



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
INGENIERÍA**

FACULTAD DE QUÍMICA

**UNA PRIMERA APROXIMACIÓN AL ANÁLISIS
DE ESTRUCTURA Y ESTABILIDAD DE UN MODELO DE
CRECIMIENTO TUMORAL EN ETAPA AVASCULAR**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

INGENIERÍA QUÍMICA – PROCESOS

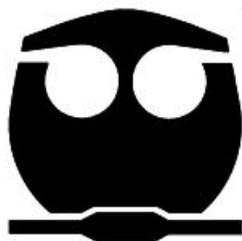
P R E S E N T A :

I.Q. OSCAR FELIPE AGUILAR GUTIÉRREZ

TUTOR:

DR. ÁNGEL ENRIQUE CHÁVEZ CASTELLANOS

2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado Asignado:

Presidente: Dr. Rafael Herrera Nájera

Secretario: Dr. Juan Pablo Aguayo Vallejo

Vocal: Dr. Martín Salinas Vázquez

1er Suplente: Dr. Alberto Tecante Coronel

2do Suplente: Dr. Ángel Enrique Chávez Castellanos

Lugar donde se desarrolló esta tesis:

Departamento de Ingeniería Química

Facultad de Química

Ciudad Universitaria

Universidad Nacional Autónoma de México

TUTOR DE TESIS:

Dr. Ángel Enrique Chávez Castellanos

Agradecimientos

Agradezco a Dios por las bendiciones recibidas a diario y permitirme concluir esta nueva etapa de mi vida.

Le agradezco a mi familia por su cariño y apoyo incondicional, mis padres Elia y Felipe, mis hermanos Sergio y Carina, sin ustedes no sería lo que soy.

Por estar a mi lado incondicionalmente y poder compartir tantas experiencias y crecer en todos los aspectos junto a ti te agradezco Karlita. Me siento tan afortunado porque cada vez vamos cosechando más logros juntos.

Agradezco a la familia que yo escogí porque sé que puedo contar con ustedes Jesús, José Luis, Edgar, Rodrigo, Axel y mis teammates y Coach de lacrosse..

De manera muy especial le agradezco al Dr. Ángel Enrique Chávez Castellanos por brindarme su amistad, apoyo y orientación no sólo en el desarrollo de este trabajo.

Por sus valiosas contribuciones, observaciones al presente trabajo le agradezco al Dr. Rafael Herrera Nájera, al Dr. Alberto Tecante Coronel, al Dr. Martín Salinas Vázquez y al Dr. Juan Pablo Aguayo Vallejo.

Agradezco a la UNAM por otorgarnos los medios para desarrollarnos dentro y fuera de ella, este trabajo es una forma de retribuir por todo lo que la Universidad nos da.

Agradezco al CONACyT por el apoyo económico otorgado al autor del presente trabajo para los estudios de maestría dentro del programa de Posgrado en Ingeniería campo disciplinario Ingeniería Química, disciplina Ingeniería de Procesos, de agosto de 2010 a julio de 2012 con el número de registro 245302 y CVU 357265.

1. Índice	1
2. Antecedentes	3
2.1 Generalidades sobre el cáncer	3
2.2 Modelos de crecimiento tumoral	8
2.3 Sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos y estabilidad	12
2.4 Modelo de crecimiento logístico	23
2.5 Modelos de crecimiento biológico	26
2.6 Modelo de Ward y King	28
3. Objetivos	31
4. Hipótesis	32
5. Desarrollo del modelo y su propuesta de modificación	32
5.1 Desarrollo del modelo de Ward y King	32
5.2 Suposiciones y simplificaciones	37
5.3 Adimensionalización de los modelos	42
5.4 Transformación de los modelos	45

6. Estabilidad de los modelos	49
6.1 Puntos de equilibrio	49
6.1.1 Modelo de Ward y King	49
6.1.2 Modelo modificado de Ward y King	51
6.2 Análisis de estabilidad por punto	53
7. Rapidez de proliferación y muerte celular	81
8. Análisis de resultados	85
9. Conclusiones	94
10. Trabajo futuro	96
11. Referencias	97
12. Anexo 1	102
13. Anexo 2	103
14. Anexo 3	107

2. Antecedentes

2.1 Generalidades sobre el cáncer

El cáncer, el cual se define como una enfermedad neoplásica con transformación de células que proliferan de manera anormal e incontrolada, es una de las principales causas de la morbilidad y mortalidad en el mundo. De acuerdo con el Instituto de Investigación sobre Cáncer del Reino Unido (ICR por sus siglas en inglés), una de cada tres personas será diagnosticada con cáncer en alguna etapa de su vida (Roose et al. 2007). En nuestro país, el INEGI reporta el cáncer como el segundo lugar de mortalidad en hombres y mujeres, siendo este último género el más afectado por esta enfermedad.

De ahí el gran interés en la investigación para hallar una cura a esta enfermedad o, por lo menos, tener mayor entendimiento de sus causas y de su evolución. Aunque el estudio del cáncer no es nuevo, ya que se han encontrado registros de culturas como la egipcia, griega y romana que conocían la enfermedad [Araujo & McElwain, 2004 y Ward (1997)]. Incluso, de acuerdo con Porter (1997) se menciona que las cirugías de cáncer de mama datan de la antigüedad, mencionando al médico bizantino Aecio de Amida (quien fue médico personal del emperador Justiniano I). Además de los conocimientos de los médicos de la antigüedad, se han publicado una gran cantidad de trabajos relacionados con el crecimiento tumoral y tratamientos para el cáncer. Sin embargo, de todas las

publicaciones relacionadas con el cáncer, únicamente el 5% de estas son relacionadas con el modelado matemático (Gatenby & Maini 2003). Esto quiere decir que la mayoría de lo que se conoce de tumores y cáncer es trabajo experimental, por tanto se abren las puertas al modelado matemático debido a la gran cantidad de información existente para contrastar los modelos que se puedan desarrollar. De acuerdo a la revisión hecha por Araujo y McElwain (2004) se menciona que cada vez más investigadores experimentales y médicos se han dado cuenta que el modelado matemático ofrece un enfoque con el cual se podrían entender algunos fenómenos que experimentalmente son muy difíciles de determinar para el caso del crecimiento tumoral.

En dicha revisión también se menciona que la relación entre modelado matemático y trabajo experimental ha sido crucial para entender el crecimiento tumoral. Incluso el trabajo interdisciplinario ha contribuido no sólo en el entendimiento que hasta ahora se tiene respecto al crecimiento tumoral, sino que también en el desarrollo de algunas terapias que se emplean hoy en día para el tratamiento de dicho padecimiento. Estas ideas respecto al modelado se pueden resumir en lo mencionado en el trabajo de Gatenby & Gawlinski (1996) donde textualmente se menciona: “[...] es claro que de siglos de experiencia en las ciencias físicas, los sistemas dinámicos complejos dominados por fenómenos no lineales, tal como la carcinogénesis, no pueden ser determinados solamente por la intuición y el razonamiento verbal. En vez de esto, deben ser calculados a través de investigación interactiva e interdisciplinaria en donde los modelos matemáticos, dotados de datos existentes y continuamente revisados por información nueva,

guíen la interpretación y diseño experimental". Sin embargo, esto siempre ha sido un reto para la investigación interdisciplinaria teórica-experimental en general.

Las causas de esta enfermedad aún son desconocidas en su mayoría, pero lo que sí se sabe es que se llevan a cabo mutaciones genéticas que provocan que una célula normal se convierta en una célula cancerosa. Como resultado de la mutación, la rapidez de proliferación celular crece mientras que la rapidez de muerte decrece. En etapas tempranas este crecimiento está limitado hasta un cierto tamaño por lo que en teoría el tumor no podría crecer indefinidamente debido a que hay un balance entre la cantidad de nutrientes disponibles y los nutrientes consumidos (Sutherland, 1988). Este balance se debe a que la fuente de nutrientes es compartida entre las células normales y las células cancerosas. Aunque de acuerdo con Casciari et al (1992) las células cancerosas consumen más nutrientes (en particular oxígeno) que las células vecinas sanas.

Dentro de la literatura respecto a los tumores, se denomina como tumor sólido a un aglomerado de células cancerosas con una localización precisa y con una forma definida en alguna parte de un órgano. El presente trabajo se enfoca únicamente en este tipo de tumores.

Como se mencionó previamente, los tumores jóvenes alcanzan un tamaño máximo debido a que no se tiene un suministro ilimitado de nutrientes, por el contrario, es compartido con las células circundantes. Esta concepción de un tumor es válida hasta que ocurra la angiogénesis (proceso que se detalla más adelante). Este proceso es un factor determinante en la evolución y crecimiento

tumoral ya que a partir de éste, el tumor puede segregarse e invadir otros órganos. Es por eso que este proceso ha ocasionado que se clasifique a los tumores de acuerdo a la etapa en la cual se encuentra teniendo por un lado a los tumores avasculares (antes de que ocurra la angiogénesis) y por el otro los tumores vascularizados (después de la angiogénesis). A continuación se mencionarán las ideas principales expuestas por Ward y King (1997) a manera de una descripción cualitativa de algunos de los procesos involucrados en el desarrollo de un tumor sólido que van desde el origen del tumor hasta la metástasis.

El desarrollo de un tumor comienza en un tejido sano, basta solamente con que una célula sufra una mutación y que ésta comience a crecer de manera descontrolada. Cuando el tumor tiene un tamaño pequeño, todas las células del mismo disponen de una cantidad suficiente de nutrientes. A medida que el tumor crece, la cantidad de nutrientes que se difunde hacia el centro disminuye ya que las células externas consumen los nutrientes disponibles, esto provoca que las células que se encuentran en zonas cercanas al centro se vuelvan inactivas (su rapidez de proliferación disminuye y la división celular cesa). Estas células inactivas pueden recuperar su actividad si se restaura el abastecimiento de nutrientes (Freyer & Schor, 1987). Como consecuencia, el crecimiento general del tumor se retarda pero el tumor sigue creciendo. La falta de nutrientes en el centro ocasiona que algunas células inactivas mueran. Se ha observado que en esta etapa, el crecimiento alcanza una fase casi lineal (Conger & Ziskin, 1983; Freyer & Sutherland 1986) y eventualmente se llegue a un tamaño de tumor crítico. Esto

debido a que se alcanza el balance que se mencionó previamente entre la proliferación y muerte celular cuando se tiene un suministro limitado de nutrientes.

Para que el tumor siga creciendo, dentro del mismo se tienen que llevar a cabo una cascada de procesos. Esto incluye la segregación de factores angiogénicos tumorales (TAFs por las siglas en inglés de “tumor angiogenic factors”) como son los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF del inglés “vascular endothelial growth factor”) el cual estimula la formación de una red vascular específica para tumores a partir de los vasos sanguíneos de las células huésped. Esto se conoce como angiogénesis, es decir, la formación de una red sanguínea a partir de una previamente existente. Una vez que se lleva a cabo exitosamente la vascularización, el oxígeno puede ser obtenido rápidamente por el tumor y de esta forma puede crecer indefinidamente, es decir, conforme crece el tumor y va requiriendo una mayor cantidad de nutrientes, se van formando vasos sanguíneos para que el tumor tenga su propio suministro de nutrientes. Una vez que los tumores han desarrollado su propia red vascular, las células cancerosas pueden transportarse a otras partes del cuerpo y de esta forma el cáncer se segrega a otros órganos, a este proceso se le llama metástasis.

Es importante notar que el estudio global del crecimiento tumoral resultaría en una tarea muy difícil por la gran cantidad de fenómenos que se llevan a cabo tanto de manera simultánea como en cadena. Es por esto que usualmente en la investigación experimental y la teórica se ha dividido el estudio tumoral en dos, y la etapa que divide a estas dos categorías es precisamente la angiogénesis, es decir, se ha optado por estudiar tumores avasculares y vasculares por separado.

Esto se ha hecho así ya que es fundamental comprender lo que ocurre en el tumor cuando no ha desarrollado vasculatura y la complejidad del tumor es relativamente baja. De esta forma se puede avanzar y estudiar la angiogénesis debido a que el crecimiento tumoral en esta etapa tiene muchos aspectos en común con las etapas tempranas. Aunado a esto, para fines de trabajos experimentales, es más costoso el estudio de tumores en la etapa vascularizada que en la avascular ya que los experimentos tienen que ser *in vivo* [Roose et al. (2007)]. Además, como es conocido, mientras más temprano sea detectado el cáncer, su tratamiento será más fácil y la probabilidad de éxito de la terapia respectiva es en general alta. De hecho, en investigaciones que se están llevando a cabo actualmente, se están evaluando terapias las cuales se concentran en impedir la angiogénesis (Roose et al, 2007), y esto es posible únicamente cuando el tumor se encuentra en etapas primarias.

2.2 Modelos de crecimiento tumoral

A pesar de que el modelado matemático ha sido de gran utilidad, hay poco desarrollo de éste comparado con el trabajo experimental. Sin embargo, hay diversos modelos publicados al respecto [Casciari et al. (1992), Byrne & Chaplain (1997), Gatenby & Gawlinski (1996), Greenspan (1972), Pannetta (1995), Sherratt (1999), Sherratt & Chaplain (2001), Ward & King (1997)]. Algunos estudios se han hecho a partir de modelos determinísticos, aunque también hay estudios hechos

con modelos estocásticos. En el presente trabajo solamente se mencionan modelos determinísticos. En la revisión hecha por Araujo y McElwain (2004) se puede encontrar más información acerca de los modelos estocásticos.

De acuerdo con Araujo y McElwain (2004), dentro del enfoque determinístico, se han desarrollado modelos matemáticos para tratar de entender el crecimiento tumoral desde los años 20 del siglo XX. El trabajo de Hill (1928) fue el que sentó las bases para modelos posteriores en el cual se menciona que la difusión de sustancias disueltas en agua a través de las células y tejidos es un factor muy importante en muchos procesos vitales. En ese trabajo, se estudió el proceso de difusión-consumo de oxígeno en sólidos, dentro del cual el oxígeno se emplea en procesos metabólicos. A partir de este estudio, se pudieron establecer modelos matemáticos en tumores sólidos con un enfoque netamente dinámico. Fue Burton (1966) quien planteó un modelo difusivo para estudiar la distribución de concentración de oxígeno en un tumor esférico. Entonces, se podría decir que el trabajo de Burton fue el primero que trató el cáncer como un problema de difusión. A partir del trabajo de Burton se han publicado diversos modelos, cada uno con las propias consideraciones. Como ejemplo, el trabajo original de Burton trata lo que ocurre dentro del tumor como un problema netamente difusivo en donde se obtiene la distribución de concentración del nutriente como función del radio del tumor (el cual es función del tiempo debido que el tumor está en constante crecimiento).

Greenspan (1972) hizo una extensión de modelos previos como el de Burton (1966) en donde se introdujo la tensión superficial entre las células cancerosas.

Esto se hizo para establecer que el tumor se mantuviera como una masa sólida y compacta. Otra consideración de este modelo fue la suposición de un centro necrótico en el cual las células muertas se descomponen en compuestos químicos más simples los cuales permean libremente a través de las paredes celulares de las células cancerosas. De este modo, la pérdida de volumen debida a la necrosis se puede reemplazar por el movimiento interno de las células debido a las fuerzas de adhesión y de tensión superficial. Mediante esto se puede explicar la existencia de un tamaño crítico del tumor antes de que ocurra la angiogénesis. Dentro del trabajo de Greenspan (1972) se observó una etapa de crecimiento exponencial, posteriormente una etapa de retardación finalizando con una condición de tamaño constante. Dichos resultados también fueron encontrados por Sutherland et al (1971) pero con argumentos diferentes respecto al proceso necrótico. En el trabajo de Greenspan (1972) se menciona que hay un inhibidor químico el cual es resultado de la baja concentración del nutriente y producto del proceso de necrosis, mientras que Sutherland et al. (1971) mencionan que el inhibidor es producto del proceso metabólico de las células vivas sin catabolitos asociados a la necrosis.

Modelos como los de Burton (1966), Greenspan (1972), Sutherland et al. (1971) entre otros han sido la base para modelos posteriormente publicados (de los cuales la mayoría han sido publicados desde 1990).

A través de los años se han publicado más trabajos en donde se considera que las células dentro del tumor presentan un movimiento convectivo [Byrne y Chaplain (1997); Cui y Friedman (2003); Pettet et al. (2001); Ward y King (1997)] o por

difusión [Sherratt (1999); Sherratt & Chaplain (2001); Thompson y Byrne (1999); Casciari et al. (1992)]; cada modelo con un grado de dificultad distinto debido a los fenómenos considerados. Los hay muy complejos, como el de Casciari et al. (1992) el cual considera el consumo de muchos nutrientes, o trabajos muy sencillos, como el de Pannetta (1995) el cual trata el tumor con un modelo logístico sencillo con un enfoque netamente dinámico. En la revisión de Roose et al. (2007) se menciona que los resultados de un modelo muy bien parametrizado como el de Casciari et al. (1992) proporciona resultados que solamente son satisfactorios. Esto puede deberse a que al emplear modelo extremadamente complejo, resulta también complicado el tratamiento de las ecuaciones y el análisis del sistema. Resultaría conveniente entonces tener un modelo con una complejidad baja respecto a modelos como los de Casciari et al. (1992), y tratar de extraer toda la información posible, pero tampoco tan sencillo que prácticamente no proporcione información del problema en cuestión. Es por esta razón que se decidió emplear el modelo de Ward y King (1997) ya que no es un modelo ni muy complejo pero tampoco muy sencillo. Además, cabe mencionar que en dicho estudio (y en la mayoría de las demás publicaciones) se concentran en obtener la solución numérica del problema completo, dejando de lado algunas herramientas matemáticas analíticas que pueden ser de gran utilidad para tener un mayor conocimiento del fenómeno del crecimiento tumoral. Una herramienta que se emplea en este trabajo es un estudio de estabilidad del sistema de ecuaciones diferenciales y a continuación se presenta una introducción de esta herramienta.

2.3 Sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos y estabilidad

Existen técnicas matemáticas que permiten obtener información cualitativa de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias y así tener una idea del comportamiento del modelo en cuestión. Estas herramientas son útiles sobre todo cuando se tienen sistemas muy complejos y cuya solución completa es muy difícil de obtener o incluso imposible; pudiendo obtener únicamente aproximaciones a las soluciones mediante técnicas numéricas de integración. Incluso, se puede dar el caso en el que, para un problema en particular, no sea necesario obtener la solución exacta, sino que solamente se desee entender cómo evoluciona cualitativamente el sistema en cuestión. El análisis de estabilidad de un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias es una herramienta que nos permite esto. Es decir, conocer de manera cualitativa si el sistema tiene soluciones en donde las variables dependientes se vuelven constantes, y si las trayectorias se dirigen hacia estos puntos o parten de los mismos.

Un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden se dice que es autónomo cuando el sistema se puede escribir de la siguiente forma:

$$\frac{dx_1}{dt} = f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = g(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \quad (2.3 - 1)$$

⋮ ⋮

$$\frac{dx_n}{dt} = h(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$$

Es decir, un sistema en el cual la variable independiente no aparece explícitamente en el lado derecho de cada ecuación. Se observa que las funciones f, g, \dots, h pueden ser lineales o no lineales.

El caso más sencillo es el tratamiento de un sistema lineal. Estos sistemas se pueden representar de forma matricial de la siguiente manera:

$$\frac{d}{dt} \bar{X} = \bar{A} \cdot \bar{X} \quad (2.3 - 2)$$

En donde \bar{X} es el vector de variables dependientes de dimensión $n \times 1$ y \bar{A} es la matriz de coeficientes del sistema y cuya dimensión es de $n \times n$. Para simplificar esto, se trabaja con un sistema de 3 ecuaciones, pero el caso general es el presentado por la expresión (2.3-2).

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \quad (2.3 - 3)$$

Para comenzar el análisis del sistema, primero se requiere encontrar los ceros del sistema en cuestión. Es decir, los valores de x, y, z cuando la derivada se anule.

Es decir, obtener las soluciones del sistema:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.3 - 4)$$

Una vez que se tiene el punto de equilibrio del sistema, se procede a determinar el tipo de estabilidad que presenta. Esto se logra mediante la obtención de los valores propios de la matriz de coeficientes del sistema en cuestión. Para encontrarlos se emplea la ecuación característica de la matriz de coeficientes, la cual tiene la siguiente forma:

$$\lambda^3 - I_{\bar{A}}\lambda^2 + II_{\bar{A}}\lambda - III_{\bar{A}} = 0 \quad (2.3 - 5)$$

En donde los coeficientes que aparecen en la expresión (2.3-5) son los invariantes de la matriz de coeficientes. Estas cantidades están definidas de la siguiente forma:

$$I_{\bar{A}} = \text{tr}(\bar{A})$$

$$II_{\bar{A}} = \begin{vmatrix} a_{22} & a_{23} \\ a_{32} & a_{33} \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} a_{11} & a_{13} \\ a_{31} & a_{33} \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{vmatrix} \quad (2.3 - 6)$$

$$III_{\bar{A}} = \det(\bar{A})$$

Es decir, el primer invariante de la matriz A es la traza de la misma, el segundo invariante es una combinación de los menores de la diagonal de la matriz y el tercer invariante es el determinante de la matriz de coeficientes. Se observa que

se van a tener tres raíces de la ecuación característica por estar tratando sistemas en tres dimensiones. Como consecuencia de esto, siempre hay por lo menos una raíz real teniendo la posibilidad de raíces repetidas.

