla *seed-3* para el caso de persistencia del cáncer con $\sigma_2 < 0$. Los días en las simulaciones están dados en días.

En la figura 5.7 destaca que en las dos últimas columnas, la población de osteoblastos tiene un alcanza mayor que en la primera columna, sin embargo la dinámica es similar y refleja el intento de persistir de los osteoblastos ante el ataque del cáncer.

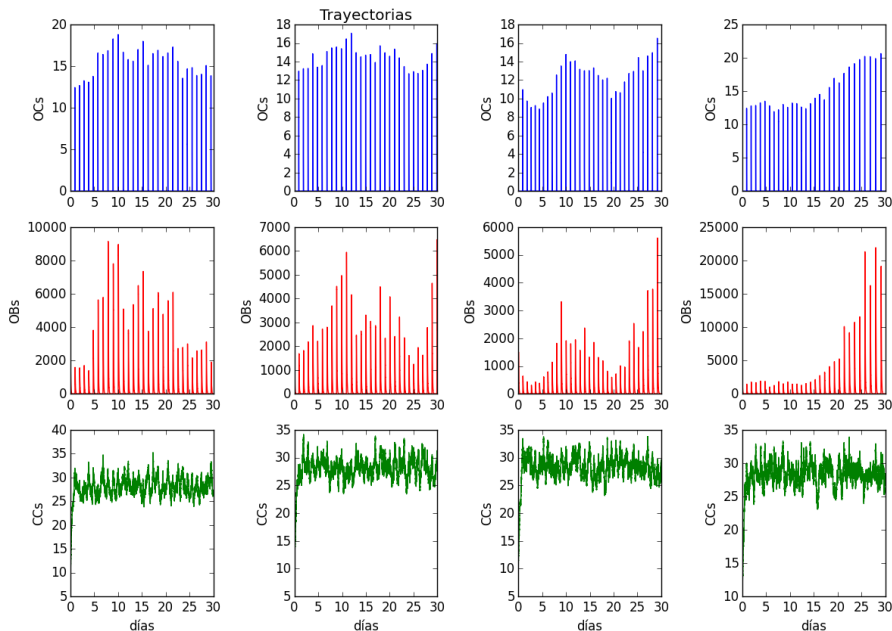


Figura 5.8: Trayectorias correspondientes a la semilla *seed-2* para el caso de persistencia del cáncer con $\sigma_2 > 0$. Los días en las simulaciones están dados en días.

En la figura 5.8, la población de osteoblastos en la segunda columna es por mucho mayor que las otras, no obstante la dinámica se preserva en todos los casos, reflejando el mutualismo que el cáncer produce en las BMUs.

5.3. Sensibilidad a la condición inicial

Un sistema es *bien condicionado* si admite una solución única que depende continuamente de los datos. En la sección anterior se mostró que la

solución (u_t, v_t, w_t) es consistente ante distintas trayectorias de una misma semilla. En esta sección se muestra que la solución sigue siendo consistente ante pequeñas perturbaciones en la condición inicial (u_0, v_0, w_0) . Las gráficas siguientes corresponden a una misma trayectoria, correspondiente a la condición inicial $(u_0 + \varepsilon, v_0 + \varepsilon, w_0 + \varepsilon)$, donde $\varepsilon \in \{-1, -0.1, 0, 0.1, 1\}$.

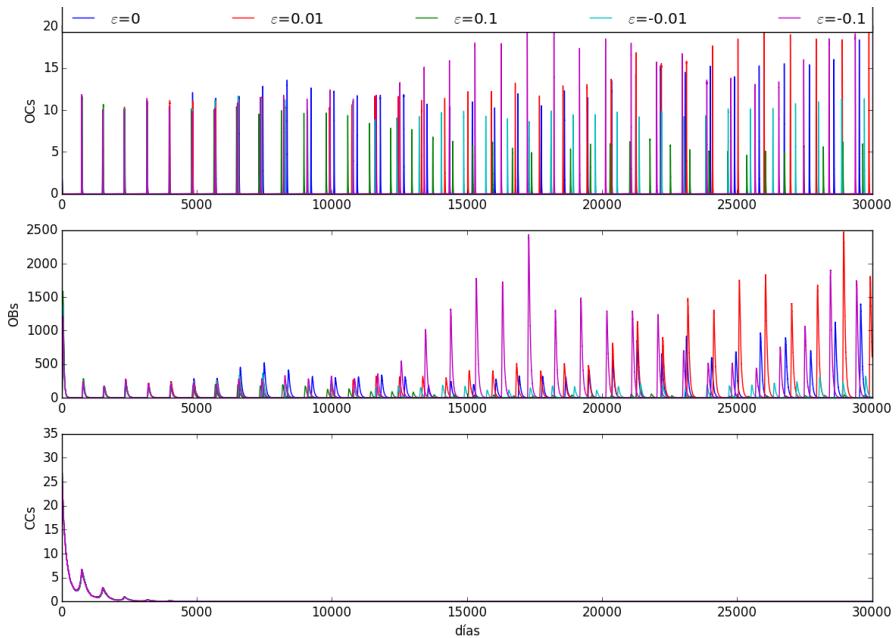


Figura 5.9: Caso libre de cáncer con $\sigma_2 < 0$. La condición inicial perturbada es $(u_0, v_0, w_0) = (10, 5, 50)$.

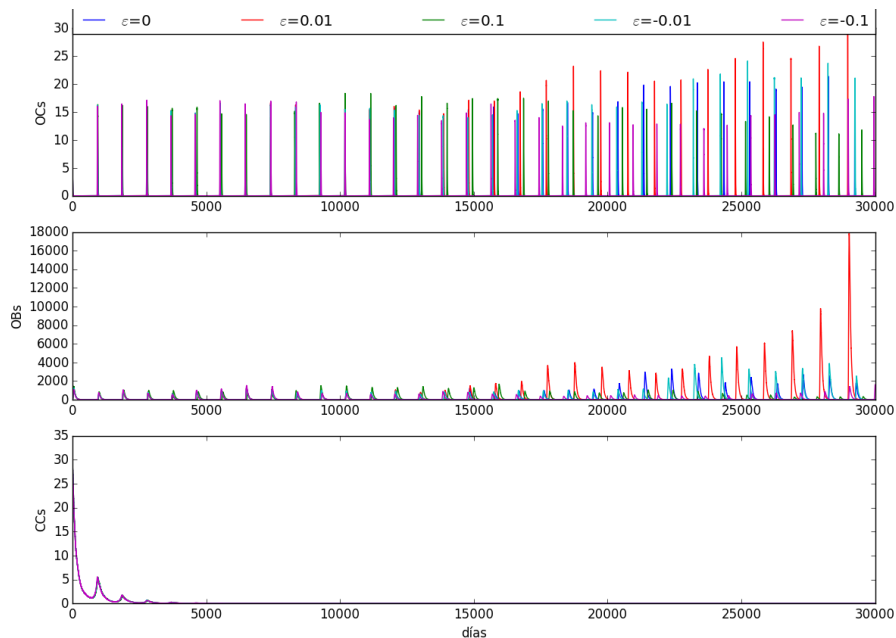


Figura 5.10: Caso libre de cáncer con $\sigma_2 > 0$. La condición inicial perturbada es $(u_0, v_0, w_0) = (10, 5, 50)$.

