

# Estudio de la dinámica global para un modelo de Evasión-Inmune de un tumor cancerígeno

Paul A. Valle<sup>1</sup>, Luis N. Coria<sup>2</sup>, and Konstantin E. Starkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital (CITEDI-IPN),  
Instituto Politécnico Nacional,  
México

<sup>2</sup>Instituto Tecnológico de Tijuana (ITT),  
México

pvallet1200@alumno.ipn.mx, luis.coria@gmail.com, kstarkov@ipn.mx

**Resumen.** En este artículo se estudia la dinámica global del modelo de *Evasión-Inmune* presentado por Arciero, Jackson y Kirschner [1], el cual describe la interacción entre células efectoras, células cancerígenas y las citocinas  $IL - 2$  y  $TGF - \beta$  en el sitio del tumor. El sistema modela distintos comportamientos, como lo son: puntos de equilibrio, órbitas periódicas y ciclos límite estables. Utilizando el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes se logra definir un dominio en el espacio de estados donde se localizan todas las dinámicas que exhibe el modelo de *Evasión-inmune*. La localización de dicho dominio es importante debido a que proporciona información sobre la salud del individuo en corto y largo plazo. Los límites de tal dominio representan los valores mínimos y máximos de las variables de estado y se expresan mediante desigualdades algebraicas dadas por una combinación de los parámetros del sistema. Adicionalmente, mediante una función candidata de Lyapunov, se demuestra que la región de localización es un dominio positivamente invariante, lo que permite asegurar que dada cualquier condición inicial, las trayectorias del sistema no divergen. Finalmente, se presentan simulaciones numéricas y se realiza un análisis de las posibles implicaciones biológicas de los resultados obtenidos.

**Palabras clave.** Conjunto compacto invariante, dominio acotado positivamente invariante, Lyapunov, cáncer, sistema biológico.

## Study of the Global Dynamics for a Tumor Immune-Evasion System

**Abstract.** In this paper we study the global dynamics for a Tumor Immune-Evasion model proposed by Arciero,

Jackson and Kirschner [1], which describes the interaction between effector cells, cancer cells, and the cytokines  $IL - 2$  and  $TGF - \beta$  in the tumor site. This system describes different behaviors such as equilibrium points, periodic orbits, and stable limit cycles. By using the Localization of Compact Invariant Sets method, we define a domain where all the dynamics of the Immune-Evasion system are located. The localization of these sets is important because they provide information about the individual's health in the short and long term. The domain boundaries are expressed by inequalities depending on the system's parameters and represent the minimum and maximum values of the system variables. Furthermore, by taking a Lyapunov candidate function, we demonstrate that the localizing region is a positively invariant domain. This ensures that for any initial condition outside this domain, the trajectories of the system will not diverge. Finally, we present numerical simulations and realize an analysis of possible biological implications of our results.

**Keywords.** Compact invariant set, bounded positively invariant domain, Lyapunov function, cancer, biological system.

## 1. Introducción

El cáncer es considerado una de las principales causas de enfermedad y muerte a nivel global, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el año 2008 se registraron 12.7 millones de casos de los cuales se estima que murieron 7.6 millones de personas, esto representa alrededor del 13% de las muertes totales en el mundo [27]. Aunque México tiene la tasa de mortalidad más

baja en América Latina, el cáncer representa la tercera causa de muerte en el país, en el 2011 el 12.07 % del total de defunciones fueron a causa de algún tumor maligno [6], [26].

Cáncer es un término utilizado para definir un grupo de enfermedades que pueden afectar a una persona en alguna parte del cuerpo y se caracteriza por un crecimiento anormal de células que han perdido la capacidad de regular su tiempo de vida (apoptosis), este fenómeno les permite crecer más allá de sus límites habituales e invadir tejidos y órganos circundantes, los cuales forman nuevos focos cancerosos, conocidos como tumores malignos. El proceso en el que las células cancerígenas se diseminan a través del cuerpo se conoce como metástasis y representa la principal causa de muerte por esta enfermedad.

Con el propósito de analizar la dinámica en corto y largo plazo del cáncer, los especialistas han recurrido al uso de modelos matemáticos [4], cuya utilidad radica en el hecho de que pueden proporcionar información sobre el crecimiento de un tumor maligno y su interacción con el sistema inmunológico, así como el efecto producido por ciertos tratamientos, como referencia se pueden encontrar diversos ejemplos, e.g., [1], [2], [7], [9], [13], [15], [16].

