



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Modelación mediante ecuaciones diferenciales
de movilización de células madre al torrente
sanguíneo.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
FÍSICO

PRESENTA:
OMAR ADAME ARANA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ANTONMARIA GEROLAMO ENRICO MINZONI ALESSIO



2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Hoja de datos del jurado

1. Datos del alumno Adame Arana Omar Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Ciencias Física 406058939
2. Datos del tutor Dr Antonmaria Gerolamo Enrico Minzoni Alessio
3. Datos del sinodal 1 Dr Víctor Manuel Romero Rochín
4. Datos del sinodal 2 Dra Esperanza Gabriela Gutiérrez Reyes
5. Datos del sinodal 3 Dr David Philip Sanders
6. Datos del sinodal 4 Dr Arturo Olvera Chávez
7. Datos del trabajo escrito Modelación mediante ecuaciones diferenciales de movilización de células madre al torrente sanguíneo 73 p 2011

Índice general

Agradecimientos	v
Introducción	vii
1. Fundamentos	1
1.1. Conceptos biológicos	1
1.1.1. Células madre	1
1.1.2. Células madre hematopoyéticas	2
1.1.3. Glóbulos blancos	3
1.1.4. Factor estimulador de colonias de granulocitos	4
1.1.5. Compartimentos de HSC y WBC	4
1.2. Conceptos y herramientas matemáticas	5
1.2.1. Ecuaciones diferenciales con retraso	6
1.2.2. El modelo más simple de bifurcación y sus implicaciones	6
1.2.3. Bifurcaciones	8
1.2.4. Punto de bifurcación de Hopf	9
1.3. Modelos con estructura de edad	10
1.3.1. Ecuación de Mckendrick	10
1.3.2. Deducción del modelo con estructura de edades	11
1.3.3. Deducción de un sistema de DDE	13
1.3.4. Deducción de la ecuación de Mackey y Glass	14
1.4. Adaptación del método numérico.	15
1.4.1. El método de Euler	15
1.4.2. Método de Runge-Kutta	16

2. Un primer modelo matemático.	21
2.1. Descripción de $f(t)$	22
2.2. Puntos fijos del sistema	23
2.3. Estabilidad del punto fijo no trivial	23
2.4. Estimación de los parámetros	24
2.5. Soluciones numéricas del modelo	25
2.6. Análisis de los resultados obtenidos	26
2.7. Conclusiones	28
2.8. Modelo logístico con retraso	28
3. El modelo de Mackey y Glass	31
3.1. Estado estacionario	32
3.2. Tiempo de maduración crítico	32
3.3. Soluciones de la ecuación de Mackey y Glass	34
3.4. Parámetros para el estudio de células madre	38
3.5. Soluciones incluyendo el efecto del G-CSF	38
3.5.1. Variación del número de inyecciones	40
3.5.2. Periodo de repetición entre series de dosis	42
3.6. Resonancia	44
3.7. Modelo de interés clínico	49
3.7.1. Ecuación para las concentraciones normalizadas	50
3.8. Soluciones numéricas del sistema acoplado	50
3.9. Distintos escenarios para el modelo acoplado	52
3.9.1. Efecto extendido del G-CSF	53
3.9.2. Variación en los estados basales de células hemato- poyéticas y glóbulos blancos	53
Conclusiones	57

Agradecimientos

Quisiera agradecer de la manera más atenta a todos aquellos que me guiaron en la realización de este trabajo.

Al Dr. Antonmaria Minzoni por su excelente asesoría, por los conocimientos que compartió conmigo y por ser tan paciente.

A la Dra. Clara Garza, por ayudarme incondicionalmente a lo largo de la realización de este trabajo y por siempre estar dispuesta a abrir su puerta para contestar cualesquiera de mis dudas.

Al Dr. David Kershenobich por darme la oportunidad de trabajar en el laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad para llevar a cabo mi servicio social, de donde surgió el tema para este trabajo.

Al Dr. Joséln Hernández Ruíz por sugerir este tema y apoyarme de la forma más amena y cordial en la parte biológica del planteamiento de los modelos.

A la Dra. Gabriela Gutiérrez por sus acertadas sugerencias para complementar el análisis que se había hecho en el trabajo.

Al Dr. Víctor Romero por sus buenos consejos académicos.

Al Dr. Arturo Olvera por sus amables explicaciones y sugerencias para el trabajo.

Al Dr. David Sanders por su minuciosa revisión del trabajo.

Introducción

Motivación

El interés por los sistemas biológicos ha crecido en gran medida en las últimas décadas, ya que hay una gran cantidad de problemas que son mejor entendidos desde un enfoque interdisciplinario. En este trabajo se busca modelar como cambian las poblaciones de células madre que se encuentran en la médula ósea y dan vida a las líneas celulares sanguíneas (células madre hematopoyéticas)¹. La idea de realizar los modelos que se presentan en la tesis tienen la finalidad de apoyar un protocolo de investigación. Este protocolo se desarrolló en el laboratorio de hígado, páncreas y motilidad del Hospital General de la Ciudad de México (HIPAM). En este protocolo se propone dar una serie de inyecciones que estimulan la movilización de células madre a la sangre, lo cual tiene el fin de mejorar la función hepática en personas enfermas del hígado; esto puede suceder ya que se movilizan células madre que son capaces de convertirse en células hepáticas (hepatocitos).

Lo novedoso de este tratamiento es que se planea dar series de inyecciones separadas un mes por un año. Esto no se ha hecho anteriormente y en la literatura científica [1, 2] sólo se reportan tratamientos con una sola serie de inyecciones. Como no hay mucha información, antes de poner en práctica el protocolo, con este trabajo se busca dar una guía de los posibles escenarios que pueden existir al llevar a cabo este tratamiento.

¹Las células madre hematopoyéticas también son conocidas como células CD34+, ya que la molécula CD34 está presente en ellas; por esta razón, se llama indistintamente CD34+ a las células madre hematopoyéticas.

Objetivos

Utilizando modelos basados en ecuaciones diferenciales se busca esclarecer dos cosas principalmente: los mecanismos que presenta la médula ósea al ser estimulada con un factor estimulador, y los posibles escenarios al llevar a cabo el tratamiento propuesto.

Los objetivos también incluyen la descripción cualitativa de la dinámica de las concentraciones de células madre en la médula ósea y en el torrente sanguíneo. Esto se llevará a cabo modelando la proliferación de éstas en la médula ósea y tomando las células CD34+ en el torrente sanguíneo como una proporción de ellas.

En trabajos anteriores [1, 2], se ha visto que durante una serie de inyecciones de factor estimulador el número de glóbulos blancos crece hasta cinco veces el estado basal, lo cual puede ser peligroso para un paciente; por lo cual se busca la mejor forma de administrar las dosis de factor estimulador para obtener máximas concentraciones de células madre circulando en el torrente sanguíneo, pero, sin llegar a niveles muy altos de glóbulos blancos. Por esta razón, se busca proponer un modelo que incluya la diferenciación de células madre en leucocitos considerando sus tiempos de maduración.

Otro dato interesante que se ve en [1], es que el máximo de la concentración se alcanza al quinto día de empezar el tratamiento con inyecciones diarias; en la tesis se busca encontrar la razón de que esto suceda.

Una preocupación de implementar este protocolo es un agotamiento de células madre en la médula ósea, lo cual, llevaría a un mal estado a cualquier ser humano. Por esta razón, el modelo puede ser útil para ayudar a describir de qué formas podría haber un agotamiento de células madre en la médula y pasar desapercibido, ya que los niveles de células que se estudian son los sanguíneos y no los de la médula ósea.

En resumen, los objetivos consisten en: proponer modelos para estudiar el efecto de las inyecciones para estimular la producción y movilización de las células CD34+, explicar la información obtenida de [1, 2] y dar todos los posibles escenarios al dar el tratamiento.

Estructura del trabajo

En el primer capítulo de la tesis se estudian los conceptos básicos necesarios para desarrollar los modelos de células madre y las herramientas matemáticas necesarias para estudiar analítica y numéricamente los modelos propuestos. Se dan elementos analíticos para el estudio de poblaciones con estructuras de edades. Se hace la deducción de una ecuación general y se deduce el modelo estudiado en el capítulo anterior. También se da una herramienta analítica para tener un modelo más general que sea de utilidad en el estudio de las células madres.

En el segundo capítulo, se desarrolla el modelo más simple que se puede proponer para estudiar un modelo poblacional, el modelo logístico. Se analizan las características de este modelo, el cual se modifica para ver si es posible o no que el modelo logístico sea adecuado para describir poblaciones de células madre en la médula ósea, incluyendo el tiempo de maduración.

A lo largo del trabajo se observa que lo más natural en este tipo de modelos es utilizar una ecuación diferencial con retraso. El uso de ecuaciones diferenciales con retraso es indispensable, ya que incluyen la edad de las células y esto permite una descripción más completa de como varía la concentración de estas células.

En el tercer capítulo se estudiará a detalle un modelo propuesto por Mackey y Glass [3] en 1977 y después se adaptará para estudiar los efectos de las inyecciones en estos modelos. También se harán cálculos analíticos para obtener una explicación del tiempo óptimo entre repeticiones de series de inyecciones.

En resumen en este trabajo se demuestra mediante el modelo de Mackey y Glass que la explicación de los experimentos realizados en [1, 2] vienen de incluir el tiempo de maduración y que éste dicta cuantas inyecciones de factor estimulador surtirán efecto en un paciente. También se analizan los periodos óptimos de repetición de inyecciones de factor estimulador de colonias y cómo están relacionados con el periodo natural de oscilación de las concentraciones. Otra cosa interesante es que se sugieren distintos escenarios que deberían ser analizados antes de implementar un tratamiento de dosis repetitivas de factor estimulador de colonias.

Capítulo 1

Fundamentos

En este capítulo se introducen los conceptos necesarios para desarrollar este trabajo. Se desarrollan los conceptos de célula madre, célula madre hematopoyética, célula blanca y factor estimulador de colonias de granulocitos. Se presentan también herramientas matemáticas necesarias para la formulación de los modelos y justificación de los mismos. Estas herramientas permiten entender claramente las características que se proponen en los modelos.

1.1. Conceptos biológicos

En esta sección se dará una pequeña revisión de los conceptos más básicos para el desarrollo del modelo, se definirán los conceptos y se esquematizará de forma muy sencilla el proceso de diferenciación de célula madre hematopoyética a célula blanca. También, se mencionará brevemente la acción del factor estimulador de colonias de granulocitos.

1.1.1. Células madre

Las células madre son células que tienen el potencial de convertirse en cualquier tipo de célula en el cuerpo durante la vida temprana y el crecimiento. Sumado a esto, en muchos tejidos, sirven como un sistema interno de reparación: se dividen esencialmente sin límite para reabastecer otras células, siempre y cuando la persona o animal sigan vivos. Cuando una célula madre

se divide, cada nueva célula tiene el potencial de seguir siendo una célula madre o convertirse en otro tipo de célula con una función más especializada.[4]

Las células madre se distinguen de otros tipos de células por dos características importantes. La primera es que ellas son células no especializadas capaces de renovarse a si mismas por división celular; algunas veces se renuevan aún después de largos periodos de inactividad. La segunda es que bajo ciertas condiciones fisiológicas o experimentales, se puede inducir a que se conviertan en alguna célula de tejido u órgano con una función especializada. En algunos órganos como el intestino y la médula ósea, las células madre se dividen regularmente para reparar y reemplazar tejidos dañados. En otros órganos, como el páncreas y el corazón, las células madre se dividen bajo condiciones especiales.[4]

Dadas sus habilidades regenerativas únicas, las células madre ofrecen potenciales formas de tratar enfermedades tales como la diabetes y las enfermedades del corazón. Sin embargo, queda mucho trabajo que hacer en el laboratorio y la clínica para entender como usar estas células para terapias basadas en transplantes celulares.

1.1.2. Células madre hematopoyéticas

El concepto de célula madre hematopoyética básicamente, se refiere a una célula capaz de dar lugar a todas las células sanguíneas en el cuerpo humano. Según Jaime y Gómez [5], las células madre hematopoyéticas (HSC por sus siglas en inglés) son células de donde se originan todas las células sanguíneas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. El término célula madre se utilizó por primera vez en hematología en 1896, cuando Pappenheim propuso la existencia de una célula precursora capaz de dar origen a las estirpes celulares de la sangre.

Las células madre se encuentran en todos los organismos multicelulares y se distinguen por dos propiedades: se autorrenuevan, es decir, se multiplican sin diferenciarse en ninguna línea celular exclusiva y tienen la capacidad de diferenciarse en múltiples células especializadas dependiendo de los estímulos proporcionados.[5]

La célula madre hematopoyética es capaz de dividirse sin diferenciarse y de esta manera se perpetúa. También es capaz de aumentar su número en situaciones de sangrado, infección, etc. Recientemente se ha observado

que las células hematopoyéticas totipotenciales (aquellas que pueden generar cualquier tipo de célula) tienen la capacidad de influir en la regeneración histórica, que es la capacidad de la célula madre adulta de un tejido para generar una célula especializada de un tejido diferente.

Desde hace tiempo se utilizan los trasplantes de células madre adultas de la médula ósea, y en fechas más recientes las obtenidas de la sangre periférica, capaces de reconstituir la hematopoyesis trilineal (leucocitos, eritrocitos y plaquetas).

Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre periférica durante la ontogenia y en el adulto, y en la circulación puede aumentar su número de modo considerable si se utiliza un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés), éste permite aumentar aproximadamente 10 veces el número circulante de células hematoprogenitoras.

La identificación de las células madre hematopoyéticas no es fácil, ya que morfológicamente pueden ser indistinguibles de otras células de la médula ósea o de la sangre periférica, por ello, para su identificación y cuantificación, es necesario recurrir a anticuerpos marcados con fluoresceína como el CD34, por eso se dice que las HSC son CD34+.

1.1.3. Glóbulos blancos

Los glóbulos blancos son un tipo de célula sanguínea que no tiene hemoglobina y por esta razón son incoloros. Los leucocitos son más grandes en tamaño y menos en número que los eritrocitos. Normalmente en la sangre hay entre 4000 y 10000 glóbulos blancos por mm^3 .

Los glóbulos blancos se encargan activamente de la destrucción o neutralización de los microorganismos invasores y son transportadas rápidamente a la vecindad de la infección o inflamación. Por esta razón, su tiempo de vida en la sangre es muy corto en comparación a los aproximadamente 100 días que circulan las células rocas. Cuando hay infecciones presentes, su número se incrementa mucho, tienen mayor movilidad y se mueven de un lado a otro entre la sangre y los tejidos.

Al inyectar G-CSF se estimula la producción de granulocitos; esto se hace modificando la capacidad de proliferación en las células comprometidas a ser leucocitos [4].

1.1.4. Factor estimulador de colonias de granulocitos

El factor estimulador de colonias de granulocitos es una hormona estimulante. El G-CSF también es conocido como factor estimulador de colonias 3.

El G-CSF es producido por un número de distintos tejidos que tiene el objetivo de estimular a la médula ósea a producir glóbulos blancos polimorfonucleares y células madre. El G-CSF estimula la movilización de granulocitos y células madre a la sangre.

El G-CSF también es un estimulador para la sobrevivencia, proliferación, diferenciación y función de los precursores de neutrófilos y los neutrófilos maduros.

El factor estimulador tiene usos terapéuticos muy bien definidos, uno de ellos es para tratar la neutropenia inducida por la quimioterapia, ya que estimula la proliferación de una gran cantidad de glóbulos blancos. Otro, que es el que se analiza en este estudio, es el incremento de células madre hematopoyéticas en la sangre, las cuales, en los tratamientos estándares se recolectan por medio de leucoféresis. La recolección se lleva a cabo para distintas cosas, una de ellas es repoblar la médula ósea de un paciente enfermo y otra es regenerar algún tejido dañado inyectando directamente en el tejido dañado.[6]

1.1.5. Compartimentos de células madre hematopoyéticas y leucocitos

En cuanto a las células madre hematopoyéticas, la autorrenovación, es el proceso por el cual éstas se subdividen para generar un gran número de células hijas. Este fenómeno es utilizado en la transplatación de la médula ósea cuando se utilizan pequeñas cantidades de HSC para restituir todo el sistema hematopoyético.

Se cree que la autorrenovación se da en el nicho de las células madre en la médula ósea y se supone razonablemente que hay señales clave presentes en éste para la autorrenovación de las células.

En la fig. (1.1) se esquematiza como una célula madre hematopoyética puede entrar en autorrenovación y pasa a ser una HSC en proliferación; cuando ésta madura regresa a ser una célula madre hematopoyética y de nuevo, se renovará o diferenciará en alguna línea celular.

Existen dos mecanismos que definen la transformación de una célula hematopoyética a una célula blanca. Como se muestra en la fig. (1.1), en el proceso de transformación hay diferenciación y amplificación. La primera se refiere a la capacidad de la célula hematopoyética de comprometerse a una línea celular. Esta transformación se da con modificaciones citológicas que dan lugar a una forma y función determinada. La segunda se refiere a la cantidad de divisiones celulares que se dan en las células comprometidas a una línea celular, es decir, cuántas veces se replica a si misma una célula antes de ser una célula totalmente diferenciada y con una función específica.