Las figuras 5.09 y 5.10 muestran el caso libre de cáncer. En la figura 5.09 las soluciones se mantienen cercanas y conservan la misma dinámica, con excepción de la perturbación $\epsilon = -0.1$, lo cual muestra robustez a la condición inicial. En la figura 5.10 se observa un mayor cambio en los osteoblastos con la perturbación $\epsilon = 0.1$, de modo que una vez que el cáncer desaparece, la población de osteoblastos presenta un enorme crecimiento. Biológicamente puede tratarse de una consecuencia de la presencia de cáncer, haciendo que las BMUs no tengan un adecuado control en su formación.

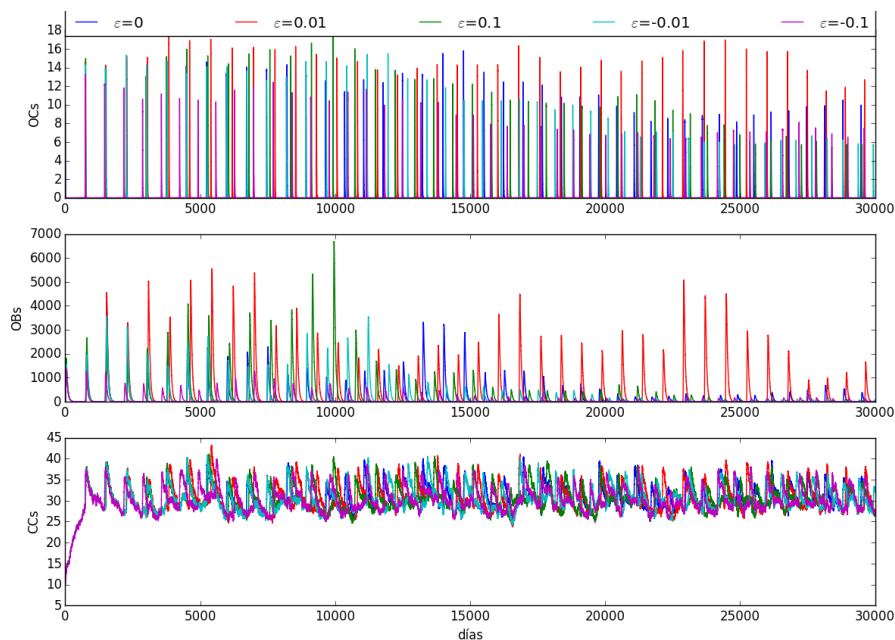


Figura 5.11: Caso de persistencia del cáncer con $\sigma_2 < 0$. La condición inicial perturbada es $(u_0, v_0, w_0) = (10, 5, 16)$.

En la figura 5.11 se muestra que las trayectorias conservan la misma dinámica en todas las perturbaciones. Los cambios más significativos se presenta en los osteoblastos, donde la perturbación $\epsilon = 0.01$ ocasiona un mayor crecimiento en la población. En las demás perturbaciones, la presencia del cáncer ocasiona que la población de osteoblastos decaiga a niveles bajos.

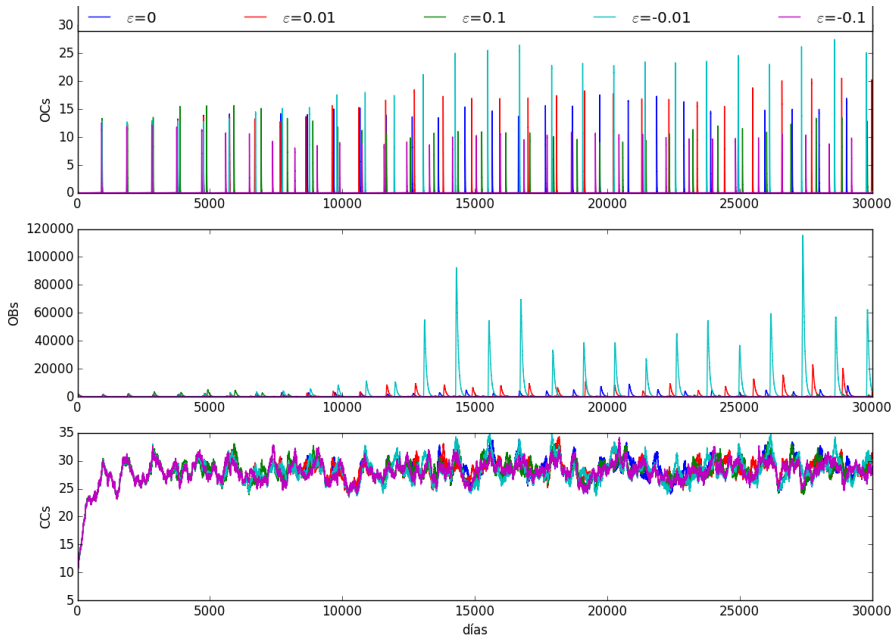


Figura 5.12: Caso de persistencia del cáncer con $\sigma_2 > 0$. La condición inicial perturbada es $(u_0, v_0, w_0) = (10, 0.7, 10)$.

En la figura 5.12 la perturbación $\varepsilon = -0.01$ ocasiona que la población de osteoblastos crezca de modo exorbitante, favorecido por el mutualismo presente con el cáncer. La población de osteoclastos se mantiene en niveles normales.

