

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MATEMÁTICA**



**MODELO ESTOCÁSTICO DEPENDIENTE  
DE LA DENSIDAD PARA UNA POBLACIÓN  
DE CÉLULAS TUMORALES**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL  
DE LICENCIADO EN MATEMÁTICA**

**JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA**

**CALLAO, 2020**

**PERÚ**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA**

---

**ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS**

En el Callao, en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, sito en la Av. Juan Pablo II N° 360, Bellavista, siendo las 12:00 horas del día jueves doce de marzo del año dos mil veinte, se reunieron, a fin de proceder en primer término al acto de instalación, el Jurado Evaluador del trabajo de Tesis presentado por el Señor Bachiller JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA, titulado: "MODELO ESTOCÁSTICO DEPENDIENTE DE LA DENSIDAD PARA UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES" Jurado asistente que está integrado por los siguientes docentes de la facultad de Ciencias Naturales y Matemática de la Universidad Nacional del Callao:

Lic. DURAN QUIÑONES, Sofía Irena	: Presidenta
Mg. MONTORO ALEGRE, Edinson Raúl	: Vocal
Lic. LÁZARO CARRIÓN, Moisés Simón	: Secretario
Mg. TELLO BEDRIÑANA, Herminia Bertha	: Suplente
Mg. SOTELO PEJERREY, Alfredo	: Asesor

Luego de la instalación, se dio lectura, por el Vocal del Jurado, de la Resolución Decanal N° 234-2019-D-FCNM que designa a los miembros del Jurado Evaluador del Trabajo de Tesis.

A continuación, se dio inicio a la exposición del Trabajo de Tesis de acuerdo a lo normado por el Art. 82° del Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Nacional del Callao, aprobado por Resolución N° 245-2018-CU de fecha 30.10.2018.

Culminado el acto de exposición, los señores miembros del Jurado asistente a formular las preguntas al indicado Bachiller, las mismas que fueron respondidas.





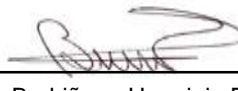
Luego de un cuarto intermedio, para la deliberación en privado del Jurado asistente y después de calificar el Trabajo de Tesis referido líneas arriba, se ACORDÓ CALIFICAR la Tesis sustentada por el Señor Bachiller **JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA**, para optar el **Título Profesional de Licenciado en Matemática**, según la puntuación cuantitativa y cualitativa que a continuación se indica

Calificación cuantitativa	Calificación cualitativa
<b>17</b>	<b>MUY BUENO</b>

Finalmente, se procedió a leer en público el acta de sustentación redactada por el Vocal del Jurado de Tesis.

Siendo las 13:00 horas del día doce de marzo del año dos mil veinte, la señora Presidente del Jurado dio por concluido el acto de sustentación de tesis.

En señal de conformidad con lo actuado, se levanta la presente acta con las siguientes firmas.

 _____ Lic. Sofía Irena Duran Quiñones Presidente	 _____ Mg. Alfredo Sotelo Pejerrey Asesor	 _____ Mg. Edison Raúl Montoro Alegre Vocal
 _____ Lic. Moisés Simón Lázaro Carrión Secretario	 _____ Mg. Tello Bedriñana Herminia Bertha Suplente	

# Dedicatoria

A mis padres.

# Agradecimientos

A mi familia, por la alegría y apoyo recibido en cada momento.

A mi asesor, el profesor Mg. Sotelo Pejerrey por el apoyo y la guía.



# ÍNDICE

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>10</b>
<b>TABLA DE PARÁMETROS</b>	<b>12</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>13</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
<b>I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>21</b>
1.1. Descripción de la realidad problemática. . . . .	22
1.2. Formulación del problema. . . . .	25
1.3. Objetivos. . . . .	26
1.5. Limitantes de la investigación. . . . .	27
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>27</b>
2.1. Antecedentes del estudio. . . . .	28
2.2. Bases teóricas. . . . .	30
2.3. Conceptual. . . . .	34
2.4. Definición de términos básicos. . . . .	40

2.4.1 Conceptos Biológicos. . . . .	40
<b>III. HIPÓTESIS y VARIABLES</b>	<b>46</b>
3.1. Hipótesis general e hipótesis específica. . . . .	46
3.2. Variables. . . . .	47
3.3. Operacionalización de variables. . . . .	48
<b>IV. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>48</b>
4.1. Tipo y diseño de investigación. . . . .	49
4.2. Método de investigación. . . . .	50
4.3. Población y muestra. . . . .	50
4.4. Lugar de estudio y periodo desarrollado. . . . .	50
4.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos. . . . .	51
4.6. Análisis y procesamiento de datos. . . . .	51
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>51</b>
5.1. Resultados descriptivos. . . . .	52
5.1.1. Análisis de estabilidad. . . . .	52
5.1.2. Simulación numérica del sistema determinístico. . . . .	56
5.1.3. Simulación numérica del proceso de difusión.. . . .	60
5.2. Resultados inferenciales. . . . .	70
5.2.1. Aproximación a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. . . . .	70
5.2.2. Convergencia a procesos de fluctuaciones. . . . .	73
5.2.3. Proceso de Ornstein-Uhlenbeck. . . . .	78
<b>VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>79</b>
6.1. Contrastación y demostración de la hipótesis con los resultados. . . . .	80
6.2. Contrastación de los resultados con estudios similares. . . . .	83

6.3. Responsabilidad ética de acuerdo a los reglamentos vigentes. . . . .	84
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>84</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>86</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>87</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>94</b>
Matriz de consistencia. . . . .	95

# LISTA DE FIGURAS

1	Modelo esquemático de la lámina basal. Compuesto principalmente por cuatro proteínas principales de la MEC, a saber, laminina, colágeno tipo IV, perlecano y nidogen. Cubierta altamente permeable de la MEC, que da cierta libertad a las células cancerosas en su entorno. Fuente- [58]. . . . .	43
2	Degradación de la MEC. (a) Formación de los complejos enzima-sustrato, las enzimas MMP-1 y MMP-8 se unen al colágeno (fibra de color rojo). (b) Descomposición inicial de la estructura vital de la MEC, liberando moléculas más simple. Fuente-[59]. . . . .	44
3	Simulaciones numéricas del sistema (6) con condición inicial $n(0) = 0.1, f(0) = 0.9$ y $m(0) = 0.1$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Simulaciones considerando variaciones de $\theta_2$ ; tomando valores 0.1 (línea punteada), 0.5 (línea a trazos) y 1 (línea sólida); (b) Simulaciones considerando variaciones de $\theta_2$ ; tomando valores 1 (línea punteada), 2 (línea a trazos) y 5 (línea sólida). . . . .	58
4	Trayectorias del sistema (6) para diferentes valores iniciales.(a) Las líneas azules están dirigiéndose para el punto libre de enfermedad $(0, 1, 0)$ , considerando $\mu_2 = 2$ y $\delta = 1$ . (b) Las líneas rojas para el punto no trivial, donde la enfermedad se desarrolló, $(0.9047, 0.0953, 0.4749)$ , con los parámetros de la Tabla 1. Los parámetros no mencionados son dados por la Tabla 1, con $\theta_2 = 1$ , con la condición inicial de las EDM $m(0) = 0.01$ . . . . .	59
5	Trayectorias del sistema (6) para diferentes valores iniciales. Las líneas azules están dirigiéndose para el punto libre de enfermedad $(n, f, m) = (0, 2, 0)$ y las líneas rojas para el punto no trivial $(0.89975, 0.10025, 0.4736)$ . Los parámetros son dados por la Tabla 1, con $\theta_2 = 0.5$ , con la condición inicial de las EDM $m(0) = 0.01$ . . . . .	60
6	Simulaciones del proceso de difusión con $f(0) = 0.1$ (a) y $f(0) = -0.1$ (b). . . . .	63

- 7 Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 0.5$  y condición inicial  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias . . . . . 64
- 8 Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 0.5$  y condición inicial  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias. . . . . 65
- 9 Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 2$  y condición inicial  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias. . . . . 66
- 10 Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 2$  y condición inicial  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias. . . . . 67
- 11 Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 1$  y condición inicial  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias. . . . . 68

- 12 Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 1$  y condición inicial  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias. . . . . 69

# LISTA DE TABLAS

1	Parámetros usados en las simulaciones numéricas en los modelos estudiados adimensionalizados, sus unidades dimensionales (considerando el espacio $3D$ ) e interpretación biológica. . . . .	12
2	Parámetros usados en la simulación numérica del sistema (6). La razón de las competiciones entre la MEC y el tumor es considerada variable. . . . .	58
3	Parámetros usados en las simulaciones numéricas en el proceso de difusión. El parámetro de la relación de las competiciones MEC/tumor y MEC/MEC $\theta_2$ es variable. . . . .	61

# LISTA DE PARÁMETROS

Tabla 1: Parámetros usados en las simulaciones numéricas en los modelos estudiados adimensionalizados, sus unidades dimensionales (considerando el espacio  $3D$ ) e interpretación biológica.

Parámetro	Unidad	Interpretación biológica
$\mu_1$	$s^{-1}$	Tasa de proliferación de las células tumorales
$\theta$	$s^{-1}$	Tasa de degradación de las células tumorales
$\mu_2$	$nM^{-1}s^{-1}$	Tasa de remodelación de la MEC
$\delta$	$nM^{-1}s^{-1}$	Tasa de degradación de la MEC debido a las enzimas degradadoras
$\xi$	$s^{-1}$	Tasa de producción de las enzimas por las células tumorales
$\omega$	$s^{-1}$	Tasa de decaimiento de las enzimas degradadoras
$\theta_2$	1	Relación de las competiciones MEC/MEC y MEC/tumor



# RESUMEN

## MODELO ESTOCÁSTICO DEPENDIENTE DE LA DENSIDAD PARA UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES

JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA

DICIEMBRE -2020

Asesor: Mg. Alfredo Sotelo Pejerrey

Título obtenido: Licenciado en Matemática

Debido a la complejidad del crecimiento tumoral es necesario abordarla desde diferentes perspectivas; en ese sentido una mejor comprensión de los procesos involucrados en la diseminación del cáncer puede ayudar a estudiar la formación y la evolución del cáncer.

En este trabajo de investigación proponemos un modelo matemático para estudiar el fenómeno observado en el crecimiento del tumor y su interacción con su medio, a saber, la interacción enfocada entre las células tumorales, macromoléculas de la matriz extracelular (MEC) y las enzimas degradadoras de la matriz extracelular; la dinámica es modelada por un sistema estocástico .

El modelo estudiado es formulado mediante procesos de Markov el cual describe la producción (o activación) de enzimas de degradación por las células tumorales, así como su descomposición; degradación y remodelación de la matriz extracelular; y crecimiento y muerte de células tumorales. El comportamiento asintótico de las poblaciones involucradas en el proceso puede ser estudiada por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), a partir de aproximaciones de los procesos hacia las trayectorias de la EDO, el cual permite obtener condiciones para la estabilidad cuando el organismo se encuentra sin enfermedad y cuando hay coexistencia entre células tumorales y macromoléculas de la MEC.

Estudiamos el comportamiento asintótico de las poblaciones próximo a los puntos críticos de la EDO mediante procesos de fluctuaciones definidas en torno a los puntos críticos de la EDO. Tales fluctuaciones se aproximan a un proceso de difusión; y cuando este proceso es generado en torno a un

punto estable este tiene una versión que es simultáneamente markoviano, estacionario y gaussiano (Ornstein-Uhlenbeck).

Las simulaciones numéricas se analizan e interpretan biológicamente, elucidando los efectos de las competiciones tumor/macromoléculas en el crecimiento tumoral, como también el comportamiento de las trayectorias al rededor de los puntos de estabilidad del sistema.

**Palavras-chave:** Modelaje matemático, células tumorales, matriz extracelular, enzimas degradadoras de la matriz extracelular, proceso de Markov.

# ABSTRACT

## STOCHASTIC MODELLING DEPENDENT OF THE DENSITY FOR A TUMOR CELLS POPULATION

JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA

JANUARY -2020

Adviser: Mg. Alfredo Sotelo Pejerrey

Degree obtained: Licentiate in Mathematics

As a result of the complexity of tumor growth, different perspectives are necessary to approach it. A better understanding of the processes involved in the spread of cancer can help to study its formation and evolution. In this research, we propose a mathematical modelling to study the observed phenomena in tumor growth and its interaction with its environment, in other words, the focused interaction between tumor cells, extracellular matrix (ECM) and matrix degrading enzymes extracellular; the dynamic is modeled by a stochastic system. The model studied is formulated by Markov processes which describes the production (or activation) of degradation enzymes by the tumor cells, as well as their decomposition; degradation and remodeling of the extracellular matrix; and growth and death of tumor cells. The asymptotic behavior of the populations involved in the process can be studied through a system of ordinary differential equations (ODE), based on approximations of the processes towards the trajectories of the ODE, which allows obtaining conditions for stability when the organism is found without disease and when there is coexistence between tumor cells and ECM's macromolecules. We studied the asymptotic behavior of the populations close to the critical points of the ODE through fluctuation processes defined around these points. Such fluctuations approximate a diffusion process; and when these processes are generated around a stable point, it has a version that is simultaneously Markovian, stationary and Gaussian (Ornstein-Uhlenbeck). Numerical simulations are analyzed and interpreted biologically, elucidating the effects of tumor/macromolecules competitions on tumor growth, as well as the behavior of the trajectories around the system stability

points.

**Keywords:** Mathematical modeling, tumor cells, extracellular matrix, extracellular matrix degrading enzymes, Markov process.

# INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países de América, siendo los cánceres de pulmón, próstata y mama los que tienen las tasas de mortalidad más altas [33].

La OMS, mediante la última edición del GLOBOCAN informó que en el 2018 hubo 18.1 millones de nuevos canceres en el mundo con 9.6 millones de muertes [20].

En el Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), informó que entre los periodos de 1968-1970 a 2004-2005 hubo un incremento en las tasas de incidencia de 152.2 a 174.0 por 10 000 hombres y de 166.8 a 187.0 por 10 000 mujeres [19]. La OMS estimó para el Perú, 66 627 nuevos casos de cáncer y 33 098 muertes en el 2018 [20]. Según la OMS, al menos 40% de muertes por cáncer podrían prevenirse, el ritmo de vida actual, cargado de estrés y hábitos poco saludables, socava esta posibilidad. [33, 34, 35].

Si bien es sabido que el cáncer, generalmente cuando se diagnostica en una etapa avanzada, aún no es curable (con excepciones como el seminoma metastásico, la leucemia aguda o los linfomas infantiles, incluso si están diseminados o no son susceptibles de detección temprana, tienen una gran posibilidades de curación [1]). Aunque hay muchas terapias que controlan la enfermedad [36, 37], queda por determinar el protocolo óptimo de un tratamiento, el cual necesita una mejor comprensión tanto cuantitativa como analítica.

Un recurso para mejorar esta situación es estudiar la formación y evolución del cáncer, así como tener un control para combatirlo. En este sentido, los modelos matemáticos son una herramienta útil para el estudio.

El estudio matemático que presentamos está motivado por el fenómeno observado en el crecimiento del tumor y su interacción con su entorno. Este fenómeno lo describimos mediante tres

variables, a saber, células tumorales, macromoléculas de la matriz extracelular (MEC) y enzimas degradadoras de la matriz. La dinámica se basa en que las células tumorales compiten contra las macromoléculas por espacio y recursos. En esa competencia las células tumorales producen y activan enzimas para poder degradar las macromoléculas de la MEC en organismo más simples, y de esta manera las macromoléculas no puedan competir contra las células tumorales, facilitando el crecimiento del tumor. En términos generales, describimos la producción (o activación) de enzimas de degradación por las células tumorales, así como la descomposición de tales enzimas; la degradación y remodelación de la matriz extracelular; y el crecimiento y muerte de las células tumorales.

Con respecto a la remodelación de la MEC, las mismas células que sustentan la MEC son responsables de la secreción de los componentes de la propia MEC [3, 4]. Esta remodelación es requerida, por lo general, por el desgaste de sus componentes; y en el caso particular en cual el entorno se haya rodeado de células tumorales, la remodelación es requerida por la degradación de sus componentes. Por otro lado tenemos que las células tumorales influyen en las células adyacentes (ya sean sanas o tumorales) para alterar sus funciones en la modificación de la MEC [4, 51].

Sin embargo, como ya se mencionó, las células sanas estimulan la creación de componentes de la MEC, regulando así los diversos comportamientos habituales del organismo.

En la remodelación de la MEC es particularmente importante las interacciones célula-célula, matriz-matriz y matriz-célula ya que intervienen en la reorganización después de su degradación.

De esta manera la remodelación se torna una dinámica de realineamiento y regulación de los componentes de la MEC para modificar el espacio ocupado por la MEC.

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, proponemos un modelo que considera que la forma de interactuar entre las células tumorales y la MEC en los mecanismos remodelación y/o degradación de la MEC son distintas. Esta consideración será parte del estudio de nuestro modelo, teniendo en cuenta que esta consideración no es estudiada en los modelos mencionados en el texto y en la mayoría de estudios estocásticos dependiente de densidad; aunque en algunos estudios determinístico sí es tomado en cuenta esta observación, ver [31], en este estudio las especies en competición son células sanas y tumorales. De esta manera uno de los focos de estudio será observar el comportamiento del crecimiento tumoral en relación a algunos parámetros que representen tales interacciones (célula-célula, matriz-matriz y matriz-célula).

En la literatura existen diversos modelos estocásticos sobre el cáncer, por ejemplo, sobre mu-

taciones para calcular los riesgos del cáncer, competición de Linfócito T citotóxico y las células tumorales, proceso angiogénico y modelaje para inmunoterapia [21, 22, 23, 24]. También modelos determinísticos que intentan describir procesos que ocurren durante el desarrollo del cáncer. Algunos de estos describen la respuesta del sistema inmune a la presencia del tumor, el control del crecimiento tumoral, la inhibición de la angiogénesis, entre otros. [38, 39, 40, 41].

Específicamente el modelado matemático del crecimiento tumoral es de larga data; Gompertz (1825) propuso el modelo matemático que expresa el proceso de crecimiento biológico mediante un crecimiento exponencial, el cual es amortiguado de manera progresiva con el tiempo, una de las expresiones de tal modelo es

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln\left(\frac{K}{N}\right),$$

siendo  $N(t)$  la población de células tumorales en el tiempo  $t$ ;  $r$  la constante de crecimiento intrínseco de las células, con  $r > 0$ ; y  $K$  la capacidad de soporte del tumor, es decir, el tamaño máximo que puede tener el tumor cuando tiene los nutrientes disponibles,  $K > 0$ .

En las contribuciones relacionadas con el crecimiento de tumores sólidos se observa una propiedad importante, su tasa de crecimiento específica  $\frac{d\bar{n}(t)}{dt}/\bar{n}(t)$  (variación de población por unidad de tiempo por individuo) se reduce a medida que el tumor crece [42, 43].

Mientras que los estudios muestran que el crecimiento de Gompertzian,  $\frac{d\bar{n}}{dt} = \bar{b}\bar{n} \ln\left(\frac{\bar{n}}{\bar{k}}\right)$ , no es el más adecuado para el cáncer de mama [44]. Sin embargo, Spratt et al. [45] dice que el modelo más apropiado para el cáncer de seno es el crecimiento logístico generalizado,  $\frac{d\bar{n}}{dt} = \bar{b}\bar{n}\left(1 - \left(\frac{\bar{n}}{\bar{k}}\right)^r\right)$ , donde  $\bar{b}$  es la tasa de crecimiento tumoral,  $\bar{k}$  la capacidad de apoyo ambiental y  $r$  la amortización constante del crecimiento tumoral. Sugiriendo el óptimo  $r$  cercano a 0.25 en la simulación.

Este tipo de crecimiento es utilizado en enfoques determinísticos, por ejemplo modelos más recientes como en [46, 47, 48, 49] en los cuales el enfoque de investigación es variado, como nuevos enfoques sobre el propio crecimiento de células tumorales, el efecto de la adhesión en la invasión del tumor, modelaje local y no local de la invasión tumoral y modelaje matemático de radioterapia para cáncer de mama, respectivamente.

Cuando haremos el estudio de nuestro modelo matemático mediante una aproximación por una ecuación diferencial obtendremos una ecuación del crecimiento de las células tumorales con la misma

propiedad de amortiguación (ver (4)). En este caso la amortiguación es dada por parte del propio tumor, es decir, la competición intraespecífica que se interpreta como la competición por el espacio y recursos de alimentación (e.g. oxígeno) de la aglomeración de células tumorales, siendo los recursos lo que más prima en esta competición. La amortiguación también es dada por competencia con las macromoléculas de la MEC, esta competencia interespecífica es dada de igual manera por competición por el espacio y recursos de alimentación, aunque en este caso la competición por espacio es la competición más fuerte; cabe mencionar que en esta competición las células tumorales generan un vínculo con enzimas degradadoras para poder proseguir con su desarrollo.

Mientras tanto, en enfoques estocásticos los modelos matemáticos para el crecimiento de células tumorales más utilizados son los procesos de Markov. Por ejemplo, en modelaje de inmunoterapia [24], el crecimiento se define mediante un proceso de Markov dado por medidas (positivas), en el cual sus transiciones son dadas por nacimiento y muerte de las células tumorales como mutaciones de las mismas células; en mutaciones para calcular los riesgos de cáncer [21], considerando aquí que el crecimiento celular es dado por un proceso de ramificación (considerando 2 tipos de mutaciones celulares, en el cual se mide la mutación más letal); en la competencia de linfocitos T citotóxicos y las células tumorales [22], la dinámica es descrita por un proceso de ramificación de Galton-Watson en el cual es modelado de manera discreta (espacialmente), en el cual cada célula que proliferativa se divide en 2 células después de un tiempo determinado; y en modelaje del proceso angiogénico [23], en el cual se estudia la proliferación de vasos que facilitan la angiogénesis mediante procesos de ramificación.

En nuestro modelo matemático utilizamos procesos de Markov para describir el fenómeno mencionado anteriormente. El modelo, se formula a través de un sistema de procesos de nacimiento y muerte, en el que cada compartimento del sistema está relacionado con las tres variables mencionadas anteriormente; así, los estados representaban el tamaño actual de cada población de partículas.

Por lo tanto cuando consideramos que  $\bar{n}(t)$  es el número de células tumorales en el tiempo  $t$ , interpretamos, por ejemplo, en el proceso que describe el nacimiento-muerte de las células tumorales, que cuando el proceso pasa (en un tiempo determinado) del estado  $\bar{n}$  al estado  $\bar{n} + 1$ , se produce el nacimiento de una célula tumoral, se produce una duplicación (reproducción) de una de las  $\bar{n}$  células tumorales.

Esta perspectiva se usa comúnmente para describir modelos de epidemia SIR, ver por ejemplo [29]; y también en el modelado del cáncer, por ejemplo, algunos que estudian la regulación del crecimiento



tumoral sólido [27, 28], el crecimiento de un tumor heterogéneo basado en la dinámica de dos tipos de células tumorales [26] o la extinción tumoral debido a de poblaciones de células citotóxicas [25].

Cabe mencionar que en nuestro modelo obtendremos la expresión que define el crecimiento generado intrínsecamente por las células tumorales dado por el cambio del estado  $\bar{n}$  al estado  $\bar{n} + 1$ , se expresa por

$$\bar{n}_t \rightarrow \bar{n}_t + 1 = \mu_1 \bar{n}_t \left(1 - \beta_1 \frac{\bar{n}_t}{N}\right),$$

siendo  $\mu_1$  la tasa de nacimiento de las células tumorales,  $N$  la capacidad de soporte inicial y  $\beta_1$  es el coeficiente de la competición tumor/tumor.

Note que en la expresión que define este crecimiento depende de la densidad, es decir, de  $\frac{\bar{n}_t}{N}$ , el cual da nombre al proceso de estudio. Por otro lado, no todos los cambios de estados de nuestras variables se pueden expresar de manera directa mediante una expresión que contenga las densidades de las otras variables, mas bajo ciertas consideraciones nuestro proceso, que será definido posteriormente en la sección 2.3., tendrá tal forma.

# I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1. Descripción de la realidad problemática.

El modelaje matemático del cáncer tiene complejidad debido al hecho de que la evolución del cáncer es el resultado de fenómenos en diferentes niveles de organización (subcelular, celular y tisular) o de escala (microscópica, mesoscópica y macroscópica). La escala microscópica corresponde al nivel subcelular, siendo fenómenos que ocurren dentro de la célula o la membrana celular, por ejemplo, activación o inactivación de receptores, transducción de señales químicas entre células que regulan actividades celulares, tales como duplicación, movimiento, adhesión, etc. La escala mesoscópica es la referida a fenómenos que ocurren en el nivel celular, tales como reproducción, muerte, migración, etc. Finalmente en la escala macroscópica correspondiente a la concentración de células tumorales, es decir, análisis del propio tumor en el que afecta los tejidos y órganos, en el que estudia el tamaño, la forma, la agresividad, etc.

Dicho esto, el modelaje matemático del cáncer requiere diferentes enfoques y depende de situaciones específicas, por ejemplo, el tipo de cáncer a tratar o la escala a estudiar. Y cuando el modelo usa muchos parámetros dificulta el tratamiento matemático del fenómeno, por lo que simplificamos esta complejidad para tener una mejor interpretación de los mecanismos involucrados para describir el fenómeno de crecimiento tumoral de nuestro enfoque. En la literatura existen modelos matemáticos que intentan describir procesos que ocurren durante el desarrollo del cáncer. Los modelos varían según los tipos de modelos matemáticos, siendo los principales ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), ecuaciones diferenciales parciales (EDP), procesos estocásticos y autómatas celulares; Los modelos de nuestro interés son los modelos relacionados con EDO y procesos estocásticos.

Nuestro estudio se analiza a nivel de celular-tisular (escala mesoscópica-macroscópica), regido por

la dinámica de crecimiento y movilidad de células tumorales que compiten con su entorno (matriz extracelular). El estudio matemático que presentaremos está motivado por el fenómeno observado en el crecimiento de células tumorales y su interacción con la matriz extracelular del tejido circundante; en el cual las células tumorales deben activar enzimas que van a degradar las macromoléculas de la matriz extracelular para poder continuar con su crecimiento.