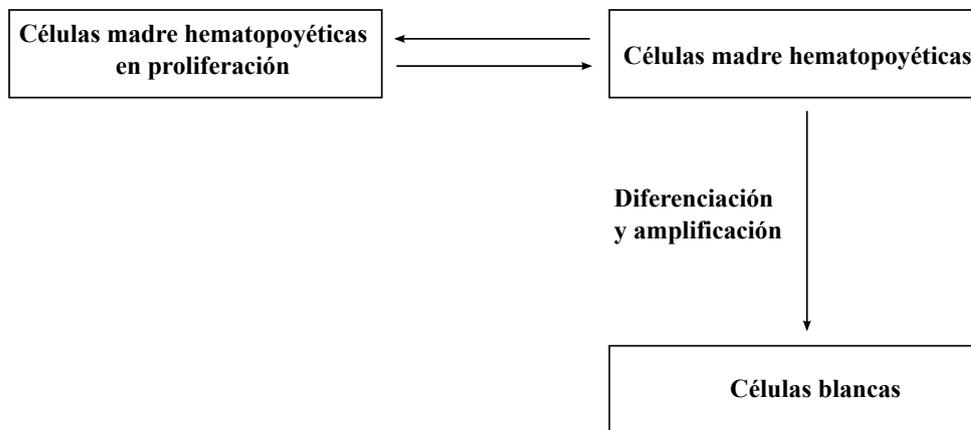


Figura 1.1: Diagrama de compartimentos de células madre hematopoyéticas y glóbulos blancos

1.2. Conceptos y herramientas matemáticas

Los procesos de maduración en las células no son instantáneos, por esto es necesario tener en cuenta de forma cuantitativa el efecto de el proceso de maduración en la dinámica. Esto se puede llevar a cabo utilizando ecuaciones diferenciales con retraso para describir los sistemas, ya que el retraso se puede ver como un tiempo de maduración. Las ecuaciones con retraso han surgido naturalmente en el estudio de sistemas biológicos como la forma más acertada de modelarlos. Se hará un análisis para entender un poco acerca de ellas y se adaptarán los métodos numéricos a su estudio.

1.2.1. Ecuaciones diferenciales con retraso

Una ecuación diferencial con retraso (DDE por sus siglas en inglés) puede ser expresada de la siguiente forma,

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y(t), y(t - \tau)),$$

en donde la derivada de la función $y(t)$ solución del problema no depende de la solución al tiempo t , sino también de la solución al tiempo anterior $t - \tau$, donde τ es conocido como el retraso.

Una solución dependiente del tiempo de una DDE no está determinada únicamente por su estado inicial en un tiempo dado, se necesita todo un intervalo del tamaño del retraso para poder determinarla, es decir, una cantidad infinita de condiciones iniciales entre $t = -\tau$ y $t = 0$, al conjunto de condiciones iniciales se le conoce como historia de la función. Por lo tanto, las ecuaciones diferenciales con retraso son problemas infinito dimensionales. Estas ecuaciones tienen una gran riqueza en sus soluciones, donde puede haber una serie de bifurcaciones al dejar fijos todos los parámetros y al retraso variarlo como parámetro crítico.

Muchos de los problemas que se encuentran al resolver ecuaciones diferenciales con retraso como las ecuaciones de evolución no lineales y las ecuaciones trascendentales, evitan que se puedan resolver exactamente. Por esta razón, las soluciones se aproximan usando técnicas numéricas, herramientas analíticas y una combinación de ambas. Entre las herramientas más utilizadas están el análisis de estabilidad lineal, construcción de una bifurcación de Hopf, método de pasos y el uso de métodos numéricos con interpolación.

1.2.2. El modelo más simple de bifurcación y sus implicaciones

A continuación se determinarán todas las soluciones de la siguiente ecuación diferencial con retraso basándonos, en [7],

$$\frac{dy}{dt'} = ky(t' - \tau). \quad (1.1)$$

Si se redefine la variable temporal como $t = t'/\tau$ y $a = k\tau$; podemos reescribir (1.1) como

$$\frac{dy}{dt} = ay(t - 1), \quad (1.2)$$

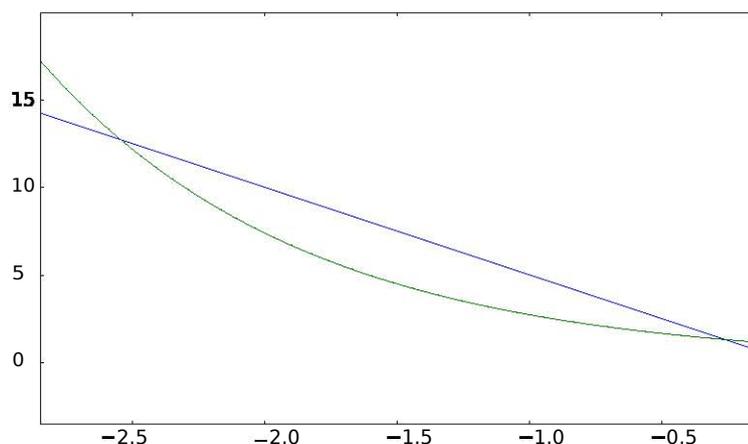


Figura 1.2: Intersecciones de e^{-x} y $-5x$ tomando en cuenta que $a = -1/5$

entonces a es el parámetro de control. La linealidad de la ecuación (1.2) sugiere una solución exponencial, entonces se propone,

$$y = ce^{\lambda t}. \quad (1.3)$$

Sustituyendo la ec. (1.3) en la ec. (1.2), lleva a una ecuación para λ , la cual se conoce como la ecuación característica

$$\lambda - ae^{-\lambda} = 0. \quad (1.4)$$

La ecuación (1.4) es una ecuación trascendental y admite varias raíces.

Separando los casos donde λ es real o complejo se obtiene: si λ es real, de la ec. (1.4), tenemos la siguiente solución implícita,

$$a = \lambda e^{\lambda}. \quad (1.5)$$

Estudiando la función $a = a(\lambda)$, se encuentra que λ es una raíz simple positiva si $a > 0$. Si $a < 0$, se tienen dos raíces negativas (ver fig. (1.2)) hasta llegar a $a = -e^{-1}$ donde tenemos una raíz doble. Si $a < -e^{-1}$, no existe ninguna raíz real para la ec. (1.4). Esos son todos los casos posibles para λ real.

Si λ es complejo, podemos sustituir $\lambda = x + iy$ en la ec. (1.4) y separar partes reales e imaginarias. Al hacer esto, obtenemos dos ecuaciones para x y y , dadas por

$$x - ae^{-x} \cos y = 0, \quad (1.6)$$

$$y + ae^{-x} \sen y = 0. \quad (1.7)$$

Al eliminar el factor común ae^{-x} dividiendo (1.6) entre (1.7) se obtiene,

$$\cot y = -\frac{x}{y}, \quad (1.8)$$

que no contiene ningún parámetro. Usando las ecuaciones (1.7) y (1.6), la solución puede ser analizada en forma paramétrica con y como parámetro:

$$\begin{aligned} x &= -y \cot y \\ a &= -\frac{ye^x}{\operatorname{sen} y}. \end{aligned}$$

En resumen, la solución a la ecuación (1.2) se escribe como la suma de exponenciales de la forma,

$$y = \sum_n c_n e^{\lambda_n t}, \quad (1.9)$$

donde los coeficientes son desconocidos. Las soluciones a esta ecuación se pueden calcular vía la transformada de Laplace y escribir la solución general se puede escribir como una combinación lineal de las soluciones encontradas.

1.2.3. Bifurcaciones

En el estudio de las ecuaciones diferenciales no lineales, el concepto de bifurcación es clave para entender la dinámica. Este define un cambio de estabilidad en las soluciones al variar algún parámetro.

El estudio de las bifurcaciones lleva a entender distintos comportamientos que tienen algunas ecuaciones al variar los parámetros, no todas las ecuaciones presentan bifurcaciones, sin embargo, a lo largo de este trabajo serán de interés aquellas que las tengan, ya que dan pie a la multiestabilidad.

Hay distintos tipos de bifurcación, la única que se menciona en este trabajo es la bifurcación de Hopf, ya que esta es la única de interés en el desarrollo de esta tesis. Esta bifurcación denota la aparición de una solución periódica alrededor de un estado estacionario, cuya estabilidad cambia debido al cruce de un par conjugado de valores propios sobre el eje imaginario. Hopf formuló y probó su teorema acerca de la aparición de soluciones periódicas para ecuaciones diferenciales ordinarias.

Un resultado del teorema de Hopf puede ser el siguiente, como está escrito [8]. Supóngase que existe un estado estacionario y que la linealización alrededor de él da un par de complejos conjugados $\alpha(\lambda) = \operatorname{Re}\alpha \pm \operatorname{Im}\alpha$. Ahora supóngase que este par de valores propios tienen la parte real más grande de todos los valores propios y es tal que en una pequeña vecindad de un valor de bifurcación λ_c ,

- (i) $\operatorname{Re} \alpha < 0$ si $\lambda < \lambda_c$
- (ii) $\operatorname{Re} \alpha = 0$ y $\operatorname{Im} \alpha \neq 0$ si $\lambda = \lambda_c$
- (iii) $\operatorname{Re} \alpha > 0$ si $\lambda > \lambda_c$.

Entonces, en una pequeña vecindad de λ_c con $\lambda > \lambda_c$, se tiene un estado inestable con oscilaciones crecientes y existe al menos una solución periódica con un ciclo límite alrededor del estado estacionario.

1.2.4. Punto de bifurcación de Hopf

En valores críticos de a de la ec. (1.4), se deduce que es posible que

$$\operatorname{Re}(\lambda) = x = 0, \quad (1.10)$$

$$\operatorname{Im}(\lambda) = y \neq 0. \quad (1.11)$$

De las ecuaciones (1.6) y (1.7) con $x = 0$, se pueden encontrar las condiciones: $\cos y = 0$ y $a = -y/\operatorname{sen} y$ que implican,

$$y = \pm \frac{\pi}{2} + k\pi \quad \text{y} \quad a = \mp y \quad (1.12)$$

Este análisis también se puede llevar a cabo para la ecuación de la logística,

$$\frac{dy(t)}{dt} = ry(t) [1 - y(t - 1)], \quad (1.13)$$

se sabe que $y = 1$ es una solución de estado estacionario. Se puede investigar su estabilidad lineal con respecto a perturbaciones pequeñas introduciendo la desviación $u = y - 1$, sustituyendo esto en (1.13) se obtiene,

$$\frac{du}{dt} = -r(1 + u)u(t - 1).$$

Al despreciar los términos cuadrados se obtiene una ecuación más simple:

$$\frac{du(t)}{dt} = -ru(t - 1). \quad (1.14)$$

La ecuación anterior es idéntica a (1.2) tomando $y = u$ y $a = -r$. Como la solución cero es estable en el intervalo $-\pi/2 < a < 0$, se concluye que $y = 1$ es estable si

$$0 < r < \frac{\pi}{2}$$

El punto crítico $\frac{\pi}{2}$ es un punto de bifurcación de Hopf que lleva a una rama de soluciones periódicas.

1.3. Modelos poblacionales con estructura de edades

En esta sección se estudian modelos generales de población. También se plantea la deducción de un sistema de ecuaciones diferenciales con retraso desde un sistema de ecuaciones diferenciales parciales. Después se muestra como se puede deducir en particular la ecuación de Mackey y Glass de un modelo más general.

Un modelo con estructura de edades, como se indica en su nombre, toma en cuenta la edad en la que el objeto de estudio se encuentra y las consecuencias de la edad en la tasa de nacimiento o mortalidad. Este tipo de modelos fueron explorados por primera vez por el fisiólogo y epidemiólogo Anderson Gray Mckendrick, él introdujo este tipo de modelos en 1927 (“*A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*”). En este trabajo descubrió un umbral para la difusión de una enfermedad y dio técnicas para predecir el tamaño final de una epidemia.

1.3.1. Deducción de la ecuación general de Mckendrick

Supóngase que $u(t, a)$ es la densidad de personas de edad a al tiempo t . Ahora, se quiere saber cómo varía la población total en el tiempo. Si se integra $u(t, a)$ sobre todas las edades (de 0 a τ que es la edad máxima), se obtiene el número total de individuos al tiempo t ,

$$U(t) = \int_0^{\tau} u(t, a) da \quad (1.15)$$

ahora, si se pretende encontrar la variación en el tiempo de la ec. (1.15) se deriva respecto al tiempo y se toma en cuenta el envejecimiento y la tasa de mortalidad $\mu(a)$ que sólo depende de la edad, se obtiene la siguiente ecuación:

$$\frac{d}{dt} \int_0^{\tau} u(t, a) da = - \int_0^{\tau} \frac{\partial u(t, a)}{\partial a} da - \int_0^{\tau} \mu(a) u(t, a) da, \quad (1.16)$$

en donde el primer término del lado derecho se identifica como el flujo sobre las edades y el segundo término es la mortalidad.

Al notar que se integra la misma variable sobre el mismo intervalo en los tres términos, se puede reescribir la ecuación como sigue,

$$\int_0^{\tau} \frac{\partial u(t, a)}{\partial t} da = - \int_0^{\tau} \left(\frac{\partial u(t, a)}{\partial a} + \mu(a) u(t, a) \right) da, \quad (1.17)$$

de donde se obtiene una ecuación diferencial parcial para la concentración $u(t, a)$,

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial a} = -\mu(a)u. \quad (1.18)$$

A esta ecuación se le llama ecuación diferencial parcial de McKendrick. Se resuelve entre las edades $0 \leq a \leq \tau$, donde τ es la mayor edad posible. Las condiciones iniciales y a la frontera son:

$$\begin{aligned} u(0, a) &= u_0(a), \\ u(t, 0) &= \int_{\alpha}^{\beta} u(t, a)b(a)da, \\ u(t, \tau) &= 0, \end{aligned}$$

la función $b(a)$ es la función de natalidad y $\beta - \alpha$ es el intervalo de edades donde es posible reproducirse. Es importante notar que la función de natalidad no aparece en la ecuación diferencial, sólo en la condición a la frontera.

1.3.2. Deducción del modelo con estructura de edades para el estudio de las células madre

Se ha visto indirectamente en el capítulo anterior la importancia de considerar la edad de las células como una variable más, ya que ésta puede afectar fuertemente la dinámica de las concentraciones; el reabastecimiento se ve retrasado por el tiempo de maduración de las células. Por eso es importante intentar deducir una ecuación más general para el estudio de las concentraciones de células.

Supóngase que se tiene una población de células madre en proceso de proliferación celular $c_i(t, a)$ de edad a al tiempo t , con posibilidad de muerte $\alpha(G)$ que en principio depende de la concentración de G-CSF. Si se quiere estudiar la variación total de la concentración de c_i , se escribe una ecuación como la ecuación de Mckendrick. Al hacerlo se obtiene lo siguiente,

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{\partial c_i}{\partial a} = -\alpha(G)c_i(t, a), \quad (1.19)$$

de la misma forma podemos escribir una ecuación diferencial parcial para las células madre maduras en la médula ósea,

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} + \frac{\partial c_m}{\partial a} = -(\beta(G, C_m) + \lambda(G))c_m(t, a), \quad (1.20)$$

donde la función $\beta(G, C_m)$ representa la cantidad de células madre maduras que entran en ciclo de proliferación, y $\lambda(G)$ es la cantidad de células que se movilizan al torrente sanguíneo o entran en proceso de diferenciación; este factor muy posiblemente depende de la concentración del factor estimulador de colonias.

Ahora, se reescribe un nuevo sistema de ecuaciones que describan todo el proceso; maduración de las células madre, proliferación y movilización al torrente sanguíneo (el modelo parece estar desacoplado, pero el acoplamiento aparece en las condiciones a la frontera):

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{\partial c_i}{\partial a} = -\alpha(G)c_i(t, a), \quad (1.21)$$

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} + \frac{\partial c_m}{\partial a} = -(\beta(G, C_m) + \lambda(G))c_m(t, a), \quad (1.22)$$

$$\frac{dC_t}{dt} = \mu(G)C_m - \gamma C_t. \quad (1.23)$$

Lo más adecuado sería escribir una ecuación para la dinámica de G-CSF, pero en este modelo no se utilizará la dependencia en G , sólo se menciona el caso más general de estas ecuaciones.

Es importante definir:

$$C_m(t) := \int_0^\infty c_m(t, a) da \quad (1.24)$$

donde $C_m(t)$ es la cantidad total de células madre en la médula ósea, además, se toma en cuenta el intervalo de $[0, \infty)$ porque se supone que las células madre no mueren, sólo se diferencian, se renuevan o se movilizan al torrente sanguíneo. Las condiciones iniciales del problema son:

$$\begin{aligned} c_i(0, a) &= c_i^b(a), \\ c_m(0, a) &= c_m^b(a), \\ C_t(0) &= 0, \end{aligned}$$

y las condiciones a la frontera acordes a la descripción del sistema son:

$$\begin{aligned} c_i(t, 0) &= \beta(G, C_m(t))C_m(t), \\ c_m(t, 0) &= 2c_i(t, \tau_m), \\ \lim_{A \rightarrow \infty} c_m(t, A) &= 0. \end{aligned}$$

En la condición a la frontera para $c_i(t, 0)$ tenemos que β es la función que dicta como es que entran en proliferación las células madre maduras, el dos en la condición a la frontera para $c_m(t, 0)$ viene de que la proliferación se lleva a cabo por división de una célula en dos y la otra condición a la frontera para c_m sólo dice que la población no envejece infinitamente.