La *Localización de Conjuntos Compactos Invariantes* (LCCI) es una herramienta que permite analizar la dinámica global de modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales ordinarias. El método fue propuesto por Krishchenko en [11] y optimizado por Krishchenko y Starkov en [12] y ha sido utilizado recientemente para el análisis de sistemas biológicos: [3], [20], [21], [22], [23], [24], [25]. Por ejemplo, en [24] Starkov y Pogromsky analizan la dinámica del sistema de cinco ecuaciones diferenciales de Owen-Sherratt [15], el cual describe la interacción entre el desarrollo de un tumor cancerígeno, macrófagos y células sanas; utilizando el método de LCCI se obtienen los valores mínimos y máximos de las variables del modelo y se determinan condiciones bajo las cuales cualquier trayectoria en  $\mathbb{R}_+^5$  converge a un punto de equilibrio libre de tumor. El objetivo principal de utilizar el método de LCCI es definir un dominio

en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes de un sistema específico, la localización de dichos conjuntos es importante para el análisis de sistemas biológicos que describen la evolución de un tumor maligno, ya que éstos proporcionan información sobre la carga tumoral en un sitio específico del cuerpo, la eficacia del sistema inmunológico para combatir el tumor y la eficiencia de los tratamientos aplicados.

La posibilidad de determinar que la región de localización es un *Dominio Acotado Positivamente Invariante* (DAPI) es un proceso útil en el análisis de modelos matemáticos que describen el crecimiento de un tumor maligno. Su importancia radica en el hecho de que los límites superiores e inferiores del DAPI poseen un significado biológico sobre las densidades máximas y mínimas de las variables del sistema, las cuales pueden ser: células cancerígenas, células efectoras, proteínas que estimulan o regulan una respuesta anti-tumor por parte del sistema inmunológico o incluso la concentración de algún tratamiento. El determinar que la región de localización es un DAPI implica que cualquier trayectoria que entre en él permanecerá dentro del mismo para todo tiempo futuro y, debido a que sus límites se encuentran expresados en función de los parámetros del modelo, los especialistas tendrán la oportunidad de manipular la dinámica global del sistema mediante la variación de los parámetros cuando ello sea posible fisiológicamente. Esta manipulación puede lograrse mediante la aplicación de tratamientos o bioterapias que ayudan a potenciar la respuesta del sistema inmunológico o regular los mecanismos de defensa de un tumor cancerígeno.

Debido a su complejidad, el cálculo explícito de los límites inferiores y superiores de un DAPI es un problema poco estudiado para sistemas biológicos que describen el desarrollo de un tumor cancerígeno. No obstante, en [20] Starkov y Coria presentan el análisis de la dinámica global para el modelo de inmunoterapia propuesto por Kirschner y Panetta [9], el cual describe la interacción entre células efectoras, células cancerígenas, la citocina interleucina-2 ( $IL - 2$ ) y el efecto producido por la aplicación de dos tratamientos de inmunoterapia. El interés particular en el sistema radica en la variedad de conjuntos compactos invariantes que

exhibe, como lo son: órbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas, ciclos límite estables y puntos de equilibrio. Aunque el modelo de inmunoterapia ha sido estudiado anteriormente mediante cuasi-funciones de Lyapunov en [10], solo se obtienen el límite máximo para la carga tumoral y el límite inferior para la densidad de la citocina  $IL - 2$ . Sin embargo, utilizando el método de LCCL, Starkov y Coria definen un dominio compacto en  $\mathbb{R}_+^3$  cuyos límites se expresan en función de los parámetros del modelo y los tratamientos de inmunoterapia. Adicionalmente, se determina que la región de localización es un DAPI y se definen condiciones de atracción hacia un punto de equilibrio libre de tumor.