La clasificación del punto de equilibrio en tres dimensiones es similar que para un sistema de dos dimensiones los cuales pueden consultarse en Blanchard et al. (1999), Zill & Cullen (2005) y Boyce & Diprima (2004), aunque hay más posibilidades cuando se analizan sistemas en tres dimensiones. Pero la naturaleza del sistema sigue siendo determinada por los valores propios. Puede darse el caso de que algún valor propio de la matriz de coeficientes sea cero, esto quiere decir que se tiene una línea de equilibrio y la estabilidad de la línea de equilibrio depende entonces de los signos que tengan los otros valores propios, es decir, cuando se tengan valores propios positivos, las trayectorias parten de la línea de equilibrio y se alejan de ésta mientras que si se tienen valores negativos, las trayectorias se dirigen a la línea de equilibrio. Si se tiene una combinación de valores positivos y negativos, se tendrá que algunas soluciones se dirigen a la línea de equilibrio y otras salgan de la misma. Cuando se tienen valores propios reales negativos, se tienen rectas que se acercan al punto de equilibrio mientras que si son positivos, se alejan del mismo. Los valores propios complejos le confieren carácter espiral, acercándose al punto de equilibrio cuando la parte real del número complejo es negativa y alejándose del mismo cuando la parte real es positiva.

Existe una clasificación dentro de la cual destacan tres tipos de comportamientos en los sistemas en tres dimensiones. Estos son los sumideros, fuentes y puntos silla.

Un sumidero es un punto de equilibrio en el cual todas las soluciones del sistema tienden a éste a medida que aumenta el tiempo. Para que un punto de equilibrio sea un sumidero, se tienen dos posibilidades. La primera es que los tres valores propios de la matriz de coeficientes tienen que ser reales y negativos. De esta forma se tienen tres soluciones en línea recta que tienden a este punto a medida que el tiempo aumenta. Como consecuencia del principio de superposición, cualquier combinación de estas tres soluciones también será solución del sistema. Una segunda posibilidad es cuando se tiene un valor propio real negativo y dos valores propios complejos conjugados cuya parte real sea negativa. Este caso indica que se tiene una solución de línea recta que se acerca al punto de equilibrio y un plano de soluciones moviéndose en espiral hacia el mismo punto.

Este último comportamiento se puede apreciar en la figura (2.3-1)

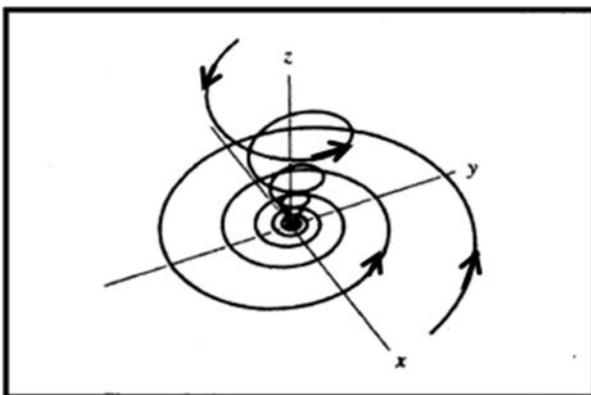


Figura (2.3-1). Espacio fase para un sumidero espiral (segunda posibilidad)

Para tener un punto fuente también se contemplan dos posibilidades como en el caso del sumidero. La primera posibilidad es que se tengan tres valores propios reales positivos. Esto define tres soluciones de línea recta las cuales se alejan del punto de equilibrio. La segunda es cuando se tiene un valor propio real positivo y dos complejos conjugados cuya parte real sea positiva. Esto define de igual forma que en el sumidero una solución de línea recta y un plano de soluciones espirales que se alejan del punto de equilibrio a medida que aumenta el tiempo. En la figura (2.3-2) se observa este comportamiento:

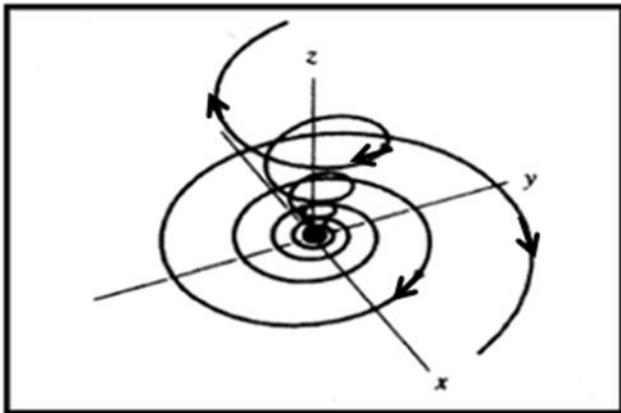


Figura (2.3-2). Espacio fase para una fuente espiral.

Finalmente, se tiene un punto silla cuando algunas soluciones tienden hacia el punto de equilibrio a medida que crece el tiempo mientras que otras se alejan del mismo. Para que esto ocurra se tienen varias posibilidades. La primera es que el sistema tenga tres valores propios reales pero uno positivo y dos negativos. En este caso se tendrá una solución de línea recta que se aleja del punto de equilibrio y un plano de soluciones rectas que tienden hacia el punto de equilibrio a medida que el tiempo crece. La segunda es cuando se tienen tres valores propios reales,

dos positivos y uno negativo. Este caso es contrario al primero, es decir se tiene una solución de línea recta que se acerca al punto de equilibrio y se tiene un plano de soluciones rectas que se alejan del punto de equilibrio a medida que el tiempo aumenta. Existen otras dos posibilidades para tener un punto silla, ésta es cuando se tiene un valor propio real y dos valores propios complejos conjugados las cuales se explican a continuación. La tercera posibilidad es cuando el valor propio real es negativo y los complejos conjugados tienen la parte real positiva. Cuando esto ocurre, se tiene una solución de línea recta que se acerca al punto de equilibrio a medida que el tiempo crece y se tiene un plano de soluciones espirales que se alejan de él. Finalmente, la cuarta es cuando el valor propio real es positivo y la parte real de los valores propios complejos conjugados es negativa. Al tener esto, existe una solución de línea recta que se aleja del punto de equilibrio y un plano de soluciones espirales que se acercan a este punto. Algunos de estos comportamientos se pueden observar en las figuras (2.3-3) y (2.3-4).

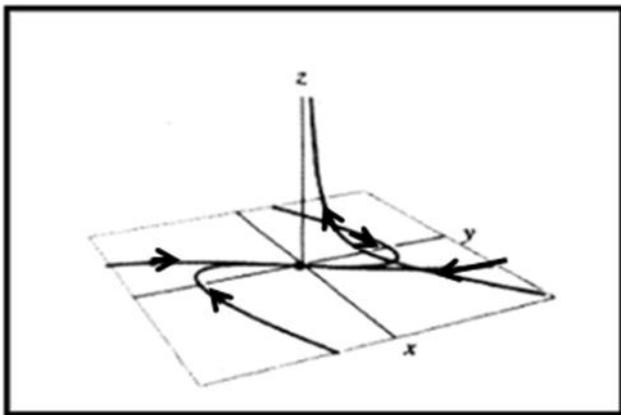


Figura (2.3-3). Punto silla tridimensional con un valor propio positivo y dos negativos.

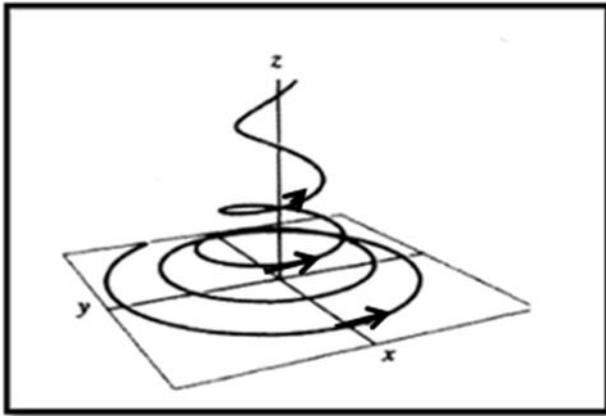


Figura (2.3-4). Punto silla con un valor propio real y dos complejos conjugados.

La determinación del comportamiento de un sistema se basa en la obtención de los valores propios los cuales dependiendo del signo van a indicar si la familia de soluciones se acerca o se alejan del punto de equilibrio y en este contexto se dice que un sistema es estable si las soluciones se acercan al punto de equilibrio, inestable cuando las mismas se alejan del punto de equilibrio y semiestable cuando hay algunas trayectorias que se acercan pero otras se alejan. Conociendo esto, se puede tener una descripción cualitativa del sistema que se está estudiando antes de obtener una solución ya sea analítica, aproximada o numérica. A continuación se presenta la tabla (2.1) la cual resume el tipo de comportamientos que se pueden encontrar con base en el tipo de valores propios que tenga la matriz de coeficientes. Cabe aclarar que esto es válido cuando la variable independiente (generalmente el tiempo) tiene valores positivos, ya que si se tuvieran valores negativos de ésta, el análisis es completamente opuesto, es

decir, si se tiene un valor propio positivo con una variable independiente negativa, esto daría indicios de estabilidad y viceversa.

Tabla (2.3-1). Resumen del tipo de comportamiento de un punto de equilibrio

Tipo de Punto	λ_1	λ_2	λ_3	Característica
Sumidero	Real, negativo	Real, negativo	Real, negativo	Tres soluciones de línea recta
Sumidero	Real, negativo	Complejo, con parte real negativa	Complejo conjugado	Una solución de línea recta y un plano de soluciones en espiral
Fuente	Real, positivo	Real, positivo	Real, positivo	Tres soluciones en línea recta
Fuente	Real, positivo	Complejo, con parte real positiva	Complejo conjugado	Una solución de línea recta y un plano de soluciones en espiral

Tabla 2.3.1 (continuación)

Tipo de Punto	λ_1	λ_2	λ_3	Característica
Punto silla	Real, positivo	Real, negativo	Real, negativo	Una solución de línea recta que se aleja y un plano de soluciones que se acercan
Punto silla 2	Real, negativo	Real, positivo	Real, positivo	Una solución de línea recta que se acerca y un plano de soluciones que se alejan
Punto silla 3	Real, negativo	Complejo, parte real positiva	Complejo conjugado	Una solución de línea recta que se acercan y un plano de soluciones que se alejan
Punto silla 4	Real, positivo	Complejo, parte real negativa	Complejo conjugado	Una solución de línea recta que se alejan y un par se alejan.

Las herramientas que se emplean para el estudio de sistemas no lineales son las mismas que para los sistemas lineales. La única diferencia es que los sistemas no lineales presentan más de un punto de equilibrio y se tiene que hacer estudios locales en las cercanías de los puntos de equilibrio en lugar de hacer un estudio global del sistema en cuestión.

El primer paso nuevamente es encontrar los puntos de equilibrio del sistema no lineal el cual tiene la forma de la expresión (2.3-1), solamente que las funciones f , g, \dots, h son no lineales. Una vez que se conocen los puntos de equilibrio del sistema no lineal se puede conocer el comportamiento del mismo mediante un procedimiento de linealización el cual se detalla a continuación. Cabe mencionar que el análisis es válido únicamente en la cercanía de cada punto de equilibrio. Dicha linealización consiste en hacer una expansión en series de Taylor truncada hasta el término lineal. De tal forma que un sistema no lineal de la forma de (2.3-1) se puede aproximar como sigue:

$$\frac{d}{dt} \bar{X} = \bar{J} \cdot \bar{X} \quad (2.3 - 7)$$

En donde \bar{J} es la matriz Jacobiana la cual para un sistema de tres ecuaciones diferenciales no lineales se obtiene de la siguiente forma:

$$\bar{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} & \frac{\partial f}{\partial z} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} & \frac{\partial g}{\partial z} \\ \frac{\partial h}{\partial x} & \frac{\partial h}{\partial y} & \frac{\partial h}{\partial z} \end{pmatrix} \bigg|_{x,y,z_{eq}} \quad (2.3 - 8)$$

Una vez linealizado el sistema cerca de cada punto de equilibrio, se puede aplicar las herramientas mencionadas para sistemas lineales. Cabe mencionar que el análisis será únicamente válido en las cercanías del punto de equilibrio y tratar de hacer predicciones lejos de los mismos podría resultar en predicciones erróneas. El intervalo de proximidad o lejanía respecto a los puntos de equilibrio depende de cada sistema, es decir, depende del grado de no linealidad que tenga el sistema que se esté estudiando.

Cabe aclarar que de acuerdo con Blanchard et al. (1999) para algunos puntos de equilibrio de ciertos sistemas, la información que se puede obtener mediante el procedimiento de linealización no es suficiente para determinar el comportamiento completo de las soluciones del sistema no lineal. Esto ocurre cuando se tiene un sumidero (o centro) o cuando se tiene la presencia de valores propios nulos. Por lo que en estas situaciones se puede tener una visión que puede ser errónea o simplemente incompleta del sistema en cuestión. Por lo que esta herramienta se tendría que complementar con alguna otra para obtener una visión más completa del fenómeno.

2.4 Modelo de crecimiento logístico

El modelo de crecimiento logístico es una modificación al modelo de crecimiento exponencial el cual se puede representar mediante la expresión (2.4-1)

$$\frac{dP}{dt} = kP \quad (2.4 - 1)$$

El cual establece que la población P crece de forma exponencial sin límite, físicamente se podría decir que para todo tiempo hay la cantidad suficiente de recursos para que la población en cuestión siga creciendo. Siendo un modelo poco adecuado cuando el medio no puede soportar a la población. Es por esto que surge la necesidad de modificar la expresión (2.4-1) para que se pueda considerar que hay limitaciones por parte del medio que soporta a la especie. De esta forma surge el modelo logístico:

$$\frac{dP}{dt} = k \left(1 - \frac{P}{N}\right) P \quad (2.4 - 2)$$

Siendo P el tamaño de la población, k la constante de rapidez de crecimiento y N la capacidad de soporte del medio.

El modelo logístico tiene las siguientes hipótesis:

- Cuando el tamaño de la población es pequeña, la rapidez de crecimiento es proporcional al tamaño de la misma.
- Cuando el tamaño de la población es demasiado grande, la población disminuye.

De tal forma que:

$$P \ll N \quad \frac{dP}{dt} = kP \quad (2.4 - 3)$$

$$P > N \quad \frac{dP}{dt} < 0 \quad (2.4 - 4)$$

Este modelo logístico presenta dos puntos de equilibrio, uno en $P=0$, y el otro en $N=P$, es decir, la población permanecerá constante respecto al tiempo si se tiene una población nula o una población igual a la asociada a la capacidad de soporte. De tal forma que en una gráfica de la población en función del tiempo se tendrá un comportamiento como el de la figura (2.4-1):

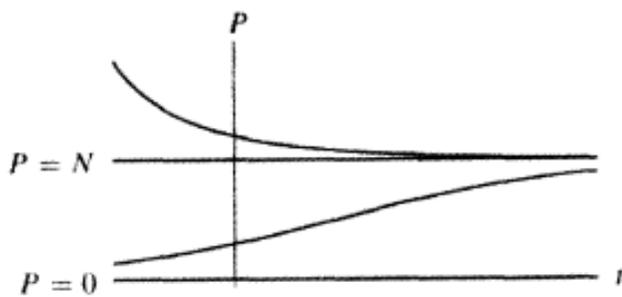


Figura (2.4-1) Comportamiento del modelo logístico.

En donde se puede observar que si en $t=0$ y la población es mayor que N , la población disminuye hasta llegar a $P=N$, mientras que si en $t=0$ y la población es menor que la capacidad de soporte, la población aumentará hasta llegar a $P=N$. Usualmente se hace el análisis para $P < 0$ en $t=0$, pero como esto carece de sentido físico, en este trabajo se deja de lado esta posibilidad.

La ecuación del modelo logístico (ec. 2.4-2) tiene solución analítica. Empleando el método de separación de variables, y con la condición inicial $P(t=0)=P_0$, se obtiene la siguiente expresión:

$$P(t) = \frac{NP_0 e^{kt}}{N + P_0(e^{kt} - 1)} \quad (2.4 - 5)$$

Con la cual se pueden construir las curvas representadas en la figura (2.4-1). Todo lo mencionado respecto al modelo logístico se resumió de la obra de Blanchard et al. (1999).

2.5 Modelos de crecimiento biológico

Existe una gran variedad de modelos poblacionales los cuales han sido empleados para modelar la evolución de ciertas especies respecto al tiempo. Estas especies pueden ser bacterias, poblaciones de animales (incluyendo seres humanos), o incluso células. Concretamente, para el modelado del crecimiento tumoral se han considerado modelos tales como crecimiento de tipo logístico en el trabajo de Pannetta (1995), tipo Michaelis-Menten de acuerdo a Ward y King (1997), o incluso expresiones semiempíricas (consideraciones del ciclo de Krebs e información empírica) en el trabajo de Casciari et al. (1992).

De acuerdo con el trabajo de Fujikawa et al. (2004), se consiguió modelar adecuadamente el crecimiento microbiano (*Escherichia coli* y *Salmonella*) con una modificación a un modelo logístico. En dicho trabajo se hacen comparaciones entre dos modelos, el primero es el modelo de Baranyi descrito por la expresión (2.5-1)

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \left(\frac{N}{N_{\text{máx}}} \right)^m \right) \frac{P(t)}{P(t) + K} \quad (2.5 - 1)$$

En donde N es la población de la especie en cuestión, r es el inverso del tiempo característico de crecimiento, $N_{\text{máx}}$ es la cantidad de la especie cuando el tiempo tiende a infinito, P(t) es la concentración de una sustancia la cual limita el crecimiento de la especie y K es la constante tipo Michaelis-Menten de la sustancia limitante. Cabe mencionar que el modelo de Baranyi es una combinación de un modelo logístico cuando $m=1$ y de un modelo tipo Michaelis-Menten.

El otro modelo que se compara en el trabajo de Fujikawa et al. (2004) es el descrito por la expresión (2.5-2)

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{N_{\text{máx}}} \right) \left(1 - \frac{N_{\text{min}}}{N} \right)^c \quad (2.5 - 2)$$

La expresión (2.5-2) es una modificación al modelo logístico y de acuerdo a los resultados de Fujikawa; este modelo representa mejor que el modelo de Baranyi y otros modelos como el de Gompertz. Sin embargo, también se reporta en el trabajo de Fujikawa que el modelo de Baranyi es capaz de reproducir un crecimiento tipo exponencial para tiempos cortos y crecimiento cuasilineal a tiempos moderados llegando a una concentración máxima a tiempos largos. De tal forma que como primera aproximación se podría emplear un modelo tipo Baranyi para el crecimiento tumoral. Además, cabe notar que la expresión (2.5-2) incluye un parámetro adicional referente a la población mínima (N_{min}), por lo que como

primer acercamiento, se podría pensar en emplear primero un modelo tipo Baranyi que el logístico modificado de la expresión (2.5-2)

A pesar de que estos modelos han sido empleados para crecimiento bacteriano, se podría pensar que es posible emplearlos para el crecimiento tumoral ya que como se mencionó previamente se han empleado por separado modelos tipo logístico y tipo Michaelis-Menten para describir la proliferación y muerte celular en un tumor. Y una combinación de ambos modelos podría proporcionar una mejora en la descripción del crecimiento tumoral.

2.6 Modelo de Ward y King

El trabajo publicado por Ward y King (1997) es un modelo en donde se considera que se tiene un tumor sólido esférico en su etapa avascular. El tumor se concibe como un aglomerado sólido de masa el cual consiste de células vivas y muertas. Se considera que el tumor se puede expandir por la propia división celular debido a la disponibilidad local del nutriente. La disminución de volumen se considera que ocurre instantáneamente por el proceso irreversible de muerte celular. Estos cambios de volumen están asociados con un campo de velocidades que se establece debido a la expansión y contracción volumétrica que ocurre al interior del tumor. De esta forma, se puede plantear un modelo matemático el cual considera los cambios temporales y espaciales para la distribución de

concentraciones de células vivas, muertas y un nutriente. Dichas ideas están plasmadas en la expresión (2.6-1)

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla n = k_m(c)n - k_d(c)n$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla m = k_d(c)n \quad (2.6 - 1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla c = D\nabla^2 c - [\beta k_m(c) + \gamma(c)]n$$

En donde n , m y c son las concentraciones de las células vivas, células muertas y el nutriente (pudiendo tratarse del oxígeno debido a la importancia que tiene el mismo en el proceso de crecimiento tumoral) respectivamente. La primera ecuación del sistema (2.6-1) es la ecuación de conservación de masa para las células vivas en donde se establece que los cambios temporales y espaciales (éste último representado mediante el término convectivo de la ecuación) de la concentración de células vivas es igual a la diferencia que existe entre la rapidez de mitosis (k_m) y la rapidez de muerte celular (k_d). Por su parte, la segunda ecuación del sistema (2.6-1) representa el balance de masa para las células muertas en donde el cambio temporal y espacial de la concentración de células muertas es igual a la rapidez de muerte celular. Finalmente, la tercera ecuación es el balance para el nutriente en donde los cambios espaciales y temporales es igual a la diferencia que existe entre la rapidez con la cual se difunde el nutriente hacia el tumor y la rapidez con la cual se consume el nutriente. Este consumo consta de

dos partes, una fracción de éste se consume por la división celular, mientras que hay otra fracción la cual se debe al consumo no mitótico de oxígeno [$\gamma(c)$].