1.3.3. Deducción de un sistema de ecuaciones ordinarias con retraso

Tomando como base las ecuaciones (1.21)–(1.23) y considerando que no hay dependencia en G se tiene que λ y α serán constantes. Las ecuaciones se ven de la siguiente forma,

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{\partial c_i}{\partial a} = -\alpha c_i(t, a), \quad (1.25)$$

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} + \frac{\partial c_m}{\partial a} = -(\beta(C_m) + \lambda)c_m(t, a), \quad (1.26)$$

$$\frac{dC_t}{dt} = \mu C_m - \gamma C_t. \quad (1.27)$$

Ahora, se resuelve la ecuación (1.25) proponiendo el siguiente cambio de variables

$$\begin{aligned} \xi &= t - a, \\ \eta &= a, \end{aligned}$$

y se calculan las derivadas parciales,

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_i}{\partial t} &= \frac{\partial c_i}{\partial \xi}, \\ \frac{\partial c_i}{\partial a} &= \frac{\partial c_i}{\partial \eta} - \frac{\partial c_i}{\partial \xi}. \end{aligned}$$

Reescribiendo la ecuación en términos de las nuevas variables, se obtiene

$$\frac{\partial c_i}{\partial \xi} + \frac{\partial c_i}{\partial \eta} - \frac{\partial c_i}{\partial \xi} = -\alpha c_i.$$

Eliminando el término $\frac{\partial c_i}{\partial \xi}$ se obtiene la siguiente ecuación, donde sólo hay una derivada con respecto a η :

$$\frac{\partial c_i}{\partial \eta} = -\alpha c_i.$$

Si se integra respecto a η , obtenemos

$$\begin{aligned} \ln(c_i) &= -\alpha a + F(\xi), \\ c_i(\xi, \eta) &= A(\xi)e^{-\alpha a}. \end{aligned}$$

Regresando a las variables originales, obtenemos

$$c_i(t, a) = A(t - a)e^{-\alpha a}.$$

Ahora se utiliza la condición $c_i(t, 0) = \beta(C_m(t))C_m$, para encontrar

$$c_i(t, a) = \beta(C_m(t - a))C_m(t - a)e^{-\alpha a}. \quad (1.28)$$

Integrando la ec. (1.26) respecto a la edad, se obtiene

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \frac{\partial c_m}{\partial t} da + \int_0^\infty \frac{\partial c_m}{\partial a} da &= -(\beta(C_m) + \lambda) \int_0^\infty c_m da, \\ \frac{dC_m}{dt} + \lim_{A \rightarrow \infty} c_m(t, A) - c_m(t, 0) &= -(\beta(C_m) + \lambda)C_m. \end{aligned}$$

Se sabe que que $\lim_{A \rightarrow \infty} c_m(t, A) = 0$, $c_m(t, 0) = 2c_i(t, \tau)$ y usando la ec. (1.28), se puede reescribir la ecuación que describe la dinámica de C_m como

$$\frac{dC_m}{dt} = [2\beta(C_m(t - \tau))C_m(t - \tau)e^{-\alpha\tau}] - [\beta(C_m) + \lambda]C_m. \quad (1.29)$$

La función $\beta(C_m)$ se propone comúnmente como una función de Hill, $\beta(C_m) = \frac{b^k}{C_m^k + b^k}$, la razón de esto es que se puede controlar fácilmente la forma en que crece o decrece esta función, además es usual que la constante b sirva para escalar el crecimiento de alguna población o concentración.

1.3.4. Deducción de la ecuación de Mackey y Glass

La deducción de la ecuación de Mackey y Glass es bastante sencilla después de haberlo hecho de una forma un poco más general. Las ecuaciones diferenciales parciales que se plantean son las siguientes,

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{\partial c_i}{\partial a} = -\alpha c_i(t, a) \quad (1.30)$$

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} + \frac{\partial c_m}{\partial a} = -g c_m(t, a) \quad (1.31)$$

se plantean de esa forma, ya que g es la tasa de decaimiento de las células madre en la médula ósea y α es la tasa de mortalidad de las células madre en proceso de proliferación. Se utilizan las mismas condiciones iniciales y de frontera que las ecuaciones (1.26) y (1.25).

Si se integra la ec. (1.30) utilizando el método de las características y la condición a la frontera en $a = 0$, se obtiene

$$c_i(t, a) = (\beta(C_m(t - \tau))C_m(t - \tau)e^{-\alpha a}). \quad (1.32)$$

Ahora, integrando la ec. (1.31) respecto a la edad, se obtiene;

$$\frac{dC_m}{dt} = c_m(t, 0) - gC_m - \cancel{c_m(t, \infty)} \rightarrow 0. \quad (1.33)$$

Utilizando la condición a la frontera de $c_m(t, 0)$ llegamos a la ecuación

$$\frac{dC_m}{dt} = 2\beta(C_m(t - \tau))C_m(t - \tau)e^{-\alpha\tau} - gC_m. \quad (1.34)$$

Si se identifica $2e^{-\alpha\tau} = a$ y $\beta(C)$ como una función de Hill, la ecuación anterior es conocida como la ecuación de Mackey y Glass, esta ecuación será estudiada a detalle en el tercer capítulo ya que presenta características interesantes como modelo de hematopoyesis.

1.4. Adaptación de los métodos numéricos para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias a ecuaciones diferenciales con retraso

En esta sección se discuten brevemente los métodos numéricos de Euler y Runge-Kutta, y como se pueden adaptar a las ecuaciones diferenciales con retraso, y por último, se dará un argumento para explicar cuál es la razón de la utilización de métodos de interpolación en métodos con fase interna, es decir, en donde se calculan pendientes extras entre un punto calculado y el siguiente punto a calcular en el método numérico.

1.4.1. El método de Euler

El método de Euler, es un método numérico de primer orden para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias con valor inicial dado. Considerando la ecuación

$$\frac{d}{dt}y(t) = f(t, y(t)), \quad (1.35)$$

con condición inicial $y(t_0) = y_0$. Expandiendo y en serie de Taylor alrededor de t_0 y tomando los primeros dos términos y la ec. (1.35) se obtiene,

$$y(t_0 + h) = y(t_0) + hf(t, y(t_0)). \quad (1.36)$$

De esta forma se adquiere un método iterativo para la solución de la ecuación diferencial ordinaria (1.35). La adaptación para resolver ecuaciones diferenciales con retraso es directa. Considerando la siguiente ecuación diferencial con retraso,

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y, y_\tau) \quad (1.37)$$

donde y_τ representa $y(t - \tau)$. La función tiene historia $y(t) = g(t)$ para $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$.

El método de Euler da:

$$\begin{aligned} y(t) &= g(t) & t_0 - \tau \leq t \leq t_0, \\ y(t+h) &= y(t) + hf(t, y(t), g(t-\tau)) & t_0 < t \leq t_0 + \tau, \\ y(t+h) &= y(t) + hf(t, y, y_\tau) & t_0 + \tau < t < \infty. \end{aligned}$$

En la última ecuación se utiliza y_τ porque en principio no se conoce la forma funcional de $y(t)$ en ese intervalo. El valor de y_τ se ha evaluado numéricamente, por lo tanto, es posible tomar los valores calculados.

1.4.2. Método de Runge-Kutta

Hasta ahora, la introducción de algún método de interpolación no ha sido necesaria, lo cual sugiere que utilizar el método de Euler es una idea razonable para estudiar las ecuaciones con retraso, sin embargo, en este trabajo el método de Euler no es utilizado por su falta de precisión en las soluciones.

Por la razón ya expuesta, se hará la adaptación de un método más preciso, en particular, el método de Runge-Kutta de cuarto orden. Se mostrará que en este método la interpolación es necesaria.

Se empezará por describir el método para ecuaciones diferenciales ordinarias, según [9].

Para calcular el valor de $y_{n+1} = y(t+h)$ a partir de $y_n = y(t)$ se emplean cuatro pendientes dadas por la función que define la derivada, esas pendientes las denominaremos k_1, k_2, k_3 y k_4 respectivamente. Estas se muestran en la fig. (1.3), las pendientes se definen de la siguiente forma,

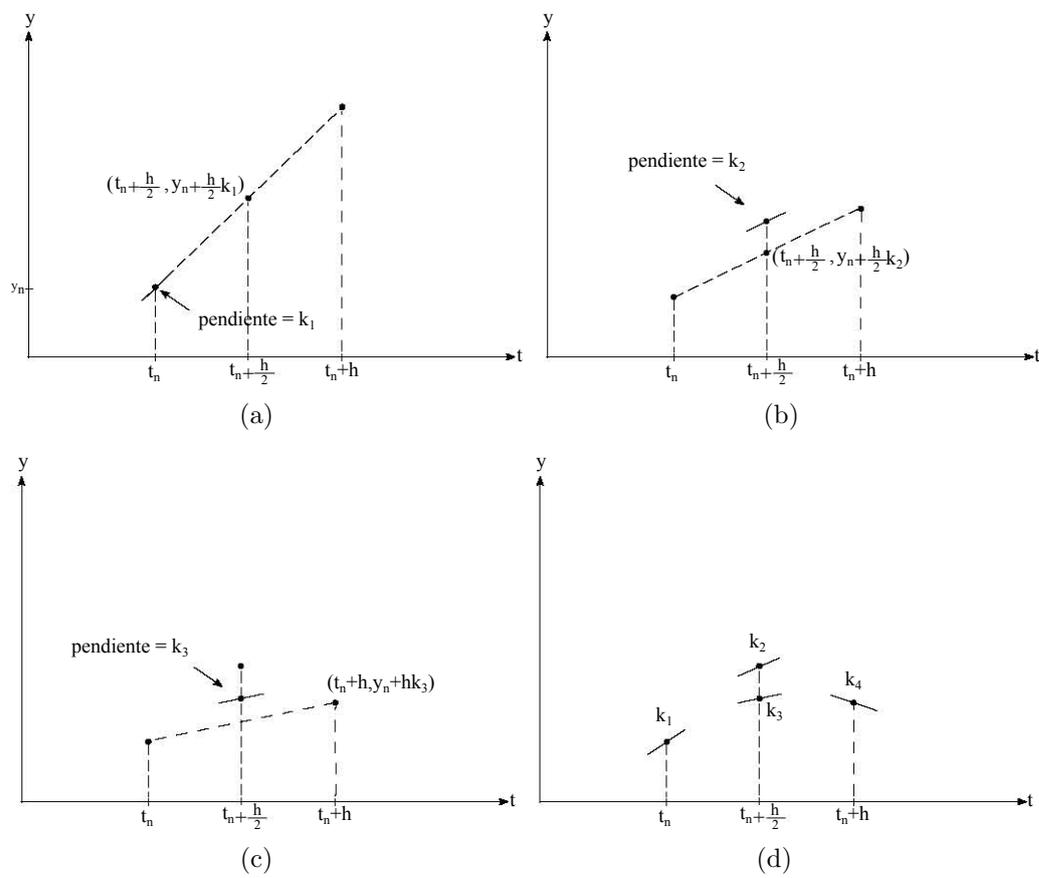


Figura 1.3: Pendientes del método de Runge-Kutta

- k_1 es la misma pendiente que se utiliza en el método de Euler,
 $k_1 = f(t_n, y_n)$.
- k_2 se genera con la primer pendiente calculada k_1 y es la pendiente correspondiente al punto $\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + k_1 \frac{h}{2}\right)$
 $k_2 = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_1\right)$.
- La pendiente k_3 representa otra pendiente en el punto medio del intervalo, se utiliza el valor de k_2 para aproximar el valor de y , por lo tanto
 $k_3 = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_2\right)$.
- Por último, la pendiente k_4 corresponde al punto $(t_{k+1}, y_k + hk_3)$, entonces, $k_4 = f(t_n + h, y_n + hk_3)$.

Ahora, se promedian las cuatro pendientes para determinar la pendiente que se utiliza en el método, dando el doble de peso a las pendientes de los puntos medios y se obtiene lo siguiente:

$$m = \frac{k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4}{6}, \quad (1.38)$$

con este promedio de pendientes se puede escribir la aproximación de y_{n+1} ,

$$y_{n+1} = y_n + mh. \quad (1.39)$$

La adaptación del método de Runge-Kutta a las ecuaciones con retraso no es directa. Se utilizará un ejemplo sencillo para hacer notar la necesidad de interpolar para obtener los valores del paso y_{n+1} en ciertos intervalos.

La implementación del método es casi idéntica al método normal para EDO, sólo hay que utilizar restricciones en la forma de evaluar la solución dependiendo en qué intervalo se trabaje. La implementación se realiza considerando la siguiente ecuación,

$$\frac{dy}{dt} = y(t - \tau), \quad (1.40)$$

$$y(t) = g(t) \quad -\tau \leq t \leq 0. \quad (1.41)$$

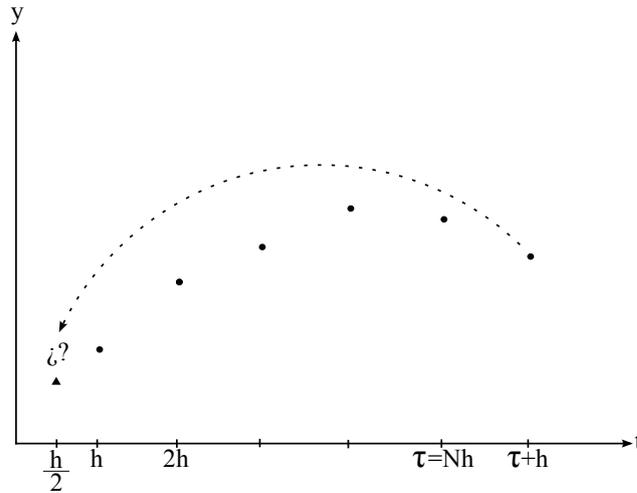


Figura 1.4: Esquema del método de Runge-Kutta para ecuaciones con retraso

En el intervalo $0 \leq t \leq \tau$ no hay ninguna dificultad ya que y_τ es conocida porque $g(t)$ es conocida. Por lo tanto todas las pendientes k_i con $i = 1, 2, 3, 4$ pueden ser evaluadas adecuadamente. Sin embargo, en el intervalo $\tau < t < \infty$ veremos los valores explícitos de k_i que son necesarios para aproximar $y(\tau+h)$ son:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= y(\tau - \tau) = y(0), \\
 k_2 &= y\left(\tau + \frac{h}{2} - \tau\right) + \frac{1}{2}hy(0) = y\left(\frac{h}{2}\right) + \frac{1}{2}hy(0), \\
 k_3 &= y\left(\tau + \frac{h}{2} - \tau\right) + \frac{1}{2}hk_2 = \left(1 + \frac{h}{2}\right)y\left(\frac{h}{2}\right) + \frac{1}{4}h^2y(0), \\
 k_4 &= y(\tau + h - \tau) + hk_3 = y(h) + \left(h + \frac{h^2}{2}\right)y\left(\frac{h}{2}\right) + \frac{1}{4}h^3y(0).
 \end{aligned}$$

Lo primero que se puede notar es que para calcular k_2, k_3 y k_4 es necesario conocer el valor de y en $t = \frac{h}{2}$, el cual no es conocido porque el método calcula los valores avanzando pasos de tamaño h ; en la fig. (1.4) se muestra que a pesar de haber calculado los N valores anteriores de y , es necesario el uso de la interpolación, aquí sólo se mostró para el caso del método de Runge-Kutta de cuarto orden, pero, cualquier método con fase interna necesita usar interpolación ya que usa puntos intermedios que no han sido calculados anteriormente.

Los métodos de interpolación más usuales son los polinomios de Lagrange y los polinomios de Hermite, los últimos son más usados ya que la derivada en los puntos intermedios sí es conocida.

A continuación por sencillez, se muestra cómo se usa la interpolación de Lagrange para aproximar la solución en el punto desconocido. El polinomio que se utiliza es el siguiente,

$$L(x) = \sum_{i=0}^k y_i l_i(x), \quad (1.42)$$

donde $L(x)$ es el polinomio resultante para aproximar el valor de la función en x , los $l_i(x)$ son los polinomios de Lagrange y se definen de la siguiente forma,

$$l_i(x) = \prod_{j=0, j \neq i}^k \frac{x - x_j}{x_i - x_j}, \quad (1.43)$$

donde $x_i \neq x_j$. Además, todas las y_i son conocidas ya que se han calculado anteriormente.

En el ejemplo anterior, se puede aproximar la función $y(\frac{h}{2})$ como

$$y\left(\frac{h}{2}\right) = \sum_{i=0}^N y_i l_i\left(\frac{h}{2}\right),$$

donde N equivale al número de puntos que se utilizan para interpolar y es también el orden del polinomio interpolante. Los $l_i(\frac{h}{2})$ se aproximan con los puntos calculados anteriormente la interpolación es de orden. El orden del polinomio interpolante no debe ser muy grande ya que esto podría dar pie a oscilaciones en la solución entre punto y punto.

La forma de un $l_i(\frac{h}{2})$ asumiendo que N es par (esto no es una condición necesaria) es

$$l_0\left(\frac{h}{2}\right) = \frac{\frac{h}{2} + (\frac{N}{2} + 1)h}{-\frac{N}{2}h + \frac{N}{2} + 1)h} \cdot \frac{\frac{h}{2} + (\frac{N}{2} + 2)h}{-\frac{N}{2}h + \frac{N}{2} + 2)h} \cdots \frac{\frac{h}{2} - \frac{N}{2}h}{-\frac{N}{2}h - \frac{N}{2}h}, \quad (1.44)$$

Aquí sólo se escribe un polinomio de Lagrange para ilustrar cómo se ven, hay N polinomios en total y se hace una combinación lineal de ellos como se muestra en la ec. (1.42).

En la ec. (1.44) se utilizan $N/2$ puntos hacia atrás y $N/2$ puntos hacia enfrente del valor que se desea aproximar. El método de interpolación de Lagrange permite aproximar la solución en los puntos intermedios con las soluciones calculadas anteriormente, de esta forma, se resuelve el problema de los puntos medios que no han sido calculados anteriormente.

Capítulo 2

Un primer modelo matemático para describir la movilización de CD34+

En este capítulo se describen las concentraciones de células madre hematopoyéticas utilizando un sistema de dos ecuaciones diferenciales. Sólo se toman en cuenta las células CD34+ en el torrente sanguíneo (c_t), las células CD34+ en la médula ósea (c_m) y las inyecciones que serán representadas por $f(t)$. No se considera ninguna influencia de alguna línea celular. Se supone lo siguiente:

- La concentración en la médula ósea sólo se ve afectada por las inyecciones de G-CSF.
- La concentración en el torrente sanguíneo sólo es una proporción de la cantidad de células que hay en la médula ósea.

Las ecuaciones propuestas para este primer modelo son las siguientes:

$$\frac{dc_t(t)}{dt} = \beta c_m(t) - \alpha c_t(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dc_m(t)}{dt} = (\eta + f(t))c_m(t) - \gamma c_m^2(t) \quad (2.2)$$

donde el valor β indica la tasa de movilización de las células de la médula ósea al torrente sanguíneo, α representa cómo decae la población del torrente sanguíneo, η es la tasa de crecimiento de las células en la médula ósea, γ es la tasa de decaimiento de las mismas y $f(t)$ es la función que representa el estímulo causado por las dosis que se administren de G-CSF. Es importante notar que β, γ, η son mayores que cero.