En este documento se presenta el estudio de la dinámica global del modelo matemático de Evasión-Inmune presentado por Arciero, Jackson y Kirschner en [1]. Este sistema modela el desarrollo de un tumor maligno y su interacción con el sistema inmunológico mediante cuatro ecuaciones diferenciales: la citocina  $TGF - \beta$  (Factor de crecimiento transformante - Beta) ( $\dot{w}$ ), células efectoras ( $\dot{x}$ ), células cancerígenas ( $\dot{y}$ ) y la citocina  $IL - 2$  ( $\dot{z}$ ).

$$\dot{w} = \frac{p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} - \mu_3 w; \quad (1)$$

$$\dot{x} = \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \left( \frac{xz}{g_1 + z} \right) \left( p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right);$$

$$\dot{y} = ry \left( 1 - \frac{y}{b} \right) - \frac{axy}{g_2 + y} + \frac{p_2 wy}{g_3 + w};$$

$$\dot{z} = \frac{p_3 xy}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} - \mu_2 z.$$

La dinámica del sistema de Evasión-Inmune (1) se encuentra localizada en el ortante positivo, es decir:

$$\mathbb{R}_+^4 := \{w > 0, x > 0, y > 0, z > 0\}.$$

A continuación se presenta la descripción de los parámetros del sistema:

- $\mu_1$ : Tasa de muerte de las células inmunes.
- $p_1$ : Tasa de proliferación de las células efectoras.
- $g_1$ : Saturación media del término  $p_1$ .
- $c$ : Antigenicidad.
- $\gamma$ : Inhibición de antígenos por la  $TGF - \beta$ .
- $q_1$ : Tasa del efecto de anti-proliferación.
- $q_2$ : Saturación media del término  $q_1$ .
- $r$ : Tasa de crecimiento intrínseco del cáncer.
- $b$ : Carga tumoral máxima.
- $a$ : Fuerza inmunológica contra el cáncer.
- $g_2$ : Saturación media del término  $a$ .
- $p_2$ : Tasa de proliferación de células cancerígenas.
- $g_3$ : Saturación media del término  $p_2$ .
- $p_3$ : Tasa de producción de la  $IL - 2$ .
- $\mu_2$ : Vida media de la  $IL - 2$ .
- $g_4$ : Saturación media del término  $p_3$ .
- $\alpha$ : Inhibición de la  $IL - 2$  por la  $TGF - \beta$ .
- $p_4$ : Tasa de producción máxima de la  $TGF - \beta$ .
- $\tau_c$ : Acumulación crítica de células cancerígenas.
- $\mu_3$ : Vida media de la  $TGF - \beta$ .

Los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 1, la estimación de los valores es presentada en [9] por Kirschner y Panetta y en [1] por Arciero, Jackson y Kirschner.

La característica principal del modelo es que toma en consideración que el tumor secreta la citocina  $TGF - \beta$ , la cual es uno de los principales factores que impide el combate de dicho tumor por el sistema inmunológico; a continuación se describen sus principales efectos:

- a) Contrarrestar las propiedades inmuno-estimuladoras de la  $IL - 2$ .
- b) Prevenir la detección del tumor por parte del sistema inmune.
- c) Inhibir la activación y expansión de las células T citotóxicas y células B.
- d) Reducir la expresión de antígenos en las células cancerígenas.

**Tabla 1.** Valores de los parámetros correspondientes al modelo de Evasión-Inmune

Parámetro	Valor
$\mu_1$	$0.03 \text{ días}^{-1}$
$p_1$	$0.1245 \text{ días}^{-1}$
$g_1$	$2 \times 10^7 \text{ pg/l}$
$c$	$0 - 0.035 \text{ días}^{-1}$
$\gamma$	$10 \text{ l/pg}$
$q_1$	$0.1121 \text{ días}^{-1}$
$q_2$	$2 \times 10^6 \text{ pg/l}$
$r$	$0.18 \text{ días}^{-1}$
$b$	$1 \times 10^9 \text{ células/ml}$
$a$	$1 \text{ día}^{-1}$
$g_2$	$1 \times 10^5 \text{ células/ml}$
$p_2$	$0.27 \text{ días}^{-1}$
$g_3$	$2 \times 10^7 \text{ pg/ml}$
$p_3$	$5 \text{ pg}/(\text{células} \times \text{día})$
$\mu_2$	$10 \text{ días}^{-1}$
$g_4$	$1 \times 10^3 \text{ células/ml}$
$\alpha$	$1 \times 10^{-3} \text{ l/pg}$
$p_4$	$0 - 3 \times 10^8 \text{ pg}/(\text{l} \times \text{días})$
$\tau_c$	$1 \times 10^6 \text{ células/ml}$
$\mu_3$	$10 \text{ días}^{-1}$

Adicionalmente, la citocina  $TGF - \beta$  posee propiedades angiogénicas, lo que beneficia el desarrollo y metástasis de los tumores malignos [1], [19].