En el modelaje de este trabajo tenemos tres variables que describen el fenómeno de estudio, a saber, células tumorales, matriz extracelular (MEC) y enzimas degradadoras de la matriz; las cuales son denotadas, respectivamente, por  $\bar{n}$ ,  $\bar{f}$  y  $\bar{m}$ . En nuestro modelo matemático utilizamos procesos de Markov para describir el fenómeno mencionado anteriormente. El modelo, se formula a través de un sistema de procesos de nacimiento y muerte, en el que cada compartimento del sistema está relacionado con las tres variables mencionadas anteriormente; así, los estados representaban el tamaño actual de cada población de partículas. Por lo tanto, interpretamos, por ejemplo, en el proceso que describe el nacimiento-muerte de las células tumorales, que cuando el proceso pasa del estado  $\bar{n}$  al estado  $\bar{n} + 1$ , se produce el nacimiento de una célula tumoral, se produce una duplicación (reproducción) de una de las  $\bar{n}$  células tumorales pre-existentes; así como en el proceso que describe el nacimiento-muerte de las macromoléculas, que cuando el proceso pasa del estado  $\bar{f}$  al estado  $\bar{f} + 1$ , se produce el nacimiento de una macromolécula, el cual es estimulado por las propias macromoléculas pre-existentes;

En este trabajo mostraremos que efectivamente el proceso de Markov, que se definirá de manera formal en la sección 2.3., puede aproximarse a una EDO, siendo más específicos, obtendremos una versión del proceso de Markov que se aproximará a la EDO a medida que  $N$  aumente. Luego se estudiará las fluctuaciones de nuestro proceso de Markov al rededor de los puntos de equilibrio que se obtendrán de esa EDO. En ambas situaciones requeriremos de simulaciones numéricas para completar el estudio e interpretar biológicamente los resultados que se obtendrán.

De esta forma obtenemos un modelo simplificado que describe el fenómeno del crecimiento tumoral, en el cual los resultados obtenidos serán comparados con observaciones biológicas. Una vez que nuestro modelo tenga sentido biológico las observaciones sobre algún comportamiento particular del modelo podrían ser consideradas para un futuro estudio clínico o experimental; y se podrá tener como base para futuros modelos en los cuales se debería incorporar algún mecanismo

relacionado al crecimiento tumoral, obteniendo de esa forma un nuevo modelo cada vez más útil.

## 1.2. Formulación del problema.

### 1.2.1. Problema general.

- Será posible proponer un modelo matemático dependiente de la densidad que sea biológicamente viable, en el cual se pueda describir ciertos fenómenos relacionados al crecimiento de células tumorales y su interacción con su entorno?

### 1.2.2. Problemas específicos.

- Nuestro modelo podrá establecer una base para futuros trabajos sobre modelos matemáticos de crecimiento tumoral?
- Será posible mostrar la relevancia de las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la matriz extracelular en el crecimiento de tumores mediante nuestro modelo?
- Será posible aproximar nuestro proceso de Markov a una ecuación diferencial ordinaria (EDO) y a un proceso de difusión?
- Será posible caracterizar el comportamiento asintótico (cuando  $N$  es grande) de nuestro modelo?
- Será posible dar condiciones para que nuestro proceso, con una aglomeración inicial de células tumorales, pueda representar un estado en el cual el organismo se encuentre libre de la enfermedad?
- Será posible caracterizar las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la MEC de nuestro proceso?
- Concordearán algunas observaciones biológicas o experimentales con las observaciones que se obtendrán del modelo?

## 1.3. Objetivos.

### 1.3.1. Objetivo General

- Obtener un modelo matemático biológicamente viable y, mediante este modelo, describir fenómenos relacionados al crecimiento de células tumorales y su interacción con su entorno.

### 1.3.2. Objetivos específicos.

- Establecer una base para futuros trabajos sobre modelos matemáticos de crecimiento tumoral.
- Mostrar la relevancia de las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la matriz extracelular en el crecimiento de tumores mediante nuestro modelo.
- Aproximar nuestro proceso de Markov a una ecuación diferencial ordinaria (EDO) y a un proceso de difusión.
- Caracterizar el comportamiento asintótico (cuando  $N$  es grande) de nuestro modelo.
- Obtener condiciones para que nuestro proceso, bajo ciertas condiciones, pueda representar un estado en cual el organismo se encuentre libre de la enfermedad.
- Caracterizar las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la MEC de nuestro proceso.
- Verificar que algunas de las observaciones que se obtendrán del modelo concuerden con observaciones biológicas o experimentales.

## **1.4. Limitantes de la investigación.**

### **1.4.1. Teórico.**

El limitante teórico de este estudio es la falta de datos experimentales que determinan la estimación de los parámetros cinéticos. Limitando de esta manera cualquier tipo de simulación numérica, obteniendo portanto resultados cualitativos y aún no cuantitativos.

### **1.4.1. Temporal.**

El desarrollo de esta propuesta investigativa se llevó a cabo en los meses de agosto hasta diciembre del año 2019.

### **1.4.1. Espacial.**

Esta investigación se desarrolló en la Universidad Nacional del Callao, en el distrito de Bellavista, en la provincia constitucional del Callao (Perú).

## II. MARCO TEÓRICO

Este capítulo está dedicado a una revisión de algunos conceptos matemáticos que utilizaremos en el análisis de nuestros modelos matemáticos, así como proporcionar algunos conceptos de biología del cáncer, ya que es necesario conocer algunos conceptos fundamentales con respecto a su desarrollo.

### 2.1. Antecedentes del estudio: Internacional y nacional.

En las últimas décadas, el modelaje matemático está desempeñando un papel cada vez más importante en la biología, de manera particular en la oncología.

Como consecuencia de la importancia en la investigación del cáncer se han desarrollado numerosos modelos matemáticos en el intento de describir fenómenos implicados en el desenvolvimiento del cáncer.

Uno de los primeros modelos matemáticos centrados en el estudio del cáncer importantes fue el propuesto por Armitage y Doll 1954, en el cual modelaron la distribución por edad de la incidencia de cáncer.

Greenspan (1972, 1976) propuso modelos matemáticos mecanicistas para el crecimiento tumoral, con más impacto en desarrollo de modelos matemáticos descriptivos. Mientras que en 1977 Wheldon et al. presentaron el modelo lineal-cuadrático para la muerte celular bajo radioterapia, motivando modelos matemáticos predictivos-cuantitativos. Seguidamente se desarrollaron diversos modelos matemáticos tanto estocásticos como determinísticos.

A medida que se han desarrollado nuevos métodos de medición, por ejemplo, avances en instrumentación que sirven en el diagnóstico por imágenes, se han obtenido datos clínicos motivando a modelos matemáticos con un enfoque más cuantitativo. Y para optimizar la información obtenida, debido a la complejidad de la dinámica del cáncer, se requerirá de la compresión de los procesos



e interacciones involucradas. Es aquí que los modelos matemáticos descriptivos-cualitativos tienen lugar, una vez que pueden describir, al menos cualitativamente, mecanismos y interacciones entre las variables involucradas; de manera particular elucidar interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la matriz extracelular que es el foco de este estudio.

En modelos estocásticos se han realizado varios estudios, por ejemplo, sobre mutaciones para calcular los riesgos del cáncer, competición de Linfócito T citotóxico y las células tumorales, proceso angiogénico y modelaje para inmunoterapia [21, 22, 23, 24]. En modelos determinísticos representados por EDOs tenemos que algunos de estos describen el control del crecimiento tumoral, la respuesta del sistema inmune a la presencia del tumor, la inhibición de la angiogénesis, modelaje de quimioterapia y cirugía del cáncer y modelaje de necrosis y diversidad de células tumorales [38, 39, 40, 31, 30]. Y en modelos determinísticos representados por EDPs algunos describen la inhibición de la angiogénesis, la migración celular por quimiotaxis de las macromoléculas, el efecto de influencia de células tumorales en la carcinogénesis temprana, la invasión tumoral por degradación de las macromoléculas, la invasión para cirugía y radioterapia y invasión tumoral con efecto de adhesión celular de matriz [41, 52, 53, 50, 49, 48].

De manera particular, el modelo propuesto por Anderson et. al. [50] y modelos derivados de tal como en [48, 49], considera que el crecimiento e invasión de células tumorales es gobernada por las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas como principales elementos; cabe resaltar que estos modelos se enfocan en estudiar la invasión y no en el crecimiento propiamente dicho. Este es el enfoque en cual nos basamos para formular nuestro modelo matemático, centrándonos en el estudio del crecimiento tumoral y descripción del efecto de las interacciones entre células tumorales y las macromoléculas en el crecimiento tumoral desde una perspectiva estocástica, con particular interés en el comportamiento de este fenómeno cuando hay un número considerablemente grande de células tumorales, esto es, cuando el cancer se encuentra en desarrollo.

Sobre estudios nacionales, tenemos que en modelos matemáticos que describan algún fenómeno relacionado al cáncer no se han encontrado alguno que tenga gran impacto. Por el lado de las investigaciones clínicas o experimentales el INEN es uno que recolecta algunos datos, como se mencionó en la introducción, pero aún sigue siendo insuficiente para poder aplicarse en el estudio matemático del modelaje del cáncer.

## 2.2. Bases teóricas.

### Ley de grandes números.

Sea  $X_1, X_2, X_3, \dots$  una sucesión de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas, cada una con media finita  $E[X_i] = \mu$ ,  $i \in \mathbb{N}$ . Entonces,

$$\frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} \rightarrow \mu, \text{ cuando } n \rightarrow \infty, \text{ casi siempre.}$$

### Teorema de Hartman-Grobman.

El teorema de Hartman-Grobman nos dice que dado un sistema no lineal del tipo

$$X' = f(X), \tag{1}$$

siendo  $f$  es un campo vectorial, y su linealización alrededor de un punto de equilibrio hiperbólico  $x_0$ , que es un sistema lineal del tipo

$$X' = AX, \tag{2}$$

siendo  $A$  una matriz con  $A = Df(x_0) = J_{f(x_0)}$ , existe un homeomorfismo que realiza una conjugación topológica entre esos dos campos vectoriales.

**Definición 1.** Un punto  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  es llamado un punto de equilibrio o punto crítico de (1) si  $f(x_0) = 0$ . Un punto equilibrio  $x_0$  es llamado punto de equilibrio hiperbólico de (1), si ninguno de los valores propios de la matriz  $Df(x_0)$  tienen parte real cero. El sistema lineal (2) con la matriz  $A = Df(x_0)$  es llamada la linealización de (1) a  $x_0$ .

Ahora vamos a mostrar un teorema de clasificación topológica de sistemas lineales hiperbólicos.

**Definición 2.** En el sistema lineal (2) el  $0 \in \mathbb{R}^n$  se llama atractor (fuente) si para todos  $x \in \mathbb{R}^n$  ( $x \neq 0$ ),  $\exp(tA)x \rightarrow 0$  ( $|\exp(tA)x| \rightarrow \infty$ ), cuando  $t \rightarrow \infty$ . Un punto  $x_0$  se llama silla si es un punto de equilibrio hiperbólico y  $Df(x_0)$  tiene al menos un valor propio con parte real positiva y al menos uno con parte real negativa.

El sistema lineal (2) se llama hiperbólico si todos los valores propios de  $A$  tienen una parte real distinta de cero. El número  $s(A)$  de valores propios, contando sus multiplicidades, que tienen una parte real negativa, se llama índice de estabilidad del sistema (2).

### Teorema 1.

El sistema (2) tiene un atractor (fuente) si y solo si todos sus valores propios de  $A$  son negativos (positivos).

**Definición 3.** Un punto de equilibrio  $x_0$  de (1) es estable (en el sentido de Liapunov) si para todo  $\varepsilon > 0$  existe  $\delta > 0$  tal que para todo  $x \in V_\delta(x_0)$  y  $t \geq 0$  tenemos que,  $\varphi_t(x) \in U_\varepsilon(x_0)$ . Y  $x_0$  es asintóticamente estable si es estable y existe  $\xi > 0$  tal que para todo  $x \in V_\xi(x_0)$  tenemos  $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_t(x) \rightarrow x_0$ . El punto de equilibrio  $x_0$  es inestable si no es estable.

Por lo tanto, según el Teorema 1., 0 (un punto de equilibrio hiperbólico  $x_0$ ) es un punto asintóticamente estable (es inestable) del sistema (2), cuando 0 es un atractor ( $x_0$  es fuente o silla).

**Definición 4.** Sean  $\varphi_1 : \Delta_1 \rightarrow \mathbb{R}^n$  y  $\varphi_2 : \Delta_2 \rightarrow \mathbb{R}^n$  los flujos generados por los campos vectoriales  $X_1$  y  $f_2$ , definidos en los abiertos  $\Omega_1, \Omega_2$  de  $\mathbb{R}^n$ , respectivamente. Se dice que  $X_1$  es topológicamente conjugado a  $X_2$  cuando existe un homeomorfismo  $h : \Omega_1 \rightarrow \Omega_2$  tal que  $h(\varphi_1(t, x)) = \varphi_2(t, h(x))$  para todo  $(t, x) \in \Delta_1$ .

Cuando dos campos vectoriales están topológicamente conjugados, ambos tienen el mismo índice de estabilidad. Consideremos el caso de la estabilidad asintótica, que sería el caso de la estabilidad de los sistemas lineales hiperbólicos. Tenga en cuenta primero que estos sistemas llevan puntos de equilibrio a otro sistema.

Sea  $x_1$  punto de equilibrio de  $X' = f_1(X)$  y sea su flujo  $\varphi_1(t, x_1) = x_1$  para todo  $t \geq 0$ , entonces  $h(x_1) = h(\varphi_1(t, x_1)) = \varphi_2(t, h(x_1))$ , siendo  $\varphi_2$  un flujo generado del campo  $X_2$ . Luego como  $h(x_1) = \varphi_2(t, h(x_1))$  para todo  $t \geq 0$ , por lo tanto  $h(x_1) = x_2$  es un punto de equilibrio de  $X' = f_2(X)$ . Ahora si  $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_1(t, x) = x_1$ , con  $x$  próximos a  $x_1$ , tenemos que  $h(x_1) = h(\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_1(t, x)) = \lim_{t \rightarrow \infty} h(\varphi_1(t, x)) = \lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_2(t, h(x))$ . Por lo tanto  $x_2 = \lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_2(t, y)$ , con  $y = h(x)$  próximos a  $x_2 = h(x_1)$ .

**Teorema Hartman-Grobman** Sean  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  un campo vectorial de clase  $C^1(\Omega)$ , con  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ , y  $x_0$  un punto de equilibrio hiperbólico de (1). Entonces existen vecindades  $V_{X_0}$  de  $x_0$  en  $\Omega$  y  $U_0$  de 0 en  $\mathbb{R}^n$  tales que  $f | V_{X_0}$  es topológicamente conjugado a  $Df(x_0) | U_0$ .

Con los teoremas mencionados, Teorema 1 y Teorema Hartman-Grobman, podemos clasificar localmente los puntos de equilibrio hiperbólicos. Para ver las demostraciones de los teoremas referidos puede consultar [16] o [17].

## Critério de Routh Hurwitz.

Sea  $P_n(z) = z^n + a_1 z^{n-1} + \dots + a_{n-1} z + a_n$ , con  $a_i \in \mathbb{R}$ , decimos que es un polinomio de Hurwitz si todas sus raíces tienen una parte negativa real. Denotemos por  $H_n$  el conjunto de todos los polinomios de Hurwitz de grado  $n$ .

**Definición 5.** Decimos que  $F(z)$  es un polinomio asociado al  $P_n(z)$  si existe  $\alpha > 0$  tal que  $F(z) = (1 + \alpha z)P_n(z) + P_n(-z)$ .

**Lema 1.** Si  $P_n(z)$  es un polinomio de Hurwitz, entonces  $a_i > 0 \forall i = 1, \dots, n$ .

**Lema 2.** Si  $P_n(z) \in H_n$ , entonces su asociado  $F(z)$  pertenece a  $H_{n+1}$ .

**Lema 3.** Si  $F(z) \in H_{n+1}$ , entonces existe  $\alpha > 0$  y  $P_n \in H_n$  tal que  $F$  es el asociado de  $P_n$ .

Sea el polinomio  $P_n(z) \in H_n$  con coeficientes  $a_i, \forall i = 1, 2, \dots, n$ . Definamos,

$$J_{P_n} = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & a_n \end{bmatrix},$$

e

$$\Delta_1 = a_1, \Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix}, \dots, \Delta_n = a_n \Delta_{n-1}.$$

**Teorema 2 (Routh Hurwitz).** Las raíces de  $P_n(z)$  poseen parte real negativa si y solamente si  $\Delta_i > 0, i = 1, \dots, n$ .

Prueba: (Necesidad) Asumamos que  $P_n \in H_n$ . Veamos por inducción. Sea  $P_1(z) = z + a_1$ , así  $z = -a_1 < 0$ , por lo tanto  $\Delta_1 > 0$ .

Supongamos que para todo  $P_n \in H_n$ , se puede verificar  $\Delta_i > 0, j = 1, \dots, n$ . Sea  $F \in H_{n+1}$ . Del lema 3 existe  $\alpha > 0$  y  $P_n \in H_n$  tal que  $F(z) = (1 + \alpha z)P_n(z) + P_n(-z)$ , colocando  $\alpha = 2c$ , siendo  $c > 0$ , obtenemos:

$$F(z) = 2cz^{n+1} + (1 + (-1)^n + 2ca_1)z^n + (a_1 + (-1)^{n-1}a_1 + 2ca_2)z^{n-1} + \dots + (a_{n-2} + (-1)^2a_{n-2} + 2ca_{n-1})z^2 + (a_{n-1} + (-1)a_{n-1} + 2ca_n)z + 2a_n.$$

Veamos el caso que  $n$  sea par, el caso impar es analizada de forma similar. En el caso  $n$  par obtenemos:

$$F(z) = 2cz^{n+1} + (2 + 2ca_1)z^n + 2ca_2z^{n-1} + \dots + (2a_{n-2} + 2ca_{n-1})z^2 + 2ca_nz + 2a_n.$$

$$J_F = \begin{bmatrix} 2 + 2ca_1 & 2c & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 2a_2 + 2ca_3 & 2ca_2 & 2 + 2ca_1 & 2c & \dots & \dots \\ 2a_4 + 2ca_5 & 2ca_4 & 2a_2 + 2ca_3 & 2ca_2 & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 2a_n \end{bmatrix}.$$

Ahora si la segunda columna multiplicamos por  $-\frac{1}{c}$  y sumamos a la primera columna, a la cuarta columna multiplicamos por  $-\frac{1}{c}$  y sumamos a la tercera, y así sucesivamente hasta la  $n$ -ésima columna obteniendo:

$$J_F = \begin{bmatrix} 2ca_1 & 2c & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 2ca_3 & 2ca_2 & 2ca_1 & 2c & \dots & \dots \\ 2ca_5 & 2ca_4 & 2ca_3 & 2ca_2 & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 2a_n \end{bmatrix}.$$

Luego tenemos que

$$\bar{\Delta}_1 = 2c\Delta_1, \bar{\Delta}_2 = (2c)^2\Delta_2, \dots, \bar{\Delta}_n = (2c)^n\Delta_n, \bar{\Delta}_{n+1} = 2c\bar{\Delta}_n,$$

teniendo que  $\Delta_j > 0, \forall j = 1, \dots, n$  obtenemos  $\bar{\Delta}_j > 0, \forall j = 1, \dots, n+1$ . Por lo tanto el resultado.

Por otro lado (suficiencia), por inducción, para  $n = 1$  es inmediato; y cuando  $n = 2$  del Lema 1. obtenemos el resultado. Supongamos que sea válido para un polinómio de grado  $n$ . Sea  $F$  un polinómio de grado  $n+1$  tal que  $\bar{\Delta}_j > 0, \forall j = 1, \dots, n+1$ .

Tomando  $P_n$  tal que:

$$\alpha^2 z^2 P_n(z) = (\alpha z - 1)F(z) + F(-z).$$

Así  $\bar{\Delta}_j = (2c)^2\Delta_j, \forall j = 1, \dots, n$ . Ya que  $\bar{\Delta}_j > 0, \forall j = 1, \dots, n+1$ , tenemos que  $\Delta_j > 0, \forall j = 1, \dots, n$ . Así  $P_n(z)$  es un polinómio de Hurwitz y por el Lema 2 obtenemos que  $F$  es un polinómio de Hurwitz de grado  $n+1$ .

Para ver las demostraciones de los Lemas 1, 2 y 3 puede consultar [18] u otra demostración alternativa [32].

## Teoremas sobre Operadores.

A seguir enunciaremos 3 Teoremas que vamos a utilizar en el Teorema de aproximación hacia una difusión. Las demostraciones de tales Teoremas podrán ser encontrados en [29] en Teorema 2.11 de la sección 4, Teorema 6.1 de la sección 1 y en Teorema 2.5 de la sección 8, respectivamente.

### Teorema 3.

Para  $N = 1, 2, \dots$ , sean  $\{T(t)\}$  e  $\{T_N(t)\}$  semigrupos de contracciones fuertemente continuos en  $L$  y  $L_N$  (espacios de Banach con norma  $\|\cdot\|$ ) con generadores  $A$  y  $A_N$ . Sea  $\mathcal{D}(A)$  el núcleo de  $A$  y  $\pi_N : L \rightarrow L_N$  una transformación lineal limitada. Entonces las afirmaciones siguientes son equivalentes:

- (1) Para cada  $f \in L$ ,  $T_N(t)\pi_N f \rightarrow T(t)f$  para todo  $t \geq 0$ , o sea,  

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \|T_N(t)\pi_N f - \pi_N T(t)f\| = 0.$$
- (2) Para cada  $f \in L$ ,  $T_N(t)\pi_N f \rightarrow T(t)f$  para todo  $t \geq 0$ , uniformemente en intervalos limitados.
- (3) Para cada  $f \in \mathcal{D}$ , existe  $f_N \in D(A_N)$  para cada  $N \geq 1$  tal que  $f_N \rightarrow f$  e  $A_N f_N \rightarrow Af$ ,  
o sea,  

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \|f_N - \pi_N f\| = 0 \text{ e } \lim_{N \rightarrow \infty} \|A_N f_N - \pi_N Af\| = 0.$$

### Teorema 4.

Sean  $E, E_1, E_2, \dots$  espacios métricos con  $E$  localmente compacto y separable. Para  $N = 1, 2, \dots$ , sea  $\eta_N : E_N \rightarrow E$  mensurable, sea  $\{T_N(t)\}$  un semigrupo en  $B(E_N)$  dado por una función de transiciones, y suponga que  $Y_N$  sea un proceso de Markov en  $E_N$  correspondiente a  $\{T_N(t)\}$  tal que  $X_N = \eta_N \circ Y_N$  tiene caminos muestrales en  $D_E[0, \infty)$ . Defina  $\pi_N : B(E) \rightarrow B(E_N)$  por  $\pi_N f = f \circ \eta_N$ .

Suponga que  $\{T(t)\}$  sea un semigrupo Feller en  $\hat{C}(E)$  y que para cada  $f \in \hat{C}(E)$  y  $t \geq 0$ ,  $T_N(t)\pi_N f \rightarrow T(t)f$  (convergencia en el sentido del Teorema 3).

Si  $\{X_N(0)\}$  tiene distribución limitante  $\nu \in \mathcal{P}(E)$ , entonces hay un proceso Markov  $X$  correspondiente a  $\{T(t)\}$  con distribución inicial  $\nu$  y caminos muestrales en  $D_E[0, \infty)$  tal que  $X_N \Rightarrow X$ .

### Teorema 5.

Sea  $\Theta : \mathbb{R}^d \rightarrow S_d$  satisfaciendo  $\Theta_{ij} \in C^2(\mathbb{R}^d)$  con  $\partial_k \partial_l \Theta_{ij}$  acotada para  $i, j, k, l = 1, \dots, d$ , y sea  $\mu : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$  Lipschitz continua. Entonces, con  $\mathbb{G}$  definido en (8), la cerradura de  $\{(f, \mathbb{G}f) : f \in C_c^\infty(\mathbb{R}^d)\}$  es valor único y genera un semigrupo Feller en  $\hat{C}(\mathbb{R}^d)$ .

$S_d$  denota el espacio de las matrices definida no negativas y  $H \subset L \times L$  ( $L$  Banach) es valor único si es subespacio y  $H = \mathcal{G}(F)$  es la gráfica de un operador lineal  $F$  en  $L$ .

## 2.3. Conceptual.

### Formulación del modelo matemático.

Consideramos una población de células tumorales cuyo tamaño máximo viene dado por un parámetro  $N \in \mathbb{N}$ . Es decir, el número máximo de células tumorales que pueden estar en una región particular, del organismo, dada  $\Delta_N$ . Por ejemplo, dada la morfología de las células tumorales, en  $1\text{cm}^3$  generalmente puede haber de  $10^7$  a  $10^9$  células tumorales.

Las variables que determinan la interacción de las células tumorales con su entorno (MEC) en nuestro estudio son:

$$\begin{aligned}\bar{n}_t &= \text{el número de células tumorales en el tiempo } t \text{ en } \Delta_N, \\ \bar{f}_t &= \text{el número de macromoléculas de la MEC en el tiempo } t \text{ en } \Delta_N, \\ \bar{m}_t &= \text{el número de enzimas producidas o activadas en el tiempo } t \text{ en } \Delta_N.\end{aligned}$$

Para estudiar un modelo de población dependiente de la densidad, modificaremos las representaciones en relación con la población total  $N$ . Tenemos en cuenta las siguientes consideraciones:

- El crecimiento tumoral es invasivo, es decir, las células tumorales crecen en espacios preexistentes y también pueden crear nuevos espacios a través de la degradación de la matriz extracelular. Además de su crecimiento, no respeta las señales del exterior, otras células o MEC, proporcionando así una mayor aglomeración, es decir, obtener un mayor número de células en una unidad de volumen.
- Los espacios inicialmente ocupados por macromoléculas MEC a medida que se desarrolla el tumor serán ocupados por las células tumorales. Y la cantidad de macromoléculas que ocuparon cierto espacio puede expresarse en relación con una cantidad de células tumorales que pueden ocupar ese espacio.
- Las concentraciones de enzimas no experimentan competencia por espacio con células tumorales. Pero el espacio que ocupan se puede expresar en relación con varias células tumorales que pueden ocupar ese espacio.