En todas las figuras destaca el hecho que las soluciones para el cáncer se mantiene siempre cercanas sin importar la perturbación aplicada. Esto se debe a que, si el cáncer termina por extinguirse, no hay cambio en esa dinámica, y en caso de persistir, su comportamiento no se ve alterado por el de las BMUs, lo cual tiene sentido biológico, pues sin algún tratamiento para el cáncer, es la misma población la que rige su crecimiento.

En conclusión, el sistema es robusto dado que se puede determinar una región sobre cada condición inicial en la cuál la dinámica del sistema

se preserva. Es importante destacar que dicha región está condicionada también por los parámetros dados.

5.4. Masa Ósea

En esta sección se repiten las simulaciones realizadas en la sección 5.1 con el modelo OC-OB-CC estocástico, incorporando la ecuación de la masa ósea (4.4.1).

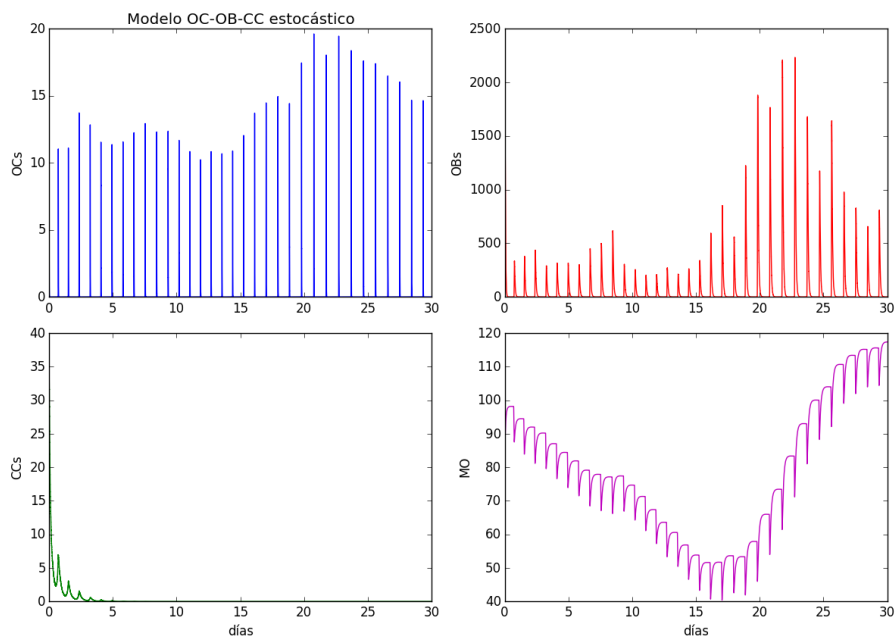


Figura 5.13: Masa ósea del caso libre de cáncer con $\sigma_2 < 0$. Los parámetros usados fueron $k_1=0.153$ y $k_2=0.0046$. Los días son expresados en miles.

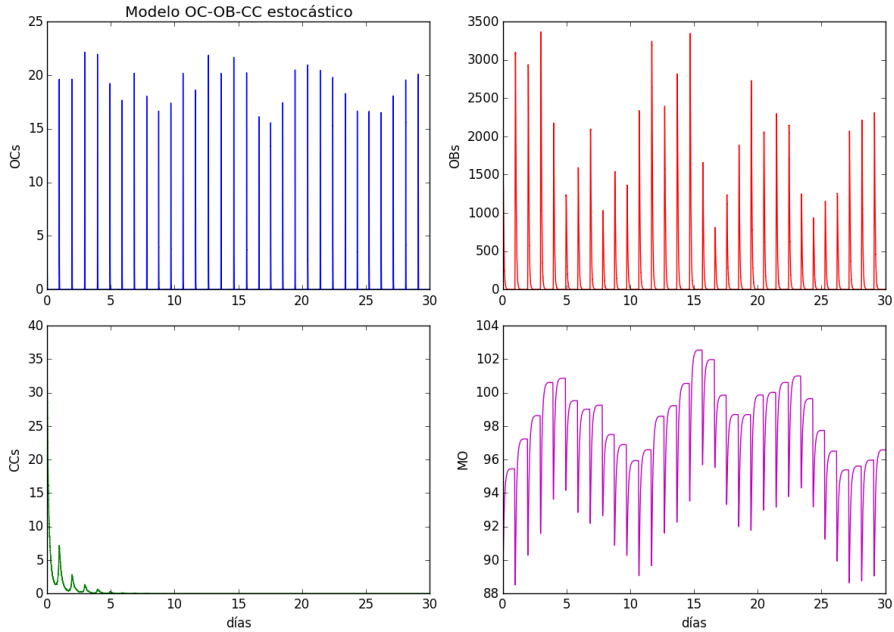


Figura 5.14: Masa ósea del caso libre de cáncer con $\sigma_2 > 0$. Los parámetros usados fueron $k_1=0.062$ y $k_2=0.0016$. Los días son expresados en miles

En la figura 5.13 se aprecia que la población de osteoclastos decae drásticamente durante los primeros 41 años (15000 días), para luego ir creciendo a niveles normales. Dado que la población de osteoclastos se mantiene con poca variación, la masa ósea refleja una caída de porcentaje de hueso, intentando recuperarse en el momento que la producción de osteoblastos se eleva. En la figura 5.14 se que la población de osteoblastos crece y decrece continuamente, mas sin embargo no decae por debajo de niveles normales. Sin embargo la población de osteoclastos se mantiene constante en niveles normales. La masa ósea refleja este constante cambio en los niveles de osteoblastos.