El sistema de Evasión-Inmune (1) posee solamente un punto de equilibrio libre de tumor dado por  $E = (0, 0, 0, 0)$ . Al linealizar el sistema se encuentran los siguientes valores propios:  $\lambda_1 = r$ ,  $\lambda_2 = -\mu_1$ ,  $\lambda_3 = -\mu_2$ ,  $\lambda_4 = -\mu_3$ ; por lo que se determina que el punto de equilibrio libre de tumor es localmente inestable.

La estructura del trabajo es la siguiente: En la siguiente sección se muestran los preliminares matemáticos relacionados a la teoría de LCCL; en la sección 3 se presenta el cálculo de un dominio compacto donde se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de Evasión-Inmune (1); después se presentan las condiciones necesarias para la existencia de un DAPI en el ortante positivo  $\mathbf{R}_{+,0}^4$ ; en la sección 5 se presentan las implicaciones biológicas de los resultados obtenidos, después se muestran simulaciones para ilustrar la convergencia de las trayectorias  $w(t)$ ,

$x(t)$ ,  $y(t)$  y  $z(t)$  hacia el dominio de localización  $K_{BPID}$ , y finalmente, se presentan las conclusiones de la investigación.

## 2. Preliminares matemáticos

El método de “Localización de Conjuntos Compactos Invariantes” se utiliza para determinar un dominio en  $\mathbf{R}^n$  en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema específico, estos conjuntos pueden ser: órbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas, ciclos límite, puntos de equilibrio y atractores caóticos. La importancia del método radica en que el análisis es útil para conocer la dinámica del sistema a largo plazo; su característica principal consiste en que es un método estrictamente analítico, lo que implica la solución del problema sin la necesidad de realizar la integración numérica del sistema de ecuaciones diferenciales. A continuación se describirán los teoremas, notaciones y definiciones básicas utilizadas.

Considere un sistema no lineal de la forma:

$$\dot{x} = f(x); \quad (2)$$

donde  $f$  es una función vectorial continua para un  $C^\infty$  y  $x \in \mathbf{R}^n$  es el vector de estados. Sea  $h(x) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ , la cual es llamada función localizadora y no es la primera integral de (2), entonces, por  $h|_B$  se denota la restricción de  $h$  a un conjunto  $B \subset \mathbf{R}^n$ . Por  $S(h)$  se denota el conjunto  $\{x \in \mathbf{R}^n \mid L_f h(x) = 0\}$ , donde  $L_f h$  es la derivada Lie de (2) y está dada por:  $L_f h = (\partial h / \partial x) f(x)$ . Además se define  $h_{\inf} := \inf\{h(x) \mid x \in S(h)\}$ ;  $h_{\sup} := \sup\{h(x) \mid x \in S(h)\}$ .

A continuación se definirán el **Teorema general de LCCL**, una **Proposición de no existencia** de conjuntos compactos invariantes y el **Teorema iterativo**.

**Teorema 1.** Vea [12]. *Cada conjunto compacto invariante  $\Gamma$  de (2) está contenido en el conjunto de localización  $K(h) = \{h_{\inf} \leq h(x) \leq h_{\sup}\}$ .*

Si se considera la localización de todos los conjuntos compactos invariantes dentro del dominio  $U \subset \mathbf{R}^n$  se tiene el conjunto de localización  $K(h) \cap U$

$U$ , con  $K(h)$  definida en el *Teorema 1*. Suponga que todos los conjuntos compactos invariantes correspondientes a (2) están localizados en dos conjuntos cualesquiera llamados:  $Q_1$  y  $Q_2$ , donde  $Q_1, Q_2 \subset \mathbf{R}^n$ , entonces también estarán localizados en el conjunto  $Q_1 \cap Q_2$ . Ahora, si se desea determinar la localización de todos los conjuntos compactos invariantes en algún subconjunto  $Q$  del espacio de estados  $\mathbf{R}^n$ . Se formula la siguiente:

**Proposición 1.** Vea [12]. Si  $Q \cap S(h) = \emptyset$  entonces el sistema (2) no tiene conjuntos compactos invariantes localizados en  $Q$ .