De esta forma, asumimos las siguientes relaciones:

$$f^* \equiv \text{el máximo número de macromoléculas en } \Delta_N \text{ (cuando } n_T = 0) \cong r_1 N \text{ células con } r_1 < 1 \text{ y}$$

$m^* \equiv$  el máximo número de enzimas en  $\Delta_N$  (cuando  $n_T = N$ )  $\cong r_2 N$  células con  $r_2 < 1$ .

Notando de esta forma que podemos expresar los números de las macromoléculas y enzimas mediante algún número de células tumorales. Teniendo en cuenta que, en general, los números máximos tanto de las macromoléculas como de las enzimas en una determinada región es una fracción del número de células tumorales que pueden ocupar esa región (ver [2]).

Podemos definir así la variable  $\tilde{f}_t = \frac{\bar{f}_t}{\tilde{r}_1}$ , representando el número de células tumorales

en el tiempo  $t$  en el espacio correspondiente a la MEC, siendo  $\tilde{r}_1 = \frac{\text{número de macromoléculas}}{\text{número de células}}$

Iremos asumir que  $\tilde{f}(0) = \frac{\bar{f}(0)}{\tilde{r}_1} \in \mathbb{N}$  para la buena definición del proceso.

Definimos también la variable  $\tilde{m}_t = \frac{\bar{m}_t}{\tilde{r}_2}$ , representando el número de células tumorales en el tiempo

$t$  en el espacio correspondiente a la enzimas, siendo  $\tilde{r}_2 = \frac{\text{número de enzimas}}{\text{número de células}}$

Iremos asumir que  $\tilde{m}(0) = \frac{\bar{m}(0)}{\tilde{r}_2} \in \mathbb{N}$  para la buena definición del proceso.

Para continuar con las variables habituales colocamos  $\bar{\varphi}_t = \bar{f}_t$  y  $\bar{\psi}_t = \bar{m}_t$ .

De esta forma, dado  $N \in \mathbb{N}$ , podemos definir un proceso de Markov  $X^N(t) = (\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)$  con espacio de estados  $\Gamma_1 = \{(a, b, c) \in \mathbb{N}^3 : a \leq N + d \text{ tal que } N + d \leq \frac{N}{\beta_1} \leq N + d + 1, b \leq s \text{ tal que } s \leq \frac{r_1 N}{\theta_2} \leq s + 1 \text{ y } c \leq r_2 N\}$  con las siguientes probabilidades de transición, o sea, dado el estado  $v \in \Gamma_1$  del proceso  $X^N$  en el tiempo  $t$  la probabilidad de un cambio de estado para  $u \neq v$  en el tiempo  $t + \Delta t$  son dados respectivamente por:

$$\begin{aligned}
P\{X^N(t + \Delta t) = (i + 1, j, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_1(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i - 1, j, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_2(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j + 1, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_3(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j - 1, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_4(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j, l + 1) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_5(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j, l - 1) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_6(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t),
\end{aligned} \tag{3}$$

siendo  $q_r(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \geq 0$ , para  $r = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ; y  $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{O(\Delta t)}{\Delta t} = 0$ .

Las funciones  $q_r$  son llamadas tasas de transición instantáneas (o saltos) de un estado para otro. Por ejemplo,  $q_1$  es llamada tasa de transición instantánea del estado  $(i, j, l)$  al estado  $(i + 1, j, l)$ . A seguir describimos cada una de las tasas de transición instantáneas.



Consideramos que el crecimiento de las células tumorales es inducido de manera intrínseca, o sea, las condiciones de crecimiento es generada por las propias células tumorales y tal crecimiento es limitado por su capacidad de soporte. De esta forma el crecimiento tumoral es representado un crecimiento tipo logístico

$$q_1\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t + 1, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\} = \mu_1 \bar{n}_t (1 - \beta_1 \frac{\bar{n}_t}{N}),$$

$$\text{con } q_1\{(N + d, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (N + d + 1, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\} = 0,$$

siendo  $\mu_1$  la tasa de nacimiento de las células tumorales,  $N$  la capacidad de soporte inicial y  $\beta_1$  es el coeficiente de la competición tumor/tumor.

Consideramos que el crecimiento de las células tumorales tiene un efecto amortiguador, el cual es generado por la competición entre las células tumorales y las macromoléculas de la MEC. De esta forma representamos la muerte celular por competición definido por

$$q_2\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t - 1, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\} = \mu_1 (\beta_2 \frac{\bar{n}_t \bar{f}_t}{N}),$$

siendo  $\beta_2$  el coeficiente de la competición tumor/MEC.

Las modificaciones de MEC están representadas por las funciones de degradación y remodelación. La remodelación de MEC es particularmente importante cuando se consideran los procesos de iteraciones célula-célula y matriz-célula que necesitan ser reorganizadas después de degradación. Con respecto a la remodelación de MEC, las mismas células que sustentan la MEC son responsables de la secreción de sus componentes.

Mientras se estimula la creación de componentes de la MEC por parte de células sanas, regulando así los diversos comportamientos habituales del cuerpo las células tumorales influyen en las células adyacentes (sanas o cancerosas) para alterar su funciones en la modificación de la MEC [4, 51].

Asumimos que la remodelación de la MEC sea proporcional al tamaño de la población y limitado por su capacidad de soporte, y, por lo antes mencionado, se considera que la competición MEC/MEC puede ser diferente a la competición MEC/tumor; por lo tanto

$$q_3\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t + 1, \bar{m}_t)\} = \mu_2 N (1 - \theta_2 \frac{\bar{f}_t}{N}),$$

$$\text{con } q_3\{(\bar{n}_t, s, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, s + 1, \bar{m}_t)\} = 0,$$

siendo  $\mu_2$  el coeficiente de remodelación y  $\theta_2$  el coeficiente de la competición MEC/MEC.

En la degradación de la MEC, las macromoléculas se degradan por las enzimas, por ejemplo, las MMP son proteasas esenciales en la degradación de todos los componentes estructurales de la MEC [5, 55, 56, 60]. El mecanismo de acción de la enzima, Figura 2, comienza cuando se une al reactivo (sustrato), en este caso la macromolécula, formando así un complejo enzima-sustrato.

Luego se deshace, liberando los productos de reacción, que son moléculas mucho más simples que las macromoléculas y, por lo tanto, ya no pueden desempeñar más su función [4]. Por lo tanto, podemos asumir la degradación de la MEC por las enzimas por contacto, considerando:

$$q_4\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t - 1, \bar{m}_t)\} = \delta \bar{m}_t \frac{\bar{f}_t}{N},$$

siendo  $\delta$  el coeficiente de degradación.

En el modelaje de la dinámica de enzimas degradadoras consideramos su producción e inhibición. Como mencionado, las células tumorales son aquellas que inducen la degradación de la MEC por secreción (producción o activación) de las enzimas [5, 60]. Entonces la producción de enzimas sería proporcional a la densidad de las células tumorales, consideramos un crecimiento limitado por la capacidad de soporte de las enzimas mismas por lo tanto tendríamos un crecimiento logístico,

$$q_5\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t + 1)\} = \xi \bar{n}_t \left(1 - \frac{\bar{m}_t}{N}\right),$$

siendo  $\xi$  la tasa de producción o activación de las enzimas.

Las enzimas degradadoras también se someten a alguna forma de descomposición o inhibición (pasiva o activo), pudiendo actuar inhibidores de enzimas como TIMP o desnaturalización [5]. Asumiendo una inhibición natural considerada proporcional a las propias enzimas; por lo tanto tenemos:

$$q_6\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t - 1)\} = \omega \bar{m}_t,$$

siendo  $\omega$  el coeficiente de inhibición de las enzimas.

Debido que las variables representan el número de partículas, nos interesa saber el comportamiento del sistema cuando la población puede tomar valores grandes; entendiendo que el número de células tumorales en un tumor es de la orden de  $10^{10}$  cuando el tumor es detectado y que el tamaño letal del tumor es cuando tiene células tumorales en la orden de  $10^{12}$ . Por consiguiente en nuestro estudio nos interesará el comportamiento cuando el número de las partículas toman tamaños grandes,

en términos matemáticos, nos interesa conocer el comportamiento asintótico (cuando  $N \rightarrow \infty$ ) del sistema (proceso).

Modificamos nuestro proceso considerando el proceso  $\frac{X^N(t)}{N} = \left(\frac{\bar{n}_t}{N}, \frac{\bar{f}_t}{N}, \frac{\bar{m}_t}{N}\right) = Y^N(t)$ , obteniendo de esta forma un nuevo proceso  $Y^N(t) = (n_t, f_t, m_t)$ , obteniendo un proceso con espacio de estados  $\Gamma_2 = \{(a, b, c) \in \mathbb{Z}_+^3 : (aN, bN, cN) \in \mathbb{N}^3, a \leq 1 + \frac{d}{N} \text{ tal que } 1 + \frac{d}{N} \leq \frac{1}{\beta_1} \leq 1 + \frac{d+1}{N} \text{ y } b \leq 1 + \frac{s}{N} \text{ tal que } 1 + \frac{s}{N} \leq \frac{1}{\theta_2} \leq 1 + \frac{s+1}{N}\}$  con tasas de transición,

$$\begin{aligned}
q_1\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t + \frac{1}{N}, f_t, m_t)\} &= N\mu_1 n_t(1 - \beta_1 n_t), \\
q_2\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t - \frac{1}{N}, f_t, m_t)\} &= N\mu_1 n_t \beta_2 f_t, \\
q_3\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t + \frac{1}{N}, m_t)\} &= N\mu_2(1 - \theta_2 f_t), \\
q_4\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t - \frac{1}{N}, m_t)\} &= N\delta m_t f_t, \\
q_5\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t, m_t + \frac{1}{N})\} &= N\xi n_t(1 - m_t), \\
q_6\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t, m_t - \frac{1}{N})\} &= N\omega m_t,
\end{aligned} \tag{4}$$

donde  $q_1\{(1 + \frac{d}{N}, f_t, m_t) \rightarrow (1 + \frac{d+1}{N}, f_t, m_t)\} = 0$ , y  $q_3\{n_t, 1 + \frac{s}{N}, m_t) \rightarrow (n_t, 1 + \frac{s+1}{N}, m_t)\} = 0$ .

De las tasas de transiciones (4) para  $\Delta t$  pequeño sigue que

$$\begin{aligned}
E(n_{t+\Delta t} | \mathbb{F}_t) &= n_t + \mu_1 n_t(1 - \beta_1 n_t)\Delta t - \mu_1 n_t \beta_2 f_t \Delta t + o(\Delta t), \\
E(s_{t+\Delta t} | \mathbb{F}_t) &= s_t + \mu_2(1 - \theta_2 f_t)\Delta t - (\delta m_t f_t)\Delta t + o(\Delta t), \\
E(m_{t+\Delta t} | \mathbb{F}_t) &= m_t + \xi n_t(1 - m_t)\Delta t - \omega m_t \Delta t + o(\Delta t),
\end{aligned} \tag{5}$$

siendo  $\mathbb{F}_t$  la filtración que contiene todos los eventos hasta el tiempo  $t$ . Cuando  $\Delta t \rightarrow 0$ , de las ecuaciones anteriores de esperanzas, sugiere una aproximación por la siguiente EDO,

$$\begin{aligned}
\frac{dn}{dt} &= \mu_1 n(1 - \beta_1 n - \beta_2 f), \\
\frac{df}{dt} &= -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_2 f), \\
\frac{dm}{dt} &= \xi n(1 - m) - \omega m.
\end{aligned} \tag{6}$$

Podemos definir un proceso de fluctuación para el estudio del comportamiento asintótico próximos a la estabilidad dada por el sistema (6).

Sea  $X^N$  los procesos de fluctuación escalonados sobre el punto crítico  $(n_\infty, f_\infty, m_\infty)$ , con  $N \in \mathbb{Z}$  del sistema (6). O sea,

$$X_t^N = \begin{cases} x_{1,t}^N = \sqrt{N}(n_t^N - n_\infty), \\ x_{2,t}^N = \sqrt{N}(f_t^N - f_\infty), \\ x_{3,t}^N = \sqrt{N}(m_t^N - m_\infty). \end{cases} \quad (7)$$

La dinámica de  $(n_t^N, f_t^N, m_t^N)$  es gobernada por las tasas de transición dadas en (4).

Con la finalidad de mostrar la aproximación de los procesos de fluctuación (7) hacia un proceso de difusión precisamos definir el operador  $\mathbb{G}$ , que es el generador infinitesimal correspondiente a tal proceso de difusión. Tal correspondencia será mostrada posteriormente.

$$\mathbb{G} = \sum_{i=1}^3 g_i(x) \frac{\partial}{\partial x_i} + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^3 \Theta_{ij} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j}, \quad (8)$$

sendo

$$g(x) = \begin{bmatrix} g_1(x) \\ g_2(x) \\ g_3(x) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\mu_1 n_\infty (\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2) \\ -[\delta(m_\infty x_2 + f_\infty x_3) + \mu_2 \theta_2 x_2] \\ -\xi n_\infty x_3 + \xi x_1 - \xi m_\infty x_1 - \omega x_3 \end{bmatrix} \quad (9)$$

$$\Theta(x) = \begin{bmatrix} \Theta_{11} & \Theta_{12} & \Theta_{13} \\ \Theta_{21} & \Theta_{22} & \Theta_{23} \\ \Theta_{31} & \Theta_{32} & \Theta_{33} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2\mu_1 n_\infty (1 - \beta_1 n_\infty) & 0 & 0 \\ 0 & 2\mu_2 (1 - f_\infty \theta_2) & 0 \\ 0 & 0 & 2\omega m_\infty \end{bmatrix} \quad (10)$$

## 2.4. Definición de términos básicos.

### 2.4.1 Conceptos Biológicos.

#### El cáncer.

Cáncer es el nombre dado a un grupo de enfermedades (se han clasificado más de 100 tipos de cáncer) caracterizadas por el crecimiento celular incontrolado y la invasión y propagación de células desde el sitio de origen, o sitio primario, a otros sitios del cuerpo [3].

El cáncer surge cuando una de las principales propiedades de los organismos, la capacidad de ajustar su tasa de crecimiento a las necesidades estructurales, se ve afectada. Puede ser causada por productos químicos, virus, radiación o mutaciones espontáneas, así como por la predisposición hereditaria,

y también por la capacidad del cuerpo para defenderse [2, 3].

## **Células tumorales.**

Las principales propiedades de las células tumorales son la autosuficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad a señales anti-crecimiento, evadir la muerte celular programada (apoptosis), tener potencial replicativo ilimitado, inducir a angiogénesis, invasión de tejido y metástasis. Estudios recientes están considerando dos propiedades más, a saber, reprogramar el metabolismo energético y evitar destrucción inmune [3].

Las células tumorales malignas también se distinguen de las células normales por tener un bajo grado de diferenciación. La diferenciación es el proceso por el cual las células se "especializan" para realizar una función particular. Las células tumorales benignas están bien diferenciadas, lo que significa que las células aún tienen características muy similares a las células de tejido normales que forman.

Las posibilidades de metástasis son menores en los casos de células diferenciadas. En contraste, a medida que las células tumorales reemplazan a las células normales, los tejidos invadidos pierden su función. Las células tumorales secretan muchas señales extracelulares para su crecimiento, como el VEGF (factor de crecimiento endotelial de la vasculación). El VEGF se une a los constituyentes de los receptores de células endoteliales de los capilares sanguíneos y estimula su proliferación hacia un tumor potencial [2, 3].

Además de los factores pro-angiogénicos como el VEGF, los tumores también son capaces de producir proteínas especiales llamadas TIF (Factores de inhibición tumoral), como la angiosatina y la endostatina, que inhiben el crecimiento de las células endoteliales [54].

Por otro lado, las células tumorales tienen la capacidad de moverse, que se llama motilidad, y tienen muchos tipos diferentes de mecanismos. que hacen que las células se muevan a través del tejido cite karp, Bray. De esta manera, las células permiten la propagación del cáncer.

## **La matriz extracelular.**

El espacio entre las células es ocupado por la MEC, secretada por las propias células. La MEC representa el contenido extracelular de los tejidos, sobre ella reposan las células, mas la función de

la matriz extracelular además de sustentarlas también es emitir señales moleculares, controlando la arquitectura tisular, la adhesión, la migración, la proliferación y diferenciación celular [4].

Los principales componentes de la matriz extracelular son macromoléculas pertenecientes a tres categorías:

- Proteínas de función adhesiva: fibronectina y laminina.
- Proteínas fibrosas de función estructural: colágeno y elastina.
- Proteínas de resistencia a la compresión: cadenas de polisacáridos denominadas glicosaminoglicanas.

Una parte crucial del proceso invasivo/metastásico es la capacidad de las células cancerosas para degradar el tejido circundante (MEC) [55, 56].

En el desarrollo maligno, las células tumorales deben liberarse de las limitaciones moleculares normales mediante MEC y, por lo tanto, invadir su entorno. Como la lámina basal, la capa delgada de la matriz extracelular que soporta las células epiteliales, endoteliales y musculares, es la primera estructura que se degrada [4, 57].

La degradación de la lámina basal permite el desprendimiento de las células tumorales originadas en Por desregulación o disociación de los complejos de adhesión, la Figura 1 ilustra la estructura matricial de la lámina basal. Específicamente, los receptores que median las interacciones célula-MEC, como la integrina, cuando se altera su expresión, pueden permitir la movilidad y la invasión de las células metastásicas, y pueden facilitar la invasión celular para superar los anoikis (apoptosis desencadenada en respuesta a la falta de MEC ligando vinculante y pérdida de adhesión celular) [3].

En cuanto a la remodelación de MEC, sus componentes son secretados por las células mismas a través de sus proteínas. Las proteínas pueden ensamblarse en estructuras complejas tanto dentro de la célula misma, que se llama citoesqueleto, como fuera de ella, llamada matriz extracelular. Por ejemplo, los fibroblastos, las células presentes en diferentes tipos de tejidos conectivos y las células epiteliales generan colágeno, el componente estructural más grande de MEC [2, 4].

De las funciones realizadas por MEC, una de las características más relevantes es la reciprocidad de las interacciones célula-MEC. Por lo tanto, MEC es una estructura altamente dinámica sujeta a para reformar constantemente los procesos en los que los componentes de MEC se modifican de alguna manera para reestructurar la arquitectura del tejido [51].

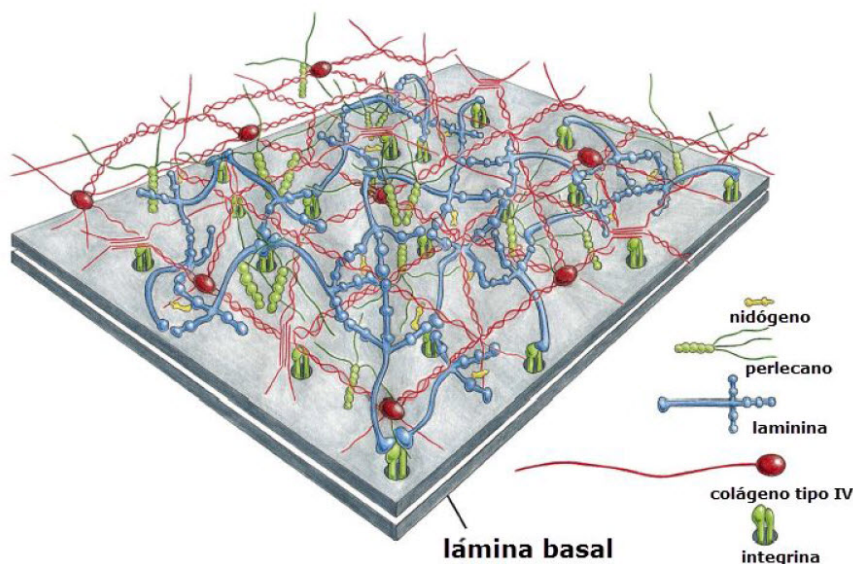


Figura 1: Modelo esquemático de la lámina basal. Compuesto principalmente por cuatro proteínas principales de la MEC, a saber, laminina, colágeno tipo IV, perlecano y nidogen. Cubierta altamente permeable de la MEC, que da cierta libertad a las células cancerosas en su entorno. Fuente- [58].

## Enzimas degradadoras de la matriz extracelular.

Las enzimas actúan como catalizadores de una reacción química. Ellas hacen que las reacciones químicas se realicen rápidamente, pues reducen la energía de activación, ofrecen una condición del ambiente mejor para que el sustrato sufra la reacción química en cuestión [4]. Las células tumorales secretan enzimas para la degradación de la MEC, en especial producen la familia MMP (metaloproteinasas de la MEC).

Las MMP son proteasas que puedan alterar las uniones célula-MEC y célula-célula, liberar, activar o desactivar moléculas señalizadoras autócrinas o parácrinas y activar o desactivar los receptores de la superficie celular [5].

Las MMP pueden dividirse de acuerdo con criterios estructurales y funcionales en cuatro familias de diferente especificidad de sustrato: colagenasas, gelatinasas, estromelinas y metaloproteasas de membrana y existen también otras (macrófagos metaloelastases) [4].

La figura 2 muestra el mecanismo de acción de las colagenasas (MMP-1 y MMP-8), mostrando la fragmentación del colágeno. Pero no todas las MMP son favorables para el desarrollo del cáncer. MMP-8 tiene una función protectora a pesar de su naturaleza degradante, alertando al sistema inmune de la ubicación del tumor y atacándolo. [6].

Una clase de inhibidores de MMP son los inhibidores de tejido MMP endógeno (TIMP), que reducen la degradación proteolítica excesiva de la MEC.

Existen otras enzimas inhibidoras de MMP, como TFPI 2 (*Tissue Factor Pathway-Inhibitor-2*), una serina proteasa [5].

Las enzimas se desarrollan y desorganizan, lo que se denomina desnaturalización, que es la pérdida de su estructura terciaria por agentes (como variaciones de temperatura, cambios en el pH, fuerza iónica, entre otros) que bloquean diferentes interacciones que estabilizan su estructura. De esta manera pierde su actividad biológica característica [4].

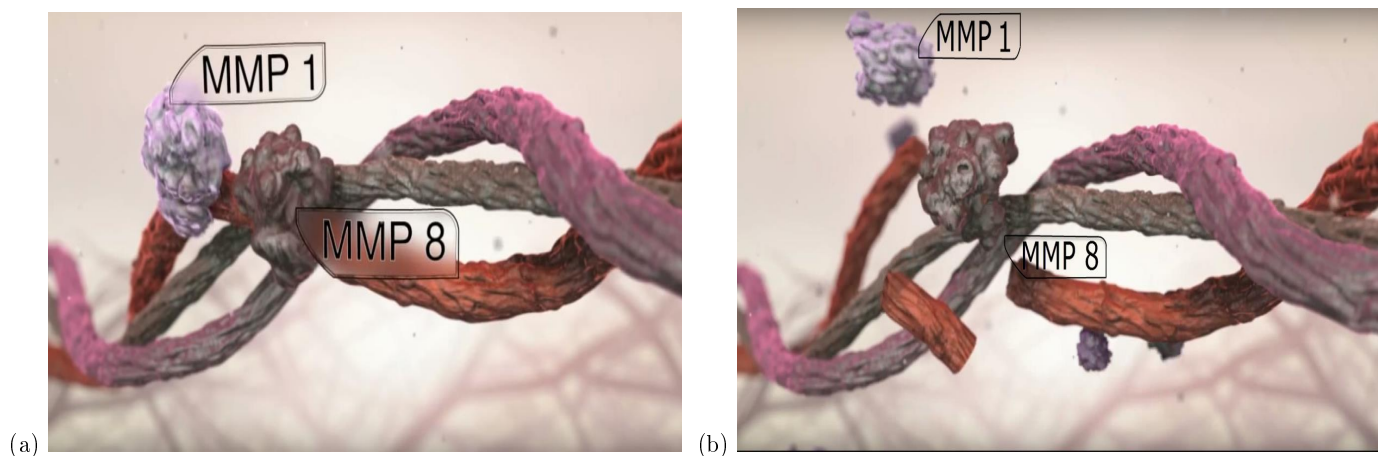


Figura 2: Degradación de la MEC. (a) Formación de los complejos enzima-sustrato, las enzimas MMP-1 y MMP-8 se unen al colágeno (fibra de color rojo). (b) Descomposición inicial de la estructura vital de la MEC, liberando moléculas más simple. Fuente-[59].

## 2.4.2 Conceptos matemáticos.

### Procesos estocásticos: procesos de Markov.

Los procesos estocásticos estudian y modelan sistemas que evolucionan con el tiempo según leyes no deterministas; describiendo la evolución de un sistema a través de colecciones de variables aleatorias indexadas por el tiempo, es decir, la evolución de las variables aleatorias a lo largo del tiempo describen el sistema.

Observando de esta manera que los procesos estocásticos son una generalización o ampliación de una variable aleatoria, esto es, en la conceptualización de una variable aleatoria  $X$ ,  $X$  mapea un evento  $\omega$  del espacio muestral  $\Omega$  para algún número  $X(\omega)$ ; ahora tenemos en cuenta que la variable



aleatoria puede mapear el evento  $\omega$  para números diferentes en momentos diferentes  $t$  denotado por  $X(t, \omega)$ . La definición formal es la siguiente:

Dado un espacio de probabilidad  $(\Omega, \Sigma, P)$ , un espacio de medida  $(S, F)$  y  $T \subset \mathbb{R}$  un conjunto de índices. Un proceso estocástico es una colección de variables aleatorias con valores  $S$  indexados por los índices  $t \in T$ ,

$$\{X(\omega, t) : t \in T\}.$$

Comúnmente el espacio de medición es  $(\mathbb{R}, \mathbb{B})$  y el conjunto de índices o también llamado conjunto de parámetros es un subconjunto de la línea real, pudiendo ser un conjunto ordenado más general. El proceso estocástico se puede escribir como  $X_t : t \in T$  y es el forma que se utilizará en todo el trabajo. Proseguimos con la definición del proceso de Markov, proceso que se caracteriza por la propiedad de pérdida de memoria. La propiedad de pérdida de memoria establece que el futuro del proceso depende sólo del estado actual y no del resto de los estados estados pasados, es decir, estados anteriores son irrelevantes para la predicción de estados siguiente. Por lo tanto, la distribución de probabilidad es independiente de su pasado.