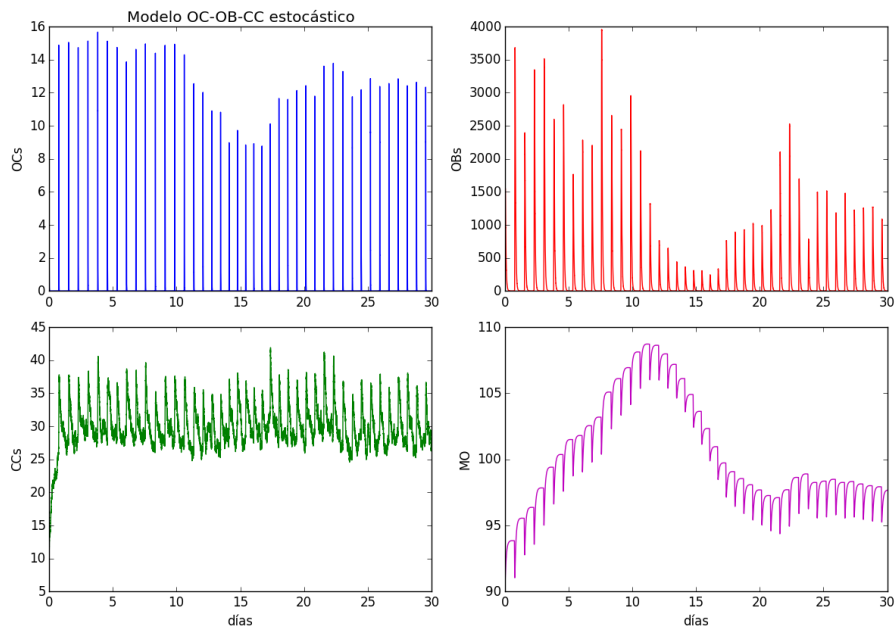


Figura 5.15: Masa ósea del caso de persistencia del cáncer con $\sigma_2 < 0$. Los parámetros usados fueron $k_1=0.01$ y $k_2=0.001$. Los días son expresados en miles.

La figura 5.15 muestra un caso de persistencia del cáncer. Dado que la población de osteoblastos se mantienen en niveles mucho más altos con respecto a los osteoclastos, lo cual se refleja en la masa ósea con el continuo crecimiento durante los primeros 27 años. Posteriormente la población de osteoblastos decae y luego intenta mantenerse en niveles ordinarios, lo cual también refleja la masa ósea.

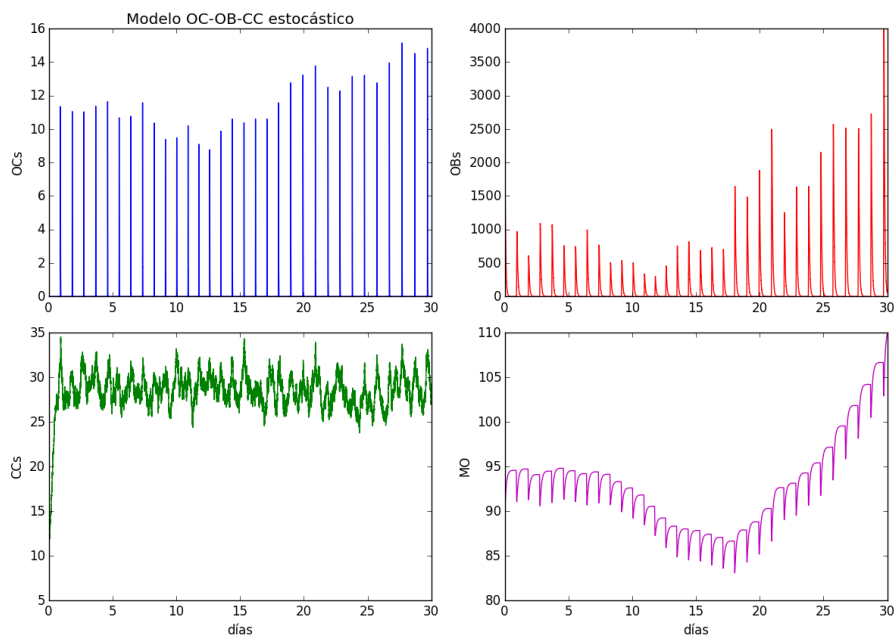


Figura 5.16: Masa ósea del caso de persistencia del cáncer con $\sigma_2 > 0$. Los parámetros usados fueron $k_1=0.015$ y $k_2=0.001$. Los días son expresados en miles

La figura 5.17 muestra un caso de persistencia de cáncer con mutualismo con las células de osteoblastos. El estado inicial inactivo de los osteoblastos (0.7) hace que el crecimiento de su población se mantenga en niveles normales, pero posteriormente el mutualismo con el cáncer promueve su crecimiento hasta altos niveles. La masa ósea muestra dicho crecimiento final al aumentar la pendiente la trayectoria.

Conclusiones

Para finalizar, se enuncian algunas conclusiones del presente trabajo, así como un panorama general para futuros trabajos.

El modelo presentado por Komarova en [16] sobre la interacción de osteoclastos y osteoblastos en la remodelación ósea marca una pauta para futuros trabajos sobre dicha dinámica. El modelo de Jerez en [12] es una simplificación del modelo de Komarova, que permite un mayor estudio a la dinámica periódica de las BMUs. A partir de dicho modelo se generan dos más: uno por Camacho en [2] que lo extiende al incorporar células cancerosas en la dinámica, y otro de Jerez en [13] que lo extiende al considerar perturbaciones estocásticas en las tasas de mortalidad de las BMUs. A partir de estos últimos dos modelos es que se propuso un modelo estocástico con las siguientes características:

- (1) El modelo describe la interacción de 3 poblaciones: osteoclastos, osteoblastos y células cancerosas, considerando las variaciones medioambientales que participan en dicha interacción, mediante perturbaciones estocásticas del tipo Browniano.
- (2) Aunque el modelo no presenta puntos de equilibrio estocásticos no triviales, se hallaron puntos de interés sobre los cuales la solución tiene un comportamiento asintótico de fluctuación, el cual describe dinámicas de extinción y persistencia del cáncer, las cuales resultan de interés y coinciden con la biología estudiada.
- (3) Se presentó una modificación a la ecuación desacoplada de masa ósea dada en [16], la cual va acorde al comportamiento no lineal y fluctuante de la solución en osteoclastos y osteoblastos.

- (4) Se presentaron varias simulaciones numéricas, que reflejan distintos comportamientos de las poblaciones, y muestran consistencia ante la perturbación estocástica incorporada por las semillas.
- (5) A través de las simulaciones realizadas, se lograron caracterizar aquellos parámetros significativos para la aparición de enfermedades óseas (osteoporosis y osteopetrosis), así como los parámetros significativos para la persistencia o extinción del cáncer.

Una dificultad presentada en el trabajo es la falta de datos experimentales sobre el fenómeno estudiado, de modo que los resultados obtenidos son artificiales. Contando con alguna base de datos, los resultados obtenidos del modelo presentan grandes oportunidades de estudio y desarrollo de medicamentos y tratamientos.

Existen otros tipos de células que afectan en la dinámica de remodelación ósea, como la invasión de mieloma en las BMUs, dado que afectan a sus tasas de crecimiento. De modo que incorporar dicha interacción puede proveer mayor información.