En el trabajo de Ward y King, se establece que k_m y k_d son funciones de la concentración del nutriente teniendo la siguiente forma:

$$k_m = \frac{Ac^r}{c_c^r + c^r} \quad (2.6 - 2)$$

$$k_d = B \left(1 - \frac{\sigma c^s}{c_d^s + c^s} \right) \quad (2.6 - 3)$$

Se puede observar que las expresiones (2.6-2) y (2.6-3) pueden ser consideradas como expresiones generales de tipo Michaelis-Menten y, como caso particular, cuando $r=s=1$. Cabe mencionar que σ toma valores entre cero y uno. En el trabajo de Ward y King se justifica la forma de estas expresiones mencionando que estas funciones están acotadas, es decir:

$$\lim_{c \rightarrow 0} k_m(c) = 0; \lim_{c \rightarrow 0} k_d(c) = B \quad (2.6 - 4)$$

$$\lim_{c \rightarrow \infty} k_m(c) = A; \lim_{c \rightarrow \infty} k_d(c) = B(1 - \sigma) \quad (2.6 - 5)$$

Estos límites establecen que si no hay suficiente nutriente no puede haber división celular y entonces se tiene una rapidez máxima de muerte (B). Mientras que cuando hay suficiente nutriente, la rapidez de mitosis es máxima (A) y la rapidez de muerte es una fracción de la rapidez en ausencia de nutriente [$B(1-\sigma)$]. Es decir, a pesar de que hay un exceso de nutriente, el fenómeno de muerte celular

está presente. Sin embargo, como una de las premisas del cáncer es que la rapidez de proliferación aumenta y la rapidez de muerte disminuye, para que esto pueda contemplarse σ debe tener un orden de magnitud cercano a la unidad.

3. Objetivos

Estudiar un tumor sólido en su fase avascular a partir de un modelo reportado en la literatura y una propuesta de modificación mediante dos partes:

La primera es realizar un análisis de estabilidad el cual permitiría describir cualitativamente el comportamiento de dos modelos de crecimiento tumoral en etapa avascular mediante técnicas de linealización. Siendo el primer modelo el propuesto por Ward y King (el cual se denotará como WK) y el segundo una modificación a éste propuesta por el autor del presente trabajo. A este modelo se denotará como WKM.

La segunda parte consiste en encontrar la solución analítica de los sistemas lineales aproximados y comparar las diferencias que existan entre ambos modelos.

4. Hipótesis

Un término de tipo logístico es incluido cuando se desea frenar el crecimiento de alguna población de organismos. Por lo que la inclusión de un término de este tipo en un modelo de crecimiento tumoral en su etapa avascular podría contribuir a disminuir la rapidez de proliferación, lo cual repercutiría en tener un tamaño máximo de tumor cuando la población de células se aproxime a su población máxima, tal como se espera en esta etapa del desarrollo de tumores.

5. Desarrollo del modelo

5.1 Desarrollo del modelo de Ward y King

Como ya se mencionó, el modelo con el cual se comenzó a trabajar es el que propusieron Ward y King (1997) para el crecimiento de tumores avasculares. Se optó por emplear este modelo ya que se consideró que es un modelo que cuenta con un grado de complejidad intermedia, ya que no considera una gran cantidad de nutrientes como en el trabajo de Casciari et al. (1992), pero tampoco es un modelo que se trata únicamente con ecuaciones de dinámica poblacional como el de Pannetta (1995). El modelo se basa en la suposición de que el tumor tiene forma esférica y se trata como un medio continuo compuesto de células vivas,

mueras y un nutriente (oxígeno o glucosa por ejemplo). Dentro del mismo, hay cambios de volumen locales debido a la división celular (mitosis) y a la muerte celular. Siendo la mitosis un proceso en el cual hay un incremento de volumen mientras que hay contracción de volumen cuando una célula muere. De acuerdo con Ward y King, estos cambios en el volumen provocan un movimiento en el interior del tumor el cual puede ser descrito por un campo de velocidades a considerar en el modelo.

Concretamente, este modelo puede ser obtenido de la ecuación de conservación de masa para un sistema de muchas partículas (ecuación de continuidad para cada especie). La cual está escrita en la expresión (5.1-1)

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + v \cdot \nabla c_i = D \nabla^2 c_i + R_i \quad (5.1 - 1)$$

La cual considera que se tiene una fase en movimiento y una especie que se difunde de acuerdo con la ley de Fick.

Debido a que se está considerando un tumor esférico, la expresión (5.1-1) se tiene que escribir en coordenadas esféricas. A continuación se escriben el término convectivo y el laplaciano en coordenadas esféricas:

$$\bar{v} \cdot \nabla_{r,\theta,\phi} c_i = v_r \frac{\partial c_i}{\partial r} + v_\theta \left(\frac{1}{r} \right) \frac{\partial c_i}{\partial \theta} + v_\phi \left(\frac{1}{r \sin \theta} \right) \frac{\partial c_i}{\partial \phi} \quad (5.1 - 2)$$

$$\nabla_{r,\theta,\phi}^2 c_i = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c_i}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial c_i}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 c_i}{\partial \phi^2} \quad (5.1 - 3)$$

Como se mencionó previamente, la expresión (5.1-1) junto con los operadores (5.1-2) y (5.1-3) se emplea tanto para la concentración de células vivas, como para células muertas y también la concentración del nutriente que se difunde hacia el centro.

Para el caso de las células vivas (cuya concentración se denota como n) se puede decir que el cambio en la concentración con respecto al tiempo más el cambio con respecto a la posición en la dirección de la velocidad radial es igual a la diferencia entre la rapidez de mitosis (proliferación) y la rapidez de muerte celular tal como establece la ecuación 2.6-1 (a)

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla n = k_m(c)n - k_d(c)n \quad (2.6 - 1 (a))$$

Para las células muertas (cuya concentración se denota como m), el cambio temporal y convectivo es igual a la rapidez de muerte celular tal cual aparece en la expresión 2.6-1 (b)

$$\frac{\partial m}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla m = k_d(c)n \quad (2.6 - 1 (b))$$

Finalmente, para el caso del nutriente (cuya concentración se denota como c) se toman en cuenta los cambios temporales, convectivos, difusivos y de consumo. Al considerar lo anterior, se tiene lo establecido en la ecuación 2.6-1 (c):

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla c = D\nabla^2 c - [\beta k_m(c) + \gamma(c)]n \quad (2.6 - 1(c))$$

En las expresiones (2.6-1 (a)) y (2.6-1 (b)) k_m y k_d representan los términos de mitosis y muerte celular respectivamente. Mientras que en la expresión (2.6-1 (c))

el término que se encuentra entre corchetes representa el consumo de nutriente. Este consumo está dividido en dos partes, la primera representa el consumo de nutriente por mitosis (proceso de división celular) y la segunda representa el consumo no mitótico del nutriente.

Ward y King reportan que las expresiones para k_m y k_d pueden adoptar una forma tipo Michaelis-Menten. Las expresiones reportadas en el trabajo de los autores mencionados son las siguientes:

$$k_m = \frac{Ac}{c_c + c} \quad (5.1 - 4)$$

$$k_d = B \left(1 - \frac{\sigma c}{c_d + c} \right) \quad (5.1 - 5)$$

En donde A y B asumen el papel de constantes cinéticas, c_c y c_d son concentraciones características que de acuerdo a la cinética de Michaelis-Menten, podrían corresponder a la concentración de sustrato cuando la rapidez de reacción es la mitad de la rapidez máxima tanto de mitosis como de muerte. Finalmente σ es una constante que puede tomar valores entre cero y uno. Al incluir las formas que tienen k_m y k_d , el modelo de Ward y King tiene la siguiente forma:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla n = \frac{Ac}{c_c + c} n - B \left(1 - \frac{\sigma c}{c_d + c} \right) n$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla m = B \left(1 - \frac{\sigma c}{c_d + c} \right) n \quad (5.1 - 6)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c - \left[\beta \frac{Ac}{c_c + c} + \gamma(c) \right] n$$

Uno de los objetivos del presente trabajo es modificar este modelo debido a que en los resultados publicados por Ward y King se observa que hay aspectos del modelo que no representan adecuadamente la realidad. Uno de estos aspectos es que, a pesar de ser un modelo hecho para tumores avasculares, no presenta un radio máximo de crecimiento, esto puede deberse a las funciones propuestas para la proliferación celular y la rapidez de muerte. Con base en lo presentado en la introducción de este trabajo, se propone un modelo tipo Baranyi para la rapidez de proliferación celular, de tal forma que la nueva función k_m tiene la siguiente forma:

$$k_m = A \left(1 - \frac{n}{n_{m\acute{a}x}} \right) \left(\frac{c}{c_c + c} \right) \quad (5.1 - 7)$$

Esta modificación parece ser apropiada, ya que un modelo de Baranyi es capaz de representar un crecimiento exponencial al inicio, pasando posteriormente a una etapa donde el crecimiento es constante y finalmente llegando a una población máxima. Considerando que se está realizando un estudio de crecimiento tumoral en etapas avasculares, esto parece ser el comportamiento que se esperaría en estas fases del crecimiento. Incluyendo la expresión (5.1-7) en las expresiones (2.6-1 (a)) y (2.6-1(c)) se obtiene el modelo WKM.

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla n = A \left(1 - \frac{n}{n_{\text{máx}}}\right) \left(\frac{c}{c_c + c}\right) n - B \left(1 - \frac{\sigma c}{c_d + c}\right) n$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla m = B \left(1 - \frac{\sigma c}{c_d + c}\right) n \quad (5.1 - 8)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \bar{v} \cdot \nabla c = D \nabla^2 c - \left[\beta A \left(1 - \frac{n}{n_{\text{máx}}}\right) \left(\frac{c}{c_c + c}\right) + \gamma(c) \right] n$$

5.2 Suposiciones y simplificaciones

Para poder abordar el problema, es necesario hacer algunas simplificaciones y suposiciones. Dado que éstas aplican para ambos modelos, con el objetivo de ahorrar espacio se escribirá k_m y k_d y posteriormente al sustituir las expresiones de k_m de ambos modelos se obtendrán los modelos simplificados. Como primer paso, la simplificación que se hace está relacionada con la velocidad. Se supone que el movimiento generado en el interior del tumor es únicamente en dirección radial. Al considerar esto, el término convectivo se simplifica ya que el vector velocidad tiene un solo componente diferente de cero. Al estar trabajando con tumores esféricos, se puede considerar que en el término difusivo el único término relevante es de igual forma en la dirección radial (condición de simetría). Considerando estas dos suposiciones, el modelo general se simplifica de la siguiente forma:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v_r \frac{\partial n}{\partial r} = k_m n - k_d n$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} + v_r \frac{\partial m}{\partial r} = k_d n \quad (5.2 - 1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v_r \frac{\partial c}{\partial r} = D \left(\frac{1}{r^2} \right) \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - [\beta k_m + \gamma(c)]n$$

A pesar de que se simplificó considerablemente, el sistema de ecuaciones descrito por la expresión (5.2-1) aun es un sistema con un alto grado de complejidad. Por lo que se hace una consideración adicional respecto al consumo del nutriente. Hay evidencia experimental de acuerdo con Li (1982) y Moore (1987) en donde el consumo no mitótico puede considerarse despreciable respecto al consumo de nutriente por el proceso mitótico del tumor. En otras palabras, comparando órdenes de magnitud, se puede decir que $O(\beta k_m(c)) \gg O(\gamma(c))$, y de esta forma se establece que sí existe el consumo no mitótico, pero este proceso es despreciable respecto al consumo del nutriente de las células cancerosas.

De tal forma que el sistema se simplifica todavía más, quedando de la siguiente forma:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v_r \frac{\partial n}{\partial r} = k_m n - k_d n$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} + v_r \frac{\partial m}{\partial r} = k_d n \quad (5.2 - 1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v_r \frac{\partial c}{\partial r} = D \left(\frac{1}{r^2} \right) \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \beta k_m n$$

Se puede observar que el sistema descrito por la expresión (5.2-1) está semiacoplado. Esto porque la concentración de células muertas no aparece en la ecuación de conservación para las células vivas ni en la del nutriente. Esto en conjunto con la consideración que la concentración de nutriente puede considerarse como despreciable en el interior del tumor, permitiría obtener la concentración de células muertas de una forma sencilla:

$$\frac{n + m}{c_T} = 1 \text{ donde } c_T \text{ es la concentración total de células vivas y muertas (5.2 - 3)}$$

La consideración anterior está respaldada por evidencia experimental, ya que en los estudios *in vitro* de (Mueller-Kliesser & Sutherland, 1982); (Mueller-Kliesser et al., 1983); (Hlatky et al., 1988) y (Li, 1982) se demostró que la concentración de oxígeno y glucosa en el interior del tumor son despreciables.

De tal forma, que en el presente trabajo sólo se emplean las ecuaciones para las concentraciones de células vivas y del nutriente. Es decir, el modelo de Ward y King con el que se trabaja es el siguiente:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v_r \frac{\partial n}{\partial r} = k_m n - k_d n$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v_r \frac{\partial c}{\partial r} = D \left(\frac{1}{r^2} \right) \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \beta k_m n \quad (5.2 - 4)$$

Una suposición adicional es acerca del término difusivo. El desarrollo del componente 1,1 del operador en coordenadas esféricas tiene la siguiente estructura:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) = \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \quad (5.2 - 5)$$

Para cuando el tumor tenga un tamaño considerable, el término importante de este operador es el que incluye la segunda derivada (esta simplificación está justificada también en el trabajo de Ward y King). De manera que tomando en cuenta el orden de magnitud de un término respecto al otro se puede escribir:

$$O\left(\frac{\partial^2}{\partial r^2}\right) \gg O\left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r}\right) \quad (5.2 - 6)$$

Esto se debe a porque el término del lado derecho de la expresión (5.2-6) se puede escribir como:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \sim O\left(\frac{1}{R(t)} \frac{\partial}{\partial r}\right) \quad (5.2 - 7)$$

Y como el radio del tumor cada vez es mayor (siendo función del tiempo), éste término es cada vez menor de tal forma que el término que predomina del operador es el que incluye la segunda derivada con respecto al radio. De tal forma, que el modelo queda simplificado de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} + v_r \frac{\partial n}{\partial r} &= k_m n - k_d n \\ \frac{\partial c}{\partial t} + v_r \frac{\partial c}{\partial r} &= D \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} - \beta k_m n \end{aligned} \quad (5.2 - 8)$$

Una vez hechas todas las consideraciones y suposiciones anteriores, se sustituyen las funciones propuestas para k_m y k_d . Por tanto, el modelo WK con el cual se trabaja es

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v_r \frac{\partial n}{\partial r} = \frac{Ac}{c_c + c} n - B \left(1 - \frac{\sigma c}{c_d + c} \right) n$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v_r \frac{\partial c}{\partial r} = D \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} - \beta \frac{Ac}{c_c + c} n \quad (5.2 - 9)$$

El cual está sujeto a las siguientes condiciones a la frontera e inicial:

$$n(r, 0) = \frac{1}{V_L}; c(r, 0) = c_0 \quad (5.2 - 10)$$

$$n(R, t) = n_{finita}; c(R, t) = c_0; \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=0} = 0 \quad (5.2 - 11)$$

La condición inicial para las células vivas establece que para que el tumor se desarrolle es necesaria la aparición de la primera célula que sufrió una mutación. Mientras que la condición a la frontera establece que la concentración de células vivas presenta un valor finito cuando $r=R$.

La condición inicial para el nutriente indica que en el tiempo $t=0$ la concentración de nutriente presenta un valor constante, y éste valor va a permanecer así para todo tiempo mayor a cero. La otra condición a la frontera establece que la derivada de la concentración del nutriente es cero en el centro del tumor. Esto puede indicar que se tiene una concentración mínima, una concentración nula o un flux de masa nulo. Esto se retomará en el análisis de resultados.

En la expresión (5.2-10) V_L es el volumen molar específico de las células vivas y c_0 es la concentración del nutriente que existe en $t=0$ y se mantiene constante en la superficie del tumor.

Mientras que para el modelo WKM se obtienen las siguientes expresiones:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v_r \frac{\partial n}{\partial r} = An \left(1 - \frac{n}{n_{m\acute{a}x}}\right) \left(\frac{c}{c_c + c}\right) - B \left(1 - \frac{\sigma c}{c_d + c}\right) n$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v_r \frac{\partial c}{\partial r} = D \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} - \beta A \left(1 - \frac{n}{n_{m\acute{a}x}}\right) \left(\frac{c}{c_c + c}\right) n \quad (5.2 - 12)$$

Y este sistema está restringido por las mismas condiciones a la frontera e inicial que el modelo WK.

5.3 Adimensionalización de los modelos

Para empezar con el análisis del problema, primero se adimensionalizan ambos modelos con el siguiente conjunto de variables adimensionales:

$$\hat{n} = \frac{n}{n_{m\acute{a}x}}; \hat{m} = mV_d; \hat{c} = \frac{c}{c_0}; \hat{v} = \frac{v_r}{r_0 A}; \hat{r} = \frac{r}{r_0}; \hat{c}_c = \frac{c_c}{c_0}; \hat{c}_d = \frac{c_d}{c_0}; \hat{t} = tA \quad (5.3 - 1)$$

En donde $n_{m\acute{a}x}$ es la concentración de saturación de células vivas, o en otras palabras, la concentración a la cual la rapidez de proliferación se anule. Por su parte, V_d es el volumen molar específico de las células muertas. La concentración

del nutriente y las concentraciones características c_d y c_c están adimensionalizadas respecto a la concentración de nutriente en la superficie del tumor, la cual es constante. Para el caso de la velocidad, se compara el componente radial del vector velocidad respecto a una rapidez inicial de crecimiento (r_0 es el radio de una célula tumoral, y A es la constante cinética relacionada con la rapidez de proliferación). La coordenada radial se hace adimensional respecto al radio celular. Finalmente, el tiempo se compara con el tiempo característico de proliferación.

Cuando el conjunto de variables adimensionales se introducen en el modelo WKM, se obtienen las siguientes expresiones:

$$\frac{\partial \hat{n}}{\partial \hat{t}} + \hat{v} \frac{\partial \hat{n}}{\partial \hat{r}} = \hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d}\right) \hat{n}$$

$$\frac{\partial \hat{c}}{\partial \hat{t}} + \hat{v} \frac{\partial \hat{c}}{\partial \hat{r}} = \left(\frac{1}{Da_{II}}\right) \frac{\partial^2 \hat{c}}{\partial \hat{r}^2} - N_{II} \hat{n}(1 - \hat{n}) \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c}\right) \quad (5.3 - 2)$$

Donde:

$$N_I = \frac{B}{A}; N_{II} = \frac{\beta n_{m\acute{a}x}}{c_0}; Da_{II} = \frac{r_0^2 A}{D} \quad (5.3 - 3)$$

N_I es un término que representa la relación que existe entre los tiempos característicos de muerte y proliferación. Por su parte, N_{II} es un cociente de dos concentraciones, la concentración máxima de células vivas y la concentración máxima de nutriente la cual se encuentra en la parte externa del tumor. El tercer número adimensional de la expresión (5.3-3) se puede interpretar como un número que involucra el proceso de proliferación celular y el proceso de difusión

del nutriente, lo cual, en términos de transferencia se podría interpretar como una comparación entre la reacción química y la difusión de una especie, dado lo previamente mencionado, se puede introducir un número de Damköhler biológico. En particular se tiene un número de Damköhler perteneciente al grupo 2 de ésta familia de números. Como ya se mencionó, este número compara a grandes rasgos la rapidez de reacción de un sistema con el transporte de masa por difusión. En el caso del este problema en particular, la rapidez de reacción está asociada a la rapidez con la que las células proliferan y se compara con la rapidez con la cual el nutriente se transporta al interior del tumor por difusión.

Al introducir el conjunto de variables adimensionales el modelo de WK se obtiene lo siguiente:

$$\frac{\partial \hat{n}}{\partial \hat{t}} + \hat{v} \frac{\partial \hat{n}}{\partial \hat{r}} = \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \hat{n} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n}$$

$$\frac{\partial \hat{c}}{\partial \hat{t}} + \hat{v} \frac{\partial \hat{c}}{\partial \hat{r}} = \left(\frac{1}{Da_{II}} \right) \frac{\partial^2 \hat{c}}{\partial \hat{r}^2} - N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \hat{n} \quad (5.3 - 4)$$

Es importante notar que las ecuaciones 5.3-2 y 5.3-4 presentan muchas similitudes entre sí, lo que hace diferente un sistema de otro es la presencia de un término tipo logístico en el modelo WKM. Incluso se puede decir que el modelo de Ward y King es un caso particular de la modificación propuesta ya que si la concentración de células vivas es muy pequeña, el término logístico $(1 - \hat{n})$ se

puede aproximar a la unidad y de esta forma, la propuesta se reduce al modelo WK. De igual forma, aparecen N_I , N_{II} y el número de Damköhler. Además, resultan ser exactamente los mismos ya que N_I nuevamente es una relación entre las constantes cinéticas (muerte y proliferación), N_{II} es una relación entre concentraciones características del sistema (siendo en ambos casos concentraciones máximas tanto para las células vivas como para el nutriente), y el número de Damköhler contiene la misma información que el modelo WKM.