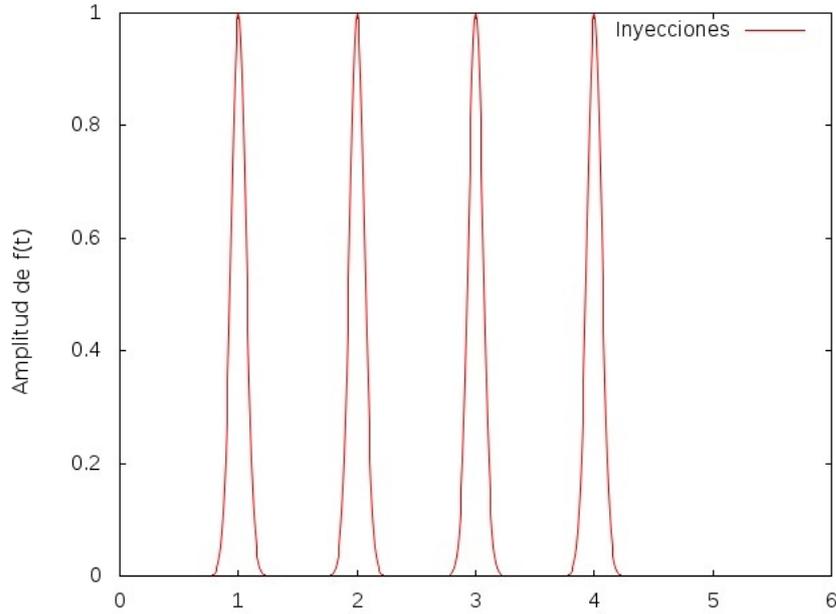


Figura 2.1: Esta curva representa $f(t)$ al dar 4 inyecciones con espaciamento de 1 día entre ellas

2.1. Descripción de $f(t)$

La función $f(t)$ representa el efecto de las inyecciones de G-CSF que se administrarán al paciente. Esta función determina el coeficiente de crecimiento de la cantidad de células CD34+ dependiendo del número de inyecciones, la cantidad de G-CSF en cada inyección y el espaciamento entre las dosis. La función tiene la siguiente forma:

$$f(t) = \sum_{j=0}^N \sum_{i=1}^n A \exp\left(\frac{(t - (jt_0 + i))^2}{(w/2.555)^2}\right) \quad (2.3)$$

donde n indica el número de dosis que se aplican en una serie, N indica el número de series en que se aplican las n repeticiones de la dosis, t_0 representa el tiempo entre los inicios de cada serie, A depende del tamaño de la dosis y w es el tiempo que dura el efecto de la dosis de G-CSF. Un ejemplo de cómo se ve en el tiempo $f(t)$ se muestra en la fig. (2.1).

2.2. Puntos fijos del sistema

En esta sección se encuentran los puntos cuasi estacionarios del sistema. Para esto igualamos a cero las ecuaciones (2.1) y (2.2).

$$\begin{aligned}\beta c_m^* - \alpha c_t^* &= 0, \\ (\eta + f(t))c_m^* - \gamma(c_m^*)^2 &= 0,\end{aligned}$$

después se buscan los valores donde ambas curvas son cero (suponiendo que $f(t)$ tiende a cero muy rápido) lo cual da:

$$c_t^* = \frac{\beta c_m^*}{\alpha},$$

y

$$\begin{aligned}c_m^*(\eta - \gamma c_m^*) &= 0, \\ c_m^* &= \frac{\eta}{\gamma},\end{aligned}$$

considerando que $f(t) \rightarrow 0$ el punto fijo distinto al $(0, 0)$ está definido por

$$c_t^* = \frac{\beta\eta}{\gamma\alpha} \quad (2.4)$$

$$c_m^* = \frac{\eta}{\gamma}. \quad (2.5)$$

2.3. Estabilidad del punto fijo no trivial

En esta sección se muestra que el punto fijo no trivial es estable y las soluciones convergen a este punto al suponer que $f(t) = 0$.

Las ecuaciones se pueden reescribir utilizando nuevas variables $u = \frac{c_m}{c_m^*}$ y $v = \frac{c_t}{c_t^*}$. Al utilizar u y v en las ecuaciones (2.2) y (2.1) se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\frac{du}{dt} = (\eta + f(t))u - \eta u^2 \quad (2.6)$$

$$\frac{dv}{dt} = \alpha(u - v) \quad (2.7)$$

Para conocer la estabilidad del punto fijo $(1, 1)$, linealizamos el sistema compuesto por las ecuaciones (2.6) y (2.7) alrededor del punto $(1, 1)$, para esto se utiliza que,

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = J \cdot \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}, \quad (2.8)$$

donde J representa la matriz de Jacobi. Después, se evalúa el jacobiano en el punto fijo,

$$J(1, 1) = \begin{pmatrix} \left. \frac{\partial \dot{u}}{\partial u} \right|_{(1,1)} & \left. \frac{\partial \dot{u}}{\partial v} \right|_{(1,1)} \\ \left. \frac{\partial \dot{v}}{\partial u} \right|_{(1,1)} & \left. \frac{\partial \dot{v}}{\partial v} \right|_{(1,1)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\eta & 0 \\ \alpha & -\alpha \end{pmatrix}, \quad (2.9)$$

y se calculan los valores propios utilizando el polinomio característico asociado a esa matriz, el cual tiene la forma,

$$(-\eta - \lambda)(-\alpha - \lambda) = 0, \quad (2.10)$$

de donde se obtienen los valores propios $\xi_1 = -\eta$ y $\xi_2 = -\alpha$ por lo tanto el punto fijo $(1, 1)$ es estable.

2.4. Estimación de los parámetros

Para estimar los parámetros se utiliza un script escrito en el lenguaje Python. Con éste se resuelven las ecuaciones numericamente utilizando el método de Runge-Kutta para una gran variedad de parámetros, donde α (el decaimiento de la concentración en el torrente sanguíneo) se considera de mediciones anteriores, β fue estimada intentando hacer el mejor ajuste a la curva experimental (ver fig. (2.4)), γ se obtuvo de [1], w (el tiempo que dura el efecto del factor estimulador) fue obtenido de la información acerca del fármaco, y la amplitud A se hizo variar en la mayoría de las veces.

Los parámetros utilizados que mejor se ajustaron a los datos fueron los siguientes:

- $\alpha = \frac{1}{6}$ día⁻¹.
- $\beta = 0.05$ día⁻¹.
- $\gamma = \frac{1}{2}$ día⁻¹.
- $w = 3.5$ horas.
- A variable la mayoría de las veces y se mide en día⁻¹.

2.5. Soluciones numéricas del modelo

Las curvas que se obtienen al resolver numéricamente las ecs. (2.2) y (2.1) se muestran en las figuras (2.2) y (2.3), respectivamente. Vemos que al variar la amplitud del G-CSF (A) en las dosis administradas no hay ningún cambio cualitativo, y en la fig. (2.4) se observa la curva mejor aproximada con las ecuaciones a los datos experimentales donde se utilizaron los parámetros mencionados anteriormente con $A = 2.2\text{día}^{-1}$.

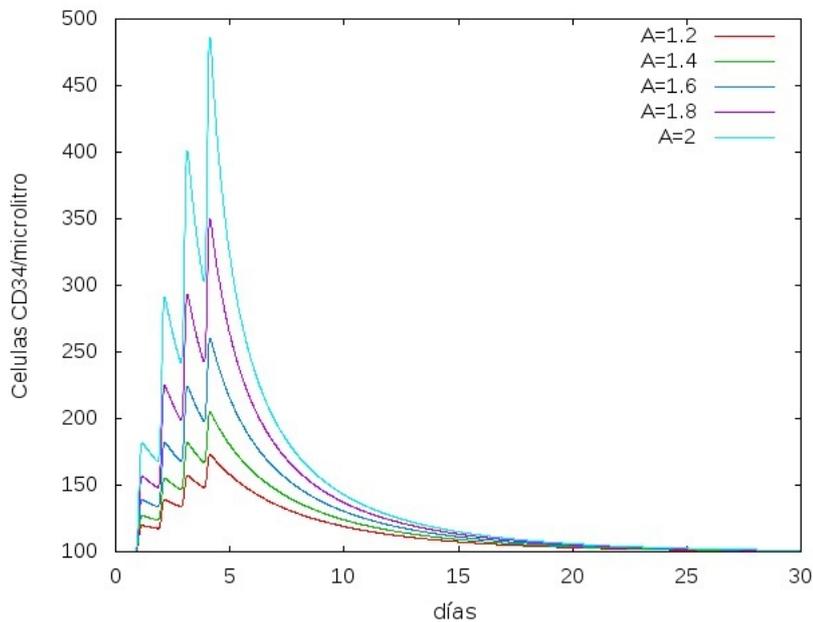


Figura 2.2: Cantidad de células CD34+ en la médula ósea durante y después del tratamiento de 4 inyecciones separadas 1 día al variar A en la ec. 2.2 suponiendo 100 células/ μl como el estado basal.

Las diferencias entre los datos experimentales y la curva obtenida resolviendo numéricamente las ecuaciones (fig. (2.4)), son evidentes. Una de ellas es la forma de crecer, esto se debe a que la maduración de las células no está considerada en el modelo (ésta no se considera por ser una primera aproximación). Otra es que al parecer, al día 5 se llega a un máximo, es decir, después de 4 inyecciones, el modelo no considera esta saturación observada en los experimentos de [1]. En estos experimentos se dan distintas dosis por siete días consecutivos, lo único que ellos observan es que en el quinto día

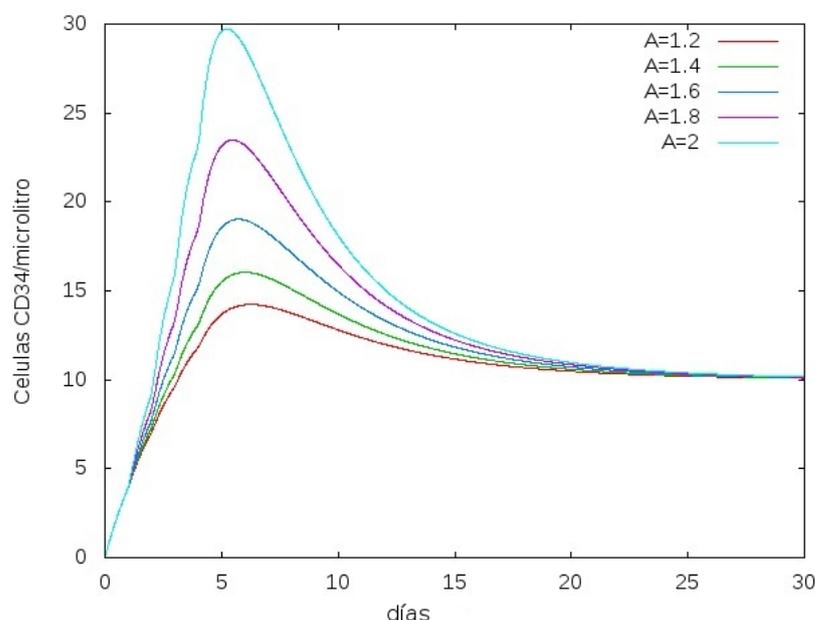


Figura 2.3: Soluciones numéricas de la ecuación 2.3 durante y después del tratamiento al variar la amplitud de las inyecciones

hay un máximo de concentración sin importar que se inyecte en los dos días posteriores.

Algo que hay que destacar es que según Lorenzini [1], la médula ósea tiene un sistema de regeneración muy rápido, es decir, regresa a su equilibrio bastante rápido (25 días aproximadamente) y en la fig. (2.2) podemos notar esa rapidez con que se llega al estado de equilibrio que es de aproximadamente 100 células/ μl .

2.6. Análisis de los resultados obtenidos

Algo que podemos observar es que al tener amplitudes muy grandes en la función $f(t)$, es decir, grandes cantidades de G-CSF inyectadas al paciente, la médula se ve forzada a reestablecer el equilibrio de una forma muy rápida y por lo tanto, tal vez tener un mayor desgaste, esto se observa en la fig. (2.2).

Otro detalle importante que se observa en la fig. (2.5) es que a bajas dosis de G-CSF y poco espaciamiento entre repeticiones de éstas se puede obtener un gran número de células circulantes, que es uno de los objetivos ya que se necesita tener un gran número de CD34+ para regenerar tejidos dañados (en este caso el hígado).

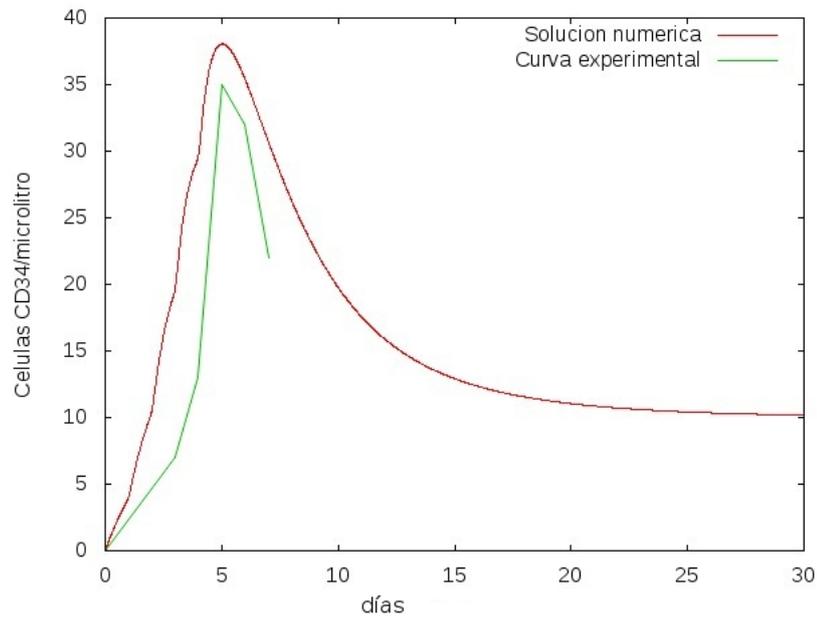


Figura 2.4: Comparación entre la curva experimental con una solución numérica que la aproxima

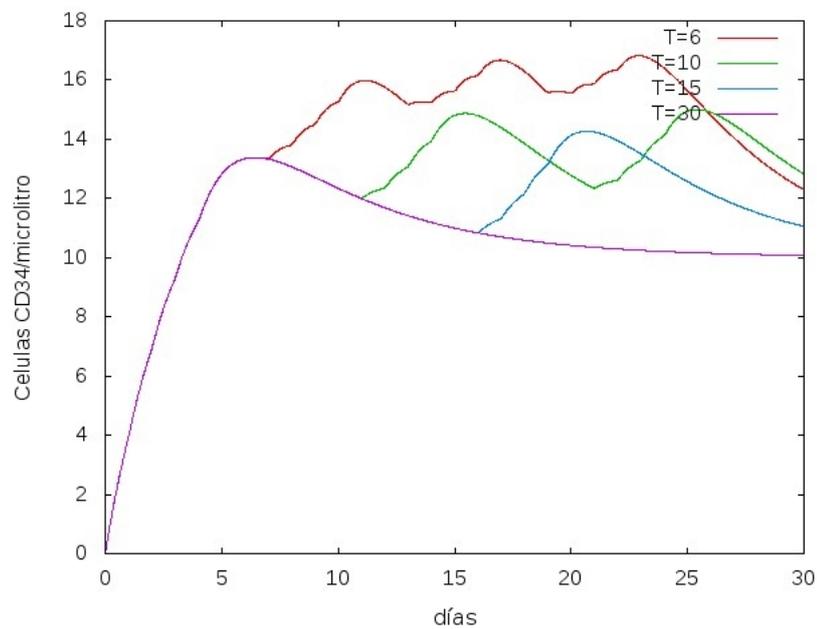


Figura 2.5: Células CD34+ circulantes en el torrente sanguíneo al aplicarse bajas dosis de G-CSF con distinto espaciamiento entre las dosis

2.7. Conclusiones acerca de esta primera aproximación

La realización de este primer modelo abre un panorama de los alcances que tendría un modelo mucho más acertado acerca de esta dinámica de concentraciones celulares en la médula y en el torrente sanguíneo. Lo que se puede tomar en cuenta del modelo es que sugiere nuevas formas de aplicar el tratamiento, ya que se puede mantener un nivel más alto y relativamente estable de células CD34+ circulando en el torrente sanguíneo, esto tal vez se pueda realizar sin forzar la médula ósea, dando bajas dosis de G-CSF ver fig. (2.5).

Es necesario modificar el modelo para describir la razón de que el máximo de concentración se sitúe en el quinto día como dice [1], se cree que esto se debe a un mecanismo de saturación pero algo curioso es que no importa la cantidad de G-CSF que se inyecte, los máximos de concentración reportados por Lorenzini, et. al. siempre son alcanzados el quinto día.

La primer modificación que se buscará será introducir el tiempo de maduración porque se cree que deben formar parte del mecanismo de saturación de la médula ósea. Las carencias del modelo no permiten describir la razón de

2.8. Análisis del modelo logístico con un término con retraso

En la esta sección se muestra un análisis al hacer una pequeña modificación a las ecuaciones, tomando en cuenta un retraso en el término de crecimiento que representa el tiempo de maduración en la ec. (2.2):

$$\frac{dc_m(t)}{dt} = (\eta + f(t))c_m(t - \tau) - \gamma c_m^2(t), \quad (2.11)$$

donde τ representa el tiempo de maduración de las células CD34+ en la médula ósea.

Se propone un análisis para ver si la ec. (2.11) tiene una bifurcación al variar los parámetros. El interés en la bifurcación radica en que la mayoría

de los sistemas biológicos muestran multiestabilidad y en particular en este sistema una solución oscilatoria sería el comportamiento más lógico para la variación de una población de células.