**Definición 6.** Un proceso de Markov es un proceso estocástico  $X_t$  con la siguiente propiedad: Si para cualquiera de los estados  $x_1, x_2, \dots, x_{n+1}$  y los tiempos  $t_1 < t_2 < \dots < t_n + 1$  tenemos:

$$P(X_{t_{n+1}} = x_{n+1} | X_{t_1} = x_1, \dots, X_{t_n} = x_n) = P(X_{t_{n+1}} = x_{n+1} | X_{t_n} = x_n).$$

Los procesos de Markov tienen muchas aplicaciones como modelos estocásticos de fenómenos en diferentes áreas, particularmente en biología, por ejemplo analizando la dinámica del ARN o modelando el flujo de iones (submodelo Hodgkin y Huxley), modelos epidémicos y genéticos (modelo de Wright-Fisher y modelo de Moran).

# III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

## 3.1. Hipótesis general e hipótesis específicas.

### Hipótesis general.

- Nuestro modelo propuesto describirá fenomenos relacionados al crecimiento de células tumorales y su interacción con su entorno.

### Hipótesis específicas

1. Mediante técnicas de probalidades y teoría de operadores aproximaremos nuestro proceso de Markov a un proceso de difusión.
2. Mediante la ley fuerte de grandes números nuestro proceso de Markov se aproximará a un sistema de ecuaciones diferenciales.
3. Aplicando criterios de estabilidad se caracterizará el comportamiento asintótico del proceso.
4. Mediante simulaciones numéricas se estudiará el comportamiento del proceso; en particular se estudiará si es possible obtener un escenario en el cual el organismo quede libre de enfermedad y describir las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas y las relaciones entre los parametros que representan tales interacciones.
5. La observaciones biologicas obtenidas deberán ser compatibles con observaciones biológicas, al menos de forma cualitativa.

## 3.2. Definición Conceptual de variables.

El modelo matemático propuesto es gobernado por la dinámica de nacimiento y muerte de las partículas que describen el crecimiento tumoral, a saber, las células tumorales, las macromoléculas de la MEC y las enzimas degradadoras de la MEC. De esta forma podemos definir nuestro modelo por medio de las variables: las células tumorales, las macromoléculas de la MEC y las enzimas degradadoras de la MEC. Por lo tanto, las variables a considerar en este trabajo son las tres mencionadas anteriormente; de manera formal, las variables que determinan la interacción de las células tumorales con su entorno (la matriz extracelular) en nuestro estudio se definen de la siguiente forma:

1. *El número de células tumorales en el tiempo  $t$  en  $\Delta_N$ , denotado por  $\bar{n}_t$ .*
2. *El número de macromoléculas de la MEC en el tiempo  $t$  en  $\Delta_N$ , denotado por  $\bar{f}_t$ .*
3. *El número de enzimas producidas o activadas en el tiempo  $t$  en  $\Delta_N$ , denotado por  $\bar{m}_t$ ,*

siendo  $\Delta_N$  una región particular, del organismo, a estudiar, en el cual pueden encontrarse células tumorales, macromoléculas de la MEC y enzimas degradadoras de la MEC; y el tamaño máximo de células tumorales que pueden estar en una región dada  $\Delta_N$  es  $N \in \mathbb{N}$ .

Consideramos que las poblaciones de macromoléculas de la MEC y enzimas degradadoras se puede expresar mediante una fracción de la población de las células tumorales, esto es,  $r_1N$  y  $r_2N$  son, respectivamente, un tamaño proporcional al de las células tumorales que tienen las poblaciones de macromoléculas de la MEC y enzimas degradadoras.

Cada uno de estos mecanismos de nacimiento y muerte involucrados en el desarrollo del crecimiento tumoral es descrito por una función que puede involucrar a las demás variables, es decir, que la variación de una o dos de ellas afecta al comportamiento de una tercera. Resultando así que nuestras variables son intervinientes.

Estos mecanismos son regidos por las transiciones instantáneas de un estado para otro, las cuales son descritas en la sección 2.3..

### 3.2.1. Operacionalización de variables.

Variables	Dimensiones	Indicadores	Métodos	Técnicas
$\bar{n}_t$	Número de células vivas en $t$ en la región $\Delta_N$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\mu_1 \bar{n}_t (1 - \beta_1 \frac{\bar{n}_t}{N})</math></li> <li>• <math>-\mu_1 \bar{n}_t (\beta_2 \frac{\bar{f}_t}{N}) &gt; 0</math>.</li> <li>• <math>\mu_1 \bar{n}_t (1 - \beta_1 \frac{\bar{n}_t}{N})</math></li> <li>• <math>-\mu_1 \bar{n}_t (\beta_2 \frac{\bar{f}_t}{N}) &lt; 0</math></li> </ul>	inductivo-deductivo	Ley de grandes números, criterios de estabilidad en puntos críticos y simulación numérica.
$\bar{f}_t$	Número de macromoléculas vivas en $t$ en la región $\Delta_N$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\mu_2 N (1 - \theta_2 \frac{\bar{f}_t}{N})</math></li> <li>• <math>-\delta \bar{m}_t \frac{\bar{f}_t}{N} &gt; 0</math>.</li> <li>• <math>\mu_2 N (1 - \theta_2 \frac{\bar{f}_t}{N})</math></li> <li>• <math>-\delta \bar{m}_t \frac{\bar{f}_t}{N} &lt; 0</math>.</li> </ul>	inductivo-deductivo	Ley de grandes números, criterios de estabilidad en puntos críticos y simulación numérica.
$\bar{m}_t$	Número de enzimas vivas en $t$ en la región $\Delta_N$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\xi \bar{n}_t (1 - \frac{\bar{m}_t}{N})</math></li> <li>• <math>-\omega \bar{m}_t &gt; 0</math></li> <li>• <math>\xi \bar{n}_t (1 - \frac{\bar{m}_t}{N})</math></li> <li>• <math>-\omega \bar{m}_t &lt; 0</math></li> </ul>	inductivo-deductivo	Ley de grandes números, criterios de estabilidad en puntos críticos y simulación numérica.

# IV. DISEÑO METODOLÓGICO

## 4.1. Tipo y diseño de investigación.

### Tipo de la investigación

La investigación es de tipo científico-teórico.

### Diseño de investigación

1. Comenzaremos presentando los conceptos biológicos que sustentan y fundamentan la comprensión del modelo matemático propuesto, así como algunos conceptos matemáticos que vamos a utilizar en el análisis del modelo matemático.
2. En segundo lugar, introduciremos el modelo matemático que será nuestro objeto de estudio en este trabajo, el cual es definido mediante un proceso de Markov. En el cual cada cambio de estado del proceso de Markov representa la producción/activación o muerte/inhibición de una partícula.
3. Analizamos el comportamiento del proceso cuando la población toma valores grandes, y puede analizarse a través de las trayectorias de una EDO; lo cual podrá ser demostrado por la ley de grandes números.
4. Se analizará la EDO correspondiente al proceso de Markov mediante la existencia y estabilidad de sus puntos de equilibrio, para el cual utilizamos el criterio de estabilidad hiperbólica y el criterio de Routh Hurwitz.
5. Posteriormente analizaremos las fluctuaciones sobre los puntos críticos obtenidos de la ODE del mismo proceso de Markov. Estas fluctuaciones pueden ser aproximadas a un proceso de

difusión.

6. Finalmente simularemos tanto la EDO como el proceso de difusión y poder obter información sobre ciertos parámetros en los modelo matemáticos. En particular para estudiar la relación de competencia entre matriz extracelular y las células tumorales.

## 4.2. Método de investigación.

La metodología usada para el desarrollo de este trabajo es de tipo deductivo-cualitativo. Utilizamos procesos de Markov para modelar las interacciones entre la células tumorales, las macromoléculas de la MEC y las enzimas degradadoras. Mediante herramientas matemáticas describiremos y/o caracterizaremos los procesos o sistemas envueltos en la modelación. E interpretaremos biologicamente los resultados obtenidos mediante simulaciones numéricas con la finalidad de poder describir y/o caracterizar cualitativamente algunos fenomenos envueltos entre las interacciones entre la células tumorales, las macromoléculas de la MEC y las enzimas degradadoras.

## 4.3. Población y muestra.

Por ser nuestro trabajo teórico, no existe población real a manipular, sin embargo, vale la pena mencionar que la población teórica de estudio son células tumorales, macromoléculas de la matriz extracelular y enzimas degradadoras. Mientras que la muestra de estudio es un número determinado de partículas de una determinada región del cuerpo para el cual el número máximo de células tumorales es de  $10^9$  por  $1cm^3$ , con concentración de macromoléculas  $10^{-1}nM$  y la concentración de enzimas de referencia no lo especificamos debido a las dificultades para obtener valores experimentales adecuados.

## 4.4. Lugar de estudio y periodo desarrollado.

Esta investigación se desarrolló en la Universidad Nacional del Callao, en el distrito de Bellavista, en la provincia constitucional del Callao (Perú).

El desarrollo de esta propuesta investigativa se llevó a cabo en los meses de agosto hasta diciembre del año 2019.

## **4.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

Para la realización de este trabajo se revisó bibliografía perteneciente al modelaje matemático, así como artículos científicos relacionado a técnicas matemáticas para el estudio de modelos matemáticos. También se revisó bibliografía sobre biología del cáncer para poder fundamentar el modelo matemático, y será revisada constantemente para obtener alguna información actualizada sobre la caracterización de algún mecanismo que nos sirva para poder complementar el análisis de nuestro modelo.

## **4.6. Análisis y procesamiento de datos.**

El presente trabajo de investigación no requiere de análisis y procesamiento de datos.

# V. RESULTADOS

En este capítulo exhibiremos los resultados de este trabajo, y tales resultados son presentados de manera separada por su naturaleza de información en dos secciones, resultados descriptivos y resultados inferenciales . En los resultados descriptivos exhibimos los resultados que describen el comportamiento cualitativo del proceso mediante criterios de estabilidad y con simulaciones numéricas. En los resultados inferenciales exponemos los resultados obtenidos producto de deducciones matemáticas, específicamente se demuestra existencia de versiones de nuestro proceso que representan una EDO, una difusión y un proceso de Ornstein-Uhlenbeck.

## 5.1. Resultados descriptivos.

### 5.1.1. Análisis de estabilidad.

Vamos a analizar la estabilidad de los puntos críticos del sistema (6) cuando tenemos en cuenta la remodelación de la MEC, o sea, cuando  $\mu_2 \neq 0$ . Vamos a considerar que las competiciones MEC/tumor y MEC/MEC pueden ser diferentes, o sea que,  $\beta_2 \neq \theta_2$ .

El sistema (6), considerando  $\tilde{n} = \beta_1 n$ ,  $\tilde{f} = \beta_2 f$ ,  $\tilde{\xi} = \frac{\xi}{\beta_1}$ ,  $\tilde{\mu}_2 = \beta_2 \mu_2$  e  $\tilde{\theta}_2 = \frac{\theta_2}{\beta_2}$  (y removiendo las barras), se torna

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= \mu_1 n(1 - n - f), \\ \frac{df}{dt} &= -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_2 f), \\ \frac{dm}{dt} &= \xi n(1 - m) - \omega m.\end{aligned}\tag{11}$$



Siendo la región positivamente invariante del sistema (11):

$$\Omega = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq n, 0 \leq f, 0 \leq m \leq 1, 0 \leq n + f \leq 1 \vee \theta_2 f \leq 1\}.$$

Vamos a verificar la invarianza de la región mediante las desigualdades mostradas a seguir:

$$\left. \frac{dn}{dt} \right|_{n=0} = 0, \quad \left. \frac{df}{dt} \right|_{f=0} = \mu_2 \geq 0,$$

por tanto, las trayectorias que pasan por el plano  $n = 0$  permanecen en ese plano. Y las trayectorias

que pasan por el plano  $f = 0$  tienen dirección positiva en relación al plano  $f = 0$ .

$$\left. \frac{dm}{dt} \right|_{m=0} = \xi n \geq 0, \quad \left. \frac{dm}{dt} \right|_{m=1} = -\omega < 0,$$

así, si las trayectorias pasan por el plano  $m = 0$ , entonces las trayectorias permanecen en ese plano

si  $n = 0$ , en otro caso tienen dirección positiva en relación al plano  $m = 0$ . Cuando las trayectorias

pasan por el plano  $m = 1$ , las trayectorias tienen dirección negativa en relación al mismo plano.

Cuando analizamos el comportamiento de las trayectorias en los planos  $n + f = 1$  y  $\theta_2 f = 1$  tenemos dos posibilidades:

Cuando  $\theta_2 > 1$ , caso en el cual analizamos los dos planos,  $n + f = 1$  y  $\theta_2 f = 1$ .

$$\left. \frac{d(n+f)}{dt} \right|_{n+f=1} = -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_2 f) \leq 0, \quad \text{cuando } n \times f \in [0, 1 - \frac{1}{\theta_2}] \times [\frac{1}{\theta_2}, 1],$$

pues  $1 - \theta_2 f \leq 0$ , si  $n \times f \in [0, 1 - \frac{1}{\theta_2}] \times [\frac{1}{\theta_2}, 1]$ .

$$\text{Y } \left. \frac{d(\theta_2 f)}{dt} \right|_{\theta_2 f=1} = -\delta m \leq 0, \quad \text{cuando } n \times f \in [1 - \frac{1}{\theta_2}, 1] \times [0, \frac{1}{\theta_2}].$$

Obtenemos así que las trayectorias que pasan por el plano  $n + f = 1$  (resp.  $\theta_2 f = 1$ ), cuando

$$n \times f \in [0, 1 - \frac{1}{\theta_2}] \times [\frac{1}{\theta_2}, 1] \quad (\text{resp. } n \times f \in [1 - \frac{1}{\theta_2}, 1] \times [0, \frac{1}{\theta_2}]),$$

permanecen en esa parte del plano o tienen dirección negativa en relación al mismo plano.

Cuando  $\theta_2 \leq 1$ , no consideramos más  $0 \leq n + f \leq 1$ . Siendo así, obtenemos:

$$\left. \frac{d(\theta_2 f)}{dt} \right|_{\theta_2 f=1} = -\delta m \leq 0, \quad \forall (n, f, m) \in \Omega.$$

Buscando los puntos críticos, igualando las ecuaciones del sistema (11) a cero, obtenemos el punto trivial  $(n, f, m) = (0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$ , (llamado el punto libre de enfermedad) y tenemos posiblemente otros puntos críticos más, los cuales son dados por la raíz de la ecuación

$$\xi(\delta + \theta_2 \mu_2)n^2 + (\omega \theta_2 \mu_2 + \xi \mu_2 - \theta_2 \mu_2 \xi - \xi \delta)n + \omega \mu_2(1 - \theta_2). \quad (12)$$

Si colocamos como  $n_-$  y  $n_+$  las raíces de la ecuación (11), tenemos  $(n_-, f_-, m_-)$  y  $(n_+, f_+, m_+)$  los posibles puntos críticos, que satisfacen las siguientes relaciones:

$$f_{\pm} = 1 - n_{\pm} \quad \text{y} \quad m_{\pm} = \frac{\xi n_{\pm}}{\xi n_{\pm} + \omega}.$$

A continuación vamos a analizar la existencia de los puntos críticos:

Cuando  $\theta_2 = 1$  la raíz de la ecuación cuadrática (12) es  $\bar{n} = \frac{\delta\xi - \omega\mu_2}{\xi(\mu_2 + \delta)}$  y genera el punto crítico  $(\bar{n}, \bar{f}, \bar{m})$  si  $\delta\xi > \omega\mu_2$ .

Cuando  $\theta_2 \neq 1$  tenemos dos casos a ser considerados:

Para simplificar el análisis consideremos:  $\chi = \frac{\delta\xi}{\mu_2}$ .

i) Si  $\theta_2 < 1$ . Analizamos el discriminante  $\Delta$  de la ecuación cuadrática (12) generada cuando  $E(n) = 0$ . EL cual puede ser escrito:

$$\Delta = \chi^2 - 2(\xi(1 - \theta_2) + \omega\theta_2 + 2\omega(1 - \theta_2))\chi + (\omega\theta_2 - \xi(1 - \theta_2))^2.$$

Operando algebraicamente obtenemos que  $\Delta \geq 0$  si  $0 \leq \chi \leq \chi_-$  o  $\chi \geq \chi_+$ . Siendo  $\chi_-$  y  $\chi_+$  las raíces de la ecuación  $\Delta = 0$  y teniendo a  $\chi$  como variable.

Una vez garantizada la existencia de soluciones reales obtenemos la positividad de tales soluciones siempre que  $\xi(1 - \theta_2) + \omega\theta_2 < \chi$ . Por otro lado tenemos que  $\chi_- \leq \xi(1 - \theta_2) + \omega\theta_2 \leq \chi_+$  resultando que la ecuación (12) tiene dos soluciones positivas  $n_-$  y  $n_+$  si  $\chi_+ \leq \chi$ . Consecuentemente, obtenemos dos puntos de equilibrio más  $(n_-, f_-, m_-)$  y  $(n_+, f_+, m_+)$ .

ii) Si  $\theta_2 > 1$ . Obtenemos que la ecuación cuadrática (12) tiene dos soluciones  $n_- < 0 < n_+$ , lo que nos da un punto de equilibrio más,  $(n_+, f_+, m_+)$ .

A seguir analizamos la estabilidad local de los puntos de equilibrio utilizando el criterio de estabilidad hiperbólica utilizando el teorema de Hartman-Grobman y el criterio de Routh-Hurwitz (cf. [12, 61, 62]).

La matriz jacobiana del sistema (11) es:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_1 n + \mu_1(1 - n - f) & -\mu_1 n & 0 \\ 0 & -\mu_2 \theta_2 - \delta m & -\delta f \\ \xi(1 - m) & 0 & -\xi n - \omega \end{bmatrix}.$$

La matriz jacobiana en el punto libre de enfermedad  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  es dado por:

$$J\left(0, \frac{1}{\theta_2}, 0\right) = \begin{bmatrix} \mu_1(1 - \frac{1}{\theta_2}) & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_2 \theta_2 & -\frac{\delta}{\theta_2} \\ \xi & 0 & -\omega \end{bmatrix}.$$

Obtenemos, mediante el criterio de estabilidad hiperbólica, que el punto es localmente estable cuando  $\theta_2 < 1$  y es inestable cuando  $1 < \theta_2$ . Note que el punto es hiperbólico, excepto en el caso en que  $\theta_2 = 1$ , en este caso no podemos garantizar la estabilidad.

Para el análisis de estabilidad en los puntos  $(n_-, f_-, m_-)$  y  $(n_+, f_+, m_+)$  colocamos  $(n^*, f^*, m^*) = (n_{\pm}, f_{\pm}, m_{\pm})$ . Por tanto, la matriz jacobiana en el punto  $(n^*, f^*, m^*)$  es dado por:

$$J_{(n^*, f^*, m^*)} = \begin{bmatrix} -\mu_1 n^* & -\mu_1 n^* & 0 \\ 0 & -\mu_2 \theta_2 - \delta m^* & -\delta f^* \\ \xi(1 - m^*) & 0 & -\xi n^* - \omega \end{bmatrix}.$$

Así obtenemos el polinómio característico  $P(\lambda) = \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3$ , siendo:

$$a_1 = \mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \xi n^* + \omega,$$

$$a_2 = (\xi n^* + \omega)(\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \mu_1 n^* \delta m^* + \mu_1 \mu_2 n^* \theta_2,$$

$$a_3 = \mu_1 n^* [(\xi n^* + \omega) \mu_2 \theta_2 + \delta(m^*(\xi n^* + \omega) - \xi(1 - m^*)f^*)].$$

Analizamos cuando son satisfechas las condiciones del criterio de Routh-Hurwitz, el que garantiza la estabilidad del punto a considerar. Las condiciones a ser satisfechas son:

$$a_1 > 0, \quad a_1 a_2 - a_3 > 0 \text{ e } a_3 > 0$$

Inicialmente tenemos que  $a_1 = \mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \xi n^* + \omega > 0$ .

Ahora, debemos analizar quando podemos obtener  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ .

$$a_1 a_2 - a_3 = (\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \xi n^* + \omega)[(\xi n^* + \omega)(\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \mu_1 n^* \delta m^* + \mu_1 \mu_2 n^* \theta_2] - \mu_1 n^* [(\xi n^* + \omega) \mu_2 \theta_2 + \delta(m^*(\xi n^* + \omega) - \xi(1 - m^*)f^*)]$$

$$= (\mu_2 + \delta m^*)[(\xi n^* + \omega)^2 + (\xi n^* + \omega)(\mu_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^* + \mu_1 \mu_2 n^* \theta_2]$$

$$+ \mu_1 n^* [(\xi n^* + \omega)^2 + (\xi n^* + \omega)(\mu_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^* + \mu_1 \mu_2 n^* \theta_2] + \mu_1 n^* \delta \xi (1 - m^*) f^* \delta.$$

Portanto, resulta  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ .

Para analizar el signo de  $a_3$  vamos a escribir  $m^*$  y  $f^*$  en función de  $n^*$ , resultando:

$$a_3 = D(n^*) n^* \mu_1, \text{ siendo}$$

$$D(n^*) = [\xi^2 \mu_2 \theta_2 + \delta \xi^2](n^*)^2 + (2\xi \omega \mu_2 \theta_2 + 2\delta \xi \omega) n^* + \omega(\omega \mu_2 \theta_2 - \xi \delta). \quad (13)$$

Tenemos dos casos. Cuando  $\theta_2 > \frac{\chi}{\omega}$ , resulta  $D(n^*) > 0$  y consecuentemente  $a_3 > 0$ .

Ahora, si  $\theta_2 < \frac{\chi}{\omega}$ , obtenemos  $a_3 > 0$  cuando

$$n^* > n_2 = \frac{-(\omega\mu_2 a + \delta\omega) + \sqrt{(\omega\mu_2 a + \delta\omega)^2 - (\mu_2 a + \delta)(\omega\mu_2 a - \xi\delta)\omega}}{\xi(\mu_2 a + \delta)}.$$

, siendo  $n_1, n_2$  las raíces de la ecuación (13) cuando  $D(n^*) = 0$ .

A seguir resumimos determinando la existencia y la estabilidad de los puntos de equilibrio.

Cuando  $\theta_2 = 1$ , obtenemos que el punto libre de enfermedad  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  puede o no ser estable, dependiendo de la estabilidad .

Existe un punto de equilibrio más  $(n_+, f_+, m_+)$ , con  $n_+ = \frac{\delta\xi - \omega\mu_2}{\xi(\mu_2 + \delta)}$ , si  $\delta\xi > \omega\mu_2$ , o sea  $\chi > \omega$ ; y siempre es estable ya que si  $\delta\xi > \omega\mu_2$ , implica  $n_+ > n_2$ .

Cuando  $\theta_2 < 1$ , obtenemos que el punto libre de enfermedad  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  es estable.

Si  $\chi \geq \chi_+$  existen dos puntos más de equilibrio  $(n_-, f_-, m_-)$  y  $(n_+, f_+, m_+)$ ; sus estabilidades son determinadas por las siguientes desigualdades:

Si tenemos que  $\theta_2 > \frac{\chi}{\omega}$ , los puntos  $(n_-, f_-, m_-)$  y  $(n_+, f_+, m_+)$  son estables.

Si  $\theta_2 > \frac{\chi}{\omega}$ ; los puntos  $(n_-, f_-, m_-)$  y  $(n_+, f_+, m_+)$  son estables si  $n_- > n_2$ ; si  $n_- < n_2 < n_+$  solamente  $(n_+, f_+, m_+)$  es estable; y cuando  $n_+ < n_2$  los puntos son inestables.

Cuando  $\theta_2 > 1$ , obtenemos que el punto libre de enfermedad  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  es inestable.

Tenemos un punto de equilibrio más  $(n_+, f_+, m_+)$ , que es localmente estable si  $\theta_2 > \frac{\chi}{\omega}$ .

Ahora, si  $\theta_2 < \frac{\chi}{\omega}$  el punto es localmente estable cuando  $n_+ > n_2$  y es inestable si  $n_+ < n_2$ .

Una vez obtenido los puntos críticos del sistema, esto nos ayuda a poder definir y estudiar el comportamiento al rededor de tales puntos críticos.

### 5.1.2. Simulación numérica del sistema determinístico.

Con la finalidad de estudiar la relación de la competición entre la MEC y el tumor analizamos la influencia del parámetro  $\theta_2$  realizamos las simulaciones numéricas, en las cuales fueron utilizados los

valores de los parámetros indicados en la Tabla 2. Los siguientes resultados numéricos se obtuvieron utilizando el software MATLAB.

Los valores presentados en la Tabla 2 son tomados basados en los valores más usados en las simulaciones en los modelos estudiados por Gerish & Chaplain [48], Enderling et al. [49] y Anderson et al.[50], cuando desconsideramos la parte espacial en esos modelos. Vale mencionar que para simplificar y tener otro foco de estudio, algunos de esos parámetros fueron considerados nulos en esos trabajos, especialmente en el caso del parámetro  $\mu_2$  casi siempre.

Vamos a considerar siempre  $\mu_2 \neq 0$ , correspondiente a cuando el organismo presenta algún tipo de remodelación de la MEC. Con la finalidad de estudiar la influencia del parámetro  $\theta_2$  en el modelo vamos a variar este parámetro en las simulaciones presentadas en esta sección.

En la Figura 3 observamos que  $\theta_2$  modela la alteración en el crecimiento de las densidades, vemos que el crecimiento se estabiliza en un determinado valor, que es diferente en todos los casos. Notamos también que la velocidad de tal crecimientos en 3 (a) es similiar cuando  $\theta_2 \leq 1$  y cuando 3 (b)  $\theta_2 > 1$  la curva de crecimiento de las densidades tienen más variaciones. De esta forma el parámetro  $\theta_2$  representa la agresividad que puede tener la enfermedad, o sea, cuanto puede crecer el tumor y también su velocidad. Representando una situación favorable para el organismo cuando el parámetro  $\theta_2$  disminuye; y el valor de la densidad de equilibrio de las células tumorales se puede aproximar a 1 mientras mayor sea el valor de  $\theta_2 > 1$ .