Un refinamiento del conjunto de localización  $K(h)$  puede realizarse con el uso del teorema iterativo que dice:

**Teorema 2.** Vea [12]. Sea  $h_m(x)$ ,  $m = 0, 1, 2, \dots$  una secuencia de funciones de clase infinitamente diferenciable. Los conjuntos

$$K_0 = K(h_0), \quad K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1,m}, \quad m > 0,$$

con

$$\begin{aligned} K_{m-1,m} &= \{x : h_{m,\text{inf}} \leq h_m(x) \leq h_{m,\text{sup}}\}, \\ h_{m,\text{sup}} &= \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \\ h_{m,\text{inf}} &= \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \end{aligned}$$

contienen cualquier conjunto compacto invariante del sistema (2) y

$$K_0 \supseteq K_1 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots$$

### 3. Localización de conjuntos compactos invariantes

En esta sección se definen los límites máximos para las densidades de las células efectoras y cancerígenas, y las citocinas  $IL-2$  y  $TGF-\beta$ . Con los límites calculados se define un dominio compacto en  $\mathbf{R}_{+,0}^4$  en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de Evasión-Inmune (1). Estos se encuentran expresados mediante desigualdades en función de los parámetros del sistema y se obtienen mediante funciones localizadoras lineales y no lineales. El formulæ que define la región de localización se muestra en el

*Teorema 3*; para determinar este teorema se utilizaron las funciones localizadoras:  $h_1 = w$ ,  $h_2 = y$ ,  $h_3 = x$ ,  $h_4 = z$ ,  $h_5 = y + \eta z$  y  $h_6 = xy$ . Por simplicidad en las notaciones de esta sección se considera:  $S(h) = \{L_f h = 0\}$ ,  $S(h_i) := S(h_i) \cap \{y > 0\}$ ,  $i = 2, 6$ ; y  $K(h) := K(h) \cap \mathbf{R}_{+,0}^4$ .

**Teorema 3.** Todos los conjuntos compactos invariantes del modelo de Evasión-Inmune (1) se encuentran contenidos dentro del dominio:

$$K_{BPID} := K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3) \cap K(h_z) \cap K(h_6);$$

donde

$$K(h_1) = \left\{ 0 \leq w \leq w_{\text{máx}} := \frac{p_4}{\mu_3} \right\};$$

$$K(h_2) = \left\{ 0 \leq y \leq y_{\text{máx}} := b \left( 1 + \frac{p_2 w_{\text{máx}}}{r(g_3 + w_{\text{máx}})} \right) \right\};$$

$$K(h_3) = \left\{ 0 \leq x \leq x_{\text{máx}} := \frac{c y_{\text{máx}}}{\mu_1 - p_1}, \mu_1 > p_1 \right\};$$

$$K(h_4) = \left\{ 0 \leq z \leq z_{1 \text{ máx}} := \frac{p_3}{\mu_2} x_{\text{máx}}, \mu_1 > p_1 \right\};$$

$$K(h_5) = \left\{ 0 \leq z \leq z_{2 \text{ máx}} := \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2 \eta} \right\};$$

$$K(h_z) = \left\{ \begin{array}{ll} K(h_4) & \text{si } z_{1 \text{ máx}} < z_{2 \text{ máx}}, \\ K(h_5) & \text{si } z_{1 \text{ máx}} \geq z_{2 \text{ máx}}, \end{array} \right\};$$

$$K(h_6) = \left\{ xy \leq \frac{b}{r} \left( \frac{\beta_2^2}{4\beta_1} + c y_{\text{máx}} \right) \right\};$$

y las constantes  $\eta$ ,  $\delta_i$  y  $\beta_i$ ,  $i = 1, 2$ ; se definen como

$$\eta \geq \min \left\{ \frac{ag_4}{p_3 g_2}, \frac{a}{p_3} \right\};$$

$$\delta_1 : = \frac{r}{b};$$

$$\delta_2 : = r + p_2 + \mu_2;$$

$$\beta_1 : = \frac{a}{g_2 + y_{\text{máx}}};$$

$$\beta_2 : = \frac{p_2 w_{\text{máx}}}{g_3 + w_{\text{máx}}} + p_1 + r - \mu_1.$$