5.4 Transformación de los modelos

El análisis de estabilidad realizado comienza planteando una doble transformación para reducir ambos modelos a sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. La primera transformación consistió en un cambio de coordenadas. De un sistema cuya variable espacial es fija a uno que sea del tipo de Lagrange, mientras que la variable temporal no sufrió cambios. Es decir, se planteó el siguiente cambio de variable:

$$\zeta = \hat{r} - \hat{v}\hat{t} \quad (5.4-1)$$

$$\eta = \hat{t}$$

De esta forma, las concentraciones de células vivas y de nutriente siguen dependiendo de dos variables. La diferencia entre un sistema de coordenadas y el otro es que en el sistema original, la coordenada espacial es fija. Por su parte, en

el segundo sistema de coordenadas la coordenada espacial ahora es una coordenada móvil. Cabe mencionar que al introducir esta transformación, no es necesario introducir una expresión para la velocidad (la ecuación de continuidad global o la ecuación de cantidad de movimiento por ejemplo) ya que la coordenada espacial móvil se desplaza a la misma velocidad a la que crece el tumor.

$$\hat{n} = \hat{n}(\zeta, \eta) \quad (5.4 - 2)$$

$$\hat{c} = \hat{c}(\zeta, \eta)$$

Para ambos modelos, tanto el WK como el WKM, al introducir la coordenada móvil, se transforman en sistemas que aparentemente ya no incluye información de la parte convectiva de la ecuación, sin embargo esta información ya está incluida en la coordenada espacial. De tal forma que el modelo WK se transforma en:

$$\frac{\partial \hat{n}}{\partial \hat{t}} = \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \hat{n} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n} \quad (5.4 - 3)$$

$$\frac{\partial \hat{c}}{\partial \hat{t}} = \left(\frac{1}{D\alpha_{II}} \right) \left(\frac{\partial^2 \hat{c}}{\partial \zeta^2} \right) - N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \hat{n}$$

Y el modelo WKM tiene la siguiente forma:

$$\frac{\partial \hat{n}}{\partial \hat{t}} = \hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n} \quad (5.4 - 4)$$

$$\frac{\partial \hat{c}}{\partial \hat{t}} = \left(\frac{1}{D\alpha_{II}} \right) \left(\frac{\partial^2 \hat{c}}{\partial \zeta^2} \right) - N_{II} \hat{n}(1 - \hat{n}) \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right)$$

La siguiente transformación consistió en introducir una coordenada de onda viajera. Esto permite reducir los sistemas (5.4-3) y (5.4-4) en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. La coordenada que se introduce es la siguiente:

$$\xi = \zeta + \alpha t \quad (5.4 - 5)$$

La cual es una combinación lineal de la coordenada móvil y el tiempo. La velocidad adimensional de propagación de la onda se denota con α a la cual se le dio el valor de la unidad para que la onda viaje con la rapidez con la cual crece el tumor, es decir, está adimensionalizada de la misma forma que la velocidad radial.

Y de esta forma, las variables dependientes dependerán de una sola variable:

$$\begin{aligned} \hat{n} &= \hat{n}(\xi(\zeta, t)) \\ \hat{c} &= \hat{c}(\xi(\zeta, t)) \end{aligned} \quad (5.4 - 6)$$

Al introducir la coordenada de onda viajera [ec. (5.4-5)] a la expresión (5.4-3) el sistema de ecuaciones correspondientes al modelo WK se transforman en:

$$\begin{aligned} \alpha \frac{d\hat{n}}{d\xi} &= \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \hat{n} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n} \\ \alpha \frac{d\hat{c}}{d\xi} &= \left(\frac{1}{Da_{II}} \right) \frac{d^2 \hat{c}}{d\xi^2} - N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \hat{n} \end{aligned} \quad (5.4 - 7)$$

Por su parte, el modelo WKM queda de la siguiente manera:

$$\alpha \frac{d\hat{n}}{d\xi} = \hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n}$$

$$\alpha \frac{d\hat{c}}{d\xi} = \left(\frac{1}{Da_{II}} \right) \frac{d^2\hat{c}}{d\xi^2} - N_{II} \hat{n}(1 - \hat{n}) \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \quad (5.4 - 8)$$

Sin embargo, se observa que ninguno de los dos sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarios anteriores son autónomos. Para poder transformarlos en sistemas autónomos se tiene que introducir una variable adicional. Dicha variable es la siguiente:

$$\frac{d\hat{c}}{d\xi} = u \quad (5.4 - 9)$$

De esta forma, se obtiene para el caso del modelo WK el siguiente sistema autónomo:

$$\alpha \frac{d\hat{n}}{d\xi} = \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \hat{n} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n}$$

$$\left(\frac{1}{Da_{II}} \right) \frac{du}{d\xi} = \alpha u + N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \hat{n} \quad (5.4 - 10)$$

$$\frac{d\hat{c}}{d\xi} = u$$

Y para el modelo WKM se obtiene:

$$\alpha \frac{d\hat{n}}{d\xi} = \hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n}$$

$$\left(\frac{1}{Da_{II}} \right) \frac{du}{d\xi} = \alpha u + N_{II} \hat{n}(1 - \hat{n}) \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \quad (5.4 - 11)$$

$$\frac{d\hat{c}}{d\xi} = u$$

6. Estabilidad de los modelos WK y WKM

6.1 Puntos de equilibrio

6.1.1 Modelo de Ward y King (WK)

El primer paso hacia el análisis de estabilidad de ambos sistemas de ecuaciones diferenciales es encontrar los puntos de equilibrio. Es decir, los valores donde la derivada de la función sea igual a cero. Para el caso del modelo de WK se obtienen de la expresión (6.1-1). Cabe mencionar que en el trabajo original de Ward y King este análisis no se llevó a cabo.

$$\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \hat{n} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n} = 0$$

$$\alpha u + N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \hat{n} = 0 \quad (6.1.1 - 1)$$

$$u = 0$$

Se observa que u siempre va a tomar el valor de cero en el equilibrio. Al suceder esto, de la segunda ecuación se obtienen dos posibilidades, y como consecuencia se tienen dos puntos de equilibrio:

$$\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} = 0 \therefore \hat{c} = 0 \quad (6.1.1 - 2)$$

$$\hat{n} = 0$$

Cuando se considera la primera opción, es decir, la concentración de nutriente igual a cero en la primera ecuación del sistema se obtiene que también la concentración de células vivas es igual a cero. Por tanto, el primer punto de equilibrio queda de la siguiente forma:

$$\hat{c} = 0, \hat{n} = 0, u = 0 \quad (6.1.1 - 3)$$

Es decir, el origen del espacio fase \hat{n}, u, \hat{c} es un punto de equilibrio. Por otro lado, al considerar la posibilidad que la concentración de células vivas es cero, se puede decir de la primera ecuación de la expresión 6.1-1 que la concentración de nutriente puede tomar cualquier valor. De esta forma, el segundo punto de equilibrio es el siguiente:

$$\hat{c} = K, \hat{n} = 0, u = 0 \quad (6.1.1 - 4)$$

Donde K representa un valor arbitrario el cual podría ser incluso cero. Si este fuera el caso, se podría decir que el primer punto de equilibrio es un caso particular del segundo y se podría hablar de un solo punto de equilibrio. Sin embargo, para efectos de análisis se considerará que se tienen dos puntos.

6.1.2 Modelo de Ward y King Modificado (WKM)

Para el caso del modelo WKM se tienen que encontrar las raíces del siguiente sistema:

$$\hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n} = 0$$

$$\alpha u + N_{II} \hat{n}(1 - \hat{n}) \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) = 0 \quad (6.1.2 - 1)$$

$$u = 0$$

Se observa que u siempre va a ser igual a cero al equilibrio, al sustituir esto en la segunda ecuación de la expresión (6.1.2-1) se tienen tres posibilidades:

$$\left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) = 0; \rightarrow \hat{c} = 0$$

$$\hat{n} = 0 \quad (6.1.2 - 2)$$

$$(1 - \hat{n}) = 0; \rightarrow \hat{n} = 1$$

Al considerar la primera posibilidad, de la primera ecuación de la expresión (6.1.2-1) se tiene que cumplir que la concentración de células vivas sea igual a cero, por tanto el primer punto de equilibrio es el origen.

Cuando se considera la segunda posibilidad, se deduce que la concentración del nutriente puede tomar un valor arbitrario, por lo que el segundo punto de equilibrio es $\hat{c} = K, \hat{n} = 0, u = 0$. Este punto podría incluir al origen ya que la concentración del nutriente puede tomar cualquier valor, pero como se verá más adelante, se tienen comportamientos diferentes en ambos puntos. Finalmente, cuando se contempla la tercera opción, al emplear la primera expresión del sistema se obtiene que el término que multiplica a N_{II} tiene que ser igual a cero. Es decir:

$$1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} = 0 \quad (6.1.2 - 3)$$

Para analizar lo que expresa esta ecuación es conveniente escribirla de la siguiente forma:

$$\hat{c}_d = \hat{c}(\sigma - 1) \quad (6.1.2 - 4)$$

En esta expresión se encuentra una aparente contradicción ya que la concentración toma valores positivos, por su parte el término $\sigma-1$ toma valores negativos ya que $\sigma \in [0,1]$. Entonces la expresión establece que c_d es negativa. Esto es una contradicción ya que al formar parte un modelo tipo Michaelis-Menten, c_d nunca puede tomar valores negativos. Para eliminar esta aparente contradicción se deberán considerar los órdenes de magnitud de cada término de la expresión anterior. La cual también se puede escribir de la siguiente forma:

$$\frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} = 1 \quad (6.1.2 - 5)$$

Para que esta igualdad se cumpla, se tiene que establecer que el orden de magnitud de c_d es mucho menor que el orden de magnitud de la concentración de nutriente. Es decir:

$$O(\hat{c}_d) \ll O(\hat{c}) \quad (6.1.2 - 6)$$

Al tomar en cuenta esta simplificación, la expresión se simplifica a:

$$\sigma \approx 1; \text{ es decir: } \sigma \sim O(1) \quad (6.1.2 - 7)$$

Y no importa el valor que se tenga de la concentración del nutriente, esto siempre va a ser cierto siempre y cuando se cumpla la expresión (6.1.2-6). Lo establecido anteriormente no solo está fundamentado en el análisis de orden de magnitud, sino que también está justificado experimentalmente ya que de acuerdo a los valores típicos empleados por Ward y King, $\hat{c}_d < \hat{c}$ y $\sigma=0.9$ el cual tiene un orden de magnitud de la unidad. Por lo tanto el último punto de equilibrio es: $\hat{c} = K^*, \hat{n} = 1, u = 0$ siendo K^* una concentración arbitraria y pudiendo ser igual o diferente a la concentración arbitraria de los puntos de equilibrio anteriores.

6.2 Análisis de estabilidad por punto

Cabe mencionar que tanto el modelo WK como el WKM son aún sistemas de ecuaciones no lineales, por lo que para poder llevar a cabo el análisis de estabilidad se requiere linealizar ambos modelos en la cercanía de los puntos de equilibrio. Esto es posible con el método del Jacobiano el cual se describió en los antecedentes. El sistema lineal general asociado tiene la siguiente forma:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial P}{\partial \hat{n}} & \frac{\partial P}{\partial u} & \frac{\partial P}{\partial \hat{c}} \\ \frac{\partial Q}{\partial \hat{n}} & \frac{\partial Q}{\partial u} & \frac{\partial Q}{\partial \hat{c}} \\ \frac{\partial R}{\partial \hat{n}} & \frac{\partial R}{\partial u} & \frac{\partial R}{\partial \hat{c}} \end{pmatrix}_{\hat{n}_{\text{eq}}, u_{\text{eq}}, \hat{c}_{\text{eq}}} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 1)$$

En donde para el modelo WK, las funciones P,Q y R tienen la siguiente forma:

$$P(\hat{n}, u, \hat{c}) = \left[\hat{n} \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n} \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right)$$

$$Q(\hat{n}, u, \hat{c}) = \left[\alpha u + N_{II} \hat{n} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] D\alpha_{II} \quad (6.2 - 2)$$

$$R(\hat{n}, u, \hat{c}) = u$$

Mientras que para el modelo WKM se tiene la siguiente expresión:

$$P(\hat{n}, u, \hat{c}) = \left[\hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n} \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right)$$

$$Q(\hat{n}, u, \hat{c}) = \left[\alpha u + N_{II} \hat{n}(1 - \hat{n}) \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] D\alpha_{II} \quad (6.2 - 3)$$

$$R(\hat{n}, u, \hat{c}) = u$$

Al obtener las derivadas de la matriz Jacobiana para el modelo WK se obtiene lo siguiente:

$$\frac{\partial P}{\partial \hat{n}} = \left[\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right)$$

$$\frac{\partial P}{\partial u} = 0$$

$$\frac{\partial P}{\partial \hat{c}} = \left[\hat{n} \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} + N_I \frac{\sigma \hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_d)^2} \hat{n} \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial \hat{n}} = \left[N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] Da_{II}$$

$$\frac{\partial Q}{\partial u} = \alpha Da_{II} \quad (6.2 - 3)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial \hat{c}} = \left[N_{II} \hat{n} \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} \right] Da_{II}$$

$$\frac{\partial R}{\partial \hat{n}} = 0$$

$$\frac{\partial R}{\partial u} = 1$$

$$\frac{\partial R}{\partial \hat{c}} = 0$$

Las derivadas parciales para el modelo WKM quedan de la siguiente manera:

$$\frac{\partial P}{\partial \hat{n}} = \left[\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} (1 - 2\hat{n}) - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right)$$

$$\frac{\partial P}{\partial u} = 0$$

$$\frac{\partial P}{\partial \hat{c}} = \left[\hat{n} \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} (1 - \hat{n}) + N_I \frac{\sigma \hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_d)^2} \hat{n} \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial \hat{n}} = \left[N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) (1 - 2\hat{n}) \right] Da_{II}$$

$$\frac{\partial Q}{\partial u} = \alpha Da_{II} \quad (6.2 - 4)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial \hat{c}} = \left[N_{II} \hat{n} (1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} \right] Da_{II}$$

$$\frac{\partial R}{\partial \hat{n}} = 0$$

$$\frac{\partial R}{\partial u} = 1$$

$$\frac{\partial R}{\partial \hat{c}} = 0$$

De tal forma que el modelo general asociado para el modelo WK se puede escribir de la siguiente forma:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \left[\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right) & 0 & \left[\hat{n} \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} + N_I \frac{\sigma \hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_d)^2} \hat{n} \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right) \\ \left[N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] Da_{II} & \alpha Da_{II} & \left[N_{II} \hat{n} \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} \right] Da_{II} \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 5)$$

$\hat{n}_{eq}, u_{eq}, \hat{c}_{eq}$

Mientras que para el modelo WKM se obtiene:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \left[\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} (1 - 2\hat{n}) - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right) & 0 & \left[\hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} + N_I \frac{\sigma \hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_d)^2} \hat{n} \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right) \\ \left[N_{II} (1 - 2\hat{n}) \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] Da_{II} & \alpha Da_{II} & \left[N_{II} \hat{n}(1 - \hat{n}) \frac{\hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_c)^2} \right] Da_{II} \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 6)$$

$\hat{n}_{eq}, u_{eq}, \hat{c}_{eq}$

Para llevar a cabo el análisis de estabilidad se requiere evaluar las expresiones (6.2-5) y (6.2-6) en los puntos de equilibrio encontrados en la sección anterior.

Primeramente se analiza lo referente al modelo WK y posteriormente al WKM.

El primer punto de equilibrio encontrado para el modelo WK es el origen. Es decir, $\hat{c} = 0, \hat{n} = 0, u = 0$, y al reemplazar estos valores en la expresión (6.2-5) se llega a

lo siguiente:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -N_I \left(\frac{1}{\alpha} \right) & 0 & 0 \\ 0 & \alpha D a_{II} & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 7)$$

Una vez que se tiene el sistema lineal asociado alrededor de este primer punto de equilibrio, se procede a obtener los valores propios del sistema con el fin de determinar el tipo de punto que se tiene. Para obtener los valores propios, es necesario obtener la ecuación característica. Esta ecuación se obtiene mediante la obtención de los invariantes de la matriz de coeficientes y el resultado es:

$$\lambda^3 - (G + C)\lambda^2 + GC\lambda = 0 \quad (6.2 - 8)$$

Donde: $G = -N_I \left(\frac{1}{\alpha} \right); C = \alpha D a_{II}$

Y los valores propios para este sistema lineal aproximado son los siguientes:

$$\lambda = G$$

$$\lambda = C \quad (6.2 - 9)$$

$$\lambda = 0$$

De tal forma que se tienen tres valores propios reales y diferentes. Cabe notar que se tiene un caso donde hay un valor propio positivo, uno negativo y uno nulo. Alrededor de este punto, se puede decir cualitativamente que debido a que existe un valor propio positivo y uno negativo, se espera tener el comportamiento de un punto silla. El valor propio nulo establecería que se trata de una secuencia de puntos de silla.

Debido a que se tiene un sistema lineal aproximado alrededor del primer punto de equilibrio, esto implica que se puede obtener una solución analítica de este sistema. Cabe recalcar que dicha solución es válida únicamente en la cercanía del punto de equilibrio. Para obtenerla también se requiere la obtención de los vectores propios los cuales se obtienen mediante el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (6.2 - 10)$$

En donde los a_{ij} son los componentes de la matriz de coeficientes resultantes de la matriz original menos el producto del valor propio λ con la matriz identidad y k_i son los componentes del vector propio asociado al valor propio.

La solución en términos de los valores y vectores propios normalizados alrededor del primer punto de equilibrio es la siguiente:

$$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{G\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.2 - 11)$$

A continuación se presentan las figuras correspondientes a este punto de equilibrio y más adelante serán retomadas en el análisis de resultados. Las figuras 6.1 – 6.3 muestran a las variables \hat{n} , \hat{c} y u en función de la coordenada de onda viajera mientras que las figuras 6.4 – 6.6 muestran los planos de fase por parejas de las variables, tendiendo $\hat{n} - \hat{c}$, $\hat{n} - u$ y $\hat{c} - u$. Las flechas de las figuras 6.4, 6.5 y 6.6 indican la dirección de las trayectorias.

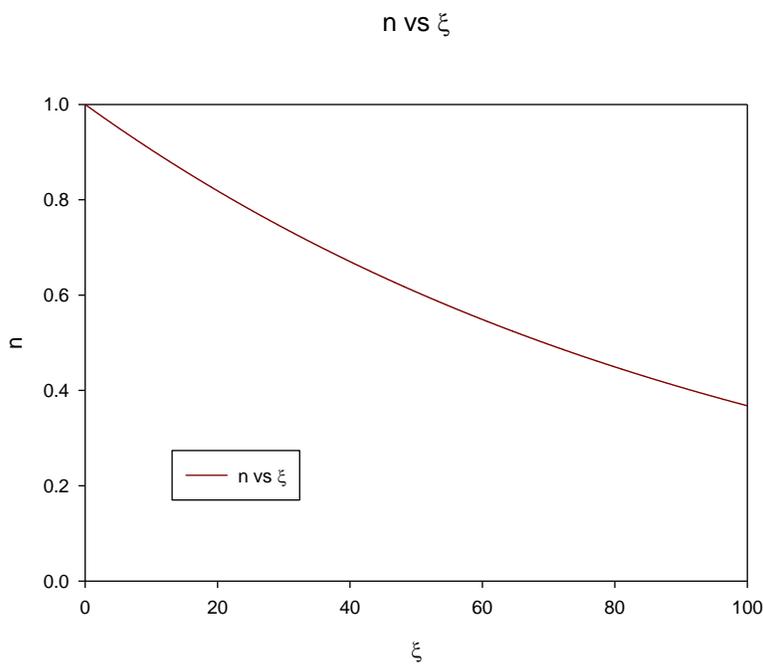


Figura 6.1. Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

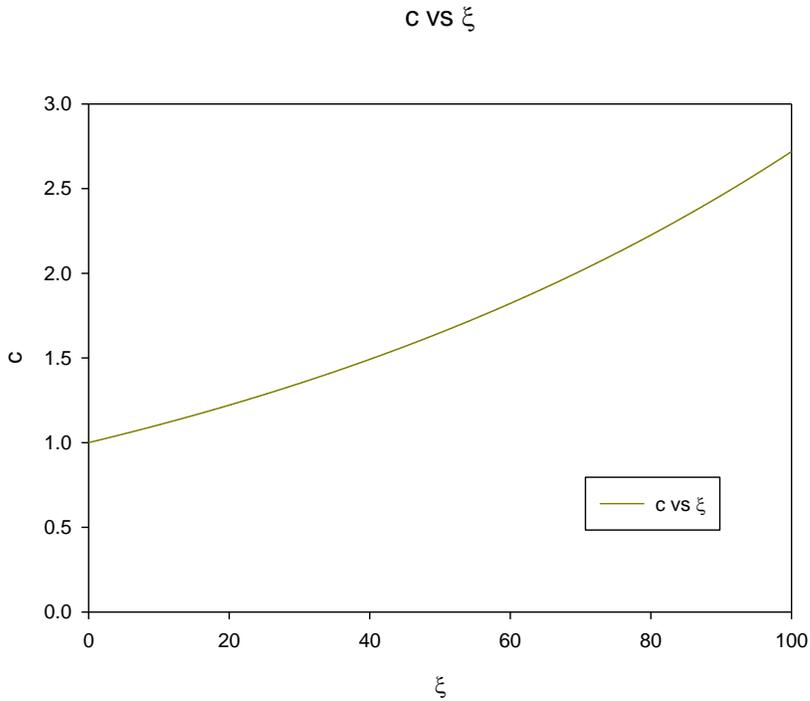


Figura 6.2. Representación de la concentración del nutriente en función de la coordenada de onda para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