En la Figura 4 , cuando se considera  $\theta_2 = 1$ , observamos que cuando  $\chi < \omega$  el punto libre de enfermedad  $(0, 1, 0)$  es estable, mismo en puntos cercanos a  $(1, 0, 0)$ ; cuando  $\chi > \omega$  el punto donde se desarrolló el cáncer, con coexistencia débil de macromoléculas  $(0.9047, 0.0953, 0.4749)$  estable, mismo en puntos cercanos a  $(0, 1, 0)$ .

Tabla 2: Parámetros usados en la simulación numérica del sistema (6). La razón de las competencias entre la MEC y el tumor es considerada variable.

Parámetro	Significado	Valor
$\mu_1$	Tasa de proliferación das células tumorales	0,75
$\mu_2$	Tasa de remodelación de la MEC	0,5
$\delta$	Tasa de degradación de la MEC	10
$\theta_2$	Relación de las competencias MEC/MEC y MEC/tumor	[0.1, 5]
$\xi$	Tasa de producción de las EDM	0,1
$\omega$	Tasa de decaimiento de las EDM	0,1

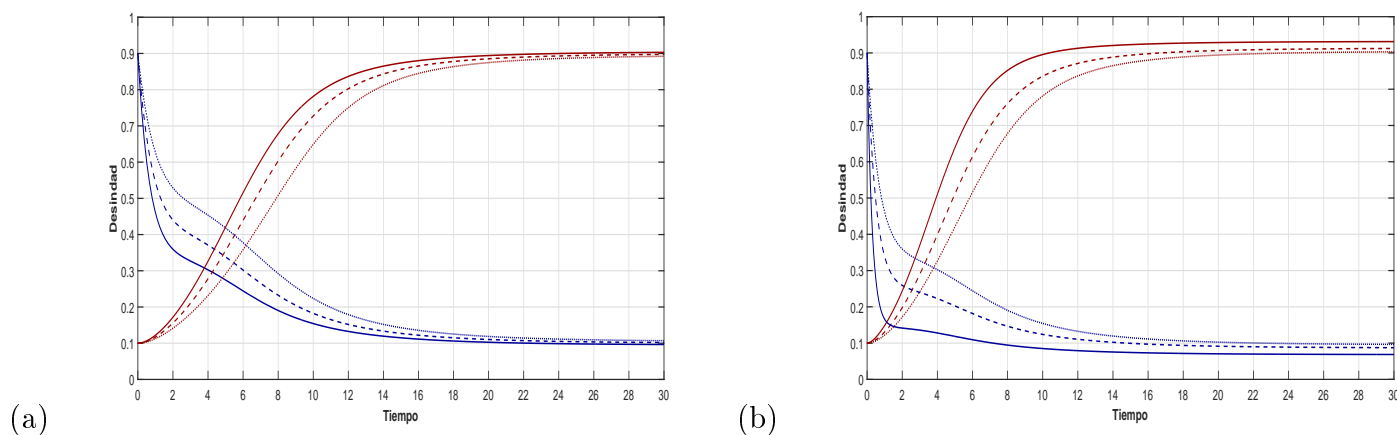
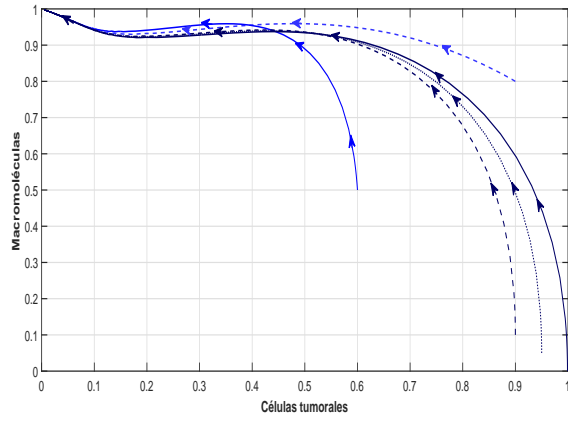


Figura 3: Simulaciones numéricas del sistema (6) con condición inicial  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.9$  y  $m(0) = 0.1$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Simulaciones considerando variaciones de  $\theta_2$ ; tomando valores 0.1 (línea punteada), 0.5 (línea a trazos) y 1 (línea sólida); (b) Simulaciones considerando variaciones de  $\theta_2$ ; tomando valores 1 (línea punteada), 2 (línea a trazos) y 5 (línea sólida).

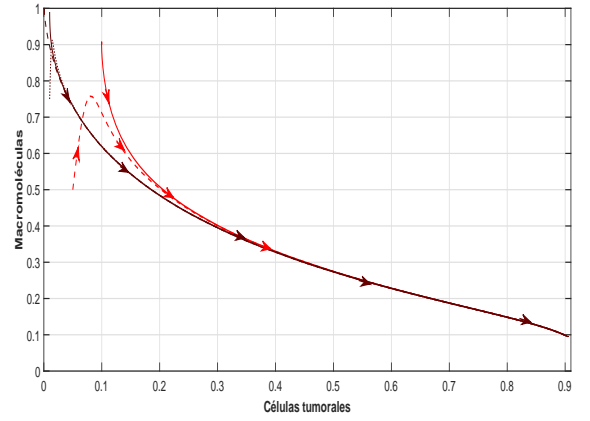
### Biestabilidad: existencia de separatriz entre dos puntos estacionários

Para determinar circunstancias favorables al control de la enfermedad, presentamos un de los casos estudiados en la sección anterior, cuando hay dos puntos de equilibrio estables, siendo uno de ellos el punto libre de enfermedad.

En la Figura 5 mostramos el caso en que  $\theta_2 < 1$  cuando hay tres puntos de equilibrio, siendo dos de ellos localmente estables. En el retrato de fase mostrado en la Figura 5, notamos la existencia de una



(a)



(b)

Figura 4: Trayectorias del sistema (6) para diferentes valores iniciales. (a) Las líneas azules están dirigiéndose para el punto libre de enfermedad  $(0, 1, 0)$ , considerando  $\mu_2 = 2$  y  $\delta = 1$ . (b) Las líneas rojas para el punto no trivial, donde la enfermedad se desarrolló,  $(0.9047, 0.0953, 0.4749)$ , con los parámetros de la Tabla 1. Los parámetros no mencionados son dados por la Tabla 1, con  $\theta_2 = 1$ , con la condición inicial de las EDM  $m(0) = 0.01$ .

separatriz y podemos ver las trayectorias tendiendo a uno de los puntos de equilibrio, dependiendo de que lado de la separatriz están los valores iniciales.

Dependiendo de la aglomeración inicial del tumor se puede propagar o ser combatido por las macromoléculas..

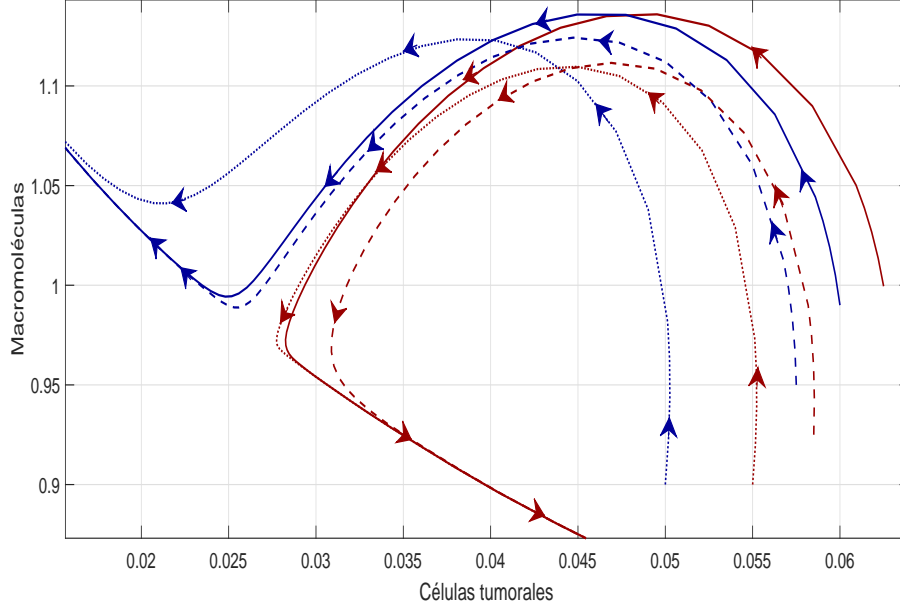


Figura 5: Trayectorias del sistema (6) para diferentes valores iniciales. Las líneas azules están dirigiéndose para el punto libre de enfermedad  $(n, f, m) = (0, 2, 0)$  y las líneas rojas para el punto no trivial  $(0.89975, 0.10025, 0.4736)$ . Los parámetros son dados por la Tabla 1, con  $\theta_2 = 0.5$ , con la condición inicial de las EDM  $m(0) = 0.01$ .

### 5.1.3. Simulación numérica del proceso de difusión.

En esta sección simularemos el proceso de difusión, el cual es el límite del proceso de fluctuaciones (7) al rededor de un punto crítico del sistema normalizado (11), que se describió en la sección anterior. De esta forma podemos analizar el comportamiento asintótico del proceso al rededor de los puntos críticos. Los siguientes resultados numéricos se obtuvieron utilizando el software R.

También observaremos la influencia del parámetro de competencia  $\bar{\theta}_2$  en las fluctuaciones; siendo  $\bar{\theta}_2$  el parámetro del sistema normalizado, es decir,  $\bar{\theta}_2 = \frac{\theta_2}{\beta_2}$  relación de las competiciones MEC/tumor y MEC/MEC (y eliminamos el acento).

Los parámetros a considerar, en general, son los mismos que los considerados en el modelado determinista; presentado en la Tabla 3, los cambios de los valores se colocan explícitamente en cada simulación. Desde que nuestro proceso de difusión es generado a partir de fluctuaciones en torno a puntos críticos, vamos a considerar los distintos casos de existencia de tales puntos críticos. Los casos pueden ser separados mediante los valores que puede asumir el parámetro  $\theta_2$  ( ver sección 5.1.1). Las siguientes simulaciones son realizadas para tres valores de  $\theta_2 \in \{0.5, 1, 2\}$ , las cuales son mostradas



Tabla 3: Parámetros usados en las simulaciones numéricas en el proceso de difusión. El parámetro de la relación de las competencias MEC/tumor y MEC/MEC  $\theta_2$  es variable.

Parámetro	Significado	Valor
$\mu_1$	Tasa de proliferación de las células tumorales	0.75
$\mu_2$	Tasa de remodelación de la MEC	0.5
$\delta$	Tasa de degradación de la MEC	10
$\xi$	Tasa de producción de las EDM	0.1
$\omega$	Tasa de decaimiento de las EDM	0.1
$\theta_2$	Relación de las competencias MEC/tumor y MEC/MEC	[0.5, 2]

en tres tiempos distintos  $T = 1, T = 10$ , y  $T = 20$  en las cuales son realizadas 6, 10 y 10 simulaciones respectivamente, siendo en total 16 simulaciones para cada valor del parámetro  $\theta_2$ .

Cuando consideramos  $\theta_2 = 0.5$ , para las condiciones iniciales  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ , observamos en la Figura 7 que las trayectorias de las células tumorales y de las macromoléculas tienen orientación al equilibrio (centro 0); mas sin tendencia a sobrepasar el equilibrio. Este comportamiento es más notorio en las trayectorias de las macromoléculas, el cual es notado de las medias de las trayectorias, representado por la linea de color negro, en (b)7 y (c)7.

Cuando consideramos  $\theta_2 = 0.5$ , para las condiciones iniciales  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , observamos en la Figura 8 que las trayectorias de las células tumorales y de las macromoléculas tienen orientación al equilibrio de igual manera que en el caso anterior, o sea debido a que el punto que describe el proceso es estable. Y aún cuando las condiciones iniciales estén con densidad superior a la densidad de equilibrio las medias de las trayectorias tienden a oscilar cerca del equilibrio con poca tendencia a fluctuar más abajo del equilibrio del que encima al equilibrio.

Cuando consideramos  $\theta_2 = 2$ , para las condiciones iniciales  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  e  $m(0) = -0.02$ , observamos en la Figura 9 que las trayectorias de las células tumorales y de las macromoléculas tienen orientación al equilibrio. En este caso, observamos que las trayectorias pueden sobrepasar al equilibrio, siendo más notable en las simulaciones en 9(c).

Cuando consideramos  $\theta_2 = 2$ , para las condiciones iniciales  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , observamos en la Figura 10 que las trayectorias de las células tumorales y de las macromoléculas tienen orientación al equilibrio, pero con tendencia a sobrepasar al equilibrio.

Cuando consideramos  $\theta_2 = 1$ , para ambas condiciones iniciales ( $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$  y  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ ), observamos en las Figuras 12 y 11 que las trayectorias de las células tumorales y las macromoléculas tienen orientación al equilibrio, fluctuando al rededor del equilibrio sin ningún tipo de orientación superior o inferior en las trayectorias de equilibrio. Notemos que en este caso no podemos tener estabilidad en el punto libre de la enfermedad que generaría un proceso de difusión, pero no presenta el comportamiento observado en el caso anterior ( $\theta_2 = 2$ ).

**Observación:** El proceso de difusión se torna en un proceso determinístico si se genera a partir del punto libre de la enfermedad.

## Simulaciones del proceso de difusión del punto libre de enfermedad.

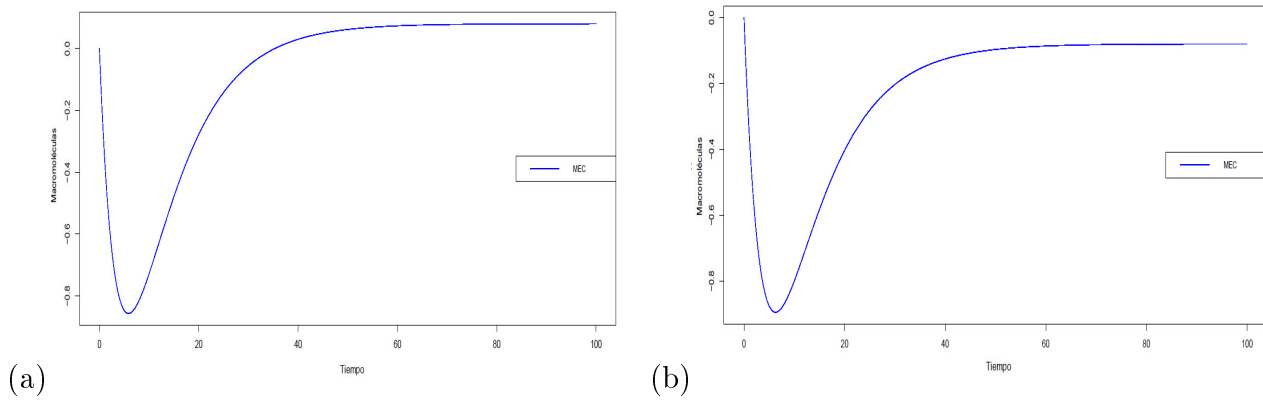


Figura 6: Simulaciones del proceso de difusión con  $f(0) = 0.1$ (a) y  $f(0) = -0.1$ (b).

## Simulaciones del proceso de difusión del punto de coexistencia.

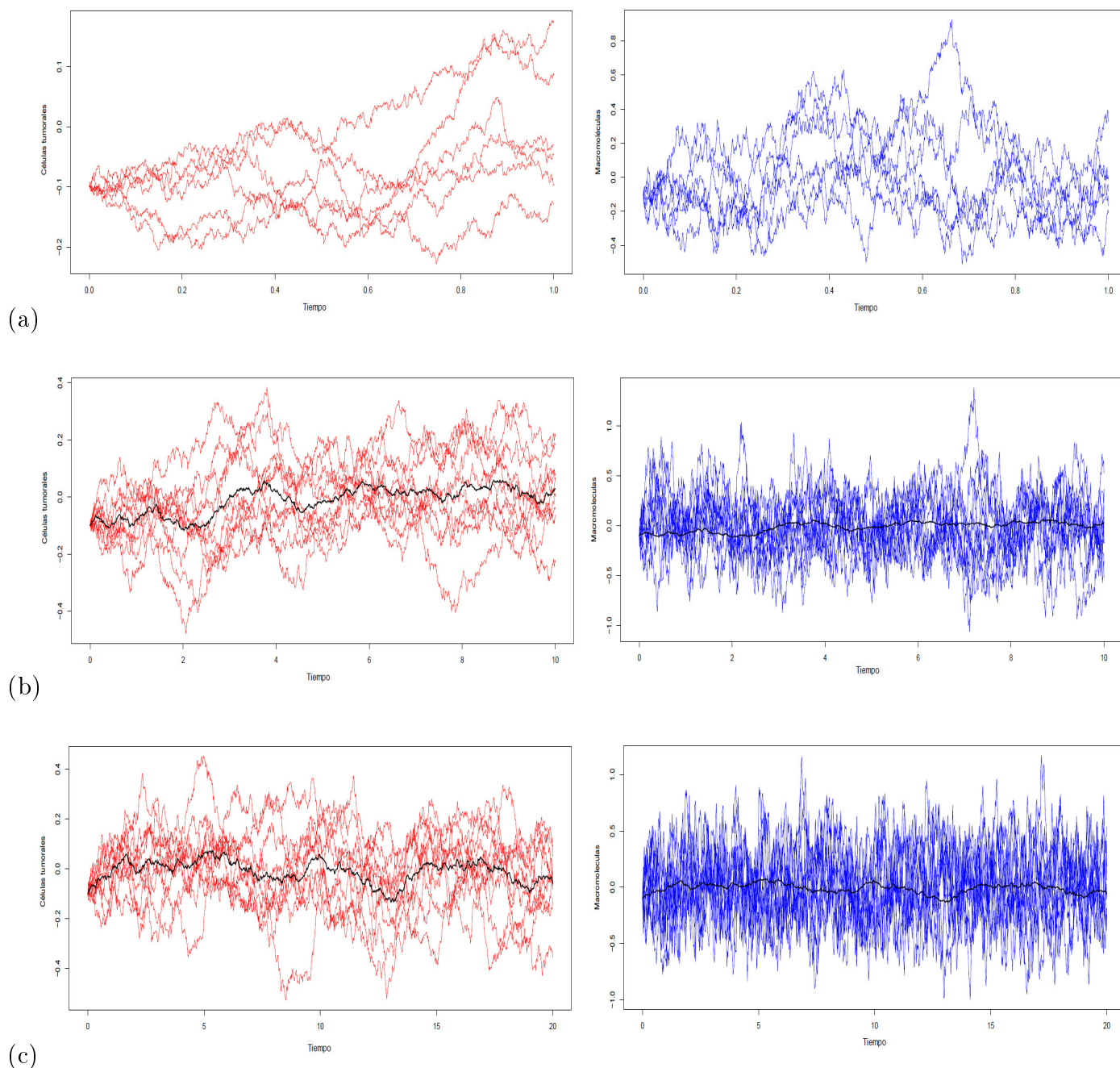
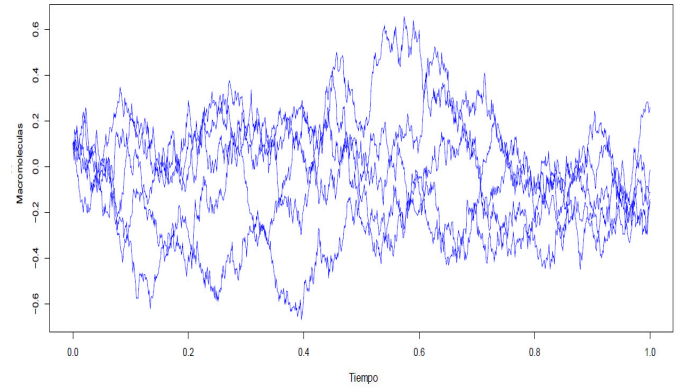
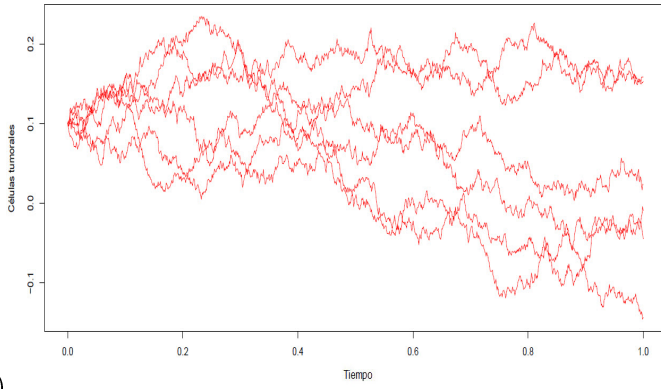
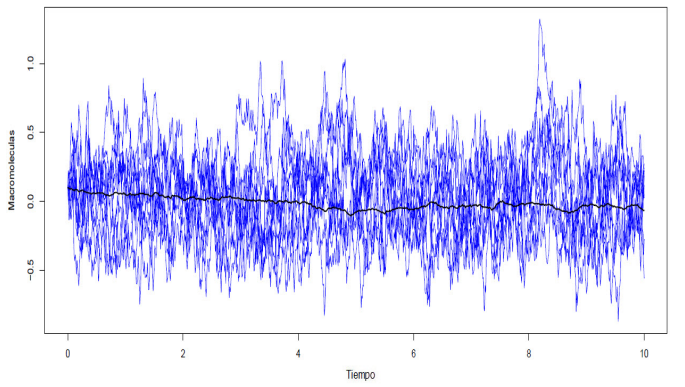
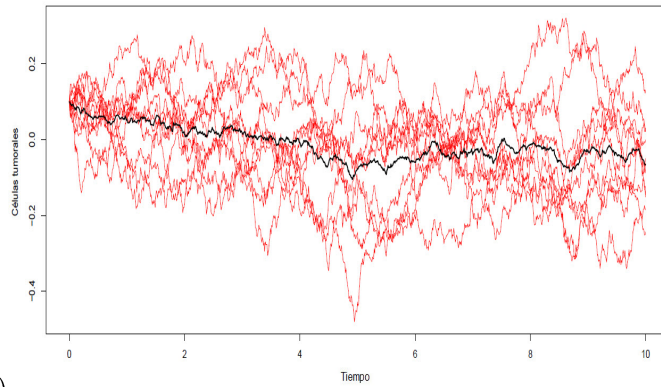


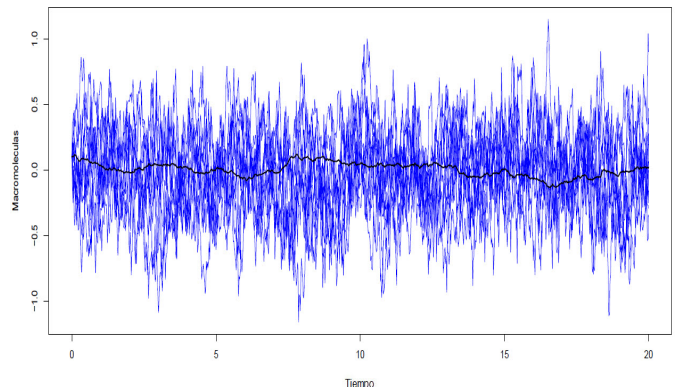
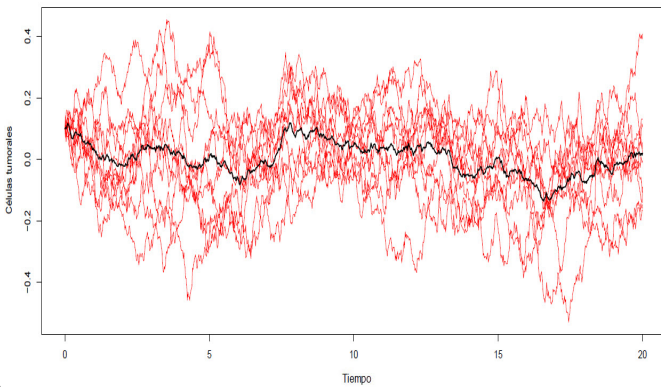
Figura 7: Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 0.5$  y condición inicial  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias



(a)



(b)



(c)

Figura 8: Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 0.5$  y condición inicial  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias.