Dado que uno de los propósitos del trabajo es proveer un estudio no invasivo de la metástasis ósea, incorporar algún tratamiento al modelo mediante técnicas de control óptimo puede permitir un mejor desarrollo en alternativas de tratamientos del cáncer.

El modelo trabajado se basa en una dinámica local, sin embargo las células de osteoclastos y osteoblastos, e incluso las del cáncer, están en constante movimiento y expansión, de modo que una extensión natural del modelo sería incorporar una variable espacial, de modo que se obtenga un sistema en ecuaciones diferenciales parciales estocásticas.

Finalmente, describir algunas características matemáticas del sistema, tales como determinar si los momentos de la solución son acotados o si posee una distribución estacionaria, permitirá un mayor entendimiento de la dinámica del cáncer con las BMUs y por tanto dará oportunidad a mejorar los tratamientos existentes.

Apéndice A

Fundamentos Matemáticos

En esta sección vamos a repasar la teoría básica de las ecuaciones diferenciales estocásticas, así como los métodos numéricos para resolverlas. Las referencias utilizadas en cada sección son indicadas al inicio de las mismas.

A.1. Teoría de Probabilidad y Procesos Estocásticos

Los conceptos utilizados pueden consultarse en [1] y [20].

Definición A.1.1 Una colección \mathcal{F} de subconjuntos de Ω es una σ -álgebra si:

- (i) $\Omega \in \mathcal{F}$.
- (ii) Si $A \in \mathcal{F}$ entonces $A^c \in \mathcal{F}$, donde $A^c = \Omega - A$ denota el complemento de A en Ω .
- (iii) Si $\{A_i\}_{i \in I} \subset \mathcal{F}$ entonces $\bigcup_{i \in I} A_i \in \mathcal{F}$.

A la tupla (Ω, \mathcal{F}) se le llama *espacio medible*.

Definición A.1.2 Dado un espacio medible (Ω, \mathcal{F}) , una función real-valuada $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ es \mathcal{F} -medible si $\{\omega : X(\omega) \leq a\} \in \mathcal{F}$ para toda $a \in \mathbb{R}$. La función X es llamada *variable aleatoria \mathcal{F} -medible real-valuada*.

Definición A.1.3 La función indicadora 1_A de un conjunto $A \subset \Omega$ se define como:

$$1_A(\omega) = \begin{cases} 1 & \text{si } \omega \in A \\ 0 & \text{si } \omega \notin A. \end{cases}$$

Definición A.1.4 Una medida de probabilidad sobre un espacio medible (Ω, \mathcal{F}) es una función $P : \mathcal{F} \rightarrow [0, 1]$ tal que:

(i) $P(\Omega) = 1$.

(ii) Si $\{A_i\}_{i \in I} \subset \mathcal{F}$ es una colección disjunta ($A_i \cap A_j = \emptyset$ si $i \neq j$), entonces:

$$P\left(\bigcup_{i \in I} A_i\right) = \sum_{i \in I} P(A_i).$$

A la tripleta (Ω, \mathcal{F}, P) se le llama *espacio de probabilidad*

Definición A.1.5 Sea (Ω, \mathcal{F}, P) un espacio de probabilidad y consideremos

$$\bar{\mathcal{F}} = \{A \subset \Omega : \exists B, C \in \mathcal{F} \text{ tal que } B \subset A \subset C \text{ y } P(B) = P(C)\}.$$

Entonces $\bar{\mathcal{F}}$ es una σ -álgebra llamada la *completación* de \mathcal{F} . Si $\mathcal{F} = \bar{\mathcal{F}}$, el espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{F}, P) es *completo*.

Definición A.1.6 Sea (Ω, \mathcal{F}, P) un espacio de probabilidad. Si X es una variable aleatoria real-valuada y es integrable respecto a la medida de probabilidad P , entonces el número

$$\mathbb{E}X = \int_{\Omega} X(\omega) dP(\omega)$$

es llamada la *esperanza* de X con respecto a P .

Lema A.1.1 Si X es \mathcal{G} -medible, entonces $\mathbb{E}(X|\mathcal{G}) = X$.

Definición A.1.7 Sea (Ω, \mathcal{F}, P) un espacio de probabilidad. Una *filtración* es una familia $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$ de σ -álgebras crecientes de \mathcal{F} , es decir $\mathcal{F}_t \subset \mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}$ para toda $0 \leq t < s < \infty$. La *filtración* es *continua a la derecha* si $\mathcal{F}_t = \bigcap_{s > t} \mathcal{F}_s$ para toda $t \geq 0$. Si el espacio de probabilidad es completo, se dice que la *filtración* satisface las condiciones usuales si es continua a la derecha y \mathcal{F}_0 contiene a todos los conjuntos P -nulos.

Definición A.1.8 *Un proceso estocástico real-valuado es un mapeo $X : \mathbb{R}^+ \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ de dos variables tal que:*

- (i) *Para cada $t \in \mathbb{R}^+$ fija, $X_t(\omega) = X(t, \cdot)$ es una variable aleatoria.*
- (ii) *Para cada $\omega \in \Omega$ fija, $X_\omega(t) = X(\cdot, \omega)$ es una trayectoria para el proceso.*

Definición A.1.9 *Sea $\{X_t\}_{t \geq 0}$ un proceso estocástico \mathbb{R}^d -valuado. El proceso es continuo (respectivamente continuo a la derecha, continuo a la izquierda) si para casi todos los $\omega \in \Omega$ la función $X_t(\omega)$ es continua (respectivamente continua a la derecha, continua a la izquierda) sobre $t \geq 0$. El proceso es cadlag si es continuo por la derecha y para casi todos los $\omega \in \Omega$ el límite $\lim_{s \rightarrow t^-} X_s(\omega)$ existe y es finito para toda $t > 0$. El proceso es $\{\mathcal{F}_t\}$ -adaptado si para cada t , X_t es $\{\mathcal{F}_t\}$ -medible.*

Definición A.1.10 *Una variable aleatoria $\tau : \Omega \rightarrow [0, \infty]$ es un $\{\mathcal{F}_t\}$ -tiempo de paro (o simplemente tiempo de paro) si $\{\omega : \tau(\omega) \leq t\} \in \mathcal{F}_t$ para cada $t \geq 0$.*

Teorema A.1.2 *Sea $\{X_t\}_{t \geq 0}$ un proceso $\{\mathcal{F}_t\}$ -adaptado cadlag \mathbb{R}^d -valuado y $U \subset \mathbb{R}^d$ abierto. Definiendo*

$$\tau := \inf\{t \geq 0 : X_t \notin U\},$$

donde por convención $\inf \emptyset = \infty$, entonces τ es un $\{\mathcal{F}_t\}$ -tiempo de paro, y es llamado la primera salida de tiempo de U .