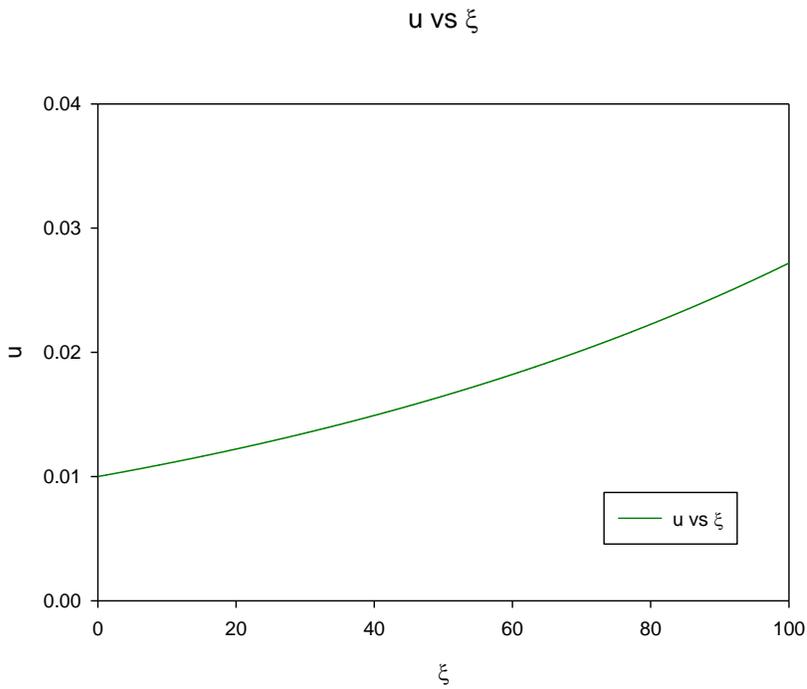


Figura 6.3 Representación de la derivada de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

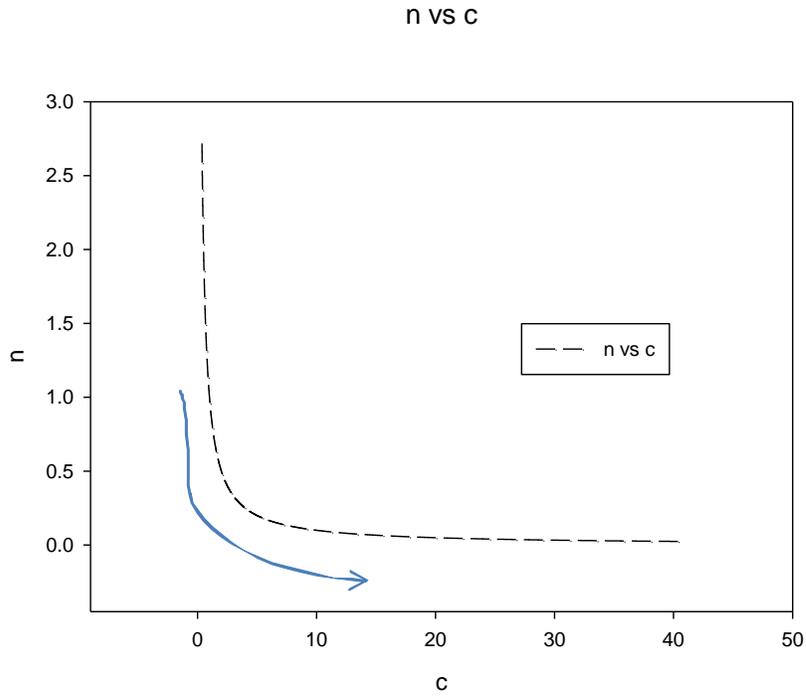


Figura 6.4 Plano de fase de n-c para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

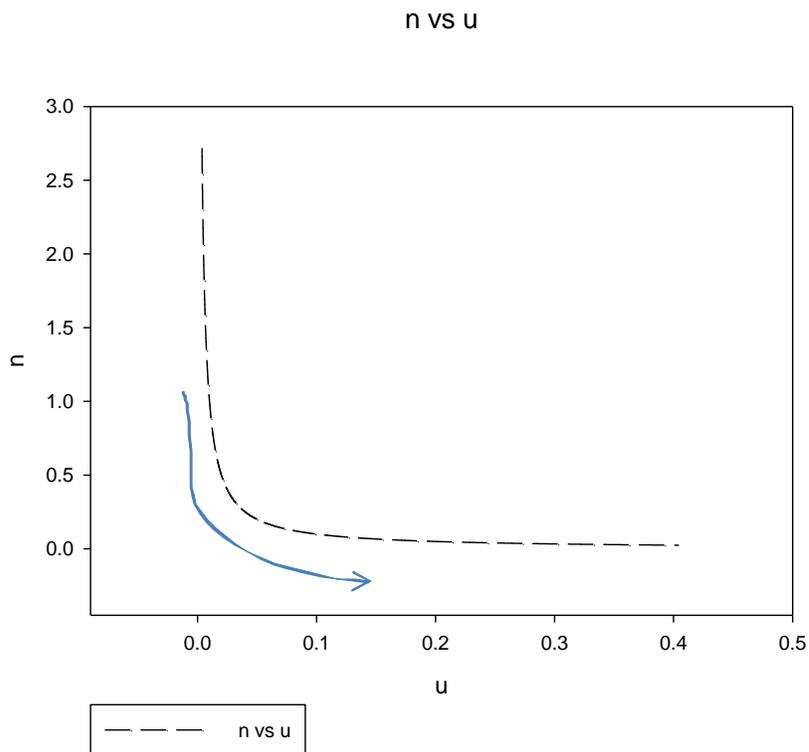


Figura 6.5 Plano de fase de n-u para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

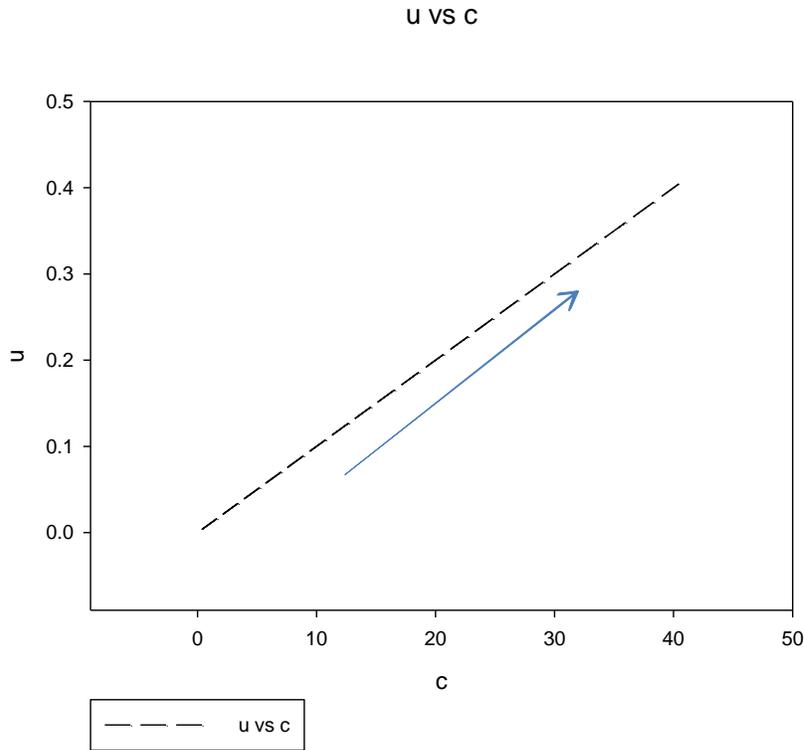


Figura 6.6 Plano de fase de u-c para el primer punto de equilibrio para el modelo WK y WKM.

El segundo punto de equilibrio del modelo WK es $\hat{n} = 0, \hat{c} = K, u = 0$. Al introducir esta información en la expresión (6.2-4) se obtiene lo siguiente:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \left[\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right) & 0 & 0 \\ \left[N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] D a_{II} & \alpha D a_{II} & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 12)$$

La ecuación característica de la matriz de coeficientes tiene la siguiente forma:

$$\lambda^3 - (A + C)\lambda^2 + AC\lambda = 0 \quad (6.2 - 13)$$

Donde:

$$A = \left[\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \begin{pmatrix} 1 \\ -\alpha \end{pmatrix}$$

$$B = \left[N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] D a_{II} \quad (6.2 - 14)$$

$$C = \alpha D a_{II}$$

Para este caso, los valores propios de la matriz de coeficientes del sistema lineal son los siguientes:

$$\lambda = 0$$

$$\lambda = C \quad (6.2 - 15)$$

$$\lambda = A$$

Nuevamente se tienen tres valores propios reales. En este caso se tienen uno nulo, uno positivo (C) y un tercer valor propio (A) que dependiendo del valor escogido para la concentración del nutriente puede ser positivo, negativo o incluso cero, siendo cero para un valor de $c=0.00099$ (llámese valor límite de la concentración) y negativo cuando $c \in [0, 0.00099)$.

De igual forma que en el punto anterior, se puede obtener una solución analítica al sistema lineal aproximado. Dicha solución queda en términos de los valores y vectores propios:

$$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{A\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.2 - 16)$$

Esta solución ya está en términos de los vectores normalizados. El hecho que se tenga un valor propio el cual cambie de signo dependiendo de la concentración del nutriente es un resultado interesante. Esto se debe a que la concentración de células vivas es la única que está afectada por la exponencial elevada a este valor propio. Es decir, si la concentración del nutriente se encuentra entre cero un valor límite (se le llama así ya que el valor límite de la concentración de nutriente hace cero este valor propio), el valor propio será negativo; y como caso particular; si fuera cero, se reduce exactamente al primer punto de equilibrio pero el comportamiento en términos generales es similar al del primer punto de equilibrio en este intervalo de valores de concentración de nutriente. En este caso el valor propio "A" se transforma en $G = -N_l/\alpha$. Y cuando este ocurre a medida que aumenta la coordenada de onda viajera, la concentración de células vivas disminuye exponencialmente. Al considerar que la concentración del nutriente coincide con el valor límite, se tendría una concentración constante de células vivas debido a que se anula este valor propio. Ya que al observar la expresión (6.2-13), se tiene la diferencia de dos términos, éstos representan la rapidez de proliferación y la rapidez de muerte celular. Esto quiere decir que si $A=0$ se tiene un balance entre la mitosis y la muerte celular. Finalmente, si la concentración del nutriente es mayor que la concentración límite, el valor propio es positivo y por lo tanto si aumenta la coordenada de onda viajera, aumenta de manera exponencial la concentración de células vivas. Si se considera que la concentración del nutriente es cercana a la unidad (concentración máxima del mismo) el valor propio presenta el valor máximo ($A=0.91$) y si se compara el orden de magnitud de éste con el

valor obtenido en ausencia de nutriente, se observa que es aproximadamente diez veces más grande cuando se tiene la concentración máxima de nutriente. Por lo que si se tiene una cantidad suficiente de nutriente, las células van a proliferar más rápidamente de lo que van a morir cuando se tenga ausencia total del nutriente.

Del análisis anterior se pueden inferir entonces las diferentes regiones que tiene un tumor. Es decir, en las regiones donde la concentración del nutriente es cercana a cero, se puede asociar con un centro necrótico debido a que la población de células vivas disminuye exponencialmente. En las regiones cercanas a la concentración de valor límite se tiene una región denominada inactiva debido al equilibrio que existe entre la proliferación y muerte celular. Finalmente, en las regiones donde la concentración de nutriente es cercana a la unidad se encuentra la región donde domina la proliferación de células vivas.

Las figuras 6.7 – 6.10 muestran la concentración de células vivas, del nutriente y la derivada de la concentración del nutriente en función de la coordenada de onda viajera mientras que las figuras 6.11 – 6.13 se muestran los planos de fase por parejas tal como se presentó en el primer punto de equilibrio. Cabe mencionar que las figuras 6.7 y 6.8 muestran a la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera, la diferencia entre una figura y otra, es que en la figura 6.7 la concentración del nutriente se considero como superior al valor límite encontrado mientras que la figura 6.8 muestra lo que ocurre cuando la concentración de nutriente toma el valor de dicha concentración límite. Si se quisiera saber qué ocurre cuando la concentración es inferior al valor límite se

puede consultar nuevamente la figura 6.1 cuyo comportamiento es similar e incluso es el caso particular cuando la concentración de nutriente es nula.

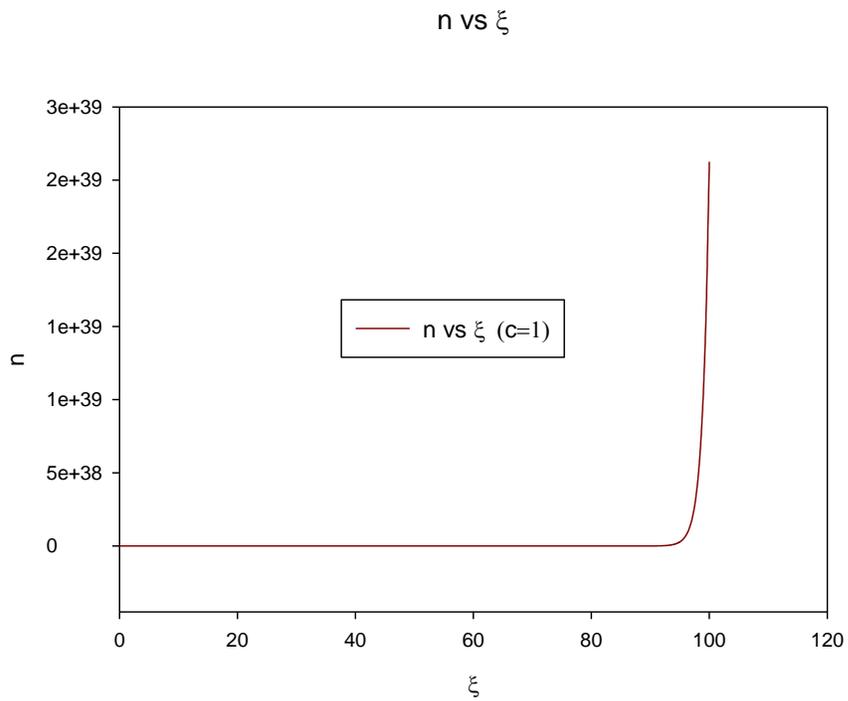


Figura 6.7 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio para una concentración de nutriente unitaria.

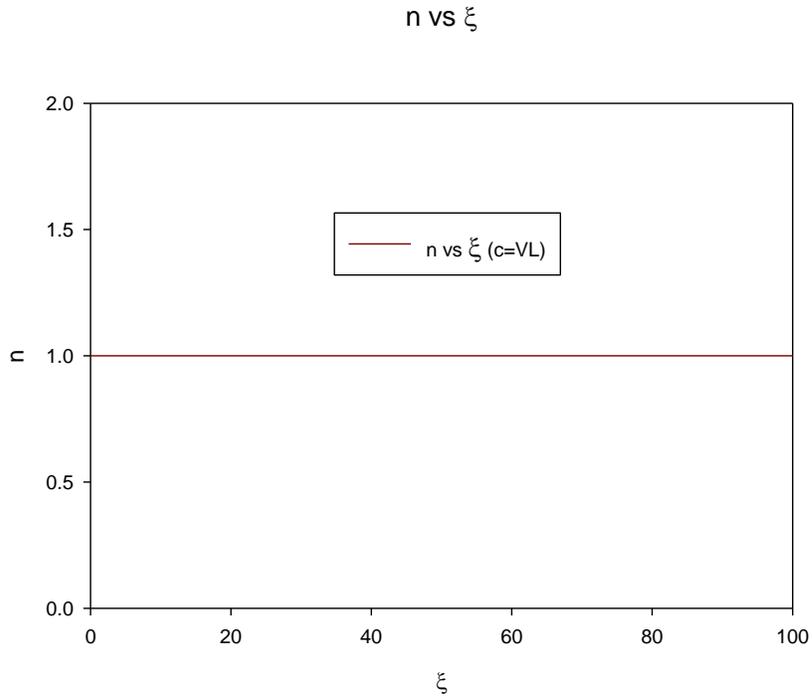


Figura 6.8 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM con un valor de la concentración de nutriente del valor límite.

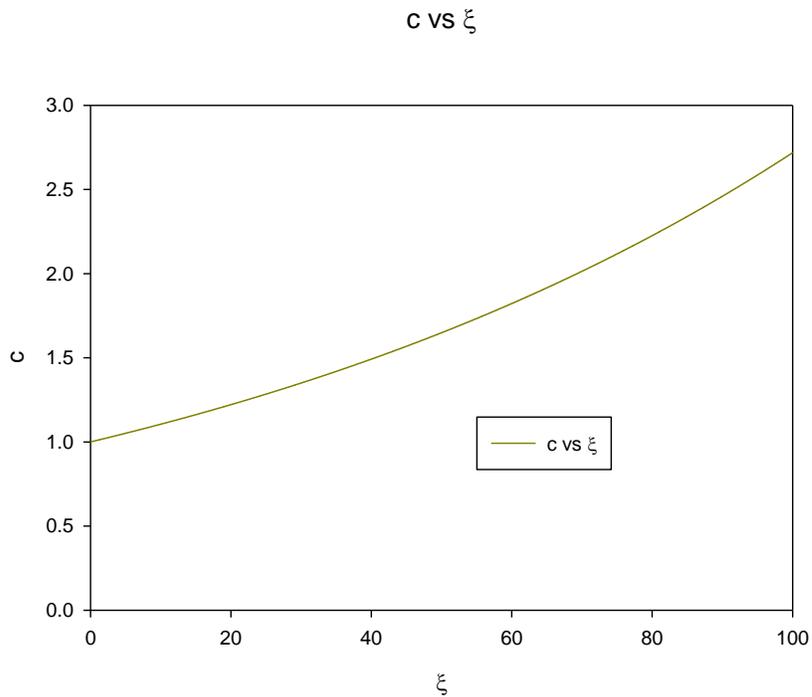


Figura 6.9 Representación de la concentración del nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

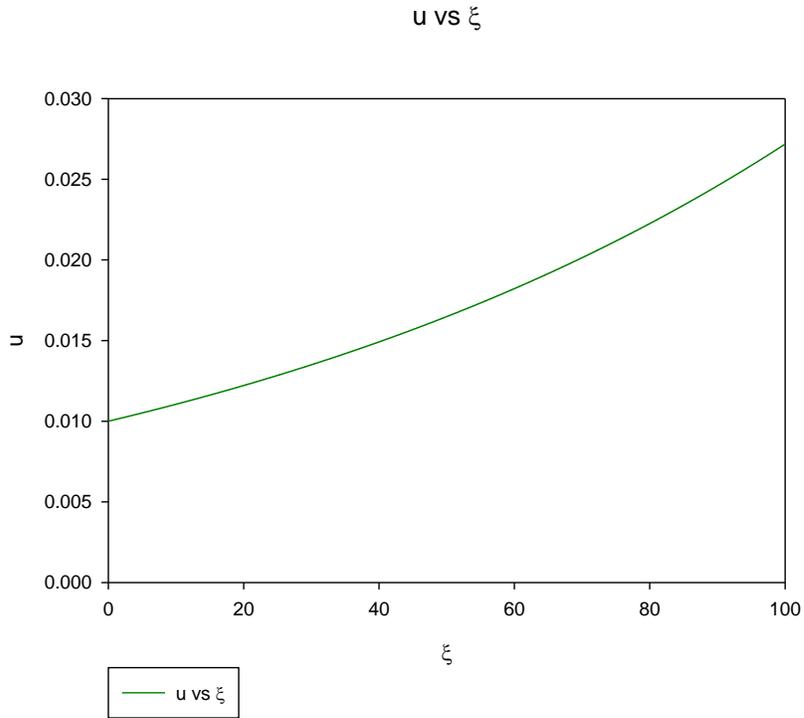


Figura 6.10 Representación de la derivada de la concentración del nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

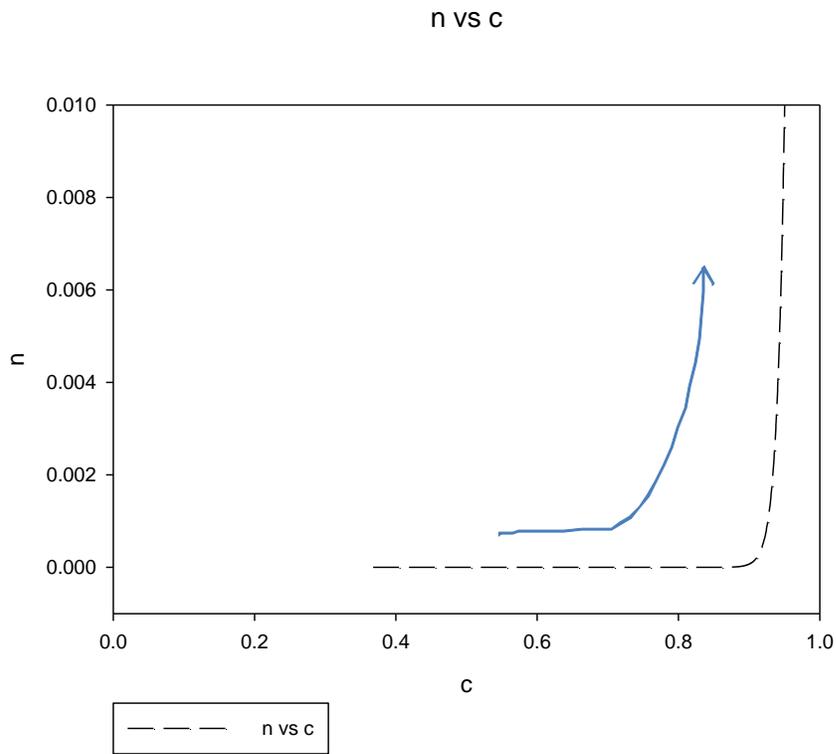


Figura 6.11 Plano de fase n-c para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM para una concentración de nutriente unitaria.