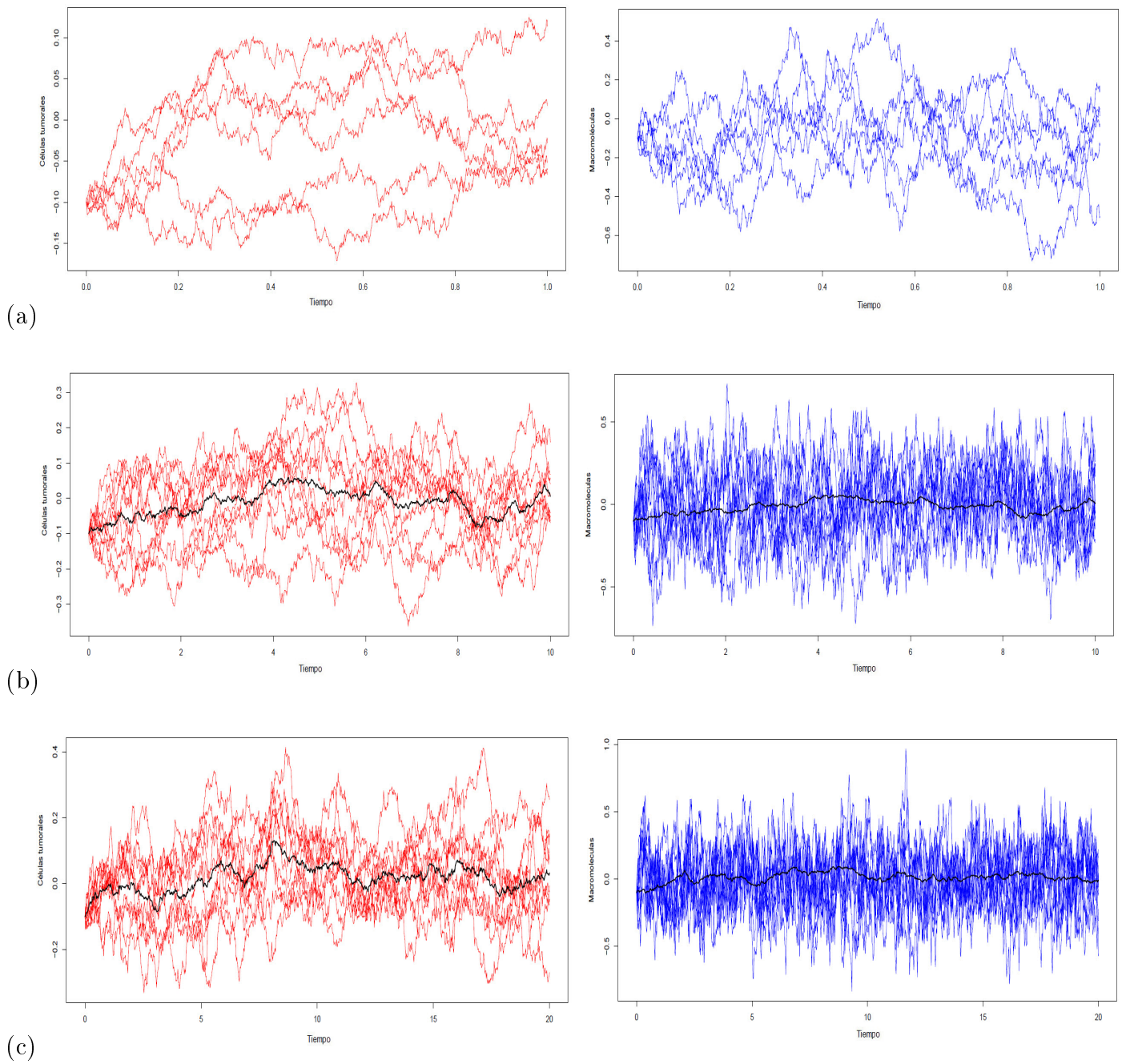
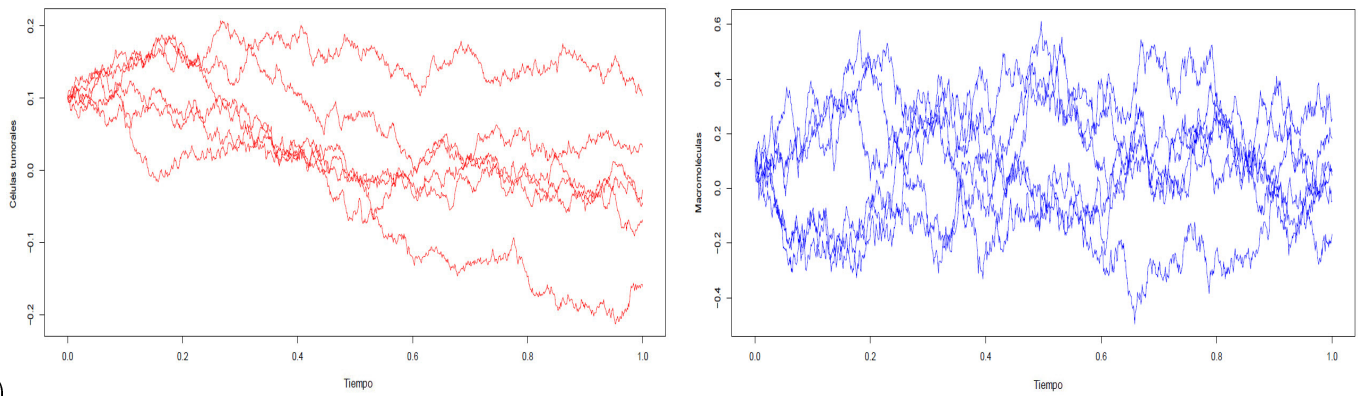
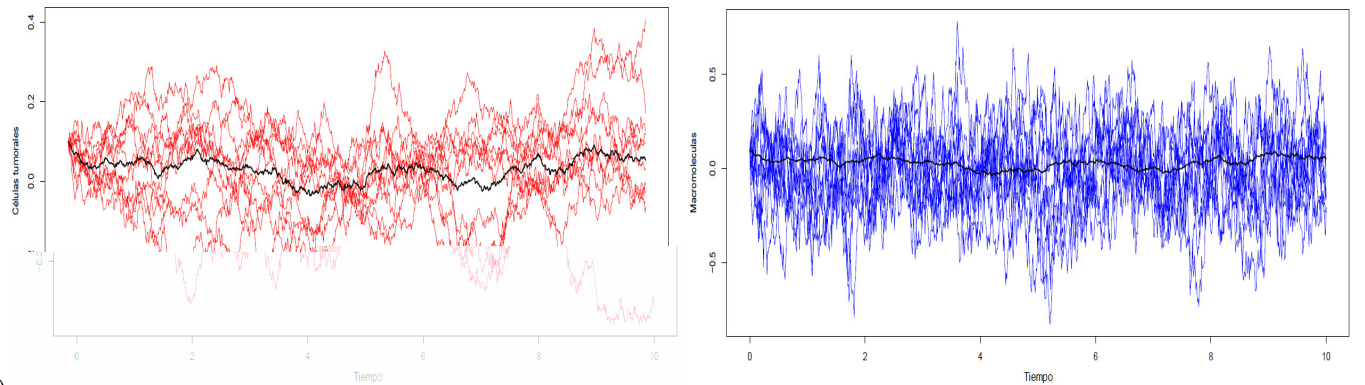


Figura 9: Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 2$  y condición inicial  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias.

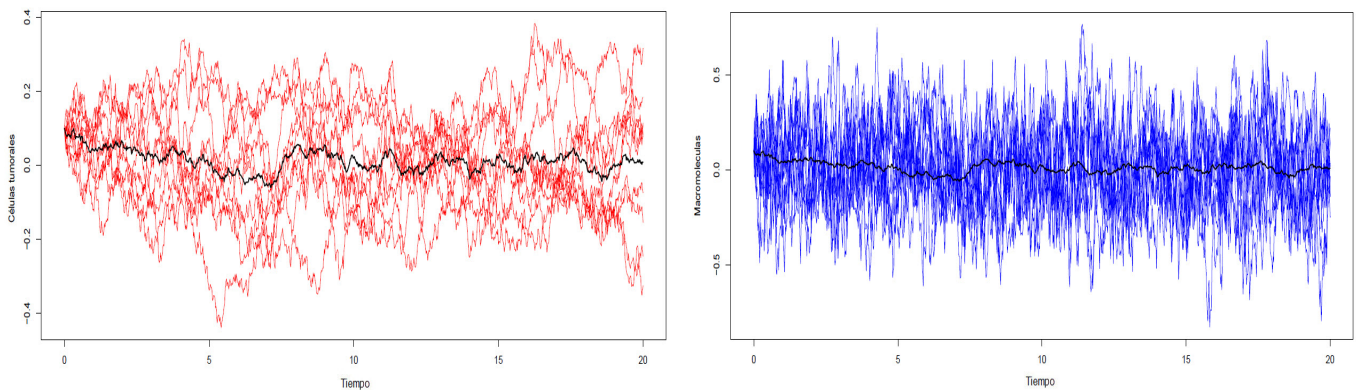




(a)



(b)



(c)

Figura 10: Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 2$  y condición inicial  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias.

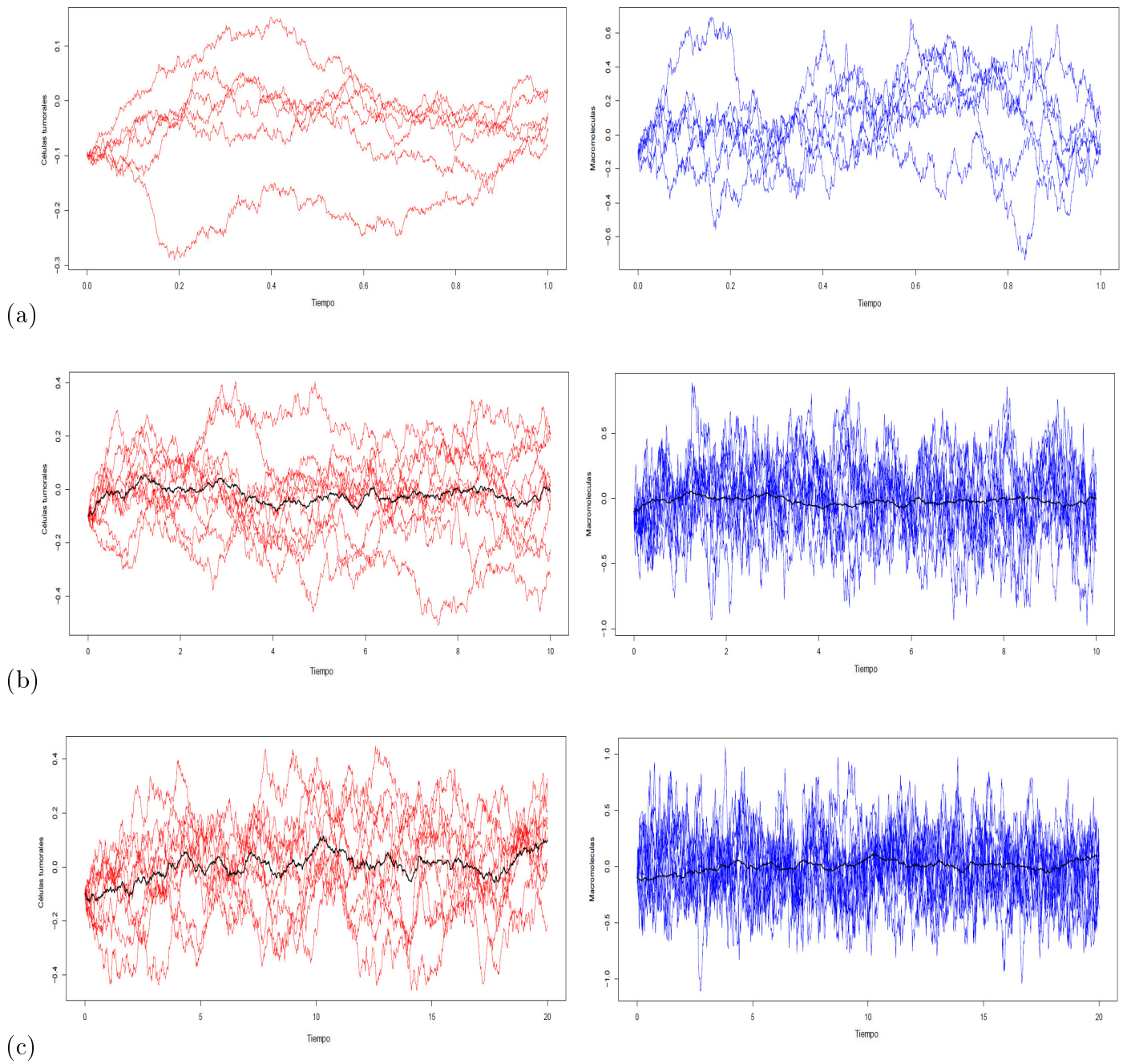
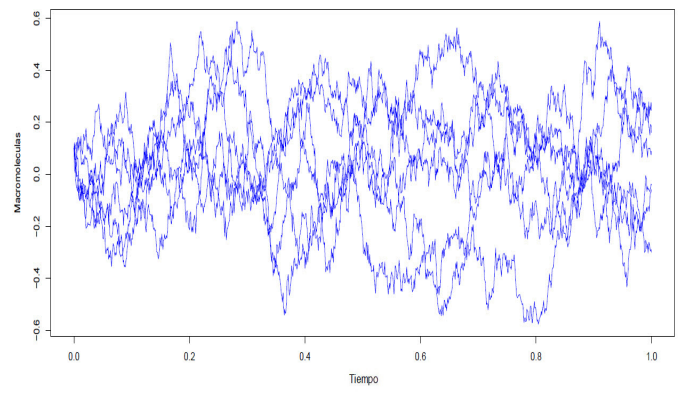
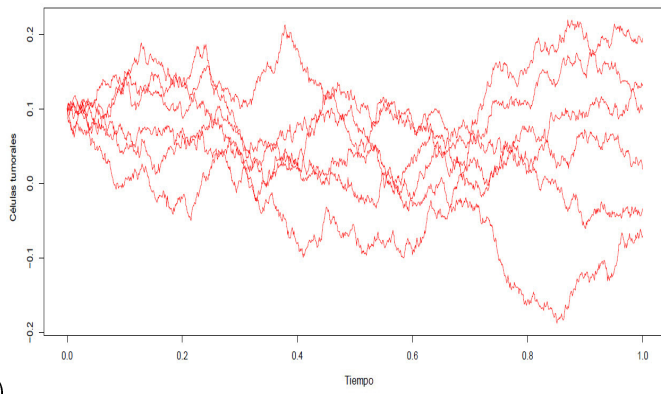
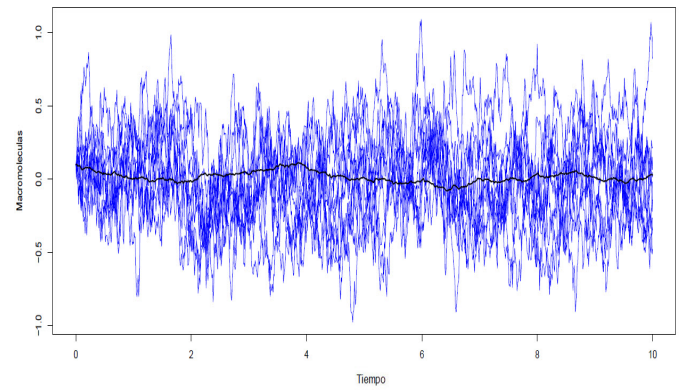
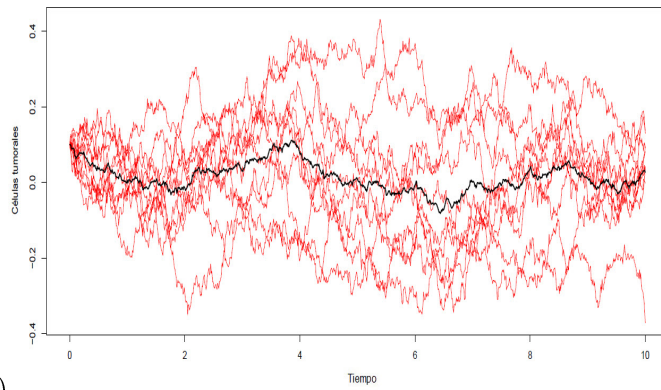


Figura 11: Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 1$  y condición inicial  $n(0) = -0.1, f(0) = -0.1$  y  $m(0) = -0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias.

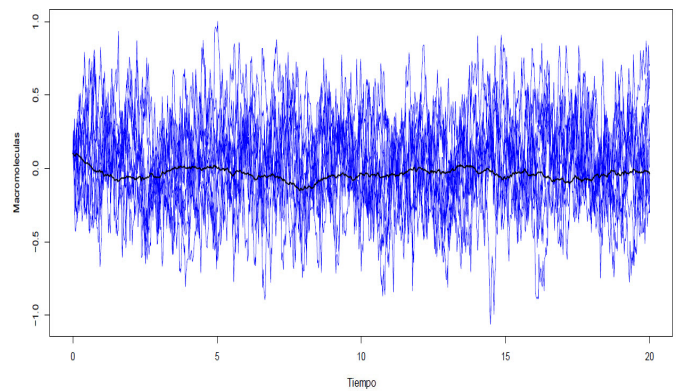
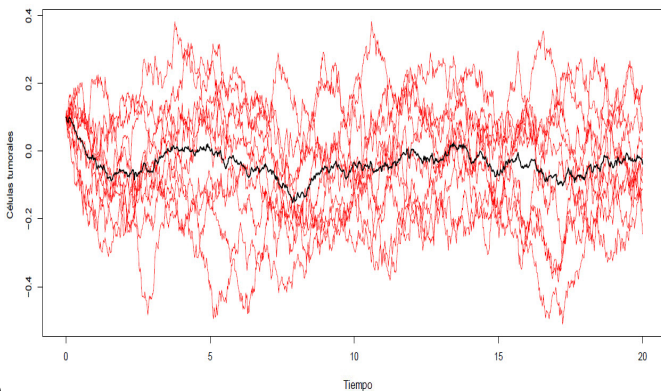




(a)



(b)



(c)

Figura 12: Simulaciones del proceso de difusión con  $\theta_2 = 1$  y condición inicial  $n(0) = 0.1, f(0) = 0.1$  y  $m(0) = 0.02$ , mostrando las células tumorales y las macromoléculas representadas por las líneas rojas y azules respectivamente. (a) Proceso de difusión en  $T = 1$  con 6 simulaciones (trayectorias); (b) proceso de difusión en  $T = 10$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias; (c) proceso de difusión en  $T = 20$  con 10 simulaciones, la línea negra es la media de las trayectorias.

## 5.2. Resultados inferenciales.

### 5.2.1. Aproximación a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

A seguir enunciaremos algunos conceptos previos para poder enunciar y demostrar el Teorema de aproximación a una EDO (Teorema 6), el cual afirma que una versión de nuestro sistema (definido por las tasas (4)) converge para la EDO (7) cuando el número de la población  $N$  aumenta.

Dado un proceso de Markov  $(X_t)_{t \geq 0}$ , la secuencia de tiempos de saltos es denotada por  $\tau_0 = 0 < \tau_1 < \tau_2 < \dots \leq \infty$  siendo, para cada  $n \in \mathbb{N}$ ,  $\tau_{n+1} = \inf\{t \geq \tau_n : X_t \neq X_{\tau_n}\}$  y  $\tau_\infty = \lim_{n \rightarrow \infty} \tau_n$ .

Sea  $E$  la compactificación por un punto (Alexandrov) del espacio de los enteros  $d$ -dimensionales  $\mathbb{Z}^d$ , o sea  $E = \mathbb{Z}^d \cup \{\Delta\}$ . Sea  $\gamma_l : \mathbb{Z}^d \rightarrow [0, \infty)$ ,  $l \in \mathbb{Z}$  con  $\sum_l \gamma_l(k) < \infty$  para cada  $k \in \mathbb{Z}^d$ .

Sean  $Y_l, l \in \mathbb{Z}^d$ , procesos de Poisson independientes,  $X(0)$  no aleatorio y suponga que  $X$  satisfaga

$$X(t) = X(0) + \sum_l l Y_l \left( \int_0^t \gamma_l(X(s)) ds \right), \quad t < \tau_\infty, \quad (14)$$

y

$$X(t) = \{\Delta\}, \quad t \geq \tau_\infty \quad (15)$$

siendo  $\tau_\infty = \inf\{t : X(t^-) = \Delta\}$ .

#### Teorema 6

Dado  $X(0)$ , la solución de (14) y (15) es única.

**Demonstración:** Ver Teorema 4.1 del capítulo 6 en [29].

Asumamos que  $\gamma_l, l \in \mathbb{Z}^d$ , es definido en  $G \subset \mathbb{R}^d$ . Si definimos  $E_N = E \cap \{N^{-1}k : k \in \mathbb{Z}^d\}$  observe que si  $x \in E_N$  e  $\gamma_l(x) > 0$  entonces  $x + N^{-1}l \in E_N$ .

Una familia dependiente de la densidad correspondiente a las tasas  $\gamma_l$  es una secuencia  $\{X_N\}$  de procesos de Markov de saltos tal que cada  $X_N$  tiene espacio de estados  $E_N$  y tasas de transición

$$q_{x,y}^N = N \gamma_{N(y-x)}(x), \quad x, y \in E_N. \quad (16)$$

Dicho esto, podemos definir una familia dependiente de la densidad  $\{Y^N\}$  de procesos de Markov de saltos con espacio de estados  $\Gamma_2 \subset E_N$  y mediante las tasas definidas en (4).

Del Teorema (6), el proceso de Markov  $Y^N$  con tasas de transición  $q_{k,k+l}^N = N \gamma_l$ , con  $k, l \in \Gamma_2$  definidas en (4) satisface, para  $t < \tau_\infty$ ,

$$Y^N(t) = Y^N(0) + \sum_l lN^{-1}P_l \left( N \int_0^t \gamma_l(Y^N(s))ds \right), \quad (17)$$

siendo  $P_l$  procesos de Poisson estandar independientes.

Ahora hacemos  $p_l(\cdot) = N^{-1}P_l(N\cdot)$ ,  $Y^N(t) = (n_t, f_t, m_t)$ . La ecuación (17) puede ser expresada de la siguiente forma

$$\begin{aligned} n_t &= n_0 + p_{e_1} \left( \int_0^t \mu_1 n_s (1 - \beta_1 n_s) ds \right) - p_{-e_1} \left( \int_0^t \mu_1 n_s (\beta_2 f_s) ds \right), \\ f_t &= f_0 + p_{e_2} \left( \int_0^t \mu_2 (1 - \theta_2 f_s) ds \right) - p_{-e_2} \left( \int_0^t \delta m_s f_s ds \right), \\ m_t &= m_0 + p_{e_3} \left( \int_0^t \xi n_s (1 - m_s) ds \right) - p_{-e_3} \left( \int_0^t \omega m_s ds \right). \end{aligned} \quad (18)$$

### Teorema 7 (Teorema de aproximación a una EDO)

Sea  $T > 0$ ,  $\bar{X}(t)$  la solución de la EDO (6) para  $[0, T]$  con condición inicial  $\bar{X}(0)$  y  $Y^N(t)$  el proceso de Markov satisfaciendo (18) para  $T < \tau_\infty$ . Si  $\lim_{N \rightarrow \infty} Y^N(0) = \bar{X}(0)$ , entonces

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} \|Y(t) - \bar{X}(t)\| = 0, \quad q.c. \quad (19)$$

#### Demonstración:

Si definimos  $F(x) = \sum_l l\gamma_l(x)$ , la ecuación (17) puede ser expresada como

$$Y^N(t) = Y^N(0) + \sum_l l\bar{p} \left( \int_0^t \gamma_l(Y^N(s))ds \right) + \int_0^t F(Y^N(s))ds,$$

siendo  $\bar{p}_l(u) = p_l(u) - u$ .

Si  $\bar{X}(t)$  es la solución de (18), entonces satisface  $\hat{X}(t) = \hat{X}(0) + \int_0^t F(\hat{X}(s))ds$ . Por tanto

$$\|Y(t) - \bar{X}(t)\| \leq \|Y(0) - \bar{X}(0)\| + \left\| \sum_l l\bar{p} \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s))ds \right) \right\| + \left\| \int_0^t (F(Y(s)) - F(\bar{X}(s)))ds \right\|. \quad (20)$$

De esta forma obtendríamos que el limite (19) va para cero cuando cada una de las tres desigualdades convergen para cero. Veamos inicialmente que la segunda desigualdad va para cero.

Sea  $\sigma_n(t) = \left\| \sum_l l\bar{p} \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s))ds \right) \right\|$ , veamos que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} \sigma_n(t) = 0. \quad c.s. \quad (21)$$

De la ley fuerte de grandes números para un proceso de Poisson, tenemos que para  $0 \leq v < \infty$

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{u \leq v} |\bar{p}_l(u)| = 0, \quad c.s. \text{ para } l \in \{e_1, -e_1, e_2, -e_2, e_3, -e_3\} = I_e. \quad (22)$$

Sea  $k_{\beta_l} = \max \{ \mu_1 k_n, \mu_1 \beta_2 k_n k_f, \mu_2, \mu_2 k_m \delta k_f, \xi k_n, \omega \}$ , obteniendo así

$\int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} t$ . Por tanto

$$\sup_{\int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)| \geq \sup_{t \leq T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)|, \quad (23)$$

pues  $\{t \leq T\} \subseteq \{ \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} T \}$ .

Siendo así, de (22), para  $u = \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds$  con  $v = T k_{\beta_l} < \infty$ , resulta que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{\int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)| = 0 \quad \text{c.s., para } l \in I_e.$$

Implicando, de (23), que  $\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)| = 0 \quad \text{c.s., para } l \in I_e$ ; consecuentemente obtenemos (21).

Ahora mostremos que la función  $F$  satisface una condición de Lipschitz.

$$\|F(Y(t)) - F(\hat{X}(t))\| \leq M \|Y(t) - \hat{X}(t)\|. \quad (24)$$

La ecuación (24) es satisfecha una vez probada las siguientes desigualdades,

$$\begin{aligned} |\gamma_{e_1}(Y(t)) - \gamma_{-e_1}(Y(t)) - (\gamma_{e_1}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_1}(\hat{X}(t)))| &\leq M_1 |s_t - \hat{s}_t|, \\ |\gamma_{e_2}(Y(t)) - \gamma_{-e_2}(Y(t)) - (\gamma_{e_2}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_2}(\hat{X}(t)))| &\leq M_2 |s_t - \hat{s}_t|, \\ |\gamma_{e_3}(Y(t)) - \gamma_{-e_3}(Y(t)) - (\gamma_{e_3}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_3}(\hat{X}(t)))| &\leq M_3 |s_t - \hat{s}_t|, \end{aligned}$$

siendo  $|s_t - \hat{s}_t| = \max \{ |n_t - \hat{n}_t|, |f_t - \hat{f}_t|, |m_t - \hat{m}_t| \}$ .

Veamos la primera desigualdad, pues el resultado de las otras desigualdades es análogo.

$$\begin{aligned} |\gamma_{e_1}(X(t)) - \gamma_{-e_1}(X(t)) - [\gamma_{e_1}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_1}(\hat{X}(t))]| &= \\ |\mu_1 n_t (1 - \beta_1 n_t) - \mu_1 n_t (\beta_2 f_t) - (\mu_1 \hat{n}_t (1 - \beta_1 \hat{n}_t) - \mu_1 \hat{n}_t (\beta_2 \hat{f}_t))| &= \\ |\mu_1 (n_t - \hat{n}_t) + \mu_1 \beta_1 (n_t - \hat{n}_t) (n_t + \hat{n}_t) + \mu_1 \beta_2 (n_t f_t - \hat{n}_t \hat{f}_t)| &\leq \\ |\mu_1 (n_t - \hat{n}_t)| + |2k_m \mu_1 \beta_1 (n_t - \hat{n}_t)| + |\mu_1 \beta_2 \frac{2k_n k_f}{l_s} (s_t - \hat{s}_t)| &\leq M_1 |s_t - \hat{s}_t|, \end{aligned}$$

siendo  $l_s \leq |s_t - \hat{s}_t|$ ,  $\max \{ 1, \frac{1}{\beta_1} \} = k_m$  y  $\max \{ 1, \frac{1}{\theta_2} \} = k_f$ .