A.2. Movimiento Browniano o Proceso de Wiener

Los conceptos y resultados utilizados pueden consultarse en [1] y [20].

Definición A.2.1 *Un proceso integrable \mathbb{R}^d -valuado $\{\mathcal{F}_t\}$ -adaptado $\{M_t\}_{t \geq 0}$ es una martingala con respecto a $\{\mathcal{F}_t\}$ si $\mathbb{E}(M_t | \mathcal{F}_s) = M_s$ a.s. para toda $0 \leq s < t < \infty$. La martingala es local si existe una sucesión no decreciente de tiempos de paro $\{\tau_k\}_{k \geq 1}$ con $\tau_k \rightarrow \infty$ a.s. tal que cada $\{M_{\tau_k \wedge t} - M_0\}_{t \geq 0}$ es una martingala. El proceso $\{\langle M, M \rangle_t\}$ es llamada la variación cuadrática de M*

Teorema A.2.1 *Ley de los grandes números para Martingalas:* Sea $M = \{M_t\}_{t \geq 0}$ una martingala local continua real-valuada que desaparece en $t = 0$. Entonces:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle M, M \rangle_t}{t} < \infty \text{ a.s.} \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{M_t}{t} = 0 \text{ a.s.}$$

Definición A.2.2 Sea (Ω, \mathcal{F}, P) un espacio de probabilidad con filtración $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$ que satisface las condiciones usuales. Un movimiento Browniano unidimensional es un proceso $\{\mathcal{F}_t\}$ -adaptado continuo real-valuado $\{B_t\}_{t \geq 0}$ con las siguientes propiedades:

- (i) $B_0 = 0$ a.s.
- (ii) Para $0 \leq s < t < \infty$, el incremento $B_t - B_s \sim \mathcal{N}(0, t - s)$.
- (iii) Para $0 \leq s < t < \infty$, el incremento $B_t - B_s$ es independiente de \mathcal{F}_s .

Definición A.2.3 Un proceso d -dimensional $\{B_t = (B_t^1, \dots, B_t^d)\}_{t \geq 0}$ es un movimiento Browniano d -dimensional si cada $\{B_t^i\}$ es un movimiento Browniano unidimensional, y $\{B_t^1\}, \dots, \{B_t^d\}$ son independientes.

Se tiene que un proceso Browniano $\{B_t\}$ es una martingala.

A.3. Integral de Itô

Los conceptos y resultados presentados pueden consultarse en [1] y [20] para mayores detalles.

De aquí en adelante sea (Ω, \mathcal{F}, P) un espacio de probabilidad completo con filtración $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$ que satisface las condiciones usuales, y sea $\{B_t\}_{t \geq 0}$ un movimiento Browniano d -dimensional definido en el espacio de probabilidad adaptado a la filtración.

Definición A.3.1 Sea $0 \leq a < b < \infty$. Se denota por $\mathcal{M}^2([a, b]; \mathbb{R}^d)$ al espacio de todos los procesos $\{\mathcal{F}_t\}$ -adaptados medibles \mathbb{R}^d -valuados $f = \{f(t)\}_{a \leq t \leq b}$ tales que:

$$\|f\|_{a,b}^2 = \mathbb{E} \int_0^T |f(t)|^2 dt < \infty \text{ a.s.}$$

Teorema A.3.1 Sean $f, g \in \mathcal{M}^2([a, b]; \mathbb{R}^d)$ y sean $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$. Entonces:

(i) $\int_a^b f(t)dB_t$ es \mathcal{F}_b -medible.

(ii) $\mathbb{E} \int_a^b f(t)dB_t = 0$.

(iii) $\int_a^b [\alpha f(t) + \beta g(t)]dB_t = \alpha \int_a^b f(t)dB_t + \beta \int_a^b g(t)dB_t$.

Teorema A.3.2 Sea $f \in \mathcal{M}([0, T], \mathbb{R}^d)$, entonces la integral indefinida de Itô $I = \{I_t\}_{0 \leq t \leq T} = \{\int_0^t f(s)dB_s\}_{0 \leq t \leq T}$ es una martingala continua y su variación cuadrática está dada por

$$\langle I, I \rangle_t = \int_0^t |f(s)|^2 ds, \quad 0 \leq t \leq T.$$

A.4. Ecuaciones Diferenciales Estocásticas

Consultar [25] para mayores detalles.

Definición A.4.1 Un proceso localmente definido (X, τ) consiste de un tiempo de paro τ junto con un mapeo $X : \{(\omega, t) \in \Omega \times [0, \infty) : t \leq \tau(\omega)\} \rightarrow \mathbb{R}^d$.

Definición A.4.2 Sea $U \subset \mathbb{R}^d$ abierto y sean $f : U \rightarrow \mathbb{R}^d$ y $g : U \rightarrow M_{d \times m}(\mathbb{R})$ funciones medibles acotadas en conjuntos compactos. Una solución local de la ecuación diferencial estocástica

$$dX_t = f(X_t)dt + g(X_t)dB_t$$

consiste de:

- (i) Un espacio de probabilidad completo (Ω, \mathcal{F}, P) con filtración $\{\mathcal{F}_t\}$ que satisface las condiciones usuales.
- (ii) Un movimiento Browniano m -dimensional $\{\mathcal{F}_t\}$ -adaptado $\{B_t\}$.
- (iii) Un proceso localmente definido $\{\mathcal{F}_t\}$ -adaptado continuo (X, τ) tal que

$$X_t = X_0 + \int_0^t f(X_s)ds + \int_0^t g(X_s)dB_s$$

para toda $t \leq \tau$.

Definición A.4.3 Una solución local (X, τ) es maximal si para cualquier otra solución local (Y, η) en el mismo espacio tal que $X_t = Y_t$ para toda $t < \tau \wedge \eta$, entonces $\eta \leq \tau$.

Definición A.4.4 La solución local (X, τ) es única por trayectorias si cualesquiera dos soluciones X y Y tales que $X_0 = Y_0$ entonces $P[X_t = Y_t \ \forall t \leq \tau] = 1$.