Reescribiendo la ec. (2.11) con una variable adimensional $U_m = \frac{c_m}{c_m^*}$, donde el punto fijo $U^* = 1$ tenemos:

$$\frac{dU_m}{dt} = \eta(U_m(t - \tau) - U_m^2(t)). \quad (2.12)$$

Se linealiza alrededor del punto fijo, proponiendo,

$$U_m(t) = \epsilon(t) + 1$$

encontramos,

$$\frac{d\epsilon}{dt} = \eta(\epsilon_\tau - 2\epsilon), \quad (2.13)$$

donde $\epsilon_\tau := \epsilon(t - \tau)$. Por ser una ecuación lineal se propone $\epsilon(t) = e^{\lambda t}$ y se sustituye en la ec. (2.13),

$$\lambda = \eta(e^{-\lambda\tau} - 2), \quad (2.14)$$

sustituyendo un complejo $\lambda = x + iy$ tenemos que

$$x + iy = \eta e^{-x\tau} (\cos \tau y - i \operatorname{sen} \tau y) - 2\eta,$$

y separando partes real e imaginaria se llega al siguiente par de ecuaciones:

$$x = \eta e^{-x\tau} \cos \tau y - 2\eta, \quad (2.15)$$

$$y = -\eta e^{-x\tau} \operatorname{sen} \tau y. \quad (2.16)$$

Ahora, si se busca encontrar una solución con parte real cero, para que ésta oscile alrededor de un valor con amplitud constante, se iguala $x = 0$ y se obtiene una condición en la ec. (2.15),

$$2 = \cos(\tau y),$$

la cual no se puede cumplir, por lo tanto, no existe una solución oscilatoria y entonces, no hay una bifurcación al dejar fijo el parámetro η y variar el tiempo de maduración. Por esta razón, se abandonará la idea de un modelo logístico simple, ya que no tiene ninguna sensibilidad al efecto de la maduración.

Capítulo 3

El modelo de Mackey y Glass de hematopoyesis

En este capítulo se estudiará un modelo propuesto en 1977 por Mackey y Glass [3], este modelo se propone originalmente para describir la producción de leucocitos, donde el retraso considera el tiempo de proliferación de estas células. En esta sección se buscará adaptar el modelo a la producción de células madre en la médula ósea.

El modelo propuesto por Mackey y Glass es el siguiente,

$$\frac{dC}{dt} = \beta \frac{\theta^m}{C_\tau^m + \theta^m} C_\tau - gC, \quad (3.1)$$

donde C (C_τ se utiliza para $C(t - \tau)$) representa la concentración de células, β la tasa de crecimiento, m determina la sensibilidad en el crecimiento dependiente del valor actual de la concentración, θ más adelante se verá que es el valor de la concentración en el estado estacionario, y g la tasa de decaimiento. La razón de que en el término de nacimiento haya una función de ese tipo es: que podemos escalar de una forma sencilla el crecimiento de la población.

Esta ecuación tiene distintas características interesantes: una es que toma en cuenta la maduración de las células con un retraso; otra es que al aumentar el retraso dejando los otros parámetros fijos, se obtienen bifurcaciones, que van de una solución estable que se convierte en una solución periódica y después se obtiene un régimen aperiódico. Por último, incluir el retraso

permite entender la razón de que pasando cierto número de inyecciones ya no haya reacción en la médula.

En las siguientes secciones se estudia el modelo como fue propuesto por Mackey y Glass, y después se hará una adaptación al problema de la producción de células madre en la médula ósea.

3.1. Estado estacionario de la ecuación de Glass y Mackey

Primero se busca el valor de C en el estado estacionario:

$$\beta \frac{\theta^m}{C^{*m} + \theta^m} C^* = g C^*.$$

Eliminando C^* de ambos lados y despejando C^* se obtiene,

$$C^* = \theta \left(\frac{\beta - g}{g} \right)^{\frac{1}{m}} \quad (3.2)$$

En el artículo original de Glass y Mackey [3] se utilizan los siguientes parámetros, $\beta = 0.2$ por día, $g = 0.1$ por día, $\theta = 1.6 \times 10^{10}$ células/kg y $m = 10$, escogen los parámetros de tal forma que θ sea el valor de C en el estado estacionario y se ajuste a datos experimentales obtenidos en “*Clinical Hematology*” de M. M. Wintrober (1976).

3.2. Tiempo de maduración crítico para que haya una bifurcación

Para ver si es posible encontrar un estado periódicamente estable utilizando los parámetros propuestos por Mackey y Glass se linealiza (3.1).

Para linealizar, se propone una función $\epsilon(t) := C - C^*$, llamando $H(C) := \frac{\theta^m}{\theta^m + C^m}$, con lo cual

$$\frac{d\epsilon}{dt} = \beta(H(C^*) + H'(C^*)C^*)\epsilon_\tau - g\epsilon. \quad (3.3)$$

Al escribir $\beta = 2g$ y sustituir los valores de $C^* = \theta$ y $m = 10$; se obtiene

$$\frac{d\epsilon}{dt} = -4g\epsilon_\tau - g\epsilon.$$

Por ser una ecuación lineal se propone una solución del tipo $e^{\lambda t}$ y se obtiene

$$\lambda e^{\lambda t} = -4ge^{t-\tau} - ge^t.$$

Eliminando el término común $e^{\lambda t}$ y escribiendo $\lambda = x + iy$, tenemos

$$x + iy = - [4ge^{-\tau x}(\cos(\tau y) - i \operatorname{sen}(\tau y)) + g]$$

Separando partes real e imaginaria, tenemos

$$x + g = -4ge^{-\tau x} \cos(\tau y), \quad (3.4)$$

$$y = 4ge^{-\tau x} \operatorname{sen}(\tau y). \quad (3.5)$$

Para estudiar la bifurcación el caso interesante es $x = 0$. Al sustituir $x = 0$ se obtiene,

$$g = -4g \cos(\tau y) \quad (3.6)$$

$$y = 4g \operatorname{sen}(\tau y) \quad (3.7)$$

Dividiendo (3.7) entre (3.6) se obtiene,

$$\tan(\tau y) = -\frac{y}{g}. \quad (3.8)$$

De esta ecuación se puede deducir que $\frac{\pi}{2} < \tau y < \pi$ ya que $-\frac{y}{g}$ es siempre negativa para y mayor que cero y la $\tan(\tau y)$ va de $-\infty$ a 0 en el intervalo $\frac{\pi}{2} < \tau y < \pi$. De las ecuaciones (3.6) y (3.7) se puede obtener otra condición; al elevar al cuadrado ambas y sumarlas se obtiene

$$(4g)^2(\cos^2(\tau y) + \operatorname{sen}^2(\tau y)) = g^2 + y^2, \quad (3.9)$$

De las ecuaciones (3.8) y (3.9) se puede obtener el tiempo de maduración crítico para que exista la bifurcación de Hopf (τ). Para esto se deja fijo $g = 0.1$ y variando τ como el parámetro de bifurcación. De la ec. (3.8) podemos obtener τ_c como aquel valor que la satisfaga con $y = \sqrt{15}g$. Para obtener τ_c se sustituye el valor de y en (3.8) y se hace variar τ de 4 a 8 días, al sustituir los valores se obtiene $\tau_c \approx 4.71$.

Ahora, de vuelta a las ecuaciones (3.4) y (3.5) podemos ver que si $\tau = 0$, $x < 0$ y $y = 0$, por lo cual tenemos una solución estable, entonces, se varía τ de 0 a τ_c y obtener la bifurcación que se buscaba.

En el artículo original de Mackey y Glass [3] se propone un tiempo de maduración de 6 días, para este tiempo de maduración se puede obtener una frecuencia de oscilación aproximada utilizando la ecuación (3.8). Para obtener la frecuencia de oscilación se grafican las curvas $\tan(6y)$ y $-10y$ en la fig. (3.1(a)) para encontrar el valor de y en la intersección de estas curvas. El valor que se obtiene al ver la intersección en la fig. (3.1(a)) es de $y = 0.313284$.

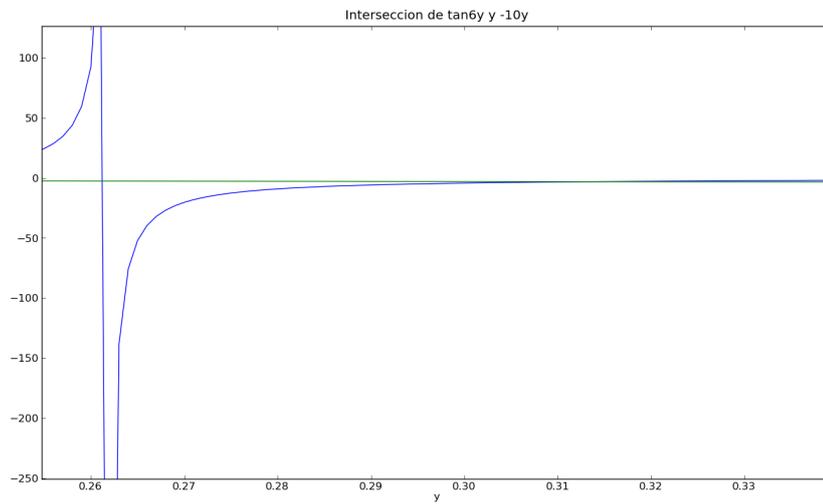
De esta forma se ha mostrado que es posible encontrar una solución periódica al linealizar alrededor del punto fijo de la ec. (3.1) y se ha estimado el valor de la frecuencia de oscilación en la linealización. El periodo asociado a esta frecuencia es de aproximadamente 20 días, lo cual se puede observar en la siguiente sección en la fig. (3.2(b)).

3.3. Soluciones de la ecuación de Mackey y Glass

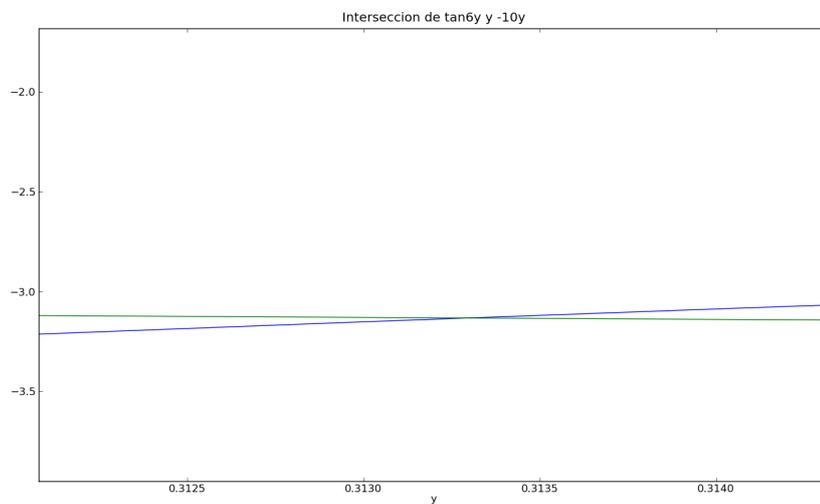
En esta sección se muestran algunas soluciones de la ec. (3.1). En las figuras (3.2(a)), (3.2(b)) y (3.3) se puede observar una gran variación en el comportamiento de las soluciones dependiendo del valor del tiempo de maduración: en la fig. (3.2(a)) hay una solución estable, en la fig. (3.2(b)) hay una solución oscilante, con un periodo de aproximadamente 22 días; y al aumentar mucho el tiempo de maduración fig.3.3 podemos observar soluciones aperiódicas. Estas gráficas sugieren que el tiempo de maduración será crucial en la dinámica de la concentración de células madre.

Las características del modelo motivan a seguir en el estudio del comportamiento al incluir el efecto del factor estimulador de colonias y de esta forma obtener una dinámica comparable a la observada en [1, 2].

Al ver estas soluciones, se supone que este modelo se apega mucho más a lo que uno espera de un sistema biológico en comparación al estudiado en el capítulo anterior. Este tipo de sistemas exhiben multiestabilidad; por lo tanto, al ver que este modelo tiene bifurcaciones, parece un buen candidato para el estudio de concentraciones de las células.



(a)



(b)

Figura 3.1: (a) Curvas $\tan(6y)$ y $10y$ (b) Acercamiento para identificar el punto de intersección.

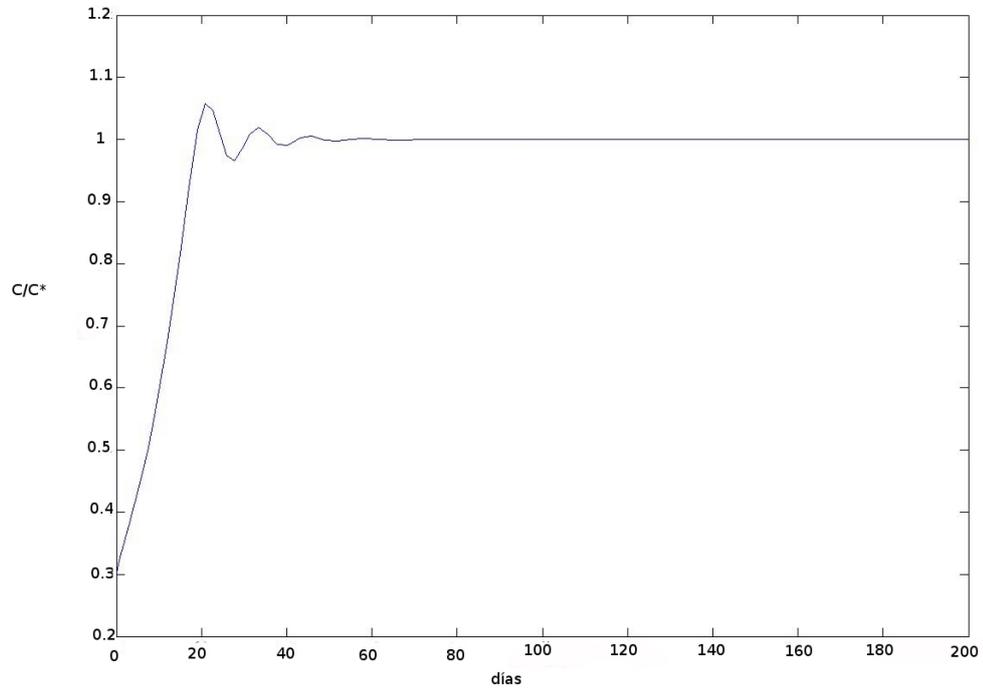
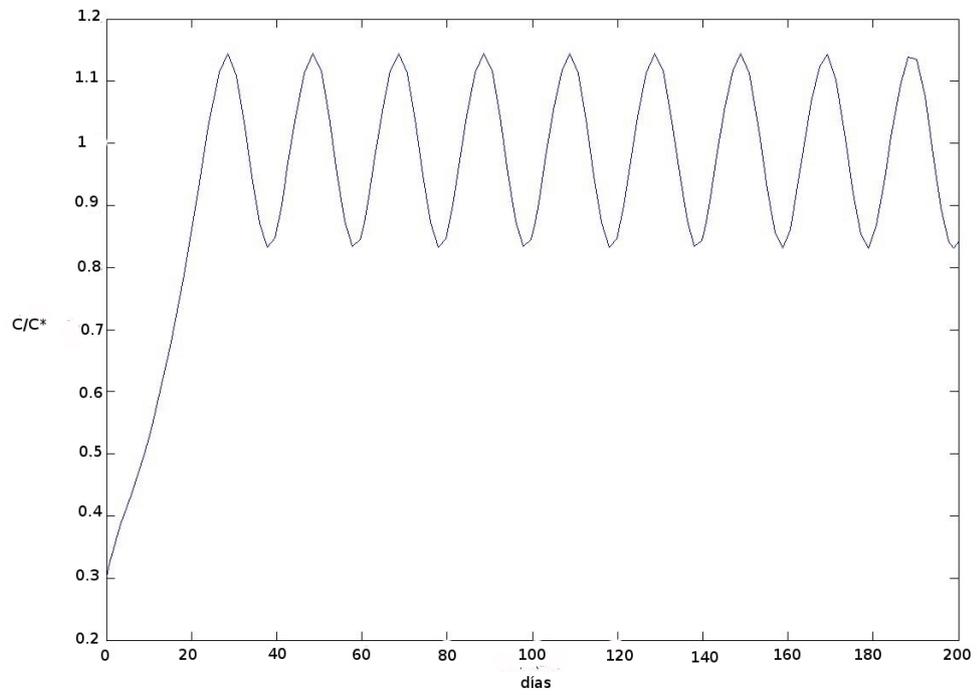
(a) $\tau = 3$ (b) $\tau = 6$

Figura 3.2: Soluciones de la ec. (3.1) con distintos tiempos de maduración con $\beta = 0.2$ y $g = 0.1$.

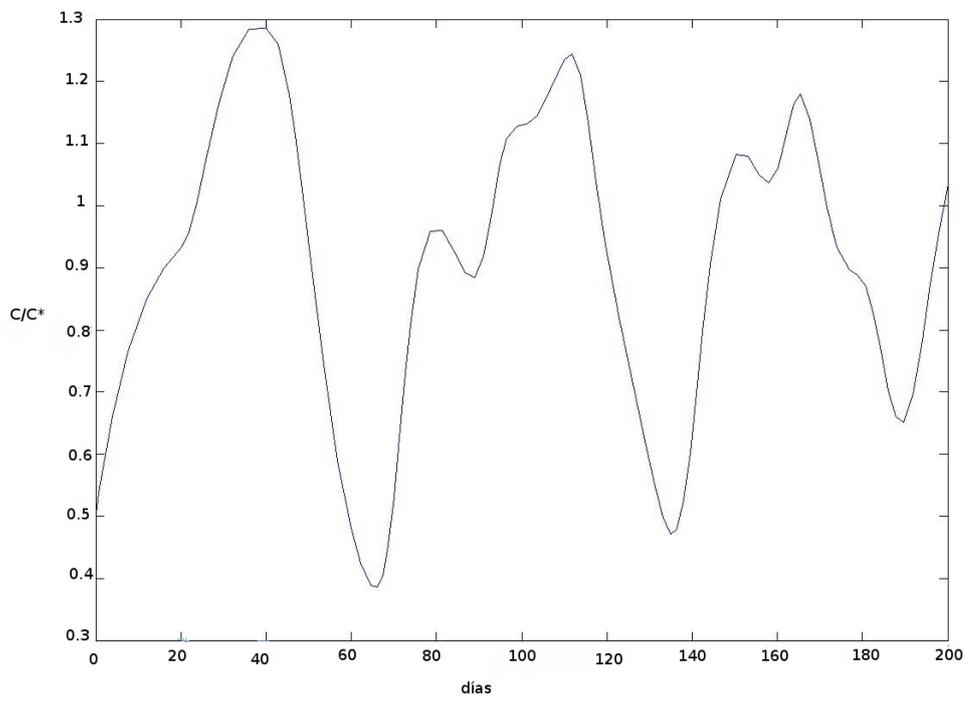


Figura 3.3: Solucion de la ec. (3.1) con $\tau = 20$, $\beta = 0.2$ y $g = 0.1$.