Finalmente, de (24) tenemos que

$$\|Y(t) - \bar{X}(t)\| \leq \|Y(0) - \bar{X}(0)\| + \sigma_n(t) + \int_0^t M \|Y(s) - \bar{X}(s)\| ds.$$

La desigualdad de Gronwall implica que

$$\|Y(t) - \bar{X}(t)\| \leq (\|Y(0) - \bar{X}(0)\| + \sigma_n(t)) \exp(Mt).$$

Por tanto, si  $\lim_{N \rightarrow \infty} Y^N(0) = \bar{X}(0)$  sigue de (21), que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} \|Y(t) - \bar{X}(t)\| = 0. \quad \text{c.s.}$$

### 5.2.2. Convergencia a procesos de fluctuaciones.

Sea  $\{T^N(t)\}$  una colección de semigrupos correspondientes a las cadenas de Markov  $X^N$  con valores en  $E^N$ , siendo

$$E^N = \{\sqrt{N}(\frac{z}{N} - (n_\infty, f_\infty, m_\infty)) : z = (z_1, z_2, z_3) \in \mathbb{Z}^3\},$$

$\mathbb{G}^N$  los generadores infinitesimales correspondientes y con  $(n_\infty, f_\infty, m_\infty)$ .

Sea  $\eta^N : E^N \rightarrow \mathbb{R}^3$  una función inyectiva e  $\pi^N : \hat{C}(\mathbb{R}^3) \rightarrow \hat{C}(E^N)$  definida por  $\pi^N f = f \circ \eta^N$ . Aquí  $\hat{C}(\mathbb{R}^3)$  denota el espacio de funciones continuas que se anulan en el infinito.

Mostraremos que la secuencia de procesos de fluctuaciones  $\{X^N(t)\}$  definida en (7) converge para un proceso de Markov correspondiente al generador  $\mathbb{G}$  (8) en  $D_{\mathbb{R}^3}[0, \infty]$ .

#### Teorema 8 (Teorema de aproximación a una difusión)

Sean los procesos de Markov  $\{X_t^N\}$  definidos en (7). Si asumimos  $X_0^N \rightarrow_D \nu$  cuando  $N \rightarrow \infty$ , existe un proceso de Markov  $X$  correspondiente a  $\{T(t)\}$  (correspondiente al generador  $\mathbb{G}$  (8)) tal que si  $X_0$  es distribuído de acuerdo con  $\nu$ , entonces  $X^N \Rightarrow X$  en  $D_{\mathbb{R}^3}[0, \infty]$ .

#### Demonstración

Vejamos inicialmente que la función  $g(x)$  es Lipschitz continua. Esta propiedad es una consecuencia de las siguientes desigualdades.

- $|g_1(\bar{x}) - g_1(\bar{y})| = |-\mu_1 n_\infty(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \mu_1 n_\infty(\beta_1 y_1 + \beta_2 y_2)| \leq |\mu_1 n_\infty(\beta_*)|(|x_1 - y_1| + |x_2 - y_2|) \leq K_1 \|\bar{x} - \bar{y}\|$ , sendo  $\beta_* = \max\{\beta_1, \beta_2\}$ ;
- $|g_2(\bar{x}) - g_2(\bar{y})| = |-\delta(m_\infty x_2 + f_\infty x_3) + \mu_2 \theta_2 x_2] + [-\delta(m_\infty x_2 + f_\infty y_3) + \mu_2 \theta_2 y_2]| \leq \bar{K}_2(|x_1 - y_1| + |x_2 - y_2| + |x_3 - y_3|) \leq K_2 \|\bar{x} - \bar{y}\|$ ;
- $|g_3(\bar{x}) - g_3(\bar{y})| = |-\xi n_\infty x_3 + \xi x_1 - \xi m_\infty x_1 - \omega x_3 - (-\xi n_\infty y_3 + \xi y_1 - \xi m_\infty y_1 - \omega y_3)| \leq \bar{K}_3(|x_1 - y_1| + |x_3 - y_3|) \leq K_3 \|\bar{x} - \bar{y}\|$

Por lo tanto, concluimos que  $\exists K > 0$  tal que

$$|g(\bar{x}) - g(\bar{y})| \leq K \|\bar{x} - \bar{y}\|. \quad (25)$$

De esta forma la existencia de un grupo de Feller  $\{T(t)\}$  asociado al generador infinitesimal  $\mathbb{G}$  es garantizada por el Teorema (5) una vez que  $g(x)$  é Lipschitz continua en  $x$  y  $\Theta(x)$  es constante.

Por otro lado tenemos que las trayectorias de  $X^N$  pertenecen a  $D_{E^N}[0, \infty)$ , implicando que  $\tilde{X}^N = \eta_N \circ X_N$  (que también denotaremos  $X^N$ ) tiene trayectorias que pertenecen a  $D_{\mathbb{R}^3}[0, \infty)$ .

Ahora, si consideramos el grupo de Feller  $\{T(t)\}$  en el Teorema (4), tendríamos el resultado si mostramos (1) do Teorema (3).

Para determinar (1) del Teorema (3), demostraremos la afirmación equivalente (3), o sea, mostrar que para cada  $f \in \mathcal{D}(\mathbb{G})$ , existe  $f_N \in D(\mathbb{G}_N)$  para cada  $N \geq 1$  tal que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{x \in E^N} |f_N - \pi_N f| = 0 \quad e \quad (26)$$

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{x \in E^N} |\mathbb{G}_N f_N - \pi_N \mathbb{G} f| = 0. \quad (27)$$

El hecho que las trayectorias de  $X^N$  pertenecen a  $D_{E^N}[0, \infty)$  implica también, de la observación 9.1.10 y de los Teoremas 9.2.2 y 9.2.3 en [63] (notando que  $E^N$  es compacto), que los semigrupos  $\{T_N(t)\}$ , definidos por las funciones de transición, son contracciones fuertemente continuas.

Del Teorema (5), la cerradura de  $\{(f, \mathbb{G}f) : f \in C_c^\infty(\mathbb{R}^d)\}$  es valor único, tenemos que  $C_c^\infty(\mathbb{R}^3) = \mathcal{D}$  es un núcleo de  $\mathbb{G}$  (i.e  $\overline{\mathbb{G}|_{C_c^\infty(\mathbb{R}^3)}} = \mathbb{G}$ ).

Una vez mencionado esto podemos utilizar el Teorema (3).

Si establecemos  $\pi_N = \pi^N$  dado  $f \in C_c^\infty(\mathbb{R}^3)$ , podemos tomar  $f_N = \pi^N(f)$ , implicando el limite (26).

Por lo tanto resta probar la convergencia (27).

$$\text{Colocando } X = X^N \text{ y } \delta_h^i = X_h^i - x^i, \text{ siendo } \bar{x} = (x^1, x^2, x^3). \quad (28)$$

De la definición de generador  $\mathbb{G}^N$ , tenemos que

$$\mathbb{G}^N f_N(x) = \lim_{h \downarrow 0} \frac{T_h^N f(x) - f(x)}{h}.$$

Por otro lado de la aproximación de Taylor y que  $f \in C_c^\infty(\mathbb{R}^3)$  se anula a partir de  $|x| > c$ , para algún  $c > 0$ , tenemos

$$\begin{aligned} T_h^N f(x) - f(x) &= E_x^N[f(X_h) - f(x)] = \sum_{i=1}^3 \frac{\partial f}{\partial x_i} 1_{\{|x| \leq c\}} E_x^N[\delta_h^i] + \\ &\quad \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^3 \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j} 1_{\{|x| \leq c\}} E_x^N[\delta_h^i \cdot \delta_h^j] \end{aligned} \quad (29)$$

$$+\frac{1}{6}E_x^N\left[\sum_{k+z=0}^{3=k+z}\binom{3}{k+z}\frac{\partial^3 f}{\partial x_i^k \partial x_j^{3-k-z} \partial x_l^z}(\varrho)(\delta_h^i)^k \cdot (\delta_h^j)^{3-k-z} \cdot (\delta_h^l)^z\right],$$

donde  $\varrho$  es aleatorio y pertenece entre  $x$  y  $X_h$ .

Para calcular el valor de las esperanzas en la ecuación (29) obtenemos, para  $|\bar{x}| \leq s$ ,

$$\begin{aligned} (n, f, m) &= \left(n_\infty + \frac{x^1}{\sqrt{N}}, f_\infty + \frac{x^2}{\sqrt{N}}, m_\infty + \frac{x^3}{\sqrt{N}}\right) \\ e \quad (n_h, f_h, m_h) &= \left(n_\infty + \frac{X_h^1}{\sqrt{N}}, f_\infty + \frac{X_h^2}{\sqrt{N}}, m_\infty + \frac{X_h^3}{\sqrt{N}}\right). \end{aligned} \quad (30)$$

Luego, de las tasas de transición dadas en (4), obtenemos uniformemente para  $x \in E^N$  con  $|\bar{x}| \leq s$ ,

$$\begin{aligned} E_x^N[\delta_h^1(X)] &= E_x^N[X_h^1 - x^1] = \sqrt{N}E_x^N[n_\infty - n] \\ &= \sqrt{N}\left[\frac{1}{N}N\mu_1n(1 - \beta_1n)h - \frac{1}{N}N\mu_1n\beta_2fh + O(h)\right] \\ &= \sqrt{N}\left[-\mu_1n_\infty\left(\frac{\beta_1x_1}{\sqrt{N}} + \frac{\beta_2x_2}{\sqrt{N}}\right)h - \mu_1x_1\left(\frac{\beta_1x_1}{N} + \frac{\beta_2x_2}{N}\right)h + O(h)\right] \\ &= -\mu_1n_\infty(\beta_1x_1 + \beta_2x_2)h + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h), \end{aligned} \quad (31)$$

siendo  $\tilde{O}(s)$  tal que  $\lim_{s \rightarrow 0} \tilde{O}(s) = 0$ . Las igualdades de la primera línea vienen de las definiciones (28) y (30), y la igualdad de la segunda línea de las ecuaciones (4).

Analogamente,

$$\begin{aligned} E_x^N[\delta_h^2] &= E_x^N[X_h^2 - x^2] = \sqrt{N}E_x^N[f_\infty - f] \\ &= \sqrt{N}\left[\frac{1}{N}N\mu_2(1 - \theta_2f)h - \frac{1}{N}N\delta mf h + O(h)\right] \\ &= \sqrt{N}\left[-\delta m_\infty\left(\frac{x_2}{\sqrt{N}} + \frac{x_3}{\sqrt{N}}\right) - \mu_2\frac{\theta_2x_2}{\sqrt{N}}h - \delta\frac{x_2x_3}{N}h + O(h)\right] \\ &= [-\delta(m_\infty x_2 + f_\infty x_3) - \mu_2\theta_2x_2]h + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h), \end{aligned} \quad (32)$$

$$\begin{aligned} E_x^N[\delta_h^3] &= E_x^N[X_h^3 - x^3] = \sqrt{N}E_x^N[m_\infty - m] \\ &= \sqrt{N}\left[\frac{1}{N}N\xi n(1 - m)h - \frac{1}{N}N\omega mh + O(h)\right] \\ &= \sqrt{N}\left[(-\xi n_\infty\frac{x_3}{\sqrt{N}} + \xi\frac{x_1}{\sqrt{N}} - \xi m_\infty\frac{x_1}{\sqrt{N}} - \omega\frac{x_3}{\sqrt{N}} - \xi\frac{x_1x_3}{N})h + O(h)\right] \\ &= [-\xi n_\infty x_3 + \xi x_1 - \xi m_\infty x_1 - \omega x_3]h + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h), \end{aligned} \quad (33)$$

$$\begin{aligned}
E_x^N[\delta_h^1 \delta_h^1] &= E_x^N[(X_h^1 - x^1)^2] = NE_x^N[(n_\infty - n)^2] \\
&= N\left[\left(\frac{1}{N}\right)^2 N\mu_1 n(1 - \beta_1 n)h + \left(-\frac{1}{N}\right)^2 N\mu_1 n\beta_2 fh + O(h)\right] \\
&= 2\mu_1 n_\infty(1 - \beta_1 n_\infty)h + \frac{\mu_1 x_1(\beta_2 x_2 - \beta_1 x_1)}{N}h + \\
&\quad \frac{\mu_1 n_\infty(\beta_2 x_2 - \beta_1 x_1) + \mu_1 x_1(1 + f_\infty \beta_2 - n_\infty \beta_1)}{\sqrt{N}}h + O(h) \\
&= 2\mu_1 n_\infty(1 - \beta_1 n_\infty)h + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h), \tag{34}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
E_x^N[\delta_h^2 \delta_h^2] &= E_x^N[(X_h^2 - x^2)^2] = NE_x^N[(f_\infty - f)^2] \\
&= N\left[\left(\frac{1}{N}\right)^2 N\mu_2(1 - \theta_2 f)h + \left(-\frac{1}{N}\right)^2 N\delta m f h + O(h)\right] \\
&= 2\mu_2(1 - f_\infty \theta_2)h + \frac{\mu_2 - \theta_2 x_2 + \delta(m_\infty x_2 + f_\infty x_3)}{\sqrt{N}}h + \\
&\quad \frac{\delta x_2 x_3}{N}h + O(h) \\
&= 2\mu_2(1 - f_\infty \theta_2)h + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h), \tag{35}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
E_x^N[\delta_h^3 \delta_h^3] &= E_x^N[(X_h^3 - x^3)^2] = NE_x^N[(m_\infty - m)^2] \\
&= N\left[\left(\frac{1}{N}\right)^2 N\xi n(1 - m)h + \left(-\frac{1}{N}\right)^2 N\omega m h + O(h)\right] \\
&= 2\omega m_\infty h + \frac{\xi x_1}{\sqrt{N}}h + \frac{\delta x_2 x_3}{N}h + O(h) \\
&= 2\mu_2(1 - f_\infty \theta_2)h + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h), \tag{36}
\end{aligned}$$

y para  $i \neq j = 1, 2, 3$ , e  $(p_1, p_2, p_3) = (n, f, m)$  tenemos

$$E_x^N[\delta_h^i \delta_h^j] = E_x^N[(X_h^i - x^i)(X_h^j - x^j)] = NE_x^N[(p_{i\infty} - p_i)(p_{j\infty} - p_j)] = O(h). \tag{37}$$

Del mismo modo obtenemos uniformemente para  $x \in E^N$ ,

$$\begin{aligned}
E_x^N[(\delta_h^1(X))^3] &= E_x^N[(X_h^1 - x^1)^3] = N^{\frac{3}{2}}E_x^N[(n_\infty - n)^3] \\
&= N^{\frac{3}{2}}\left[\left(\frac{1}{N}\right)^3 N\mu_1 n(1 - \beta_1 n)h - \left(\frac{1}{N}\right)^3 N\mu_1 n\beta_2 fh + O(h)\right] \\
&= \mu_1 n(1 - \beta_1 n - \beta_2 f)N^{\frac{1}{2}}h + O(h) \\
&= \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h). \tag{38}
\end{aligned}$$



De forma análoga, para  $i = 2, 3$ , y  $(p_2, p_3) = (f, m)$  obtenemos

$$\begin{aligned} E_x^N[(\delta_h^i(X))^3] &= E_x^N[(X_h^i - x^i)^3] = N^{\frac{3}{2}} E_x^N[(p_{i\infty} - p_i)^3] \\ &= \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h). \end{aligned} \quad (39)$$

Y para  $i, j, l = 1, 2, 3$ , si  $k + z = 1, 2, 3$  obtenemos

$$\begin{aligned} E_x^N[(\delta_h^i)^k (\delta_h^j)^{3-k-z} (\delta_h^l)^z (X)] &= E_x^N[(X_h^i - x^i)^k (X_h^j - x^j)^{3-k-z} (X_h^l - x^l)^z] \\ &= N^{\frac{3}{2}} E_x^N[(n_\infty - n)^k (f_\infty - f)^{3-k-z} (m_\infty - m)^z] = O(h). \end{aligned} \quad (40)$$

Por lo tanto, de la definición de las funciones  $g$  (definida en (9)) y  $\Theta$  (definida en (10)), y de los valores de las esperanzas definidas en (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39) y (40) en (29) resulta:

$$T_h^N f(x) - f(x) = \sum_{i=1}^3 g_i(x) \frac{\partial f}{\partial x_i}(x)h + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^3 \Theta_{ij} \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j}(x)h + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}})h + O(h).$$

Consecuentemente,

$$\lim_{h \downarrow 0} \frac{T_h^N f(x) - f(x)}{h} = \mathbb{G}^N f_N(x) = \pi^N \mathbb{G} f + \tilde{O}(N^{-\frac{1}{2}}), \text{ obteniendo (27).}$$

Mostraremos ahora que nuestro proceso es realmente una difusión.

### El proceso de difusión.

Los procesos de difusión homogénea tridimensional son soluciones de ecuaciones diferenciales estocásticas con coeficientes homogéneos de la forma

$$dX(t) = g(X(t))dt + \bar{\Theta}(X(t))dW_t, \quad (41)$$

siendo  $\bar{\Theta}(x) \in \mathbb{R}^{n \times n}$  y  $g(x) \in \mathbb{R}^n$  funciones medibles y  $W_t$  un proceso Wiener standard.

Podemos construir una versión del proceso Markov correspondiente a  $\mathbb{G}$ , su generador infinitesimal (8), como una solución de una ecuación tridimensional estocástica.

**Definición 7.** Una difusión de Itô (homogénea) es un proceso estocástico  $X_t(w) : [0, \infty) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  que satisface la ecuación estocástica (41), para  $t > s, X_s = x$ , siendo  $W_t$  m-dimensional Wiener

standard, con  $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  y  $\bar{\Theta} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times m}$  satisfaciendo,

$$\|g(x) - g(y)\| + \|\bar{\Theta}(x) - \bar{\Theta}(y)\| \leq D|x - y|, \quad x, y \in \mathbb{R}^n, \quad (42)$$

siendo  $D$  una constante y  $\|\bar{\Theta}\|^2 = \sum |\bar{\Theta}_{ij}|^2$ .

Establecemos la matriz  $\bar{\Theta} = (\bar{\Theta}_{ii}) = (\sqrt{\Theta_{ii}})$ , sendo  $\Theta = (\Theta_{ii})$  definida en (10) y tomamos  $g$  definida en (9). Notamos que  $\bar{\Theta}$  y  $g$  satisfacen (42) desde que  $g$  satisface la desigualdad (25) y  $\bar{\Theta}$  es constante.

Del teorema 5.2.1 en [64] resulta que existe una única solución  $\tilde{X}_t$  de (41), cuando  $s = 0$ . Este resultado se obtiene desde que  $\bar{\Theta}$  y  $g$  definidos anteriormente satisfacen (42), y de la delimitación de  $g$  en la desigualdad (25) y teniendo en cuenta que  $g(\bar{0}) = \bar{0}$ .

Finalmente del Teorema 7.3.3 en [64] obtenemos que el gerador de una difusión de Itô coincide con el generador  $\mathbb{G}$  (8) del proceso de Markov  $X_t$ . Por lo tanto obtenemos una versión del proceso de Markov que es una difusión de Itô.

### 5.2.3. Proceso de Ornstein-Uhlenbeck.

Desde otra perspectiva, podemos obtener una solución de la ecuación (41) donde la solución sea un proceso gaussiano estacionario.

Definamos la matriz  $A$  tal que  $Ax = g(x)$ , resultando

$$A = \begin{bmatrix} -\mu_1 n_\infty \beta_1 & -\mu_1 n_\infty \beta_2 & 0 \\ 0 & -\delta m_\infty - \mu_2 \theta_2 & -\delta f_\infty \\ \xi - \xi m_\infty & 0 & -(\xi n_\infty + \omega) \end{bmatrix}. \quad (43)$$

Obtenemos, mediante el criterio de Routh-Hurwitz, que la matriz  $A$  tiene raíces negativas cuando el punto  $(n_\infty, f_\infty, m_\infty)$  es estable para el sistema de ecuaciones (6). El cual fue analizado en la sección anterior.

De la igualdad  $Ax = g(x)$ , la ecuación (41) se torna

$$dY_t = AY_t dt + \Theta dW_t. \quad (44)$$

Si  $Y_0$  sigue una distribución normal tridimensional con media 0 y covarianza  $V = \int_0^\infty e^{sA} \Theta \Theta^T e^{sA^T} ds$ . Del teorema 6.7 de [65], sigue que la solución  $Y$  de (44) es un proceso gaussiano estacionario, cero-medio, con función de covarianza

$$p(s, t) = \begin{cases} e^{(s-t)A} V; 0 \leq t \leq s < \infty \\ V e^{(t-s)A^T}; 0 \leq s \leq t < \infty \end{cases}, \quad (45)$$

desde que las raíces de la matriz  $A$  sean negativas.

# VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

## 6.1. Contrastación y demostración de la hipótesis con los resultados.

Observamos que a medida que aumenta el tamaño de la población  $N$ , los caminos aleatorios pueden analizarse a través de las trayectorias de un sistema de ecuaciones (6). Lo cual está probado, a través de la ley de los grandes números, en el teorema 7.

Una vez obtenido el sistema de ecuaciones correspondiente al proceso de Markov se puede definir los procesos de fluctuaciones escalonados, y cuando la población aumenta, converge a un proceso de difusión tridimensional (correspondiente al generador  $\mathbb{G}$  definido en (8)), lo cual fue probado en el Teorema 8, utilizando los Teorema 3, 4 y 5 y técnicas de probabilidades.

De lo mencionado anteriormente podemos comprobar la validez de las hipótesis específicas 1 y 2.

Una vez establecida la correspondencia entre el sistema de Markov y el sistema de ecuaciones (6), el comportamiento asintótico, o sea, cuando la población es grande, se puede analizar mediante la aproximación obtenida a un sistema de ecuaciones diferenciales. En ese sistema de ecuaciones se obtuvo una clasificación de la existencia y estabilidad en relación al parámetro  $\theta_2$  (ver sección 5.1.1). La condición  $\theta_2 < 1$  nos da la posibilidad de que el punto libre de enfermedad pueda ser estable, es decir, bajo ciertas condiciones iniciales, el organismo, dado un período de tiempo, se queda sin células tumorales.

También tenemos la posibilidad de tener una coexistencia entre las células tumorales y las macromoléculas; podemos tener hasta dos puntos de coexistencia más. La existencia de los puntos de coexistencia es determinada por el parámetro  $\chi = \frac{\delta\xi}{\mu_2}$ , notemos que al envolver una razón entre coeficiente de degradación de la matriz ( $\delta$ ) y el coeficiente de remodelación ( $\mu_2$ ) este parámetro determina la efectividad de degradación de las células tumorales a la matriz extracelular, así mientras mayor

sea  $\chi$  menos favorable será para el organismo. Siendo así, cuando  $\chi < \chi_+$  no hay posibilidad que el tumor se pueda desenvolver, ya que no existe otro punto de equilibrio distinto al del punto libre de enfermedad. Y cuando  $\chi \geq \chi_+$  existe dos puntos de equilibrio coexistencia que pueden ser estables ambos.

Cuando tenemos  $\theta_2 = 1$  hay dos posibilidades de estabilidad única. Cuando efectividad de degradación de las células tumorales a la matriz extracelular es baja ( $\chi < \omega$ ) no existe otro punto de equilibrio que represente el desenvolvimiento del tumor. Y cuando  $\chi > \omega$  existe un punto de equilibrio más, el punto donde se desarrolló el cáncer, con coexistencia débil de macromoléculas; y al existir este nuevo punto siempre es estable. Y mediante simulaciones (ver Figura 4 ) notamos que cuando se tiene la estabilidad de nuevo punto de coexistencia deja de ser estable el punto libre de enfermedad. Cuando tenemos  $\theta_2 > 1$  hay dos puntos de equilibrio, donde el punto de coexistencia es estable y el punto de libre de enfermedad no es estable.

De esta forma podemos caracterizar el comportamiento asintótico del proceso en relación a las variables  $\theta_2$  que representa la relación de las competiciones MEC/MEC y MEC/tumor y  $\chi$  que determina la efectividad de degradación de las células tumorales a la matriz extracelular. Por lo tanto comprobamos la validez de la hipótesis específica 3.

En las simulaciones numéricas del sistema de ecuaciones diferenciales (6) observamos, en la Figura 3 que el parámetro  $\theta_2$  representa la aglomeración del tumor, esto hace que cambie el equilibrio. Dando lugar a la coexistencia de células tumorales con la MEC, y cuanto menor sea el valor del parámetro  $\theta_2$  corresponde al caso de una coexistencia más viable (siendo más favorable el organismo). En la Figura 4 podemos observar que cuando consideramos  $\theta_2 = 1$  el punto libre de enfermedad se torna un punto estable cuando  $\chi$  toma valores pequeños ( $\chi < \omega$ ); y cuando  $\chi \geq \omega$  el punto libre de enfermedad deja de ser estable. La Figura 5 muestra la susceptibilidad de las condiciones iniciales, mostrando un separatriz que divide la región libre de enfermedad, donde el organismo combate las células tumorales, de la región donde se desarrolla el tumor.

En las simulaciones numéricas del proceso de difusión analizamos el comportamiento de las trayectorias al rededor del punto de coexistencia (escenario que describe el proceso de desenvolvimiento del tumor; siendo este punto estable).

Observamos que en el caso  $\theta_2 = 0.5$  escenario favorable para el organismo (competencia MEC/tumor > competencia MEC/MEC), hay una competencia más fuerte entre las células tumor y macromoléculas que hacen algún tipo de resistencia implicando que la media permanezca en el densidad de equilibrio

o inferior. Y cuando  $\theta_2 = 2$  observamos el comportamiento contrario, tenga en cuenta que en este caso no hay posibilidad de tener estabilidad en el punto de equilibrio libre de enfermedad que generaría un proceso de difusión.

Cuando  $\theta_2 = 1$  observamos que las trayectorias de las células tumorales y de las macromoléculas no presentan ningún tipo de tendencia superior o inferior en relación al equilibrio.