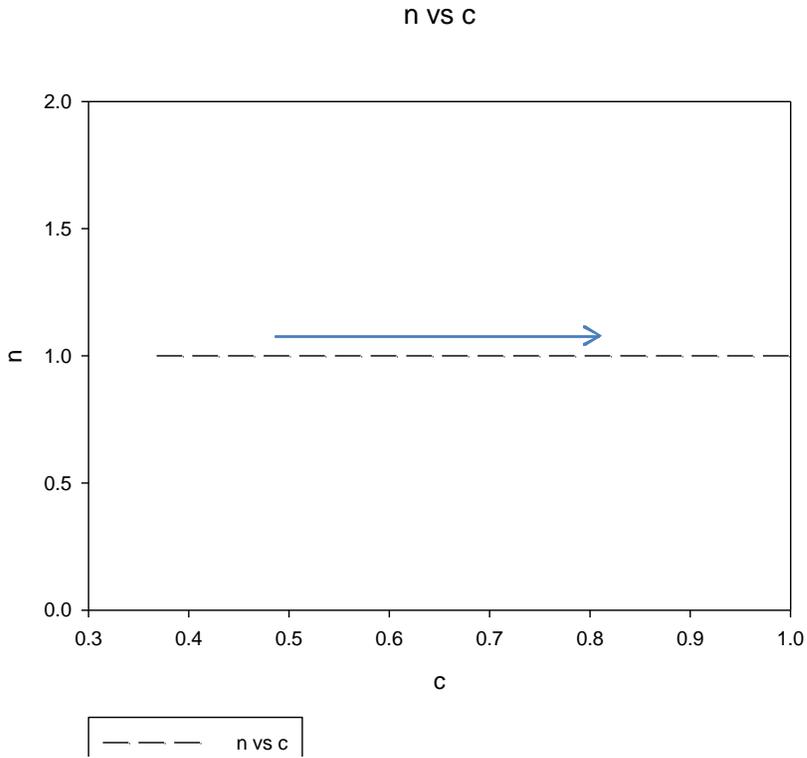


Figura 6.12 Plano de fase de n-c para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM con una concentración de nutriente del valor límite.

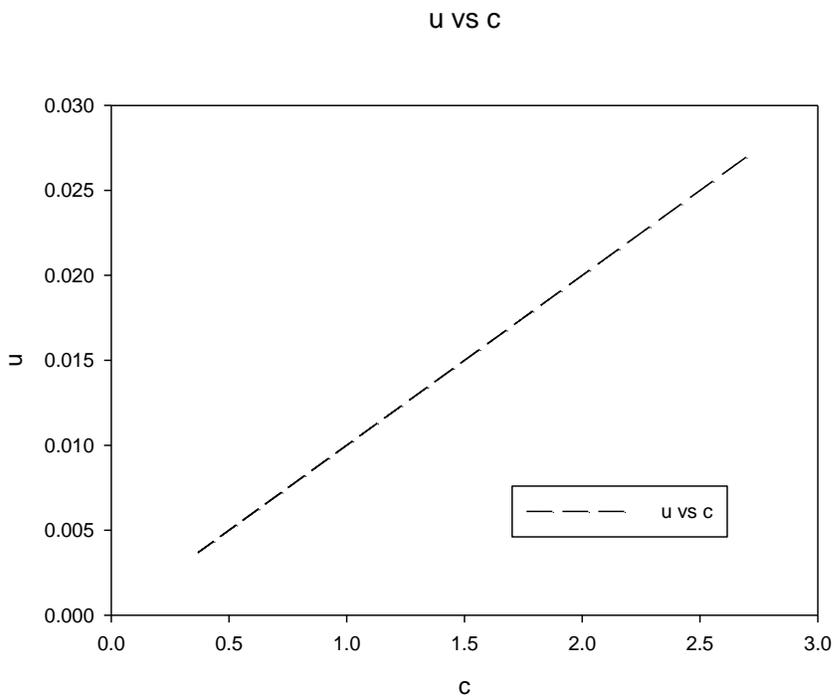


Figura 6.13 Plano de fase de u-c para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM.

A continuación se considera el modelo de WKM en donde el primer punto de equilibrio resulta ser también el origen, es decir, $\hat{c} = 0, \hat{n} = 0, u = 0$. El sistema lineal aproximado alrededor de este punto de equilibrio resulta ser:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G & 0 & 0 \\ 0 & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 17)$$

En donde G y C son las mismas que para el primer punto de equilibrio del modelo WK. Por lo tanto la solución aproximada resulta ser también la expresión (6.2-11). Asimismo al obtener las gráficas de este punto de equilibrio se obtienen exactamente las mismas figuras que las correspondientes al primer punto de equilibrio del modelo WK. Es decir, las figuras 6.1 – 6.6 también corresponden a las del modelo WKM.

Mientras que para el segundo punto de equilibrio se obtiene el siguiente sistema lineal aproximado:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & 0 & 0 \\ B & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 18)$$

Cuya solución es la siguiente:

$$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{A\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.2 - 19)$$

Cabe mencionar que también A, B y C son las mismas que las obtenidas en el segundo punto de equilibrio del modelo WK. Por lo tanto, el análisis de los primeros dos puntos de equilibrio del modelo WKM es el mismo que para los

puntos encontrados en el modelo WK. Esto se debe a que el modelo WKM incluye al modelo WK en el límite cuando la concentración de células vivas es muy baja. De igual forma, las gráficas correspondientes a este modelo son las figuras 6.7 – 6.13.

Finalmente, para el tercer punto de equilibrio encontrado en el modelo WKM se obtiene la siguiente expresión para el sistema lineal aproximado:

$$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D & 0 & E \\ F & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} \quad (6.2 - 20)$$

En donde:

$$D = \left[-\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right)$$

$$E = \left[N_I \frac{\sigma \hat{c}_c}{(\hat{c} + \hat{c}_d)^2} \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right) \quad (6.2 - 21)$$

$$F = \left[-N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \right] D a_{II}$$

Los valores propios se obtienen de la ecuación característica de la matriz de coeficientes de este sistema. La ecuación para este sistema tiene la siguiente forma:

$$-\lambda^3 + (D + C)\lambda^2 - DC\lambda + FE = 0 \quad (6.2 - 22)$$

Para este caso en particular, se tendría que plantear una solución numérica para obtener los valores propios. Sin embargo, tomando los valores típicos empleados

(los cuales están en el anexo de este trabajo) el producto FE resulta despreciable teniendo el siguiente orden de magnitud:

$$FE \sim O(10^{-8}) \quad (6.2 - 23)$$

De tal forma que los valores propios son:

$$\lambda = 0$$

$$\lambda = C \quad (6.2 - 24)$$

$$\lambda = D$$

En este caso aparece nuevamente C el cual es positivo mientras que D, depende de los valores de la concentración del nutriente, pero siempre es negativo. De tal forma que se tiene un valor propio positivo, uno negativo y uno nulo.

La solución de este sistema lineal aproximado tiene la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} E \\ (C - D) \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{D\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.2 - 25)$$

Se observa que se tienen valores propios tanto positivos como negativos. Siendo D el valor propio negativo y C el positivo. Cabe mencionar que “D” depende de la concentración escogida del nutriente pero siempre es negativo. De la expresión que define “D” se puede observar que si la concentración del nutriente tiende a cero, éste tiende a su valor máximo (el menos negativo, es decir, el más cercano a cero). Bajo estas condiciones; para la concentración de células vivas; el componente del primer vector propio $E/(C-D)$ tiende a su valor máximo, de tal

forma que la exponencial negativa prácticamente no figura debido a que está elevada a un valor negativo pero muy cercano a cero mientras que la otra exponencial tiene un valor positivo y está multiplicada por el primer componente del primer vector propio el cual tiene su valor máximo. Por lo tanto para valores cercanos a cero de la concentración de nutriente, la concentración de células vivas queda determinada por la exponencial positiva, es decir presenta un crecimiento la población celular viva. Físicamente esto podría indicar que en la zona donde la concentración de células vivas es cercana a la unidad pero la concentración de nutriente es baja, se tendrá un aumento exponencial de las células vivas, esto podría indicar que esta región se encuentra cerca de la periferia del tumor pero no lo suficientemente cerca ya que la concentración de nutriente es muy baja.

Por el contrario, a medida que la concentración de nutriente aumenta, y tiende a la unidad, "D" se vuelve cada vez más negativa. Aunado a esto, la combinación de $E/(D-C)$ tiene su valor mínimo. Por lo que cuando se presenta este escenario la exponencial que domina es la negativa. Es decir, la población de células vivas disminuye de forma exponencial. Físicamente se podría pensar que esto sucede en la periferia del tumor ya que la concentración de células vivas es prácticamente la unidad así como la concentración de nutriente.

Los valores empleados para la evaluación de las expresiones que definen a los distintos términos de todos los sistemas lineales aproximados se pueden encontrar en el apéndice del trabajo, así como los valores de dichos términos.

A continuación se presentan las figuras 6.14 – 6.23 muestran los resultados para el tercer punto de equilibrio contemplando tanto una concentración baja de nutriente ($c=0$) (figuras 6.14 – 6.18) como una concentración alta de nutriente ($c=1$) (figuras 6.19 – 6.23).

Para todas las figuras se emplearon las expresiones vectoriales que definen las soluciones lineales aproximadas y debido a que no se cuenta con condiciones a la frontera para cada sistema lineal aproximado y considerando que se tratan de aproximaciones lineales cerca de cada punto de equilibrio, se supusieron valores de la unidad para las constantes de las soluciones generales y por lo tanto cualquier combinación lineal de la curva forma parte de la familia de curvas de solución. Se incluyó únicamente una curva por gráfica para facilitar el análisis y solo se pretende mostrar el comportamiento de las variables, por lo que no deben ser tomadas como si fueran la solución particular de cada punto de equilibrio.

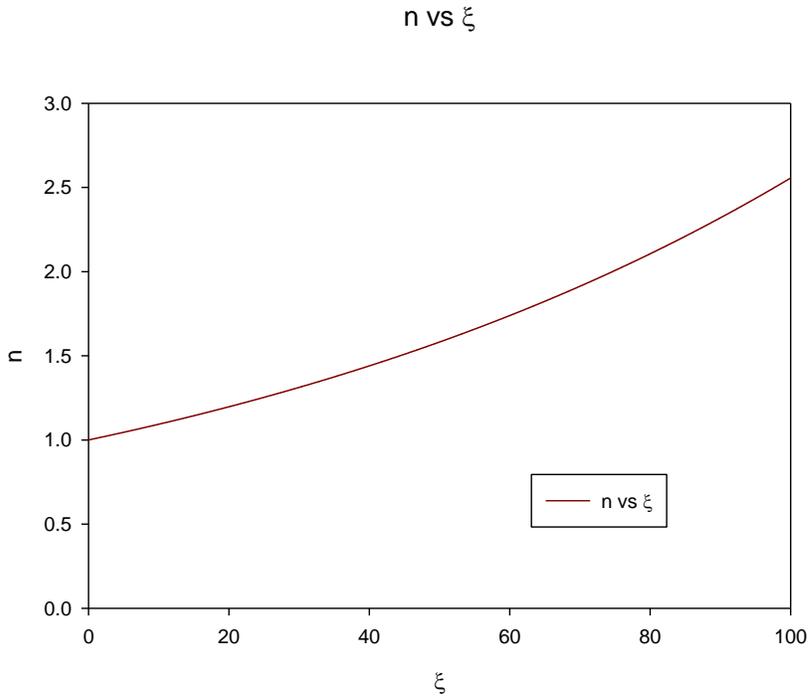


Figura 6.14 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con concentración de nutriente baja.

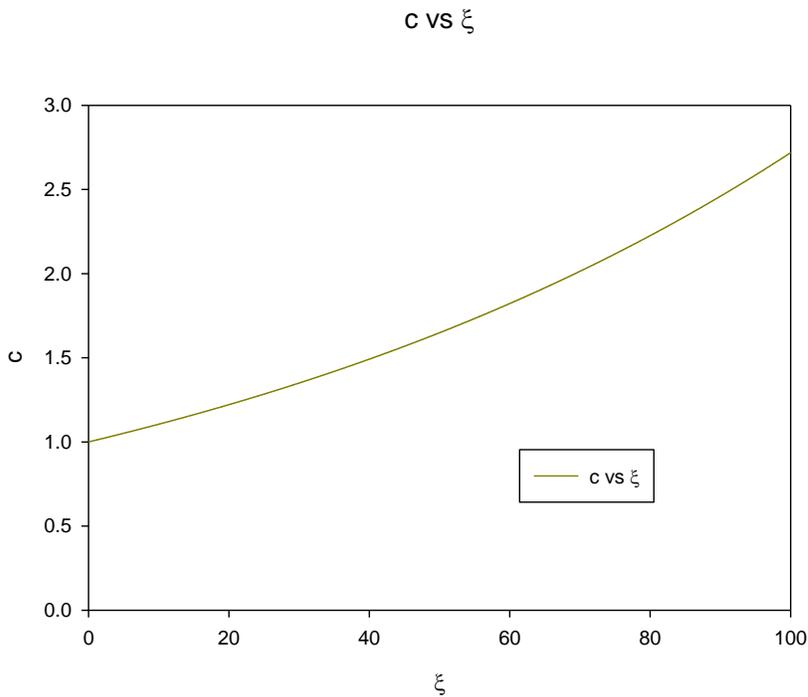


Figura 6.15 Representación de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con concentración de nutriente baja.

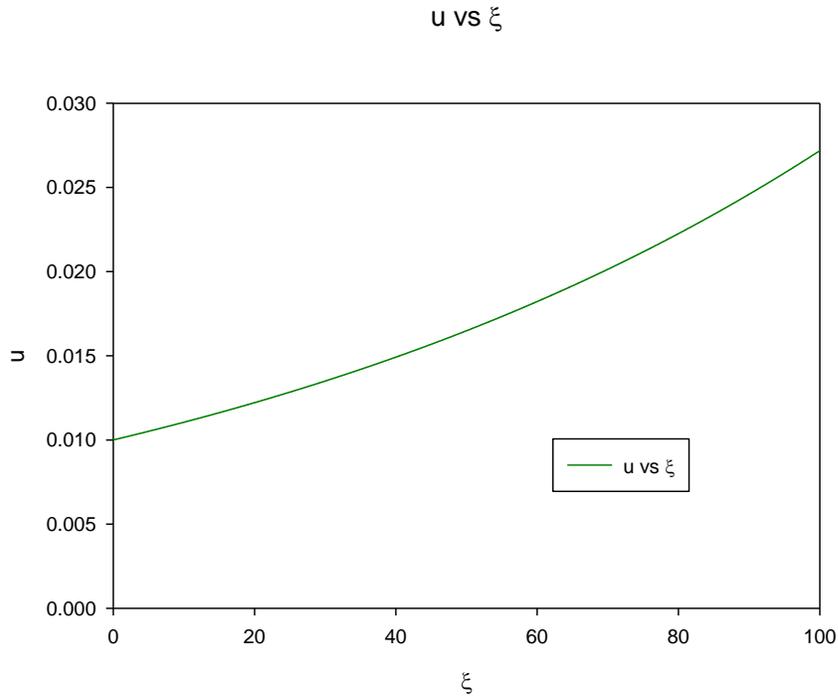


Figura 6.16 Representación de la derivada del nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente baja.

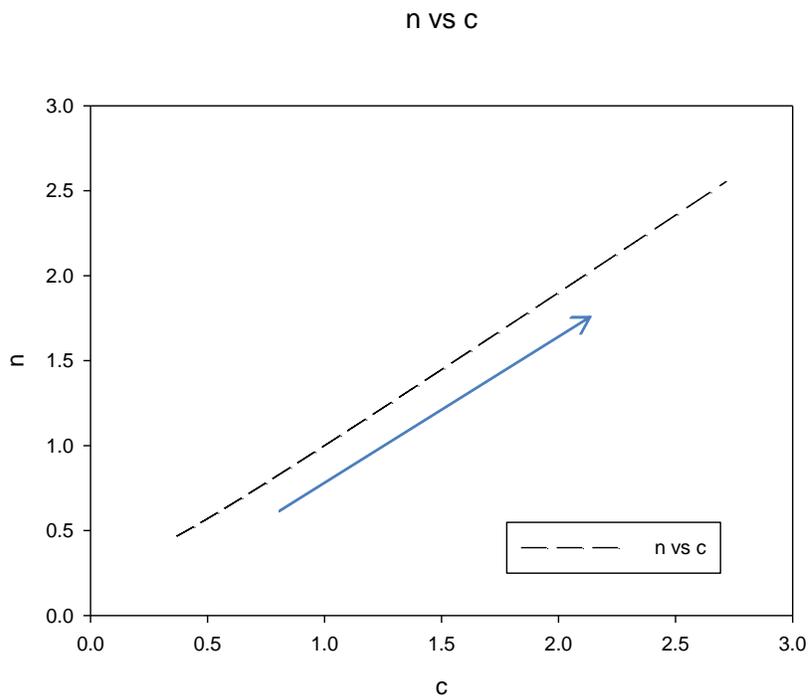


Figura 6.17 Plano de fase de n-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente baja.

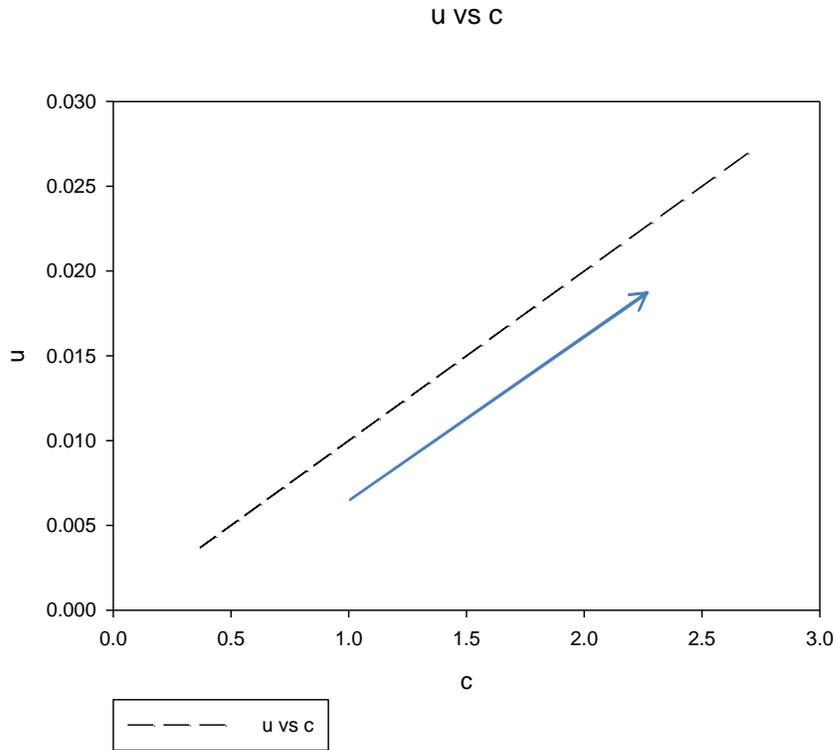


Figura 6.18 Plano de fase de u-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración baja de nutriente.

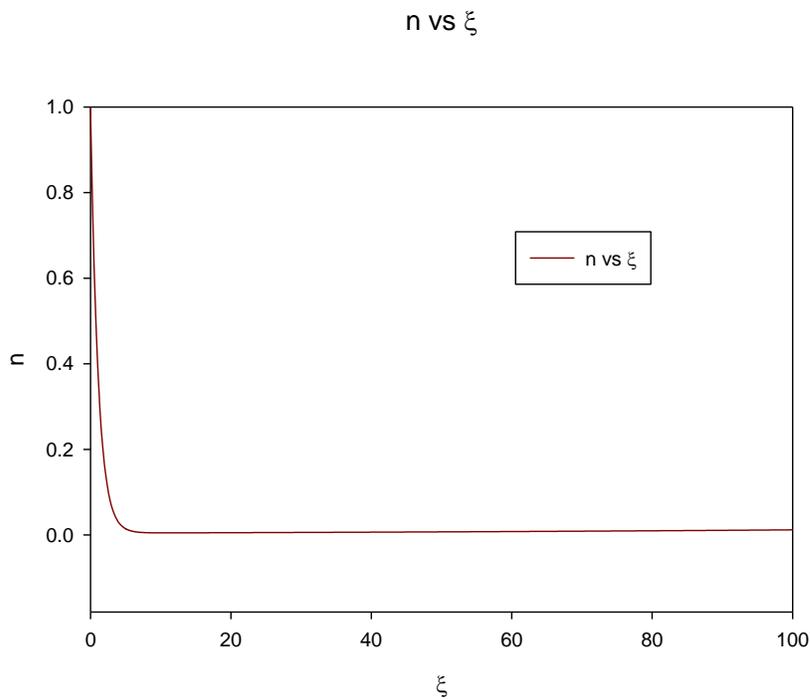


Figura 6.19 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.