A continuación se muestra, mediante seis funciones localizadoras, la prueba del *Teorema 3*:

**1. Límite superior de la proteína TGF- $\beta$ ,  $w(t)$ .** Se toma la función localizadora  $h_1 = w$ , cuya derivada de Lie está dada por

$$L_f h_1 = \frac{p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} - \mu_3 w;$$

y de la cual se obtiene el conjunto

$$S(h_1) = \left\{ p_4 \left( 1 - \frac{\tau_c^2}{\tau_c^2 + y^2} \right) - \mu_3 w = 0 \right\};$$

entonces, se puede llegar a la siguiente fórmula

$$h_{1|S(h_1)} = \frac{p_4}{\mu_3} \left( 1 - \frac{\tau_c^2}{\tau_c^2 + y^2} \right);$$

por lo tanto se determina que: *Todos los conjuntos compactos invariantes de  $w(t)$  se encuentran localizados en el dominio*

$$K(h_1) = \left\{ 0 \leq w \leq w_{\max} := \frac{p_4}{\mu_3} \right\}.$$

**2. Límite superior de las células cancerígenas,  $y(t)$ .** Se utiliza la función localizadora  $h_2 = y$ , de la cual al calcular su derivada de Lie se obtiene

$$L_f h_2 = ry - \frac{r}{b} y^2 - \frac{ax}{g_2 + y} + \frac{p_2 w y}{g_3 + w};$$

ahora, se puede llegar al conjunto

$$S(h_2) = \left\{ r - \frac{r}{b} y - \frac{ax}{g_2 + y} + p_2 \left( 1 - \frac{g_3}{g_3 + w} \right) = 0 \right\};$$

del cual se obtiene

$$h_{2|S(h_2)} = \frac{b}{r} \left[ r - \frac{ax}{g_2 + y} + p_2 \left( 1 - \frac{g_3}{g_3 + w} \right) \right].$$

Aplicando el Teorema Iterativo utilizando el conjunto  $K(h_1)$  se tiene

$$h_{2|S(h_2) \cap K(h_1)} \leq b \left[ 1 + \frac{p_2}{r} \left( 1 - \frac{g_3}{g_3 + w_{\max}} \right) \right];$$

lo que permite aseverar que: *Todos los conjuntos compactos invariantes de  $y(t)$  se encuentran localizados en el dominio*

$$K(h_2) = \left\{ 0 \leq y \leq y_{\max} := b \left( 1 + \frac{p_2 w_{\max}}{r(g_3 + w_{\max})} \right) \right\}.$$

**3. Límite superior de las células efectoras,  $x(t)$ .** Se utiliza la función localizadora  $h_3 = x$ , y se

obtiene su derivada de Lie como se muestra a continuación

$$L_f h_3 = \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \left( \frac{xz}{g_1 + z} \right) \left( p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right);$$

entonces, se obtiene el conjunto

$$S(h_3) = \left\{ \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + p_1 x - \frac{g_1 p_1 x}{g_1 + z} - \frac{q_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)} = 0 \right\};$$

del cual, al discriminar los términos racionales negativos y si la siguiente condición se cumple

$$\mu_1 > p_1;$$

se llega a la siguiente fórmula

$$h_{3|S(h_3)} \leq \left( \frac{1}{\mu_1 - p_1} \right) \left( \frac{cy}{1 + \gamma w} \right);$$

ahora, mediante el Teorema Iterativo, se puede redefinir  $h_{3|S(h_3)}$  y se llega a lo siguiente

$$h_{3|S(h_3) \cap_{i=1}^2 K(h_i)} \leq \left( \frac{1}{\mu_1 - p_1} \right) (cy_{\max});$$

entonces, se tiene que: *Todos los conjuntos compactos invariantes de  $x(t)$  se encuentran localizados en el dominio*

$$K(h_3) = \left\{ 0 \leq x \leq x_{\max} := \frac{cy_{\max}}{\mu_1 - p_1} \right\}.$$