Observamos que dependiendo de la relación de competencia entre las células tumorales y las macromoléculas para el organismo el comportamiento de las trayectorias al rededor del punto de coexistencia varia.

De esta forma, mediante simulaciones, podemos elucidar ciertos comportamientos del proceso el cual no se pudo describir en el análisis de los puntos críticos; como también se mostro el comportamiento de las trayectorias al rededor de los puntos críticos. Por lo tanto comprobamos la validez de la hipótesis específica 4.

Obtenemos una clasificación de la dinámica alrededor del parámetro  $\theta_2$  en cual nos indica que con pequeños alteraciones entre las competiciones MEC-tumor haría que el sistema tenga un cambio de comportamiento en su desenvolvimiento, por ejemplo se tendría que un caso en que el sistema tenga dos posibles puntos de estabilidad correspondiente al desenvolvimiento del tumor podría alterarse y estar en un sistema en el cual sólo exista estabilidad en el punto libre de enfermedad, es decir que por alteración de las competiciones un sistema correspondiente al desenvolvimiento tumoral evolucione de tal manera que se obtenga una regresión del tumor. O el caso contrario, que es lo que más acontece, es decir, pasar de un sistema donde existe pocas posibilidades de desenvolvimiento del tumor, por alteración de competiciones favorables para las células tumorales, a un sistema donde exista muchas posibilidades de desenvolvimiento tumoral. Esto cabría en la interpretación que las células tumorales pueden desarrollar, a medida que el sistema evoluciona, ciertas capacidades favorables para tener una competición más fuerte con medio ( ver [2, 3]).

De las simulaciones numéricas obtenemos que el parámetro  $\theta_2$  representa la agresividad de la tumor, cambiando el equilibrio de la densidad de las células tumorales. Es decir, el valor alcanzado por las células tumorales aumenta a medida que el valor del parámetro  $\theta_2$  es mayor. Biológicamente, cuando la competición MEC/MEC es más fuerte que la competencia MEC/tumor proporcionará un escenario más favorable para el desarrollo de tumor; o sea, si la competencia entre las propias macromoléculas de la MEC es mayor que la competencia entre macromoléculas de la MEC y las células tumorales el organismo estará en un escenario perjudicial ( ver [55, 56, 5, 51]).

De las simulaciones numéricas, ver 5, se exhibe la susceptibilidad de las condiciones iniciales. Mostrando de esta forma que el sistema modela la susceptibilidad de las condiciones iniciales del fenómeno estudiado, es decir que si en un determinado momento del desenvolvimiento del tumor se considera la remodelación de las macromoléculas de la MEC este podría tener una regresión siempre que el tumor aún esté en alguna etapa temprana de desarrollo. La consideración de esta remodelación puede deberse a que el organismo adquirió un mejor mecanismo de defensa ya sea de manera natural o impulsado por algún agente externo ( ver [2, 3, 55, 56]).

En las simulaciones que modelan el comportamiento asintótico del sistema cerca del equilibrio de coexistencia notamos que cuando hay competición considerable por parte de las macromoléculas de la MEC hacia las células tumorales la tendencia de su comportamiento no es sobrepasar la densidad de equilibrio. Este comportamiento es pertinente para analizar ya que en realidad las partículas en la competencia, en general, no suele mantenerse en equilibrio, y el caso de que lo que realmente sucede son fluctuaciones en torno al equilibrio ( ver [61, 11, 12, 62]). Mencionado las observaciones anteriores podemos justificar la validez de la hipótesis específica 5.

De la corroboración de las hipótesis específicas 3, 4 y 5 podemos confirmar la validez de la hipótesis general.

## 6.2. Contrastación de los resultados con estudios similares.

Sobre estudios de fenómenos relacionados al desarrollo de tumores en los cuales se consideraron como variables células tumorales, MEC y enzimas degradadoras de la MEC, esto es, que se consideró que la progresión del tumor es debido a la degradación de las macromoléculas de la MEC mediante las enzimas, tenemos, de los más resaltantes, los estudios realizados por Gerish & Chaplain [48], Enderling et al. [49] y Anderson et al.[50]. Estos modelos fueron propuestos mediante sistemas de ecuaciones diferenciales parciales, para el estudio de la propagación propiamente dicha. Estos modelos se reducen a sistemas de ecuaciones diferenciales, cuando se desconsidera la parte espacial análogos al sistema de ecuaciones correspondiente al proceso de Markov. En ese caso, nuestro sistema generaliza a los modelos de Anderson et al.[50] y Enderling et al. [49] y se reduce al considerar  $\theta_2 = 1$  ( competición MEC/MEC= competición MEC/tumor). Y en el caso de Gerish & Chaplain [48] se consideró  $\theta_2 = 1$  con la particularidad que se tomó para la producción o activación de enzimas la función  $\xi m$  (o sea, que no se consideró un limitante para el crecimiento en las enzimas); y que en

la remodelación de las macromoléculas se adicionó un efecto amortiguador por parte de las células tumorales  $-\mu_2\beta_1n$ . Notemos que se consideró que la competición tumor/MEC es la misma que la competición MEC/tumor, es decir, que el efecto que causa la competición tumor-MEC tiene el mismo efecto en las poblaciones de células tumorales y en las poblaciones de macromoléculas de la MEC. Cabe resaltar que en nuestro modelo no podemos considerar este tipo de remodelación, es decir, considerar

$$q_3\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t + 1, \bar{m}_t)\} = \mu_2 N(1 - \theta_2 \frac{\bar{f}_t}{N} - \theta_1 \frac{\bar{f}_t}{N}),$$

ya que nuestros saltos  $q_3$  deben ser siempre valores no negativos.

El estudio realizados por estos autores se focó en obtener resultados mediante simulación directa sin hacer estudio sobre estabilidad de tales sistemas, para lo cual se obtiene resultados cualitativos sobre rapidez y forma de diseminación tumoral en el espacio. De manera particular se analizó la diseminación del tumor, para lo cual se consideró  $\mu_2 = 0$  en casi todos los casos. De esta manera se desconsideró la posibilidad de que el organismo pueda combatir a la enfermedad bajo ciertas consideraciones.

Y al considerar  $\theta_2 \neq 1$  ( competición MEC/MEC  $\neq$  competición MEC/tumor) generaliza en cierto sentido tales modelos al considerar que, al menos en el sistema determinístico se podría añadir difusión y tornarse una EDP que sí generalizaría tales modelos y hacer un estudio más completo, una vez ya realizado el estudio de estabilidad. Una vez mencionado esto resaltamos que nuestro trabajo propone un estudio de estabilidad y notar que bajo ciertos escenarios es posible que el organismo pueda combatir contra la enfermedad, lo que podría representar que aún cuando las células tumorales estén desenvolviendose podría existir una regresión a través de una comppetición con las macromoléculas la cual podría tener ayuda de algún agente inhibidor que podría considerarse con otra variable.

### **6.3. Responsabilidad ética de acuerdo a los reglamentos vigentes.**

En nuestra investigación tiene como responsabilidad ética fomentar el estudio, lo cual brinda un gran aporte a nuestra sociedad que puede ser utilizado para futuras investigaciones. Asimismo, se manifiesta que el presente trabajo es auténtico, usando como antecedentes los textos mencionados en las referencias bibliográficas. Hago mención de respetar la ley universitaria  $N^030220$  en su artículo 45 inciso 45.2.



# CONCLUSIONES

En este trabajo, propusimos un modelo para estudiar el crecimiento tumoral, considerando que la progresión del tumor es debido a la degradación de las macromoléculas de la MEC mediante las enzimas, mostrando así la relevancia de las interacciones entre las macromoléculas de la MEC, las enzimas degradadoras de la MEC y las células tumorales en el crecimiento tumoral.

El modelo matemático presentado se desarrolló en base a observaciones biológicas sobre las interacciones antes mencionadas y los resultados matemáticos obtenidos están de acuerdo con algunas observaciones biológicas, pudiendo así ampliar el estudio para un sistema más complejo. Por otro lado, este estudio sirve para entender análisis cualitativo de los mecanismos básicos del crecimiento tumoral.

De esta forma este modelo sirve como base para futuros trabajos más complejos que se pueden formular integrando algunos fenómenos nuevos a estudiar por ejemplo, uno podría implementar un estímulo para la remodelación del MEC o incorporar algún agente amortiguador (inhibidor), convirtiéndose en un sistema con competencias más fuertes; o tal vez pueden generalizarse cuando se considera la no homogeneidad en las células tumorales como en macromoléculas de la MEC.

Obtenemos una clasificación de la dinámica asintótica, analizadas por medio de la EDO correspondiente, al rededor del parámetro  $\theta_2$  que describe las modificaciones que se puede tener el organismo con cierta variación de las competencias tumor-MEC. Esta clasificación es complementada con simulaciones numéricas que ayudan a caracterizar el comportamiento del sistema en función del parámetro  $\theta_2$ , obteniendo que el parámetro  $\theta_2$  representa la agresividad tumoral. Obtenemos un escenario de biestabilidad, en el que los puntos de equilibrio son antagónicos; mostrando así la susceptibilidad de las condiciones iniciales. En la Figura 5 se muestra una separatriz que divide la región libre de enfermedad, donde las células tumorales son combatidas por el organismo, de la región donde se desarrolla el tumor.

Elucidar los comportamientos cercanos a la estabilidad del sistema, notando que el análisis por fluctuaciones es un estudio complementario que debe llevarse a cabo para sistemas de ecuaciones ordinarias que presenten estabilidades.

Obtenemos una versión del proceso de difusión que es simultáneamente markoviana, estacionaria y gaussiana (Ornstein-Uhlenbeck) cuando el punto en el cual se define el proceso es estable; lo que no sucede en el proceso de propagación del punto libre de enfermedad en el caso de que las competencias MEC/MEC es mayor o igual que la competencia MEC/tumor ( $\theta_2 \geq 1$ ).

# RECOMENDACIONES

- Para un mejor entendimiento del modelaje matemático en procesos biológicos se recomienda los libros de Murray y Leah [61, 62], que sirven de iniciación en modelaje matemático.
- Extender el modelo incorporando algún tipo de efecto inhibitor del crecimiento tumoral o estimulador de la remodelación de la MEC o tal vez considerar otras tasas de transiciones dependiendo del foco a estudiar y contrastar con este modelo.
- Es necesario adquirir un conocimiento sobre uno o más lenguajes de programación para poder formular algún algoritmo numérico; y/o tener conocimiento de software matemáticos que haya desarrollado un algoritmo que se pueda aplicar en el modelo propuesto.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Pan American Health Organization; *Cancer control: Diagnosis and treatment, WHO guide for effective programmes*. Ginebra, 2008.
- [2] Weinberg R. A.; *The Biology of Cancer*. Second edition, 2013. ISBN:9780815342205.
- [3] Pecorino L.; *Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics*. Third edition, Oxford, 2012.
- [4] Karp G.; *Biología celular y molecular: conceptos y experimentos*. Traducción: P. Martínez, Quinta Edición, México D.F., 2009.
- [5] Cascales M., Alvarez J.; *Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer*. An. R. Acad. Nac. Farm. 76:59-84, 2010.
- [6] Thirkette S., Decock J., Arnold H., Pennington C. J., Jaworski D. M., Edwards D. R.; *Matrix metalloproteinase-8 (collagenase-2) induces the expression of interleukins-6 and -8 in breast cancer cells*. J. Biol. Chem. 288(23):16282-16294, 2013.
- [7] Bergers G., Benjamin L. E.; *Tumorigenesis and the angiogenic switch*. Nat. Rev. Cancer. 3(6):401-410, 2003.
- [8] American Cancer Society; *Cancer Staging*. Disponible en: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>>. Consulta en: 14 de fevereiro de 2019.
- [9] National Cancer Institute at the National Institutes of Health; *Breast Cancer Treatment: Stages of Breast Cancer*. Disponible en: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page2>>. Consulta en: 14 de fevereiro de 2019.
- [10] Fritz P., Cabrera C. M., Dippon J. Gerteis A., Simon W., Aulitzky W. E., van der Kuip H.; *c-erbB2 and topoisomerase IIalpha protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study*. Breast Cancer Res. 7(3):374-384, 2005.

- [11] Segel L. A.; *Mathematical models in molecular and cellular Biology*. New York, 1980.
- [12] Murray J. D.; *Mathematical biology II: Spatial Models and biomedical Applications*. Third edition, New York, 2003.
- [13] Entschladen F., Zänker K. S.; *Cell Migration: Signalling and Mechanisms*. Transl. Res. Biomed. 2:1-6, 2010.
- [14] Cussler E. L.; *Diffusion: Mass transfer in Fluid Systems*. Third edition, New York, 2007.
- [15] Hall M., Halliday T.; *Behaviour and Evolution*. New York, 1998.
- [16] Sotomayor J.; *Lições de equações diferenciais ordinárias*. Rio de Janeiro, 1979.
- [17] Perko L.; *Differential Equations and Dynamical Systems*. Third edition, New York, 2001.
- [18] Lizana M.; *Ecuaciones diferenciales ordinarias*. Disponible en: <http://www.ciens.ula.ve/matematica/publicaciones/libros>. Consulta en: 04 de agosto de 2019.
- [19] Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN); *Indicadores-anuales*. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/> Consulta en : 13 de agosto de 2019.
- [20] World Health Organization; *Globocan-2018*. Disponible en: <http://g.co.iarc.fr/> Consulta en: 13 de agosto de 2019.
- [21] Schinazi R. B.; *A Stochastic Model for Cancer Risk*. Genetics. 174(1) : 545-547, 2006.
- [22] Christophe C., Müller S., Rodrigues M., et al.; *A biased competition theory of cytotoxic T lymphocyte interaction with tumor nodules*. PLoS One. 10(3) : e0120053, 2015.
- [23] Capasso V., Morale D.; *Stochastic modelling of tumour-induced angiogenesis* J Math Biol. 58(1 – 2) : 219-233, 2009.
- [24] Baar M., Coquille L. et al.; *A stochastic model for immunotherapy of cancer* Sci. Rep. 6, 2016.
- [25] W. J. Braun R. J. Kulperger; *Differential equations for moments of an interacting particle process on a lattice*. J. Math. Biol. 31(2) : 199-214, 1993.

- [26] Chen W.Y., Annamreddy P.R., Fanz L. T.; *Modeling Growth of a Heterogeneous Tumor*. J. theor. Biol. 211 : 205-227, 2003.
- [27] Wette R., Katz I. N., Rodin E. Y.; *Stochastic Processes for Solid Tumor Kinetics I. Surface-Regulated Growth*. Math Biosci. 19 : 231-255, 1974.
- [28] Wette R., Katz I. N., Rodin E. Y.; *Stochastic Processes for Solid Tumor Kinetics II. Diffusion-Regulated Growth*. Math Biosci. 21 : 311-338, 1974.
- [29] Ethier S. N., Kurtz T. G.; *Markov Processes: Characterization and Convergence*. 2009. ISBN :9780471769866.
- [30] Nagy J. D.; *The ecology and evolutionary biology of cancer: a review of mathematical models of necrosis and tumor cell diversity*. Math Biosci Eng. 2(2) : 381-418, 2005.
- [31] Rodrigues D. S., Mancera P. F. A.; *Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response*. Math Biosci Eng. ;10(1) : 221-34, 2013.
- [32] Anagnost J. J., Desoer C. A.; *An elementary proof of the Routh-Hurwitz stability criterion*.; Circuits, Systems and Signal Processing 10(1) : 101-114, 1991.
- [33] Pan American Health Organization; *Cancer control: Prevention, WHO guide for effective programmes*. Genebra, 2007.
- [34] Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; *Câncer: Perguntas e Respostas Sobre o Câncer*, 2017. Disponível em: < [http : //www1.inca.gov.br/conteudo\\_iew.asp?id = 83](http://www1.inca.gov.br/conteudo_iew.asp?id=83) > . Consulta em: 20 jul. 2019.
- [35] National Cancer Institute at the National Institutes of Health; *About Cancer: Psychological Stress and Cancer*. Dez, 2012. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/feelings/stress-fact-sheet>>. Consulta em: 20 jul. 2019.
- [36] American Cancer Society.; *Treatment & Support: Treating Advanced Cancer*. Dez., 2016. Disponível em: <<https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/advanced-cancer/treatment>>. Consulta em: 20 jul. 2019.

- [37] National Cancer Institute at the National Institutes of Health; *About Cancer: Cancer Treatment*. Abr., 2015. Disponible en: <<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>>. Consulta en: 20 jul. 2019.
- [38] Robertson-Tessi M., El-Kareh A., Goriely A.; *A mathematical model of tumor-immune interactions*. J. Theor. Biol. 294:56-73, 2012.
- [39] Eftimie R., Bramson J. L., Earn D. J. D.; *Interactions Between the Immune System and Cancer: A Brief Review of Non-spatial Mathematical Models*. Bull. Math. Biol. 73(1):2-32, 2011.
- [40] Ledzewicz U., Schättler H.; *Analysis of optimal controls for a mathematical model of tumour anti-angiogenesis*. Optim. Control Appl. Meth. 29(1):41-57, 2008.
- [41] Benzekry S.; *Mathematical and numerical analysis of a model for anti-angiogenic therapy in metastatic cancers*. ESAIM-Math. Model Num. 46(2):207-237, 2012.
- [42] Retsky M. W., Swartzendruber D. E., Wardwell R. H., Bame P. D.; *Is Gompertzian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth?*. Med. Hypotheses 33(2):95-106, 1990.
- [43] Skehan P. ; *On the normality of growth dynamics of neoplasms in vivo: A data base analysis*. Growth 50:496-515, 1986.
- [44] Hart D., Shochat E., Agur Z.; *The growth law of primary breast cancer as inferred from mammography screening trials data*. Br. J. Cancer 78:382-387, 1998.
- [45] Spratt. J. S., Meyer, Spratt J. A.; *Rates of growth of human neoplasms: Part II*. J. Surg. Oncol. 61:68-83, 1996.
- [46] Johnson K. E., Howard et. al.; *Cancer cell population growth kinetics at low densities deviate from the exponential growth model and suggest an Allee effect*. PLoS Biol 17(8), 2019.
- [47] Domschke P., Gerisch, Chaplain; *Mathematical modelling of cancer invasion: Implications of cell adhesion variability for tumour infiltrative growth patterns*. Journal of Theoretical Biology 361:41-60, 2014.
- [48] Gerisch A., Chaplain M. A. J.; *Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion*. J. Theor. Biol. 250(4):684-704, 2008.

- [49] Enderling H., Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Munro A. J., Vaidya J. S.; *Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer*. J. Theor. Biol. 241:158-171, 2006.
- [50] Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Newman E. L., Steele R. J. C., Thompson A. M. *National Cancer institute*, Journal of Theoretical Medicine. 1999; Vol 2, 129 – 151.
- [51] Lu P., Takai K., Weaver V.M., Werb Z.; *Extracellular Matrix Degradation and Remodeling in Development and Disease*. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2011.
- [52] Perumpanani, A. J., Simmons, D. L., et al.; *Extracellular matrix-mediated chemotaxis can impede cell migration*.
- [53] Marciniak-Czochra A., Karch G., Suzuki k.; *Unstable patterns in reaction-diffusion model of early carcinogenesis*. Math Biosci Eng. 99(5) : 509-543, 2013. Proc. R. Soc. Lond. B ; 265, (1413) : 2347-2352, 1998.
- [54] Hajitou A., Grignet C., Devy L., Berndt S., Blacher S., Deroanne C. F., Bajou K., Fong T., Chiang Y., Foidart J. M., Noël A.; *The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells*. FASEB J. 16(13):1802-1804, 2002.
- [55] Liotta L. A., Rao C. N., Barsky S. H.; *Tumor invasion and the extracellular matrix*. Lab. Invest. 49(6):636-39, 1983.
- [56] Liotta L. A.; *Tumor Invasion and Metastases-Role of the Extracellular Matrix: Rhoads Memorial Award Lecture*. Cancer Res. 46(1):1-7, 1986.
- [57] Thomas G. T., Lewis M. P., Speight P. M.; *Matrix metalloproteinases and oral cancer*. Oral Oncol. 35(3):227-233, 1999.
- [58] Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., and Walter P.; *Molecular Biology of the Cell*, fifth edition. New York, 2007.
- [59] Ghost Productions; *Extracellular Matrix Animation Case Study: Hollister Endoform*, August, 2015. Disponível em: <<http://ghostproductions.com/blog/2015/08/>>. Acesso em: 15 jul. 2019.
- [60] Chintala S .K., Rao J. K.; *Invasion of human glioma: role of extracellular matrix proteins*. Front. Biosci. 1:324-39, 1996.



- [61] Murray J. D. *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Third Edition, New York, 2011. ISBN :9780387952239.
- [62] Edelstein-Keshet L. *Mathematical Models in Biology*. 1988. ISBN :9780898719147.
- [63] Taira K.; *Diffusion processes and partial differential equations*. 1988. ISBN:9780126822205.
- [64] Bernt K. Oksendal; *Stochastic Differential Equations: An Introduction with Applications*. 1988. ISBN :9780126822205.
- [65] Karatzas; *Brownian motion and stochastic calculus* . 1988. ISBN :9780126822205.



# ANEXOS

## Matriz de consistencia.

Problemas	Objetivos	Hipótesis	Metodología	Población
<p><b>Problema general</b></p> <p>Será posible proponer un modelo matemático dependiente de la densidad que sea biologicamente viable, en el cual se pueda describir ciertos fenomenos relacionados al crecimiento de células tumorales y su interacción con su entorno?</p> <p><b>Problemas específicos</b></p> <p>1. Muestro modelo podrá establecer una base para futuros</p>	<p><b>Objetivo General</b></p> <p>Obtener un modelo matemático biologicamente viable y, mediante este modelo, describir fenomenos relacionados al crecimiento de células tumorales y su interacción con su entorno.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>1. Establecer una base para futuros trabajos sobre modelos matemáticos de crecimiento tumoral.</p>	<p><b>Hipótesis general</b></p> <p>Nuestro modelo propuesto describirá fenomenos relacionados al crecimiento de células tumorales y su interacción con su entorno.</p> <p><b>Hipótesis específicas</b></p> <p>1. Mediante técnicas de probabilidades y teoría de operadores aproximaremos nuestro proceso de Markov a un proceso de difusión.</p>	<p><b>Tipo de investigación</b></p> <p>La investigación es de tipo científico-teórico.</p> <p><b>Diseño de investigación</b></p> <p>1. Comenzaremos presentando los conceptos biológicos y matemático.</p> <p>2. Introduciremos el modelo matemático, el cual es definido mediante un proceso de Markov.</p>	<p><b>Población y muestra</b></p> <p>Por ser nuestro trabajo teórico, no existe población real a manipular, sin embargo, vale la pena mencionar que la población teórica de estudio son células tumorales, macromoléculas de la matriz extracelular y enzimas degradadoras. Mientras que la muestra de estudio es un número determinado de partículas de una determinada</p>

<p>trabajos sobre modelos matemáticos de crecimiento tumoral?</p> <p>2. Será posible mostrar la relevancia de las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la matriz extracelular en el crecimiento de tumores mediante nuestro modelo?</p> <p>3. Será posible aproximar nuestro proceso de Markov a una ecuación diferencial ordinaria (EDO) y a un proceso de difusión?</p> <p>4. Será posible caracterizar el comportamiento asintótico (cuando <math>N</math> es grande) de nuestro modelo?</p>	<p>2. Mostrar la relevancia de las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la matriz extracelular en el crecimiento de tumores mediante nuestro modelo.</p> <p>3. Aproximar nuestro proceso de Markov a una ecuación diferencial ordinaria (EDO) y a un proceso de difusión.</p> <p>4. Caracterizar el comportamiento asintótico (cuando <math>N</math> es grande) de nuestro modelo.</p> <p>5. Obtener condiciones para que nuestro proceso, bajo ciertas condiciones, pueda representar un estado en cual el organismo</p>	<p>2. Mediante la ley fuerte de grandes números nuestro proceso de Markov se aproximará a un sistema de ecuaciones diferenciales.</p> <p>3. Aplicando criterios de estabilidad se caracterizará el comportamiento asintótico del proceso.</p> <p>4. Mediante simulaciones numéricas se estudiará el comportamiento del proceso; en particular se estudiará si es posible obtener un escenario en el cual el organismo quede libre de enfermedad</p>	<p>3. Analizamos el comportamiento del proceso cuando la población toma valores grandes, y puede analizarse a través de las trayectorias de una EDO.</p> <p>4. Se analizará la EDO correspondiente al proceso de Markov mediante la existencia y estabilidad de sus puntos de equilibrio.</p>	<p>región del cuerpo para el cual el número máximo de células tumorales es de <math>10^9</math> por <math>1cm^3</math>, con concentración de macromoléculas <math>10^{-1}nM</math> y la concentración de enzimas de referencia no lo especificamos debido a las dificultades para obtener valores experimentales adecuados.</p>
--	--	---	---	---

<p>5. Será posible dar condiciones para que nuestro proceso, con una aglomeración inicial de células tumorales, pueda representar un estado en cual el organismo se encuentre libre de la enfermedad?</p> <p>6. Será posible caracterizar las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la MEC de nuestro proceso?</p> <p>7. Concordarán algunas observaciones biológicas o experimentales con las observaciones que se obtendrán del modelo?</p>	<p>se encuentre libre de la enfermedad.</p> <p>6. Caracterizar las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas de la MEC de nuestro proceso.</p> <p>7. Verificar que algunas de las observaciones que se obtendrán del modelo concuerden con observaciones biológicas o experimentales.</p>	<p>y describir las interacciones entre las células tumorales y las macromoléculas y las relaciones entre los parametros que representan tales interacciones.</p> <p>5. La observaciones biológicas obtenidas deberán ser compatibles con observaciones biológicas, al menos de forma cualitativa.</p>	<p>5. Posteriormente analizaremos las fluctuaciones sobre los puntos críticos de la ODE. Estas fluctuaciones pueden ser aproximadas a un proceso de difusión.</p> <p>6. Finalmente simularemos tanto la EDO como el proceso de difusión y poder obter información sobre ciertos parámetros en los modelo matemáticos.</p> <p>En particular para estudiar la relación de competencia entre matriz extracelular y las células tumorales.</p>	
---	--	---	--	--