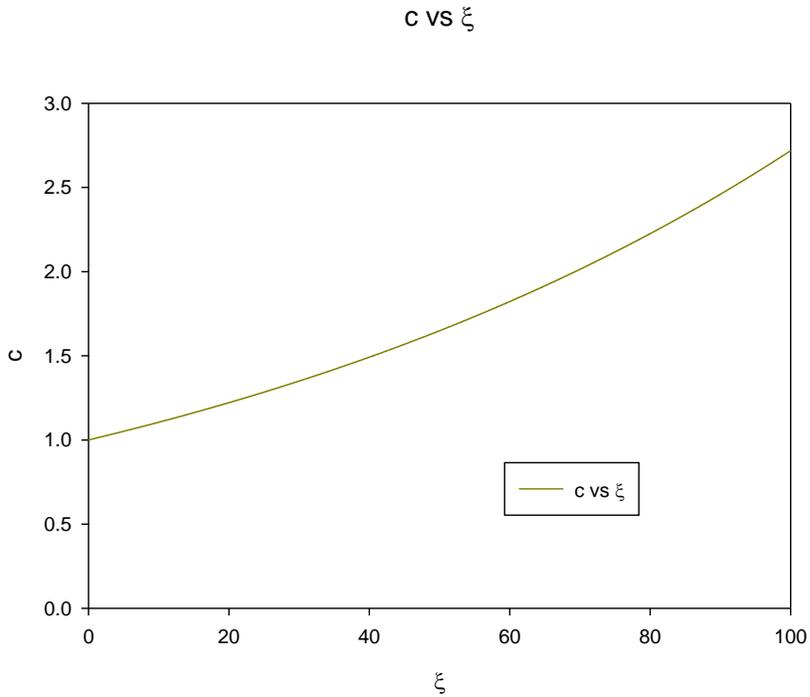


Figura 6.20 Representación de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.

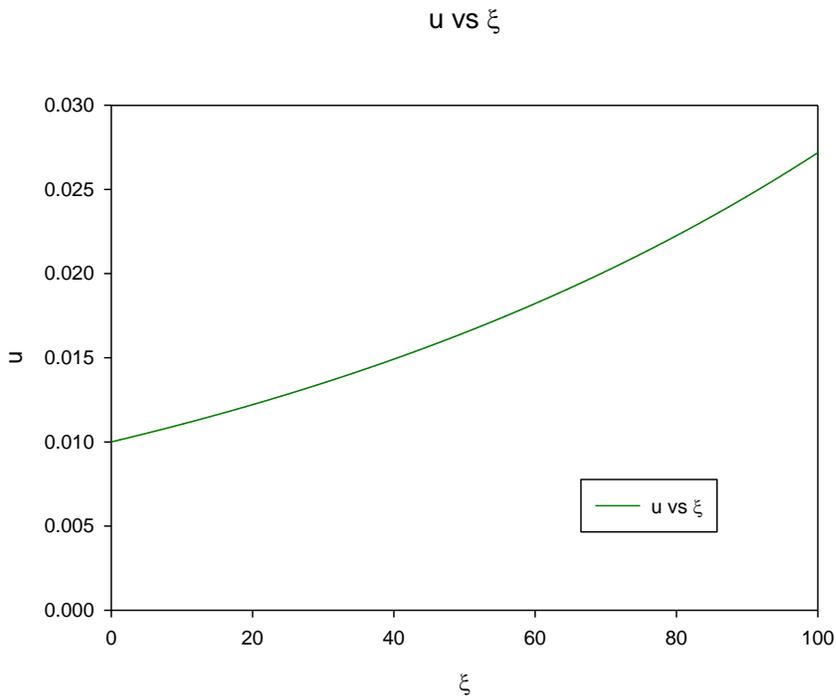


Figura 6.21 Representación de la derivada de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.

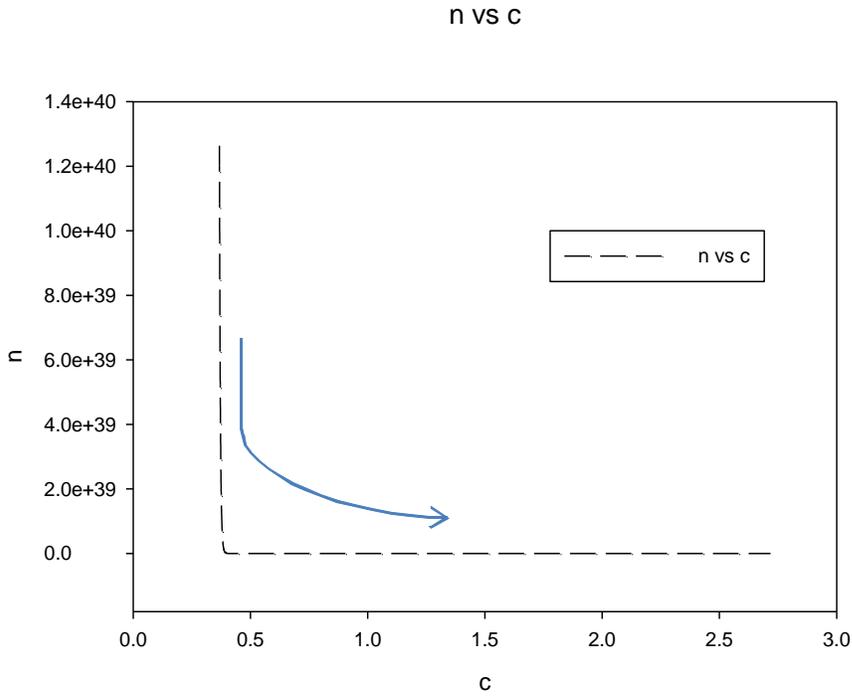


Figura 6.22 Plano de fase de n-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.

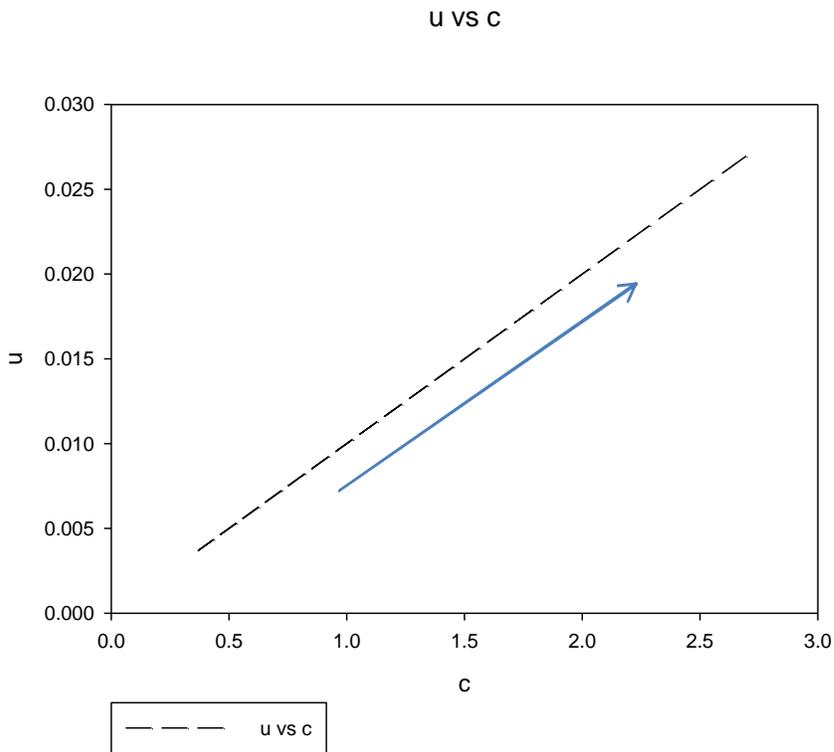


Figura 6.23 Plano de fase de u-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.

7. Rapidez de proliferación y muerte celular

Como se ha mencionado, la diferencia entre ambos modelos es la expresión que se emplea para describir la rapidez de proliferación celular. Por lo que si se tiene la solución lineal aproximada tanto de la concentración de células vivas como la del nutriente, y conociendo ambas expresiones para k_m , se podría tener otro criterio para comparar los dos modelos. Esto puede observarse en las figuras (7.1 y 7.2)

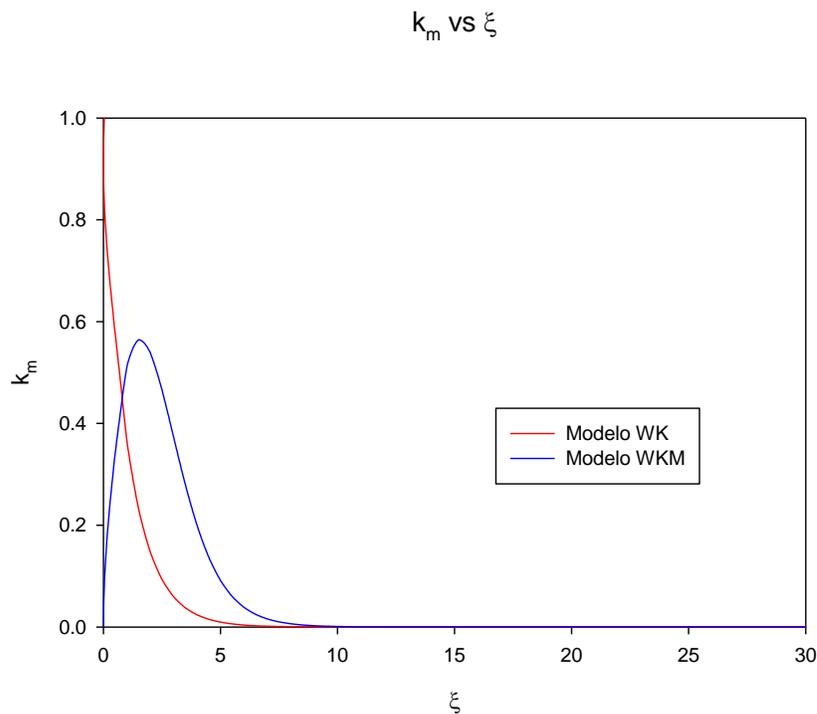


Figura 7.1 Representación de k_m en función de la coordenada de onda viajera para el modelo WK y WKM

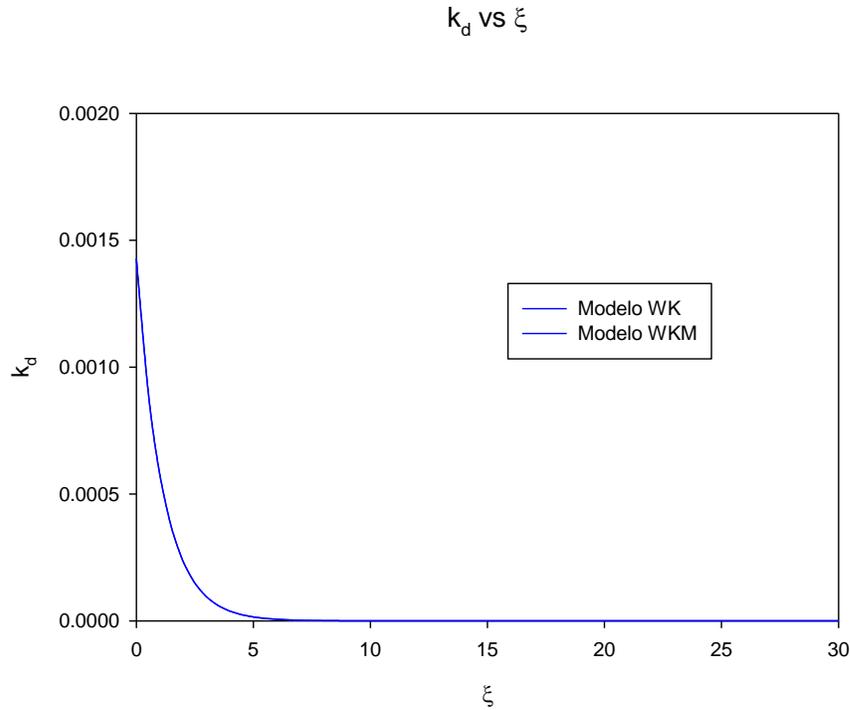


Figura 7.2 Representación de k_d en función de la coordenada de onda viajera para el modelo WK y WKM

Como se puede apreciar, existe una gran diferencia en la figura (7.1) la cual es la que corresponde a la rapidez de proliferación. Mientras que la figura (7.2) no muestra diferencias debido a que la expresión propuesta para la muerte celular es la misma para ambos modelos. Nuevamente se recalca que las figuras (7.1 y 7.2) muestran un comportamiento aproximado del fenómeno ya que fueron construidas con una de las soluciones lineales aproximadas.

A continuación se presenta un resumen de las expresiones encontradas tanto para el modelo WK como para el WKM.

Tabla 7.1. Resumen del Modelo WK

Modelo adimensional	$\alpha \frac{d\hat{n}}{d\xi} = \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \hat{n} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n}$ $\left(\frac{1}{Da_{II}} \right) \frac{du}{d\xi} = \alpha u + N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \hat{n}$ $\frac{d\hat{c}}{d\xi} = u$
Primer punto de equilibrio	$\hat{c} = 0, \hat{n} = 0, u = 0$
Sistema lineal aproximado	$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G & 0 & 0 \\ 0 & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix}$
Valores propios (constantes)	$G, 0, C$
Solución analítica	$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{G\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$
Segundo punto de equilibrio	$\hat{c} = K, \hat{n} = 0, u = 0$
Sistema lineal aproximado	$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & 0 & 0 \\ B & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix}$
Valores propios (A=A(c))	$0, C, A$
Solución analítica	$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{A\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$

Tabla 7.2. Resumen del Modelo WKM

Modelo adimensional	$\alpha \frac{d\hat{n}}{d\xi} = \frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \hat{n} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \hat{n}$ $\left(\frac{1}{Da_{II}} \right) \frac{du}{d\xi} = \alpha u + N_{II} \left(\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} \right) \hat{n}$ $\frac{d\hat{c}}{d\xi} = u$
Primer punto de equilibrio	$\hat{c} = 0, \hat{n} = 0, u = 0$
Sistema lineal aproximado	$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G & 0 & 0 \\ 0 & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix}$
Valores propios	$G, 0, C$
Solución analítica	$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{G\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$
Segundo punto de equilibrio	$\hat{c} = K, \hat{n} = 0, u = 0$
Sistema lineal aproximado	$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & 0 & 0 \\ B & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix}$
Valores propios	$0, C, A$
Solución analítica	$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{A\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$

Tabla 7.2. (Continuación)	
Tercer punto de equilibrio	$\hat{c} = K, \hat{n} = 1, u = 0$
Sistema lineal aproximado	$\frac{d}{d\xi} \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D & 0 & E \\ F & C & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix}$
Valores propios (D=D(c))	$D, 0, C$
Solución analítica	$\begin{pmatrix} \hat{n} \\ u \\ \hat{c} \end{pmatrix} = c_1 \begin{pmatrix} E \\ (C - D) \\ C \\ 1 \end{pmatrix} e^{C\xi} + c_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} e^{D\xi} + c_3 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$

8. Análisis de resultados

Los resultados obtenidos para ambos modelos son muy semejantes, incluso como ya se ha mencionado, el modelo de Ward y King cabe dentro del modelo de la propuesta de este trabajo. Es decir, es un caso particular para cuando la concentración adimensional de células vivas es mucho menor a la unidad. Ya que como se observó en el desarrollo de ambos modelos, los dos primeros puntos de equilibrio del modelo WKM coinciden con los únicos dos puntos de equilibrio existentes del modelo WK, y no solo esto, sino que los sistemas lineales asociados a ambos puntos de equilibrio también son los mismos. Al tener esto, el análisis de los resultados obtenidos se hace más breve ya que es equivalente para

los dos puntos de equilibrio encontrados en el modelo WK y los dos primeros puntos de equilibrio encontrados en el modelo WKM.

Al retomar el primer punto de equilibrio; en donde se tienen tres valores propios reales y diferentes; (uno negativo, uno nulo y uno positivo) se tiene un punto tipo silla. Es decir, algunas trayectorias se van a acercar al punto de equilibrio mientras que otras se alejan de éste, en términos matemáticos se puede decir que es semiestable. El valor propio nulo le agrega el hecho que se tenga una sucesión de puntos tipo silla, esto porque la solución queda en términos de una constante la cual va trasladando la solución del sistema para alguna de las variables, en este caso la concentración del nutriente.

El carácter de este punto va a depender de los valores que tomen G y C. Por un lado se tiene $G = -\frac{N_I}{\alpha} = -\frac{B}{A\alpha}$, el cual es negativo y además físicamente representa el cociente de N_I y la rapidez con la que viaja la coordenada de onda viajera, en donde N_I es la comparación de la rapidez de muerte celular y la de mitosis. Como a α se le dio el valor de la unidad con el fin de tener un movimiento afín con el crecimiento del tumor, se analiza únicamente la parte correspondiente a N_I . El hecho que se tenga un valor propio negativo es indicio de estabilidad. Por lo tanto, a medida que N_I sea menor (más negativo) indicaría que la concentración de células vivas decaería rápidamente. Es natural pensar esto por la definición de N_I . Es decir, si esta cantidad aumenta, querría decir que la rapidez de muerte es mayor que la de mitosis, por lo tanto habría una disminución de células vivas. Sin embargo, se puede observar en el apéndice que el valor obtenido para G es

aproximadamente 0.01. Es decir, hay una disminución exponencial en las células vivas cerca del primer punto de equilibrio pero esta disminución no es tan rápida por el valor que toma G .

Los resultados obtenidos para la concentración del nutriente predicen que la concentración de éste aumenta, esto debido a que la solución del sistema lineal aproximado para \hat{c} queda en términos de una exponencial positiva. Es decir, depende del valor que tome $C = \alpha Da_{II}$. Físicamente, ésta cantidad está relacionada con la rapidez de crecimiento y con la rapidez de difusión del nutriente. Si C aumenta, el número de Damköhler aumenta y esto quiere decir que la rapidez de crecimiento es mayor que la rapidez con la que se difunde el nutriente, es decir, se consume más rápidamente el nutriente que lo que alcanza a difundirse. Sin embargo, esto parece no tener mucho sentido físico ya que sería natural pensar que si el tumor está creciendo aceleradamente, está agotando más rápidamente el nutriente. Mientras que en el caso contrario, el proceso difusivo del nutriente sería más importante pero de todos modos habría consumo del nutriente. Para el caso del presente trabajo se considera que se encuentra en la segunda posibilidad dado que el valor del Damköhler es aproximadamente 0.01 por lo que hay un aumento en la concentración del nutriente, sin embargo este aumento podría no ser muy elevado por el valor de G . Pero en términos generales la predicción del análisis de estabilidad indica que hay un aumento en la concentración del nutriente lo cual no tiene mucho sentido físico.

El resultado, aparentemente erróneo, obtenido para la concentración del nutriente se puede deber a la presencia del valor propio nulo. Si se observa la solución del

sistema lineal aproximado, la concentración del nutriente está afectada por una constante. Esto se debe a la presencia del tercer valor propio el cual es cero, entonces si este valor propio fuera no nulo y además negativo, entonces se tendría una competencia entre el ambos valores propios, pudiendo tener la posibilidad que la concentración del nutriente disminuya, por lo que se puede pensar que la información obtenida está incompleta para la concentración del nutriente. Se mencionó en los antecedentes del trabajo que en ocasiones el procedimiento para linealizar un sistema y hacer análisis local puede fallar, y una fuente de falla es precisamente la obtención de un valor propio nulo. En este caso se puede pensar que se obtuvo una visión parcial del fenómeno, es decir, se pudo obtener información acerca de las células vivas pero no la información completa para el nutriente. Esto se podría resolver llevando a cabo un análisis no lineal, sin embargo esto queda fuera de los alcances de este trabajo al ser únicamente una primera aproximación al estudio de un modelo de crecimiento tumoral.

Al retomar el segundo punto de equilibrio, se tienen varias posibilidades dependiendo de la elección de la concentración del nutriente. Por un lado, cuando se tiene una concentración de nutriente entre cero y el valor límite, se tiene un valor propio negativo. Indicando de nuevo estabilidad, y considerando que el otro valor propio es positivo se tendría nuevamente un punto tipo silla. Es decir, la concentración de células vivas decrece a medida que la coordenada de onda viajera crece. Cabe mencionar que cuando la concentración de nutriente es igual a cero, este punto de equilibrio se reduce exactamente al primer punto de equilibrio encontrado. Lo cual indica que los resultados obtenidos son consistentes. La otra

posibilidad, es cuando la concentración de nutriente toma el valor límite indicado anteriormente. Cuando esto sucede, se tiene un valor propio nulo, esto indica que la concentración de células vivas se mantiene constante. Esto se debe a que el valor propio que se anula $\left(A = \left[\frac{\hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_c} - N_I \left(1 - \frac{\sigma \hat{c}}{\hat{c} + \hat{c}_d} \right) \right] \left(\frac{1}{\alpha} \right) \right)$ está definido como la diferencia de la rapidez de mitosis y la de muerte y al ser cero esto indica que se están formando el mismo número de células de las que se están muriendo y se tiene un equilibrio. Es decir, esto indica una región en donde hay una aparente inactividad debido al balance existente entre las células vivas y las muertas. Finalmente, cuando la concentración de nutriente es superior a la concentración límite, se tiene un valor propio positivo, teniendo entonces una fuente. Es decir, la concentración de células vivas y la del nutriente aumentan a medida que aumenta la coordenada de onda viajera. Es decir, se tiene una región del tumor cuyo valor de concentración de nutriente es superior al valor límite y en esta región predomina la proliferación celular. Es decir, el valor que tenga la concentración del nutriente define zonas del tumor, por un lado se tiene la región donde predomina la muerte celular, otra donde hay un balance y finalmente una donde la proliferación ilimitada predomina.