3.4. Modificación de los parámetros para el estudio de las células madre hematopoyéticas

Para adaptar el modelo al estudio de las células madre hematopoyéticas, se busca una combinación de los parámetros β y g en la ecuación (3.1) tal que con un tiempo de maduración de 4 días se obtengan oscilaciones en las poblaciones y no un equilibrio estable.

Se supone que la población de células madre hematopoyéticas obedece el mismo tipo de dinámica, ya que los glóbulos blancos se derivan de ellas. En las figuras (3.4(a)) y (3.4(b)) se puede ver que las soluciones van a un equilibrio cuando $\tau = 2$ días y cuando $\tau = 4$ días oscilan con un periodo de aproximadamente 14 días. Para estos cálculos se utilizan los valores de $\beta = 0.4$ y $g = 0.2$, la razón de esto es que permite seguir utilizando θ como el estado estacionario y además se tiene un mayor rango de τ para los cuales se tienen oscilaciones.

3.5. Soluciones numéricas incluyendo el efecto del G-CSF

En esta sección se discuten los resultados que se obtienen al simular las inyecciones como se había propuesto en el primer modelo del segundo capítulo en la ec. (2.3), lo primero que se mostrará es que pasa al variar el número de inyecciones.

Se resuelve numéricamente la ec. (3.1) utilizando el comando `dde23` de Matlab. Este comando utiliza un método de Runge-Kutta para integrar la ecuación diferencial con retraso, el 23 que presenta el comando se refiere a una comparación que hace entre la integración a tercer orden y segundo orden, en caso de que esta diferencia sea pequeña se utiliza el método de menor orden para ahorrar tiempo de cómputo. La adaptación del método ya fue analizada en el primer capítulo, donde se mostró la importancia de un método de interpolación, este método en particular utiliza interpolación de Hermite. Los valores de β y g se quedan fijos y son $\beta = 0.4 \text{ día}^{-1}$ y $g = 0.2 \text{ día}^{-1}$, el G-CSF tendrá una amplitud de 1.2 día^{-1} , lo cual se estima

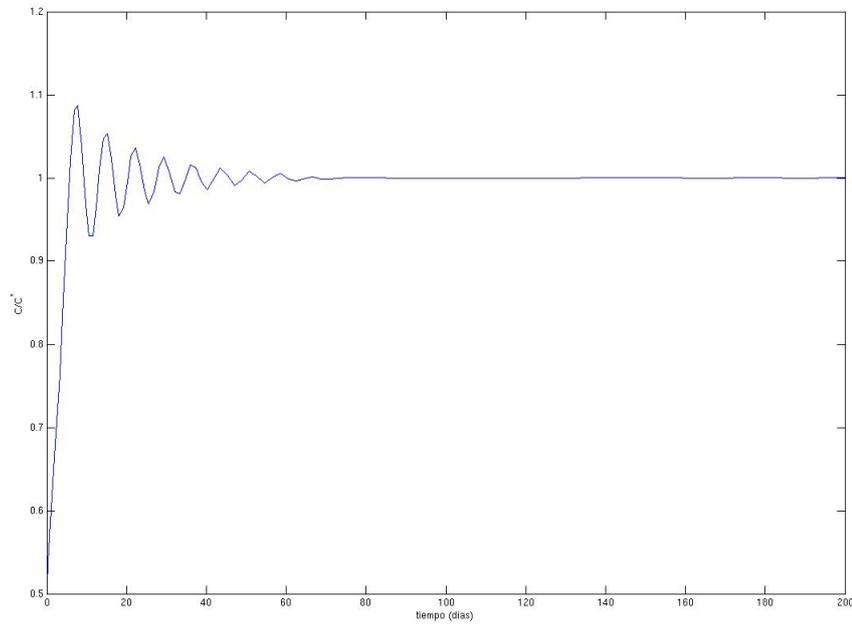
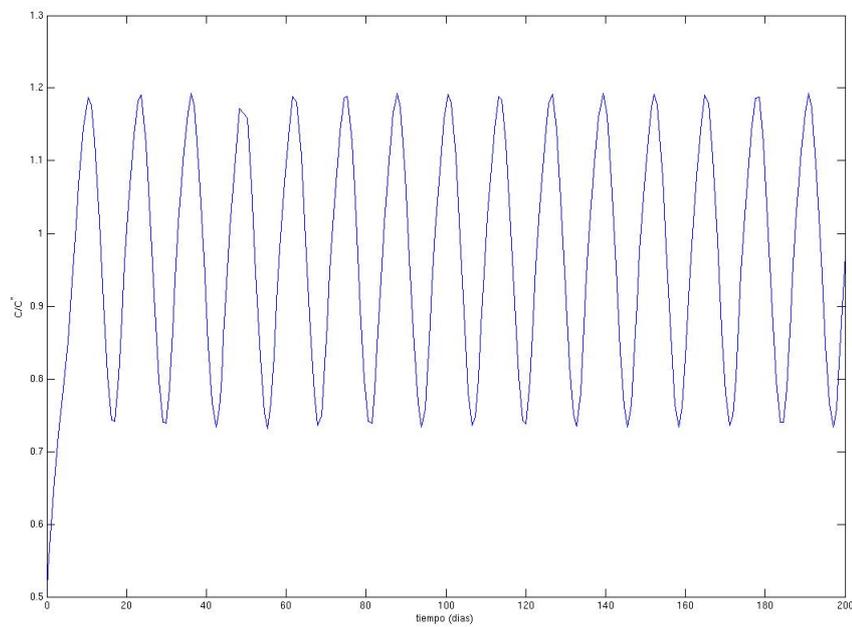
(a) $\tau = 2$ (b) $\tau = 4$

Figura 3.4: Soluciones con distintos tiempos de maduración con $\beta = 0.4$ y $g = 0.2$ en la ec. (3.1).

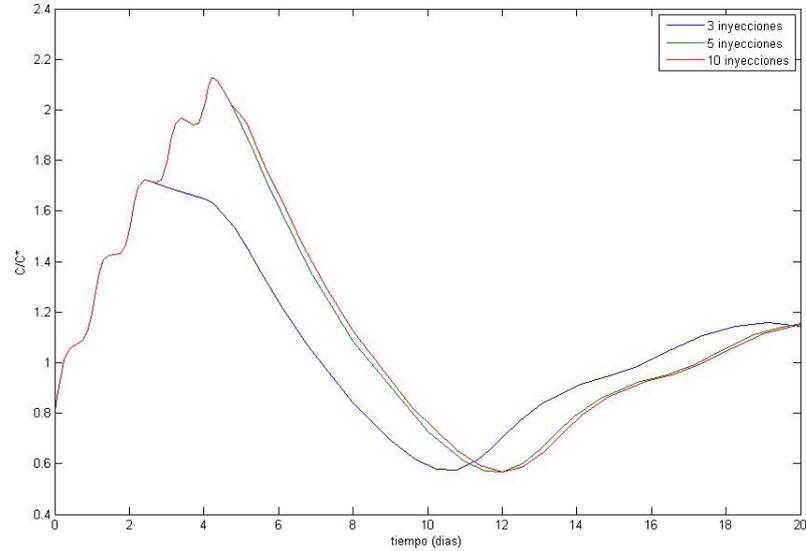


Figura 3.5: Variación del número de inyecciones con un tiempo de maduración $\tau = 4$.

suponiendo que la población aumenta hasta 2.5 veces el estado basal [10]. El único valor que se hará variar es el tiempo de maduración.

La modificación al modelo es sencilla y la ecuación queda de la siguiente forma;

$$\frac{dC}{dt} = (\beta + f(t)) \frac{\theta^m}{C_\tau^m + \theta^m} C_\tau - gC. \quad (3.10)$$

3.5.1. Variación del número de inyecciones

En las figuras (3.5) y (3.6) se puede ver cómo varían las soluciones de la ec. (3.1) al variar el número de inyecciones. Es notable que no hay una gran variación al aumentar el número de inyecciones más allá de la parte entera de $\tau + 1$, esto se debe a que la reacción de la médula ante grandes concentraciones tiene un retraso asociado por el tiempo de maduración, y la función $\frac{\theta^k}{\theta^k + C_\tau^k}$ es muy sensible a grandes concentraciones.

Para mostrar claramente la saturación aparente en la médula ósea se grafican las amplitudes máximas contra el número de inyecciones, en las figuras

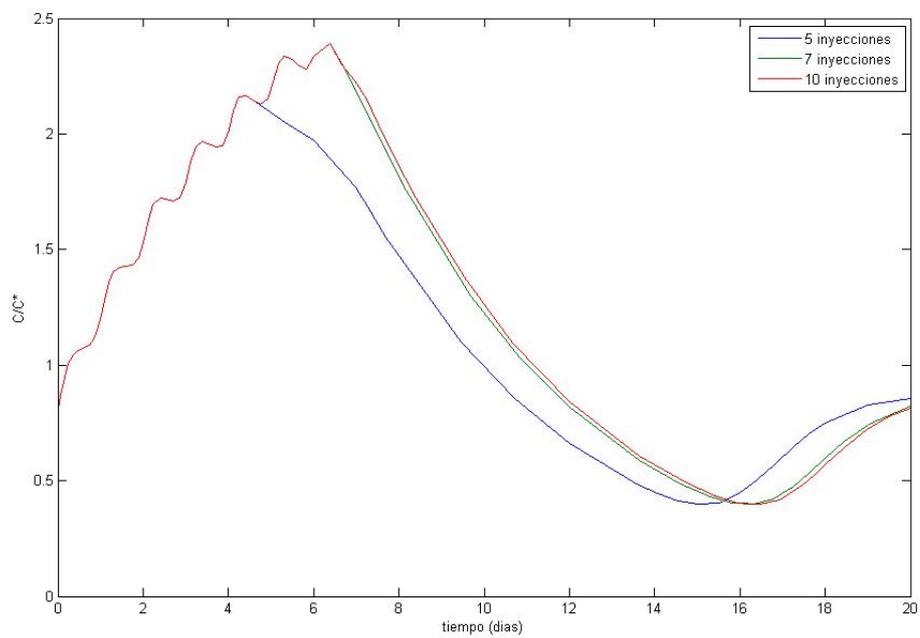


Figura 3.6: Variación del número de inyecciones con un tiempo de maduración $\tau = 6$.

(3.7(a)), (3.7(b)) y (3.7(c)), donde, se ve como depende la concentración máxima del número de inyecciones al variar el tiempo de maduración.

Es ahora evidente, que el tiempo de maduración define el número de inyecciones que tendrán efecto en los pacientes. Esto responde a la pregunta de por qué en el artículo de Lorenzini et al. [1] se muestran picos en el quinto día, sin importar que se haya inyectado el sexto y séptimo día. Este punto es de gran importancia, ya que no sólo se ha predicho la forma cualitativa del crecimiento de forma correcta sino que también se ha encontrado la razón aparente de que haya una saturación en la médula.

3.5.2. Variación del periodo de repetición entre series de dosis

Es interesante analizar cual es el papel que tiene el periodo de repetición de series de dosis. Ya que en el protocolo planteado en el HIPAM se pensaba repetir la dosis cada 30 días, en esta sección se busca explicar el comportamiento de la concentración de células hematopoyéticas al tener distintos periodos de repetición.

Si se consideran series de dosis cada mes como se proponía inicialmente en el protocolo. Los resultados se muestran en la figura (3.8), se puede ver que la concentración máxima de los siguientes intervalos de inyecciones no son iguales, lo que nos lleva a la pregunta, ¿cuál es el periodo óptimo de repetición entre series de dosis?

Para esto se realizan distintas simulaciones variando el periodo. En las figuras (3.9(a)) y (3.9(b)) podemos ver que hay periodos para los cuales las concentraciones alcanzan máximos más pronunciados y eso depende del periodo de oscilación natural de la médula. Por lo tanto, esto sugiere que debe haber un periodo óptimo entre series de inyecciones para maximizar la concentración de células.

Se puede escoger un periodo de repetición de series de dosis como en la figura (3.10), donde vemos que la amplitud después de cada serie de inyecciones parece mantenerse fija y de esta forma asegurar un mejor aprovechamiento del G-CSF.

Se puede observar en las gráficas que el periodo óptimo entre repetición de inyecciones es el que coincide con el periodo de oscilación de la concentración en la médula. En la siguiente sección se dará un argumento analítico del porqué es éste el periodo óptimo.

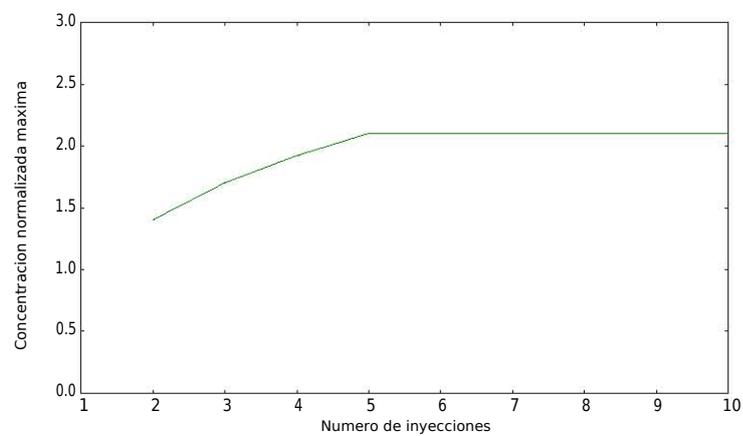
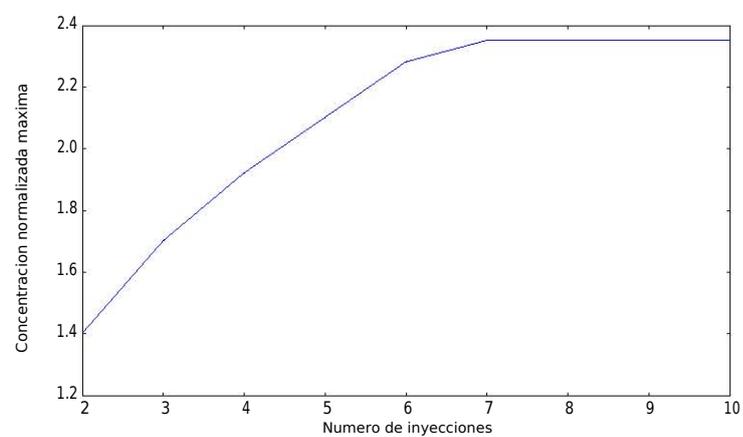
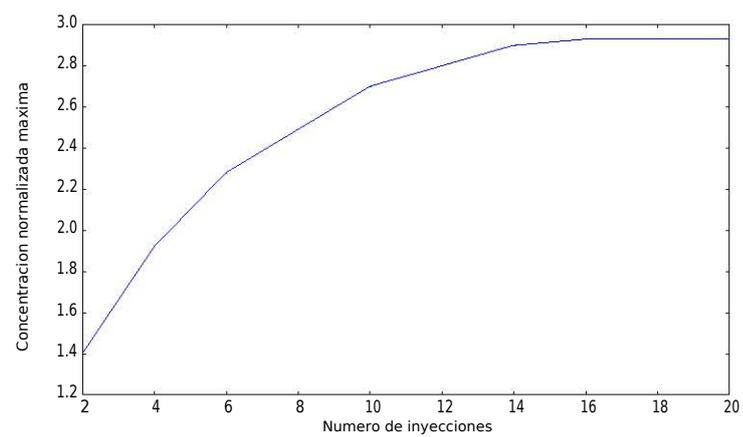
(a) $\tau = 4$ (b) $\tau = 6$ (c) $\tau = 15$

Figura 3.7: Concentraciones máximas normalizadas al variar el número de inyecciones con distintos tiempos de maduración.

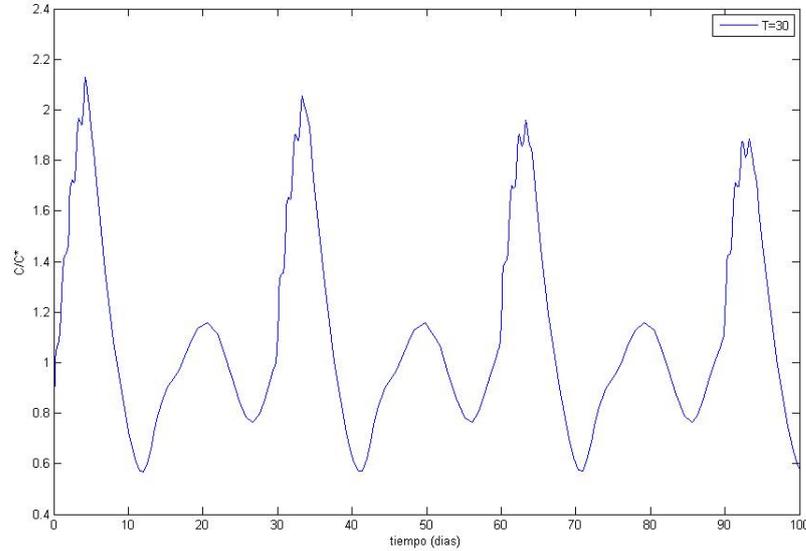


Figura 3.8: Series de inyecciones espaciadas cada 30 días con $\tau = 4$ días

3.6. Resonancia entre la frecuencia de oscilación natural de la médula ósea y la frecuencia entre series de inyecciones

Se ha visto que se da un fenómeno de resonancia en la concentración de la médula al inyectar con una frecuencia específica, es decir, tenemos una amplitud de oscilación que crece al inyectar con cierta frecuencia; este fenómeno también se puede observar en otros sistemas, por ejemplo en circuitos eléctricos. A continuación se mostrará analíticamente la razón de que a cierta frecuencia se dé este fenómeno.