Definición A.4.5 Sea $U \subset \mathbb{R}^d$ abierto. Una función $f : U \rightarrow \mathbb{R}^d$ es localmente Lipschitz si para cada compacto $C \subset U$, $f|_C$ es Lipschitz.

Teorema A.4.1 Sea $U \subset \mathbb{R}^d$ y $f : U \rightarrow \mathbb{R}^d$ y $g : U \rightarrow M_{d \times m}(\mathbb{R})$ localmente Lipschitz. Entonces la ecuación diferencial estocástica $dX_t = f(X_t)dt + g(X_t)dB_t$ tiene una solución local maximal única por trayectorias (X, τ) que comienza en $x \in U$. Más aún, para todo compacto $C \subset U$, para los eventos $\{\tau < \infty\}$ se tiene que $\sup\{t < \tau : X_t \in C\} < \tau$.

Corolario A.4.2 Del teorema A.4.1 se sigue, por la continuidad del proceso X , que para cada compacto $C \subset U$, existe $t < \tau$ tal que $X_t \notin C$, y por tanto $\{t < \tau : X_t \notin C\} \neq \emptyset$. Más aún $\inf\{t < \tau : X_t \notin C\} < \tau$.

A.5. Métodos Numéricos

Para mayores detalles consultar [10], [5], [11] y [15].

Dado que el campo de estudio de las ecuaciones diferenciales estocásticas es relativamente reciente, todavía existe amplio trabajo en la elaboración de métodos numéricos robustos. Los más elementales parten de la idea del Euler determinista, entre los cuales se encuentra el Euler-Maruyama y el Tamed Euler. Siguiendo la idea de estos, se presenta el método de Steklov Lineal, en el cuál se apoya este trabajo, dado su robustez con las SDEs con *stiffness*.

A.5.1. Método de Euler-Maruyama

El método de Euler-Maruyama para (A.3.1) está dado por la siguiente regla recursiva:

$$X_j = X_{j-1} + f(X_{j-1})\Delta t + g(X_{j-1})(W(\tau_j) - W(\tau_{j-1})), \quad j = 1, 2, \dots, L$$

donde $\Delta t = T/L$ es la discretización del intervalo $[0, T]$ para un cierto entero positivo L y $\tau_j = j\Delta t$. La aproximación numérica a $X(\tau_j)$ la denotamos por X_j , y $\Delta W_j = W(\tau_j) - W(\tau_{j-1})$.

A.5.2. Método Tamed Euler

El método de Tamed Euler está basado en el Euler-Maruyama, mediante un promedio en la parte del *drift*, permitiendo una convergencia en el sentido fuerte a ecuaciones con crecimiento superlineal y cuyos coeficientes no satisfacen la condición global de Lipschitz. Siguiendo el esquema iterativo anterior, tenemos que el Tamed Euler está dado por la siguiente regla:

$$X_j = X_{j-1} + \frac{\Delta t f(X_{j-1})}{1 + \Delta t \|f(X_{j-1})\|} + g(X_{j-1})(W(\tau_j) - W(\tau_{j-1}))$$

A.5.3. Método de Steklov Lineal

El método de Steklov Lineal está basado en el esquema de diferencias finitas exactas vía la media de Steklov [5]. Considerando la ecuación (A.3.1) en su versión autónoma, supongamos que $f = (f^{(1)}, f^{(2)}, \dots, f^{(d)})$ puede ser linealizada como

$$f^{(j)}(x) = a_j(x)x^{(j)} + b_j(x^{(-j)}), \quad j = 1, 2, \dots, d$$

donde a_j y b_j son funciones escalares en \mathbb{R}^d , h es el tamaño de paso y $x^{(-j)} = (x^{(1)}, \dots, x^{(j-1)}, x^{(j+1)}, \dots, x^{(d)})$. Usando la media de Steklov, obtenemos el siguiente sistema en diferencias finitas exactas definido por

$$Y_k^{*(j)} = Y_k^{(j)} + h\varphi_{f^{(j)}}(Y_k^{(j)}, Y_k^{*(j)})$$

donde

$$\varphi_{f^{(j)}}(Y_k^{(j)}, Y_k^{*(j)}) = \left(\frac{1}{Y_k^{*(j)} - Y_k^{(j)}} \int_{Y_k^{(j)}}^{Y_k^{*(j)}} \frac{du}{a_{j,k}u + b_{j,k}} \right)^{-1}$$

para $a_{j,k} = a_j(Y_k^{(1)}, Y_k^{(2)}, \dots, Y_k^{(d)})$ y $b_{j,k} = b_j(Y_k^{(-j)})$. Mediante manipulaciones algebraicas, podemos obtener un esquema explícito del método, el

cual en forma vectorial es

$$Y_{k+1} = A_{k,h}^{(1)} Y_k + A_{k,h}^{(2)} b(Y_k) + g(Y_k) \Delta B_k, \quad k = 1, \dots, N-1$$

donde

$$A_{k,h}^{(1)} = \begin{pmatrix} e^{ha_1(Y_k)} & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & e^{ha_d(Y_k)} \end{pmatrix}$$

$$A_{k,h}^{(2)} = \begin{pmatrix} \left(\frac{e^{ha_1(Y_k)} - 1}{a_1(Y_k)} \right) 1_{\{E_1^c\}} & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \left(\frac{e^{ha_d(Y_k)} - 1}{a_d(Y_k)} \right) 1_{\{E_d^c\}} \end{pmatrix} + h \begin{pmatrix} 1_{\{E_1\}} & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & 1_{\{E_d\}} \end{pmatrix}$$

con $b(Y_k) = (b_1(Y_k^{(-1)}), \dots, b_d(Y_k^{(-d)}))^T$ y considerando el conjunto $E_j = \{y \in \mathbb{R}^d : a_j(y) = 0\}$.

Este es un método robusto que converge en el sentido fuerte para la SDE (A.3.1) con condiciones locales Lipschitz [Apéndice A.3].

A.6. Técnica de Perturbación de Parámetros

Consultar [4], [9], [13] y [20] para mayores detalles.