Hasta este momento el análisis es válido tanto para el modelo WK como para el WKM debido a que los dos puntos de equilibrio que presenta el modelo WK son exactamente los mismos que los dos primeros presentes en el modelo WKM. Lo que diferencia un modelo de otro es la inclusión del término de tipo logístico a la expresión de rapidez de mitosis y como consecuencia se obtiene un tercer punto

de equilibrio en el modelo WKM. Este tercer punto de equilibrio es cuando la concentración de células vivas toma el valor de la unidad, la concentración de nutriente es arbitraria y la derivada de la concentración de nutriente es cero. En el caso de este punto de equilibrio, la concentración de células vivas depende de dos valores propios, uno negativo y uno positivo. Por estos resultados se tendría nuevamente un punto tipo silla, nuevamente semiestabilidad. El valor positivo tiene un valor fijo, pero el componente del vector propio depende de la concentración que se elija para el nutriente. Por su parte, el valor propio negativo depende de la concentración de nutriente pero éste no deja de ser negativo y el componente del vector propio correspondiente es constante. A medida que la concentración del nutriente tiende a cero, el valor propio negativo tiene su valor más cercano a cero, mientras que el componente del vector propio asociado al valor propio positivo presenta un valor máximo. Por lo tanto, en esta región se tiene una concentración de células vivas que aumenta a medida que aumenta la coordenada de onda viajera. Por su parte, si la concentración de nutriente aumenta y llega a su valor máximo (la unidad) se tiene un escenario opuesto, es decir, el término que predomina en esta región es el asociado al valor propio negativo. Por lo que se tendrá una disminución de células vivas.

Analizando primeramente los resultados para el modelo WK, y sobre todo el segundo punto de equilibrio ya que como se vio, éste incluye al primero como un caso límite se puede observar que depende de la concentración de nutriente la evolución que tiene el tumor. Es decir, en la región donde la concentración de nutriente vaya de cero a la concentración límite, hay más muerte celular que

mitosis. Esto se puede asociar con una región necrótica la cual se puede suponer que se encuentra en la cercanía del centro del tumor. Esta suposición podría ser válida ya que una de las condiciones de frontera para la concentración de nutriente es precisamente que el flux molar del nutriente es cero. Existen dos posibilidades, la primera es que se tenga un mínimo en la concentración del nutriente y la segunda es que sea cero. Por el tipo del problema que se maneja la suposición más apropiada resultaría que la concentración del nutriente es cero en el centro del tumor. Por lo que a pesar de que no se obtuvo información suficiente con el análisis que se hizo para la concentración del nutriente, las condiciones a la frontera del problema original ayudan para determinar que en esta región de concentraciones de nutriente se tiene un centro necrótico. En la siguiente región donde hay un balance entre división celular y muerte, se puede asociar a una región que en la literatura se le conoce como región de inactividad debido a que aparentemente no sucede nada. Resultaría natural pensar que esta zona se encuentra más alejada del centro. Finalmente, la última zona que se describe en este punto de equilibrio, es aquella en donde la concentración de nutriente es mayor a los valores de las otras regiones, y al tener esto, se tiene la cantidad suficiente de nutriente para que la proliferación celular predomine en esta zona. Se puede pensar que esta región se encuentra desde la periferia hasta donde termina la región de inactividad. Las deducciones anteriores son de gran importancia ya que en la sección del desarrollo del modelo, los autores indican que ellos pretenden que su modelo sea general hablando de la estructura del tumor. Es decir, ellos no suponen la existencia de estas regiones, simplemente plantean que se tiene un tumor el cual se compone de células vivas, células muertas y un

nutriente transportándose y consumiéndose en el interior sin orden particular. Sin embargo, el análisis de estabilidad indica que efectivamente el tumor presenta una estructura definida y similar a lo que se espera para un tumor en su etapa avascular. Es decir, se tiene un centro necrótico, una región de inactividad y una región de proliferación; además se puede tener una localización precisa del centro necrótico y de la zona de inactividad si se contara con la solución completa del problema. Sin embargo, sigue sin predecir el punto de saturación de un tumor avascular; lo cual ya había sido reportado por Ward y King; es decir, cuando se alcanza el tamaño máximo debido a que el suministro de nutriente es compartido con tejidos circundantes. Esto se debe a que la región más cercana a la periferia del tumor que presenta el modelo WK es en donde hay proliferación ilimitada.

Al considerar los resultados para el modelo WKM, se tienen las mismas regiones que las encontradas para el modelo WK al considerar los primeros dos puntos de equilibrio y la inclusión del tercer punto de equilibrio añade dos zonas adicionales localizadas más cerca de la periferia del tumor. Es decir, cuando la concentración de nutriente es baja, hay un predominio de la exponencial elevada al valor propio positivo, sin embargo, la presencia del otro término comienza a frenar este crecimiento y éste efecto se manifiesta a medida que la concentración de nutriente se acerca a la unidad. Por lo que se tienen las siguientes regiones adicionales, una en donde hay un predominio de la mitosis pero que se está empezando a frenar ya que la población celular se acerca a su máximo y la segunda en donde la población celular viva es máxima y aunque se tiene del nutriente suficiente, como la población se acerca a la capacidad de soporte introducida por el modelo

logístico, ya no puede proliferar. Por lo que el modelo WKM predice las siguientes regiones: la presencia de un centro necrótico, región de inactividad, región donde predomina la proliferación ilimitada, región donde predomina la proliferación limitada a la población celular y la región más cercana a la periferia en donde hay disminución de las células vivas debido a la inclusión del término logístico.

Esta estructura de un tumor es más parecida a la que se describe en otros trabajos, sin embargo, presenta también una deficiencia en la cercanía a la periferia del tumor. Es decir, como ya se alcanzó la capacidad de soporte del medio, la división celular cesa por completo, pero sigue existiendo el fenómeno de muerte. Esto podría provocar que se alcance el radio máximo pero que éste no se mantenga constante, sino que una vez que se alcanza un tamaño máximo pueda haber una disminución en el volumen del tumor. Esto se debe a que la expresión de la rapidez de mitosis del modelo WKM se anula cuando la concentración de células vivas es la unidad mientras que la rapidez de muerte mantiene un valor diferente de cero. Lo cual provoca que cuando se alcance la población máxima ya no haya proliferación pero sí hay muerte celular. Para mejorar esto, se podría plantear una expresión para k_m similar a la del modelo WKM pero que tenga un término adicional el cual no sea importante cuando la población celular es baja y a medida que la población celular aumente hasta llegar a la unidad de equilibrio el valor de la rapidez de muerte y de tal forma no habría cambio de volumen. Sin embargo, al observar las figuras 7.1 y 7.2 se observa que mientras que la rapidez de proliferación es cero, la rapidez de muerte tiene un valor aproximadamente de

0.0015 por lo que este efecto podría ser despreciable, pero habría que comprobarlo.

Otro aspecto de trascendencia del presente trabajo es la concentración límite encontrada para ambos modelos en el segundo punto de equilibrio. Es decir, el valor que determina si la población celular aumenta o disminuye. Éste valor podría tener implicaciones importantes para fines terapéuticos ya que se podría proponer alguna terapia la cual mantenga la concentración de nutriente por debajo de éste límite. De esta forma se garantiza que el tumor no tiene la cantidad suficiente de nutriente y como consecuencia se tendrá mayor muerte celular que proliferación. Una propuesta del autor del presente trabajo es la introducción de alguna sustancia la cual disminuya el transporte de oxígeno, ya sea que esta sustancia lo consuma o simplemente le bloquee el paso, manteniendo la concentración por debajo del valor límite. Esto podría ser un gran reto ya que la concentración límite es muy baja y además esto ya correspondería a las etapas experimentales y posteriores de esta línea de investigación.

9. Conclusiones

Se llevo a cabo el análisis de dos modelos de crecimiento tumoral en etapa avascular, el modelo WK y el WKM mediante técnicas matemáticas como el análisis de estabilidad lineal y la obtención de soluciones lineales aproximadas a ambos modelos. Esto se consiguió mediante una serie de suposiciones respaldadas por trabajos previos y esto llevó a diversas simplificaciones.

Se puede visualizar el modelo WK como un caso particular del modelo WKM cuando la concentración de células vivas es muy baja, es decir, cuando el tumor está lejos de alcanzar el volumen máximo esperado en la etapa avascular.

El análisis de estabilidad arrojó resultados interesantes ya que el comportamiento de ambos modelos depende del valor que toman los números adimensionales encontrados en el presente trabajo. En particular de N_1 y el número de Damköhler, los cuales están determinados con los valores típicos encontrados en la literatura. A pesar de que se obtuvieron predicciones incompletas; debido al análisis lineal; para la concentración del nutriente, para la concentración de células vivas se obtuvieron resultados relevantes de la estructura del tumor.

Se encontró mediante el análisis de estabilidad que a pesar que Ward y King desarrollan un modelo para un tumor sin suponer que éste está estructurado, que el modelo describe el comportamiento de un tumor que efectivamente se encuentra estructurado. Es decir, se tiene un centro necrótico, una región de inactividad y una región donde predomina la proliferación y estas zonas dependen de la concentración del nutriente.

La inclusión del término logístico incorporó un nuevo punto de equilibrio y el análisis de estabilidad alrededor de este punto demostró que se tienen dos zonas adicionales en este modelo. Una donde hay predominio de la proliferación pero limitado por la población celular alcanzada y otra donde ya se alcanzó la población celular máxima ya no puede haber proliferación celular. Pero no se alcanzó que el tumor tuviera un tamaño máximo por el valor alcanzado en la periferia del tumor.

10.Trabajo futuro

Debido a la complejidad que presentan los modelos tratados en este trabajo, se podrían plantear un sinfín de posibilidades para continuar el estudio del crecimiento tumoral. Una de ellas podría ser la modificación de la expresión de rapidez de mitosis al incorporarle un término adicional el cual sea despreciable para concentraciones bajas de células vivas y que a medida que ésta se acerque a la unidad, haga que k_m no se anule y equilibre la expresión de k_d para garantizar que no haya cambios volumétricos en el tumor y como consecuencia se alcance el tamaño máximo esperado en etapas avasculares.

Se podría incluir más de un nutriente que se transporte a través del tumor y de esta forma incorporar más aspectos para obtener una descripción más parecida a lo que en realidad sucede dentro del tumor. O incluso se podría proponer alguna expresión que haga que el presente modelo sea válido para tumores avasculares y vasculares, pasando por el proceso de transición (angiogénesis).

Otro aspecto importante a considerar para trabajos futuros es la obtención de la solución completa del modelo WKM ya que en la literatura se cuenta con la del WK y comparar los resultados obtenidos. Por la naturaleza del problema tendría que ser una solución numérica.

Una vez que se tenga un mejor entendimiento de lo que sucede en el tumor, se podría incluir alguna terapia para tratar la enfermedad, siendo la quimioterapia una opción, en donde se introduzca un fármaco para matar las células que conforman el tumor y estudiar la respuesta ante dicha terapia.

11.Referencias

Amidon, G., Lee P., Topp, E. Transport Processes in Pharmaceutical Systems. Marcel Dekker. New York (2000) pp 219-310.

Araujo, R. P. & McElwain, D. L. S. A history of the study of solid tumor growth: The contribution of mathematical modelling, Bull. Math. Biol., 66 (2004), pp 1039–1091.

Blanchard, P. Devaney, R., Hall, G. Ecuaciones Diferenciales. Thomson. México (1999) pp 211-341; 403-493.

Boyce, W. & Diprima, R. Ecuaciones Diferenciales y Problemas con Valores en la Frontera. Limusa-Wiley. 4ª ed. (2004) pp 473-530.

Burton, A. C. Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion. Growth 30 (1966) pp 157–176.

Byrne, H. M. & Chaplain M. A. J. Free boundary value problems associated with the growth and development of multicellular spheroids. Eur. J. Appl. Math. 8 (1997) pp 639–658.

Casciari, J., Sothircos, S., Sutherland, R. Mathematical modelling of microenvironment and growth in EMT6/Ro multicellular tumour spheroids, *Cell Prol.* 25 (1992), pp 1–22.

Conger, A. D., & Ziskin, M. C. Growth of mammalian multicellular tumour spheroids. *Cancer Res.* 43 (1983) pp 558-60.

Cui S. B. & Friedman, A. A free boundary problem for a singular system of differential equations: An application to a model of tumor growth, *Trans. Amer. Math. Soc.*, 355 (2003), pp 3537–3590.

Freyer, J. P., & Schor, P. L. Regrowth of cells from multicell tumour spheroids. *Cell Tiss. Kinet.* 20 (1987) p 249.

Freyer J.P. & Sutherland, R.M., Regulation of growth saturation and development of necrosis in EMT6/Ro multicellular spheroids by glucose and oxygen supply, *Cancer Res.*, 46 (1986), pp. 3504–3512.

Fujikawa, H., Kai, A., Morozumi, S. Improvement of New Logistic Model for Bacterial Growth. *J. Food. Hyg. Soc. Japan.* 45 (2004) pp 250-254.

Gatenby R. A. & Gawlinski, E. T. A reaction-diffusion model of cancer invasion, *Cancer Res.*, 56 (1996), pp. 5745–5753.

Gatenby, R. A. & Maini, P. K. Mathematical oncology: Cancer summed up. *Nature*. 421(2003), p 321.

Greenspan, H. P. Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Stud. Appl. Math.* 52 (1972) pp 317–340.

Hill, A. V. The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues. *R. Soc. Proc. B* 104 (1928) pp 39–96.

Hlatky, L. et al. Joint oxygen-glucose deprivation as the cause of necrosis in a tumour analogue. *Cell Phys.* 134 (1988) pp 167-78.

Li, C. K. N. The glucose distribution in 9L rat brain multicell tumour spheroids and its effect on cell necrosis. *Cancer* 50 (1982) pp 2066-2073.

Moore, J. V. Death of cells and necrosis in tumours. In: *Perspectives in Mammalian Cell Death* (C. S. Potten, ed.) Oxford University Press (1987) UK.

Mueller-Klieser, W. F et al. Evidence for a major role of glucose in controlling development of necrosis in EMT6/RO multicell tumour spheroids. *Adv. Exp. Med. Biol.* 159 (1983) pp 487-95.

Mueller-Klieser, W. F, & Sutherland, R. M. Oxygen tension in multicell spheroids of two cell lines. *Br. J. Cancer*, 45 (1982) pp 256-64.

Pannetta. A Logistic Model of Periodic Chemotherapy. *Appl. Math. Lett.* 8 (1995) pp 83-86.

Pettet, G. J., Please, C. P. M.J. Tindall, & McElwain, D.L., The migration of cells in multicell tumor spheroids, *Bull. Math. Biol.*, 63(2001), pp. 231–257.

Porter, R. The greatest benefit to mankind: A medical history of humanity from antiquity to the present, London: Harper Collins Publishers.(1997). UK

Roose T., Chapman J., Maini, P. Mathematical models of avascular tumor growth. *Soc. Ind. Appl. Math.* 49, (2007) pp 179-208.

Sherratt, J. A. & Chaplain, M. A. J. A new mathematical model for avascular tumour growth, *J. Math. Biol.*, 43(2001), pp. 291–312.

Sherratt, J. A. Traveling wave solutions of a mathematical model for tumor encapsulation, *SIAM J. Appl. Math.*, 60 (1999), pp. 392–407.

Sutherland, R. M. Cell and environment interactions in tumor microregions: The multicell spheroid model, *Science*, 240 (1988), pp. 177–184.

Sutherland, R. M., McCredie J.A., Inch W.R. Growth of multicell spheroids in tissue culture as a model of nodular carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 46 (1971) pp 113–120.

Thompson K. E. & Byrne, H. M. Modelling the internalisation of labelled cells in tumour spheroids, *Bull. Math. Biol.*, 61 (1999), pp 601–623.

Truskey, G., Yuan, F., Katz, D. *Transport Phenomena in Biological Systems*. Pearson. (2004) pp 689-710.

Ward, J. P. and J. R. King (1997). Mathematical modelling of avascular tumour growth. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 14 (1997) pp 36–69.

Ward, J. P. *Mathematical modelling of avascular tumour growth*. Ph.D. Thesis. (1997) Universidad de Nottingham. UK

Zill, D. & Cullen M. *Differential Equations*. Thomson, 6^a ed. (2005) USA. pp 395-410.

11. Anexo 1. Valores Reportados por Ward y King para la Evaluación de Números Adimensionales, Valores y Vectores Propios.

Tabla A1. Datos adimensionales tomados de Ward y King (1997)

C_d	0.05
s	0.9
C_c	0.1
V_L	1.00×10^{-08}
V_D	5.00×10^{-09}
δ	0.5
β	0.005
N_I	0.01
N_{II}	0.005
Da_{II}	0.01
n_m/C_0	1
α	1

Tabla A2. Valores de algunos componentes de los valores y vectores propios en función de la concentración adimensional.

C	A	C	B	D	E	E/(C-D)
0	-0.01	0.01	0	-0.005	0.18	12
0.000992	8.4×10^{-07}	0.01	0.004913	-0.01474	0.173062	6.99578
0.1	0.496	0.01	0.25	-0.502	0.02	0.039063
0.2	0.663867	0.01	0.333333	-0.66807	0.0072	0.010618
0.3	0.747714	0.01	0.375	-0.75114	0.003673	0.004826
0.4	0.798	0.01	0.4	-0.801	0.002222	0.00274
0.5	0.831515	0.01	0.416667	-0.83424	0.001488	0.001762
0.6	0.855451	0.01	0.428571	-0.85799	0.001065	0.001227
0.7	0.8734	0.01	0.4375	-0.8758	0.0008	0.000903
0.8	0.887359	0.01	0.444444	-0.88965	0.000623	0.000692
0.9	0.898526	0.01	0.45	-0.90074	0.000499	0.000547
1	0.907662	0.01	0.454545	-0.90981	0.000408	0.000444

12. Anexo 2. Lista de Figuras

Figura 6.1. Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.	60
Figura 6.2. Representación de la concentración del nutriente en función de la coordenada de onda para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM... 61	
Figura 6.3 Representación de la derivada de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.	61
Figura 6.4 Plano de fase de n-c para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.	62
Figura 6.5 Plano de fase de n-u para el primer punto de equilibrio del modelo WK y WKM.....	62
Figura 6.6 Plano de fase de u-c para el primer punto de equilibrio para el modelo WK y WKM.....	63

Figura 6.7 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio para una concentración de nutriente unitaria. 67

Figura 6.8 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM con un valor de la concentración de nutriente del valor límite. 68

Figura 6.9 Representación de la concentración del nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM. 68

Figura 6.10 Representación de la derivada de la concentración del nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM. 69

Figura 6.11 Plano de fase n-c para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM para una concentración de nutriente unitaria. 69

Figura 6.12 Plano de fase de n-c para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM con una concentración de nutriente del valor límite. 70

Figura 6.13 Plano de fase de u-c para el segundo punto de equilibrio del modelo WK y WKM. 70

Figura 6.14 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con concentración de nutriente baja..... 76

Figura 6.15 Representación de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con concentración de nutriente baja..... 76

Figura 6.16 Representación de la derivada del nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente baja. 77

Figura 6.17 Plano de fase de n-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente baja. 77

Figura 6.18 Plano de fase de u-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración baja de nutriente. 78

Figura 6.19 Representación de la concentración de células vivas en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria. 78

Figura 6.20 Representación de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.	79
Figura 6.21 Representación de la derivada de la concentración de nutriente en función de la coordenada de onda viajera para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.	79
Figura 6.22 Plano de fase de n-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.	80
Figura 6.23 Plano de fase de u-c para el tercer punto de equilibrio con una concentración de nutriente unitaria.	80
Figura 6.24 Representación de km en función de la coordenada de onda viajera para el modelo WK y WKM	81
Figura 6.25 Representación de kd en función de la coordenada de onda viajera para el modelo WK y WKM	82

Anexo 3. Glosario

Angiogénesis: Proceso fisiológico que involucra la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir los preexistentes.

Avascular: No asociado o soportado mediante vasos sanguíneos.

Cáncer: Enfermedad neoplásica con transformación de células que proliferan de forma anormal e incontrolada.

Catabolito: Producto derivado del proceso de transformación en energía de los materiales asimilados por los tejidos.

Metástasis: Propagación de un foco canceroso a uno órgano distinto debido a la penetración de las células cancerosas en los vasos sanguíneos y linfáticos.

Mitosis: Proceso que ocurre en el núcleo de células eucariontes que precede la división celular y consiste en el reparto equitativo del material genético a las células hijas.

Necrosis: Muerte patológica de un conjunto de células o tejido por un agente nocivo que causa una lesión que no se puede reparar como la falta de sangre en el tejido, traumatismo o exposición a radiación ionizante.

Tumor: Alteración de los tejidos que provoca un aumento de volumen por un aumento de células pudiendo ser de carácter benigno o maligno.