Primero, se considera la ecuación linealizada ec. (3.3) al sumarle una perturbación; la perturbación representa el efecto de las inyecciones. La ecuación de Mackey y Glass linealizada se reescribe como:

$$\frac{d\epsilon}{dt} = -4g\epsilon_\tau - g\epsilon + h(t). \quad (3.11)$$

La función $h(t)$ se escoge de tal forma que sea siempre positiva y tenga el mismo periodo que la oscilación de células en la médula ósea,

$$h(t) = A \cos^2\left(\frac{\omega_c t}{2}\right). \quad (3.12)$$

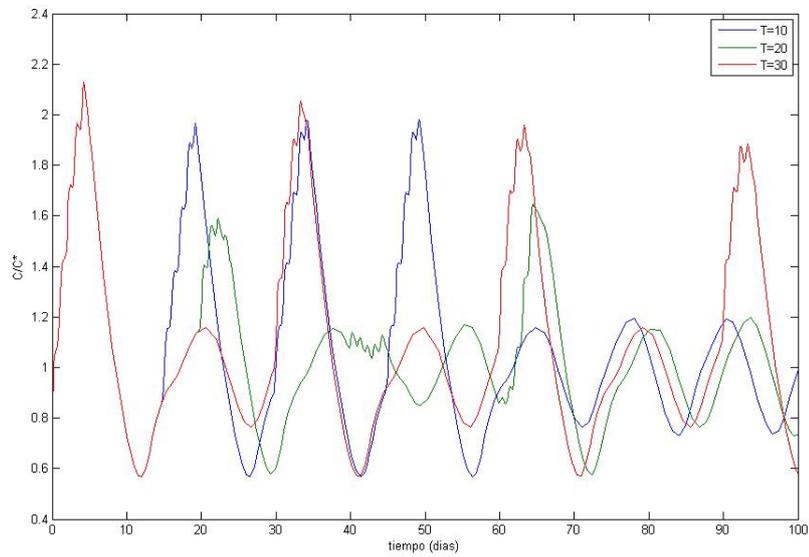
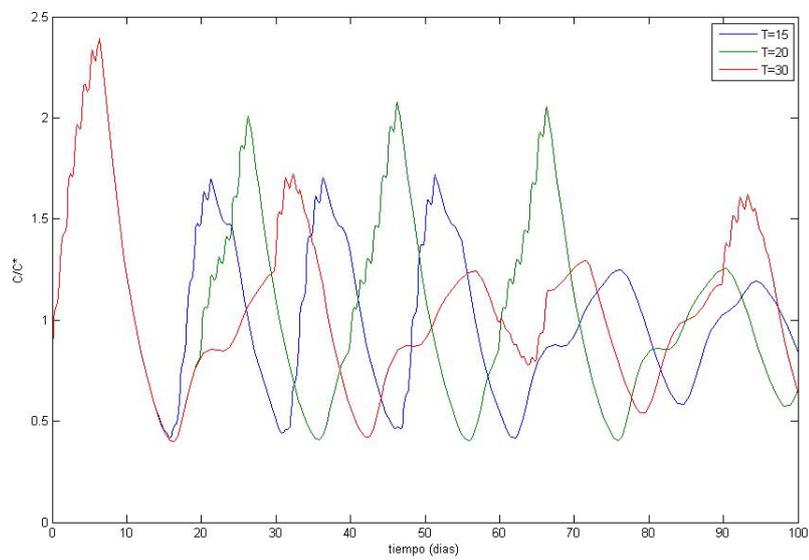
(a) $\tau = 4$ (b) $\tau = 6$

Figura 3.9: Variación del periodo entre series de inyecciones con distintos tiempos de maduración.

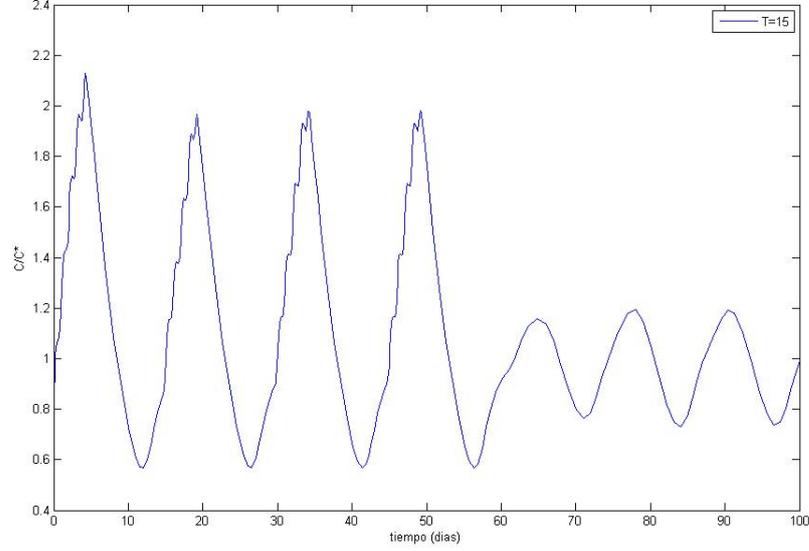


Figura 3.10: Repetición de 4 series de inyecciones cada 15 días

En la fig. (3.11) podemos observar una muestra de $h(t)$ en donde se ve que el periodo de oscilación es de $\frac{2\pi}{\omega_c}$, aproximadamente 14 días. Se escoge esa forma de $h(t)$ porque la frecuencia y el periodo están bien definidos. También se supone que ω_c es la frecuencia natural de oscilación de la médula ósea.

Para resolver (3.11) se usa la transformada de Laplace,

$$\epsilon(t) = \int_C e^{st} \tilde{\epsilon}(s) ds, \quad (3.13)$$

donde, $\tilde{\epsilon}(s) = \mathcal{L}(\epsilon)(s)$ es la transformada de Laplace de ϵ . Ahora al sustituir (3.13) en (3.11) se obtiene

$$\int_C s e^{st} \tilde{\epsilon}(s) ds = -4g \int_C e^{st} e^{-s\tau} \tilde{\epsilon}(s) ds - g \int_C e^{st} \tilde{\epsilon}(s) ds + \int_C e^{st} \tilde{h}(s) ds,$$

de donde se obtiene la siguiente ecuación algebraica para $\tilde{\epsilon}(s)$:

$$s\tilde{\epsilon}(s) = -4ge^{-s\tau} \tilde{\epsilon}(s) - g\tilde{\epsilon}(s) + \tilde{h}(s).$$

Despejando $\tilde{\epsilon}(s)$, tenemos

$$\tilde{\epsilon}(s) = \frac{\tilde{h}(s)}{s + g(4e^{-s\tau} + 1)}. \quad (3.14)$$

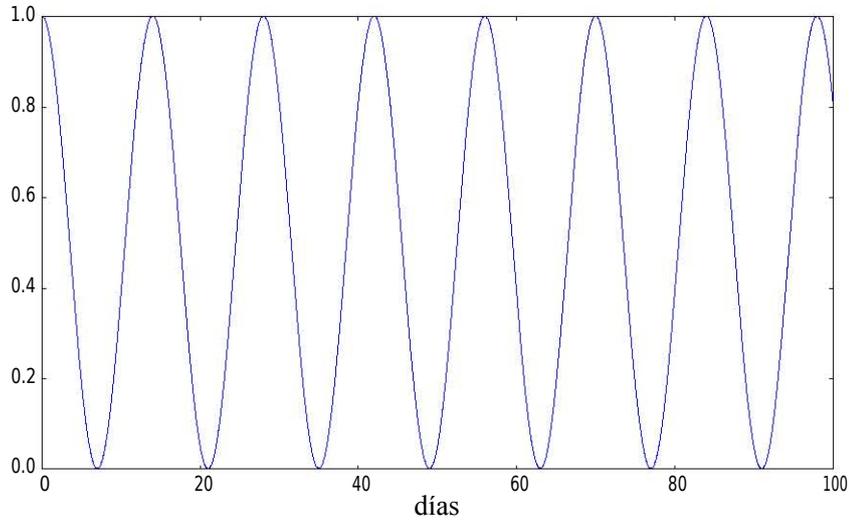


Figura 3.11: Gráfica de $h(t)$ con $\omega_c = 0.4488 \text{ día}^{-1}$ que da aproximadamente un periodo de 14 días.

Ahora se calcula la transformada de $A \cos^2\left(\frac{\omega_c t}{2}\right)$, recordando que las transformadas de Laplace cumplen en general,

$$\mathcal{L}(f')(s) = s\mathcal{L}(f)(s) - f(0). \quad (3.15)$$

Utilizando $h'(t) = -\omega_c \text{sen}(\omega_c t)$, $\mathcal{L}(h')(s) = -\frac{\omega_c^2}{s^2 + \omega_c^2}$ y la (3.15) se obtiene

$$s\mathcal{L}(h)(s) - h(0) = -\frac{\omega_c^2}{s^2 + \omega_c^2}.$$

Dado que $h(0) = 1$, al despejar $\mathcal{L}(h)(s)$ se obtiene

$$\mathcal{L}(h)(s) = \frac{s^2 + \frac{\omega_c^2}{2}}{s(s^2 + \omega_c^2)}. \quad (3.16)$$

Ya que se ha calculado la transformada de Laplace de $h(t)$ podemos invertir $\tilde{\epsilon}(s)$:

$$\epsilon(t) = \int_C \frac{e^{st} \left(s^2 + \frac{\omega_c^2}{2} \right)}{s(s^2 + \omega_c^2) (s + g(4e^{-s\tau} + 1))} ds. \quad (3.17)$$

El cociente tiene dos polos dobles en $s = \pm i\omega_c$. Ya que se supone que ω_c es la frecuencia de oscilación natural en la médula, es decir, una solución de $s + g(4e^{-s\tau} + 1)$.

Definiendo las siguientes funciones,

$$\begin{aligned} m(s) &= \frac{e^{st}(s^2 + \frac{\omega_c^2}{2})}{s}, \\ n(s) &= (s^2 + \omega_c^2)(s + 4g(e^{-s\tau} + 1)), \\ f(s) &= \frac{e^{st}(s^2 + \frac{\omega_c^2}{2})}{(s^2 + \omega_c^2)(s + 4g(e^{-s\tau} + 1))}. \end{aligned}$$

Ahora, para resolver (3.17), se escribe la fórmula del residuo para un polo doble [11]:

$$\text{Res}\left(\frac{m}{n}, z_0\right) = 2\frac{m'(z_0)}{n''(z_0)} - \frac{2}{3}\frac{m(z_0)n'''(z_0)}{(n''(z_0))^2},$$

y el residuo de un polo simple,

$$\text{Res}\left(\frac{f}{s}, z_0\right) = f(z_0)$$

Ahora, se calculan las derivadas y se evalúan en los polos,

$$\begin{aligned} m'(i\omega_c) &= \frac{i\omega_c}{2}e^{i\omega_c t}(t+1); \\ m'(-i\omega_c) &= \frac{i\omega_c}{2}e^{-i\omega_c t}(1-t); \\ n'(i\omega_c) &= n'(-i\omega_c) = 0; \\ n''(i\omega_c) &= 4i\omega_c(1 - g\tau e^{-i\omega_c\tau}) + 2g(e^{-i\omega_c\tau} + 1); \\ n''(-i\omega_c) &= -4i\omega_c(1 - g\tau e^{i\omega_c\tau}) + 2g(e^{i\omega_c\tau} + 1); \\ n'''(i\omega_c) &= 4g\tau e^{-i\omega_c\tau}(i\omega_c\tau - \frac{3}{2}) + 2i\omega_c + 4; \\ n'''(-i\omega_c) &= -4g\tau e^{i\omega_c\tau}(i\omega_c\tau + \frac{3}{2}) - 2i\omega_c + 4, \end{aligned}$$

Al utilizar la fórmula del residuo para el polo doble, podemos obtener la siguiente expresión,

$$\begin{aligned} \text{Res}\left(\frac{m}{n}, i\omega_c\right) &= \frac{i\omega_c e^{i\omega_c t}(t+1)}{4i\omega_c(1 - g\tau e^{-i\omega_c\tau}) + 2g(e^{-i\omega_c\tau} + 1)} \\ &\quad + \frac{1}{3}\frac{\omega_c e^{i\omega_c t}(4g\tau e^{-i\omega_c\tau}(\omega_c\tau + \frac{3}{2}i) + 2\omega_c - 4i)}{(4i\omega_c(1 - g\tau e^{-i\omega_c\tau}) + 2g(e^{-i\omega_c\tau} + 1))^2} \quad (3.18) \end{aligned}$$

En el primer término del lado derecho hay una exponencial compleja multiplicada por t , es decir, este es el término resonante. Esta solución es oscilatoria y su amplitud aumenta en el tiempo.

El residuo en $s = 0$ es una constante que no afecta la forma funcional de la solución. Como el fin era mostrar la resonancia en esa frecuencia en particular no se simplificará el resultado. Esta resonancia es justamente por el polo doble, tal cual se ve en la ecuación de un oscilador resonante.

3.7. Modelo de interés clínico

En el modelo de Mackey y Glass se puede hacer una modificación para incluir la población de glóbulos blancos. La inclusión de células en el torrente sanguíneo no se lleva a cabo, ya que se supone que tan sólo es una proporción de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea y tienen la misma dinámica. Es importante recalcar que el efecto del factor estimulador es más notable en el aumento de glóbulos blancos y por esta razón cuando se incluya el efecto del G-CSF en los glóbulos blancos tendrá un mayor efecto en el crecimiento de la población por medio de la amplificación.

Se modifica la ecuación de Mackey y Glass agregando una dependencia en los glóbulos blancos (W) en el término de pérdida; al aumentar la cantidad de glóbulos blancos, disminuye la diferenciación, y si hay escasez de glóbulos blancos, muchas más células hematopoyéticas entran en el proceso de diferenciación. El sistema acoplado tiene ahora dos tiempos de maduración incluidos, el de las células madre con el que se ha venido trabajando y el de los glóbulos blancos que es el tiempo que tardan en salir de la médula ósea al torrente sanguíneo (aproximadamente 2 días al amplificarse). El sistema resultante es:

$$\frac{dC}{dt} = \beta \frac{\theta^m}{C_\tau^m + \theta^m} C_{\tau_1} - g \frac{b}{b + W} C, \quad (3.19)$$

$$\frac{dW}{dt} = A' \left[g \frac{b}{b + W} C_{\tau_2} \right] - \mu W. \quad (3.20)$$

Aquí los parámetros de la primera ecuación tienen el mismo significado que antes, b es un factor que escala la diferenciación de células madre hematopoyéticas a glóbulos blancos, A' es la amplificación que se da en el proceso de diferenciación de células hematopoyéticas a glóbulos blancos, y μ es el factor de decaimiento de los glóbulos blancos circulantes en el torrente sanguíneo.

Al conocer aproximadamente el tiempo de circulación de los leucocitos, podemos estimar μ , la cual se deja fija con el valor de $\frac{1}{3}$; b se propone como la cantidad basal de leucocitos y se variará A' en los cálculos numéricos.

3.7.1. Ecuación para las concentraciones normalizadas

Para facilitar la implementación numérica, haciendo uso de cantidades conocidas, como θ y b , se propone el cambio de variables $u = \frac{C}{\theta}$ y $v = \frac{W}{b}$. Entonces se reescriben las ecuaciones (3.19) y (3.20) como,

$$\frac{du}{dt} = \beta \frac{u_{\tau_1}}{1 + u_{\tau_1}^m} - g \frac{u}{1 + v}, \quad (3.21)$$

$$\frac{dv}{dt} = A'g \left(\frac{\theta}{b}\right) \left(\frac{u_{\tau_2}}{1 + v}\right) - \mu v. \quad (3.22)$$

Para simplificar las ecuaciones se aproxima el cociente entre θ y b como la diferencia de los órdenes de magnitud entre la cantidad de glóbulos blancos circulantes y la cantidad de células madre hematopoyéticas. Estos órdenes de magnitud están en la misma escala que el factor de amplificación A . La aproximación que se hace es

$$A = A' \frac{\theta}{b} \approx 2n, \quad (3.23)$$

donde n representa un entero. El número es par ya que la proliferación se lleva a cabo mediante división celular.

Sustituyendo (3.23) en (3.22), se obtiene una ecuación un poco más sencilla,

$$\frac{dv}{dt} = Ag \frac{u_{\tau_2}}{1 + v} - \mu v. \quad (3.24)$$

3.8. Solución numérica del modelo de interés clínico

El sistema definido por las ecuaciones (3.21) y (3.24) se resuelve numéricamente. La diferencia de las soluciones al variar A en la ec. (3.24) se muestra en la figura (3.12).

Al ver la figura (3.12), es razonable pensar que el parámetro que se ve afectado al inyectar G-CSF es precisamente la amplificación de las células, y es por eso que la cantidad de leucocitos crece tanto. El gran crecimiento de glóbulos blancos se debe a que el factor estimulador actúa directamente sobre

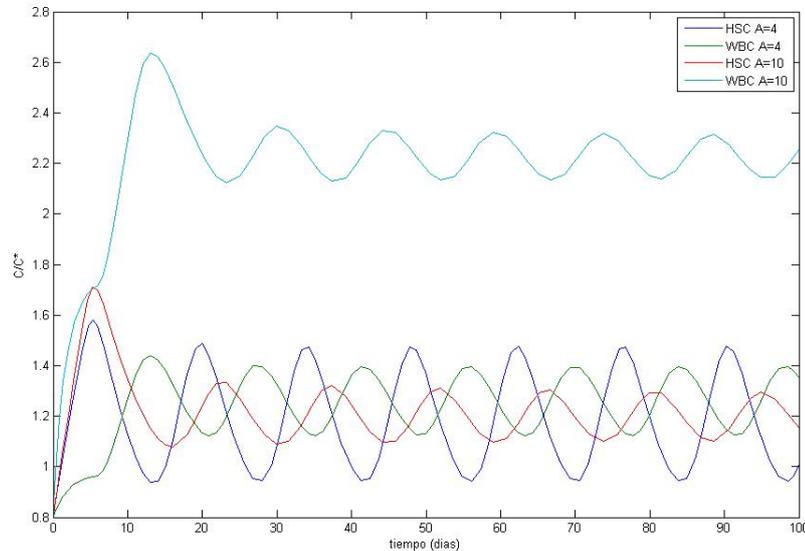


Figura 3.12: Variación del factor de amplificación.

esa línea celular, sin embargo, se busca equilibrar este gran crecimiento de glóbulos blancos con el crecimiento de células madre hematopoyéticas para obtener una máxima concentración de células madre circulantes y no tantos glóbulos blancos porque podría resultar peligroso.