En modelación matemática, es común utilizar un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para representar la dinámica de un fenómeno en término de dichas ecuaciones:

$$\frac{dx(t)}{dt} = F(\Theta, x(t)),$$

donde $\Theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_m)$ es un conjunto de parámetros en \mathbb{R}^m , $x(t) \in \mathbb{R}^d$, y $F : \mathbb{R}^{m+d} \rightarrow \mathbb{R}^d$. De esta forma, realizando un estudio cualitativo y cuantitativo del sistema, podemos obtener resultados sobre el fenómeno mismo. Sin embargo, muchas veces este tipo de modelos deterministas no nos permiten tener un estudio realista del fenómeno, ya que en muchos casos existe cierta variabilidad entre los elementos del fenómeno, por ejemplo: el desarrollo de cierta enfermedad entre los individuos de una población puede

variar dependiendo de la edad, genética, estilo de vida de cada individuo; señales biomédicas tales como encefalogramas o electrocardiogramas suelen presentar cierto “ruido” en sus mediciones; el índice de la bolsa de valores e incluso el propio estudio del clima, donde intervienen diversos factores interrelacionados que evolucionan en el espacio y tiempo (velocidad del viento, humedad del aire, presión atmosférica, etc), son algunos ejemplos donde los procesos estocásticos intervienen en el estudio de varios fenómenos. De esta forma, la técnica de perturbación de parámetros nos permite transformar un modelo determinista en uno estocástico, mediante el cambio de ciertos parámetros por otros que presenten ruido, todo esto con el fin de poder hacer el estudio más acorde a la realidad.

Siguiendo esta idea, podemos obtener un sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas de la forma

$$dx(t) = F(\Theta, x(t))dt + G(\hat{\Theta}, x(t))dB(t)$$

donde $\hat{\Theta} = (\theta_{j_1}, \theta_{j_2}, \dots, \theta_{j_k})$ representa el conjunto de parámetros perturbados, $\{B(t)\}$ es un movimiento Browniano k -dimensional y $G : \mathbb{R}^{k+d} \rightarrow M_{d \times k}(\mathbb{R})$. De esta forma, la perturbación por el movimiento Browniano sólo figura en aquellas ecuaciones del modelo determinista en el que aparece algún parámetro perturbado.

Bibliografía

- [1] ARNOLD, L. (1974). *Stochastic differential equations*. New York.
- [2] CAMACHO, J. A. (2015). *Modelación matemática del efecto de la metástasis en el proceso de regeneración del hueso*. (Tesis de Maestría, Centro de Investigación en Matemáticas).
- [3] CROCKETT, J.C., ROGERS, M.J., COXON, F.P., HOCKING, L.J., HELFRICH, M.H (2011) *Bone remodelling at a glance*, Journal of Cell Science 124 991-998.
- [4] DALAL, N., GREENHALGH, D., y MAO, X. (2007). *A stochastic model of AIDS and condom use*. Journal of Mathematical Analysis and Applications, 325(1), 36-53.
- [5] DÍAZ-INFANTE, S., y JEREZ, S. (2016). *The linear Steklov method for SDEs with non-globally Lipschitz coefficients: Strong convergence and simulation*. Journal of Computational and Applied Mathematics.
- [6] ERIKSEN, E.F. (2010) *Cellular mechanisms of bone remodeling*, Rev. Endocr. Metab. Disord. 11 219–227.
- [7] FILVAROFF E., DERYNCK, R. (1998) *Bone remodelling: a signalling system for osteoclast regulation*, Curr. Biol. 8(19) R679-R682.
- [8] GREENFIELD, E.M., BI, Y., MIYAUCHI, A. (1999) *Regulation of osteoclast activity*, Life Sci. 65(11) 1087-1102.
- [9] GRAY, A., GREENHALGH, D., HU, L., MAO, X., y PAN, J. (2011). *A stochastic differential equation SIS epidemic model*. SIAM Journal on Applied Mathematics, 71(3), 876-902.

- [10] HIGHAM, D. J. (2001). *An algorithmic introduction to numerical simulation of stochastic differential equations*. SIAM review, 43(3), 525-546.
- [11] HUTZENTHALER, M., JENTZEN, A., y KLOEDEN, P. E. (2012). *Strong convergence of an explicit numerical method for SDEs with nonglobally Lipschitz continuous coefficients*. The Annals of Applied Probability, 22(4), 1611-1641.
- [12] JEREZ, S., y CHEN, B. (2015). *Stability analysis of a Komarova type model for the interactions of osteoblast and osteoclast cells during bone remodeling*. Mathematical biosciences, 264, 29-37.
- [13] JEREZ, S., DÍAZ-INFANTE, S. y CHEN, B. (2016). *Stochastic modeling of osteoclast-osteoblast dynamics for the influence of environmental fluctuations in BMU*, sometido en Journal of Mathematical Biology.
- [14] KAGIYA, T. (2015). *MicroRNAs and osteolytic bone metastasis: the roles of microRNAs in tumor-induced osteoclast differentiation*. Journal of clinical medicine, 4(9), 1741-1752.
- [15] KLOEDEN, P. E., y PEARSON, R. A. (1977). *The numerical solution of stochastic differential equations*. The Journal of the Australian Mathematical Society. Series B. Applied Mathematics, 20(01), 8-12.
- [16] KOMAROVA, S. V., SMITH, R. J., DIXON, S. J., SIMS, S. M., y WAHL, L. M. (2003). *Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling*. Bone, 33(2), 206-215.
- [17] KROOS, J. (2014). *An SDE Approach to Cancer Therapy Including Stem Cells*. (Doctoral dissertation, Informatics Institute).
- [18] LIPTON, A. (2004) *Pathophysiology of Bone Metastases: How This Knowledge May Lead to Therapeutic Intervention*, The Journal Of Supportive Oncology 2.3.
- [19] LISEI, H., y JULITZ, D. (2008). *A stochastic model for the growth of cancer tumors*. Studia Univ. "Babes-Bolyai", Math, 53(4), 39-56.

- [20] MAO, X. (2007). *Stochastic differential equations and applications*. Elsevier.
- [21] MUNDY, G. R. (2002) *Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities*, Nature Reviews Cancer 2.8, 584-593.
- [22] PIVONKA, P., KOMAROVA, S.V. (2010) *Mathematical modeling in bone biology: From intracellular signaling to tissue mechanics*, Bone 47:181–189.
- [23] RAGGATT, L.J., PARTRIDGE, N.C. (2010) *Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling*, J. Biol. Chem. 285 25103-25108.
- [24] RODAN, G.A., MARTIN, T.J. (1981) *The role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption*, Calcified Tissue International 33 349-351.
- [25] MILLER, J. *Stochastic Calculus*. Lecture Notes. University of Cambridge.