Al incluir el efecto del factor estimulador, en principio se piensa que el mismo mecanismo de resonancia se dará, por lo tanto, se inyecta en un periodo que se aproxima al periodo de oscilación natural observado en la fig. (3.12). En la fig. (3.13) se puede notar que las células madre no entran en resonancia y son dominadas por el crecimiento de los leucocitos. Por lo tanto, el periodo ideal para repetir series de inyecciones no parece ser el tiempo de oscilación natural de las concentraciones.

Después de variar bastante el periodo de inyecciones para encontrar el periodo óptimo, se llega a la conclusión que el periodo óptimo es dependiente de la relajación de las concentraciones, ya que para obtener el máximo crecimiento en la concentración de células madre es necesario que ambas concentraciones se vuelvan a acercarse al estado basal. En la fig. (3.14) podemos observar como al separar las inyecciones cada 25 días obtenemos grandes efectos en ambas concentraciones. Se tiene que estudiar a fondo cómo es que se da el fenómeno de resonancia en este sistema, ya que podemos ver que no es la resonancia común encontrada en la ecuación que describía sólo a la concentración de células madre en la médula ósea.

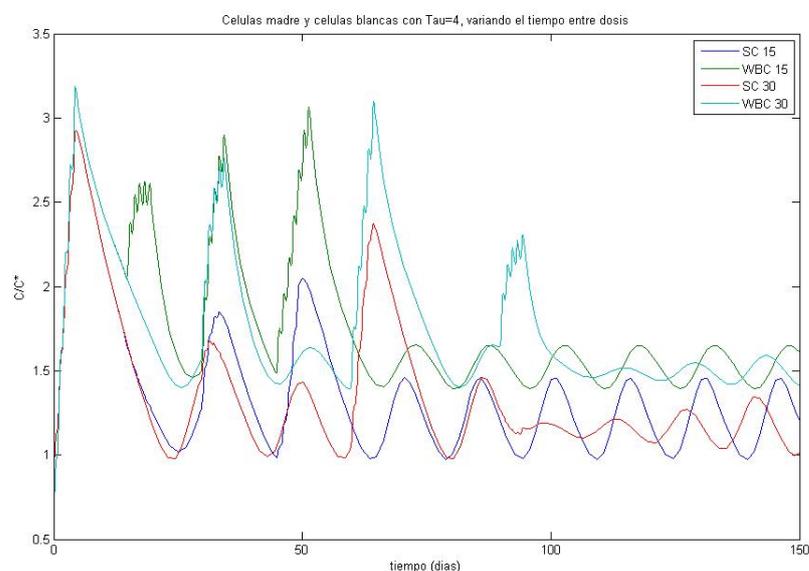


Figura 3.13: Soluciones numéricas con $T = 15$ y $T = 30$ para el modelo acoplado con $A = 4$.

3.9. Distintos escenarios para el modelo acoplado

La experiencia clínica y de laboratorio no ha aportado a la fecha datos del efecto de la repetición de aplicación del factor estimulador de clonias de granulocitos sobre los parámetros del problema que se ha estudiado.

Para estudiar este tipo de efectos es necesaria mayor experimentación. Para predecir los posibles resultados experimentales usaremos el modelo 3.24 y estudiaremos cambios posibles en los parámetros de las ecuaciones por la acción repetida de las inyecciones. Al no conocer el mecanismo biológico no escribiremos ecuaciones para la evaluación temporal de ello sino probaremos el efecto de varias evoluciones posibles sobre las soluciones con inyecciones.

Por lo tanto, intentaremos dar una guía de qué podría pasar si el efecto del G-CSF fuera un poco más extendido de lo pensado y que pasaría si el estado basal en las células madre hematopoyéticas disminuyera mientras la amplificación de los glóbulos blancos aumentara para compensar y mantener el mismo estado basal.

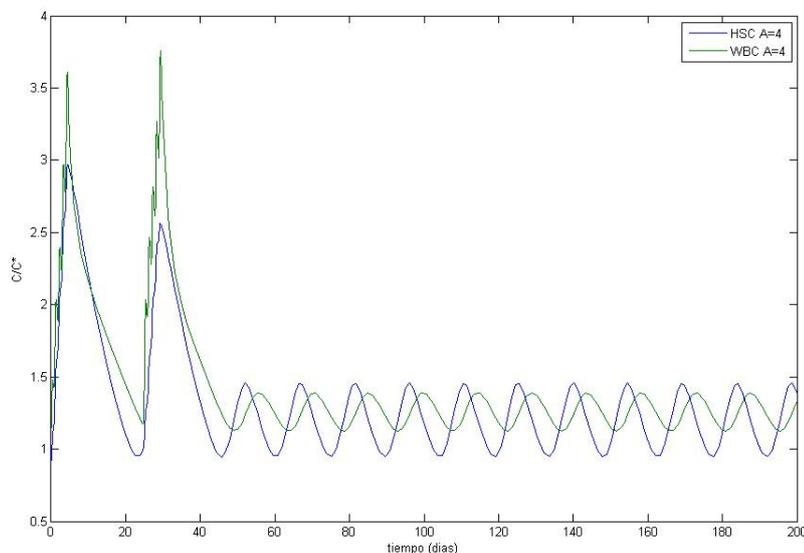


Figura 3.14: Solución numérica del sistema acoplado con $T = 25$ repitiendo 2 veces la serie de inyecciones.

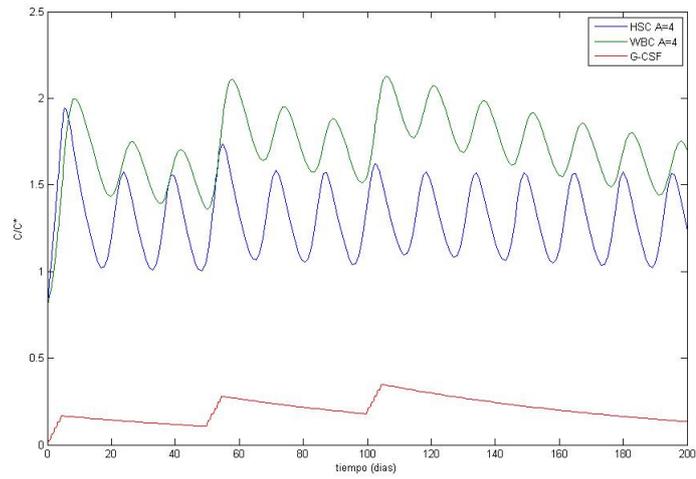
3.9.1. Efecto extendido del G-CSF

El primer caso se refiere a un efecto extendido del G-CSF, el cual se puede observar en las gráficas (3.15(a)) y (3.15(b)).

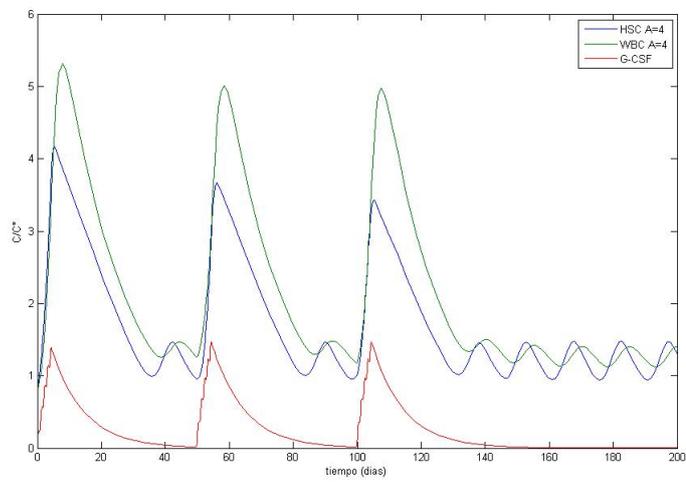
Es notable que cuando la duración del efecto es muy grande, se tiene resonancia con amplitudes bajas, porque el efecto extendido disminuye la amplitud del factor estimulador. Esto no se ha observado clínicamente, pero es una posibilidad acerca del efecto que pudiera tener el factor estimulador al ser inyectado en grandes cantidades.

3.9.2. Variación en los estados basales de células hematopoyéticas y glóbulos blancos

Ahora se plantea el problema de que el estado basal de las células madre hematopoyéticas se vea afectado por la repetición de las dosis, es decir, que haya menor proliferación de células madre. Al mismo tiempo, el factor de amplificación A se ve aumentado para conservar su estado base.



(a) Tiempo efectivo de G-CSF 45 días



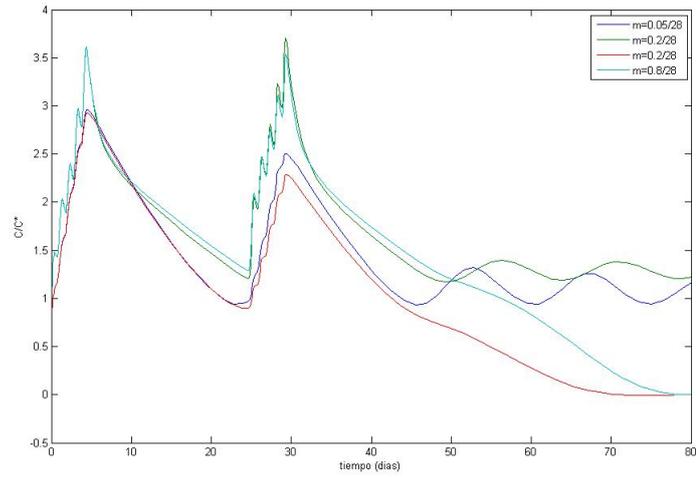
(b) Tiempo efectivo de G-CSF 30 días

Figura 3.15: Variación de la duración del efecto del G-CSF.

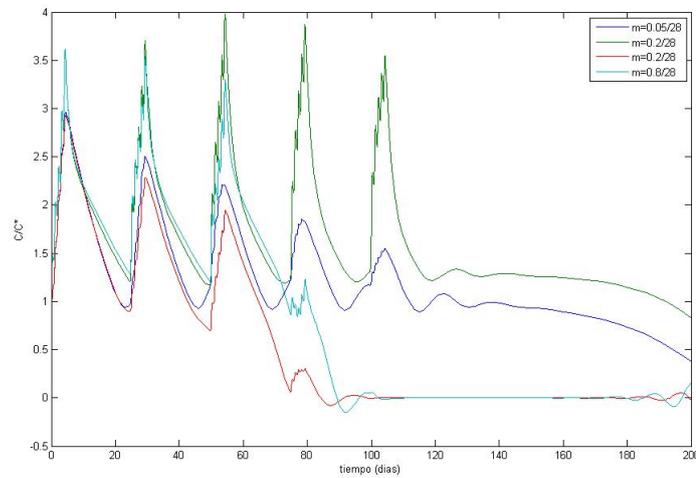
Esto presenta un problema, ya que las mediciones se llevan a cabo en la sangre periférica y no en la médula ósea. Esta es la dificultad de predecir el comportamiento, y por esta razón sólo se muestran gráficas donde se varíe la pendiente con la que decae el estado estacionario de células madre, conservando el estado basal de los glóbulos blancos.

En las figuras (3.16(a)) y (3.16(b)) podemos ver como las inyecciones podrían esconder el decaimiento del estado basal de células madre y un cambio en la forma de regular el sistema de la médula podría mantener el estado basal de los glóbulos blancos sin cambio alguno. Este escenario sería tal vez del que más cuidado se debería tener al hacer las mediciones, ya que sería imposible de detectar sin hacer una recolección de médula ósea.

Al plantear estos escenarios, se intenta tener un panorama amplio de la gama de posibilidades por las cuales podría pasar un paciente al ser sometido al tratamiento propuesto. Así es posible plantear experimentos para probar ciertas hipótesis y así descartar aspectos del modelo o reforzarlo proponiendo nuevos términos.



(a) 2 series de inyecciones.



(b) 5 series de inyecciones.

Figura 3.16: Variación del decaimiento del estado basal de las células madre.

Conclusiones

En este trabajo se ha mostrado que es crucial entender un fenómeno biológico por completo para poder proponer modelos que se apeguen a la realidad. Un ejemplo de esto es la imposibilidad del modelo logístico de explicar la saturación que hay al inyectar muchas veces el G-CSF. Si se toma en cuenta que no es posible obtener una solución oscilatoria al agregar el retardo debido al tiempo de maduración, podemos eliminar por completo la idea de utilizar este modelo, ya que éste no es compatible en absoluto con la idea de que las poblaciones de células oscilan alrededor de un estado basal. Por las razones ya expuestas el estudio de modelos logísticos fue dejado a un lado. A pesar de que el modelo logístico no describa el comportamiento cualitativo de la concentración de células madre hematopoyéticas, permite entender las escalas de los parámetros, lo cual fue de mucha utilidad en los modelos posteriores.

Respecto al modelo de Mackey y Glass se obtuvieron los siguientes resultados interesantes. El primero de ellos es la capacidad de describir por qué hay cierto número de inyecciones para las cuales no hay ningún efecto visible del factor estimulador de colonias; como se explicó en el tercer capítulo, esto se debe al tiempo de maduración de las células madre, lo cual puede explicar los máximos observados en distintos días en [1] y [2].

Otro resultado obtenido del modelo de Mackey y Glass es el espaciamiento óptimo entre series de inyecciones, donde después de variar el periodo de repetición, se descubre numéricamente que el periodo óptimo es aquél que sea igual que el periodo natural de oscilación de la concentración de las células madre; más aún, se mostró analíticamente la razón de que esto suceda. Entonces, en el caso hipotético de que se encuentre un factor que sólo tenga influencia sobre la producción de células madre, podrá estudiarse el efecto con el modelo de Mackey y Glass sin acoplamiento a otras líneas celulares.

Este par de descubrimientos muestran la importancia de este modelo. En el artículo donde fue expuesto por primera vez [3], sólo se menciona que este tipo de modelos serán de utilidad para describir mecanismos de hematopoyesis sin ahondar en su análisis. Estudiándolo a fondo se pueden encontrar características realmente interesantes de los posibles mecanismos de la médula ósea al producir células madre hematopoyéticas.

Al acoplar una ecuación de glóbulos blancos al modelo de Mackey y Glass, se puede describir una variación de la concentración de leucocitos debida a las inyecciones de G-CSF y a la diferenciación de células madre en leucocitos. Al parecer, los máximos de las concentraciones de glóbulos blancos y células madre están fuertemente relacionados.

Se descubre también que tal vez no sea posible mantener un alto nivel de células madre hematopoyéticas y un nivel relativamente cercano al basal en los glóbulos blancos, lo cual sugiere hacer estudios del comportamiento de los glóbulos blancos después de varias dosis de G-CSF. El periodo de optimización de repetición de series de dosis, se encuentra como aquél que permite una relajación total de ambas concentraciones (leucocitos y células madre hematopoyéticas). Esto se debe a que el efecto de crecimiento dominante se da sobre los glóbulos blancos y no sobre las células madre hematopoyéticas.

En el capítulo 4 también se muestran distintos escenarios, de donde se puede concluir que, es indispensable realizar experimentos para entender un poco más de los mecanismos de reacción posibles en la médula ósea al realizar series repetidas de inyecciones de G-CSF, ya que si se viera una disminución del estado basal en células madre hematopoyéticas, entonces se podría dar un argumento de por qué, el tratamiento no beneficiaría a un paciente.

Las descripciones analíticas acerca de la deducción de sistemas de ecuaciones con retraso que se realizan en el primer capítulo dan una forma general para deducir modelos como el de Mackey y Glass de una forma sencilla. Este capítulo permite extender el estudio de concentraciones de células a cualquier línea celular, por lo tanto, deja el camino abierto para hacer un estudio más profundo en un modelo de hematopoyesis que incluya todas las líneas celulares.

En resumen, en esta tesis se ha mostrado la importancia de modelar sistemas biológicos para entender el comportamiento de los mismos y proponer mecanismos no estudiados. La importancia de estos modelos no sólo radica en ajustar una solución numérica a una curva experimental, sino que también es

de suma importancia sugerir experimentos para probar resultados obtenidos de las simulaciones numéricas.

Para continuar estos estudios, se puede hacer un modelo más completo en la diferenciación a leucocitos, acoplando en el sistema distintas facetas de un leucocito, proliferativa, no proliferativa y circulante madura. Esto se puede llevar a cabo utilizando este tipo de ecuaciones con retraso. Se necesitaría acoplar tres ecuaciones más, por lo cual los resultados analíticos son bastante más complicados y por lo tanto se tiene que apelar al cálculo numérico.

Además se puede acoplar una ecuación para el factor estimulador, de tal forma que se expresen las inyecciones en esta ecuación y también se consideren los estados basales del factor estimulador. Esto ayudaría a entender mejor cómo depende el crecimiento de las células madres y leucocitos de las inyecciones de G-CSF.

Bibliografía

- [1] S. Lorenzini et al, *Stem cell mobilization and collection in patients with liver cirrhosis*, *Aliment Pharmacol Ther*, **27** (2008), 932–939.
- [2] S. Gaia, *Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease*, *Journal of Hepatology*, **45** (2006), 13–19.
- [3] M. C. Mackey and L. Glass, *Oscillation and Chaos in Physiological Control Systems*, *Science, New Series*, **197** (Jul. 15, 1977), No. 4300, 287-289.
- [4] Stem Cell Basics: Introduction . In Stem Cell Information [World Wide Web site]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2009 .
- [5] J.C. J. Pérez y D. G. Almaguer, *Hematología, la sangre y sus enfermedades*, McGraw-Hill Interamericana, 2005.
- [6] http://en.wikipedia.org/wiki/Granulocyte_colony-stimulating_factor.
- [7] T. Erneux, *Applied Delay Differential Equations*, Springer, First Edition, 2009.
- [8] J. D. Murray, *Mathematical Biology: I. An introduction*, Springer, Third Edition, 2001.
- [9] P. Blanchard, R. L. Devaney and G. R. Hall, *Ecuaciones Diferenciales*, International Thompson Editores, 1ª edición, 1998.
- [10] C. Foley and M.C. Mackey, *Mathematical model for G-CSF administration after chemotherapy*, *Journal of Theoretical Biology*, 2008, doi:10.1016/j.jtbi.2008.09.043
- [11] J. E. Marsden y M J Hoffman, *Análisis básico de variable compleja*, Trillas, Primera Edición, 2005.