**4. Límite superior de la citocina IL-2,  $z(t)$ .** Al tomar la función localizadora  $h_4 = z$ , y calcular su derivada de Lie se llega a

$$L_f h_4 = \frac{p_3 x y}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} - \mu_2 z;$$

entonces se puede obtener el conjunto

$$S(h_4) = \left\{ \frac{p_3 x}{1 + \alpha w} \left( 1 - \frac{g_4}{g_4 + y} \right) - \mu_2 z = 0 \right\};$$

del cual se determina

$$h_{4|S(h_4)} = \frac{p_3 x}{\mu_2 (1 + \alpha w)} \left( 1 - \frac{g_4}{g_4 + y} \right);$$

ahora, si la condición  $\mu_1 > p_1$ , se cumple, se puede redefinir  $h_{4|S(h_4)}$  haciendo uso del Teorema Iterativo como se muestra a continuación

$$h_{4|S(h_4) \cap_{i=1}^3 K(h_i)} \leq \frac{p_3 x_{\max}}{\mu_2} \left( 1 - \frac{g_4}{g_4 + y_{\max}} \right);$$

por lo tanto, se determina que: *Todos los conjuntos compactos invariantes de  $z(t)$  se encuentran localizados en el dominio*

$$K(h_4) = \left\{ 0 \leq z \leq \frac{p_3 x_{\text{máx}} y_{\text{máx}}}{\mu_2 (g_4 + y_{\text{máx}})} \leq z_1 \text{ máx} := \frac{p_3}{\mu_2} x_{\text{máx}} \right\}.$$

**5. Límite superior de la citocina  $IL - 2$ , sin restricción en los parámetros del sistema.** Mediante la función localizadora  $h_5 = y + \eta z$ , es posible establecer un límite adicional para la variable  $z(t)$ . Se calcula su derivada de Lie y se obtiene lo siguiente

$$\begin{aligned} L_f h_5 &= ry - \frac{r}{b} y^2 - \frac{axy}{g_2 + y} + \frac{p_2 w y}{g_3 + w} \\ &\quad + \frac{\eta p_3 x y}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} - \eta \mu_2 z; \end{aligned}$$

de la cual se llega al conjunto

$$\begin{aligned} S(h_5) &= \left\{ (r + p_2) y - \frac{r}{b} y^2 - \frac{p_2 g_3 y}{g_3 + w} \right. \\ &\quad \left. - Pxy - \eta \mu_2 z = 0 \right\}; \end{aligned}$$

donde

$$P := \frac{(\eta p_3 - a)y - awy\alpha - aw\alpha g_4 - ag_4 + \eta g_2 p_3}{(g_4 + y)(g_2 + y)(1 + \alpha w)};$$

y se tiene que  $P \geq 0$  si se considera lo siguiente para el valor de  $\eta$

$$\eta \geq \min \left\{ \frac{ag_4}{p_3 g_2}, \frac{a}{p_3} \right\};$$

entonces, se puede llegar a la siguiente fórmula

$$\begin{aligned} h_{5|S(h_5)} &= \frac{1}{\mu_2} \left[ -\delta_1 \left( y - \frac{\delta_2}{2\delta_1} \right)^2 \right. \\ &\quad \left. - \frac{p_2 g_3 y}{g_3 + w} - Pxy + \frac{\delta_2^2}{4\delta_1} \right]; \end{aligned}$$

donde

$$\delta_1 = \frac{r}{b};$$

$$\delta_2 = r + p_2 + \mu_2;$$

y se puede reescribir como se muestra a continuación

$$h_{5|S(h_5)} \leq \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2};$$

por lo tanto, se obtiene que: *Todos los conjuntos compactos invariantes se encuentran localizados en el dominio*

$$K^*(h_5) = \left\{ 0 \leq y + \eta z \leq \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2} \right\}.$$

El conjunto anterior se puede redefinir mediante la intersección  $K^*(h_5) \cap \{y = 0\}$  y se determina que: *Todos los conjuntos compactos invariantes de la variable  $z(t)$  se encuentran localizados en el dominio*

$$K(h_5) = \left\{ 0 \leq z \leq z_2 \text{ máx} := \frac{\delta_2^2}{4\delta_1 \mu_2 \eta} \right\}.$$

**6. Dominio de localización mediante una función no lineal.** Se toma la función localizadora  $h_6 = xy$ , cuya derivada de Lie está dada por

$$\begin{aligned} L_f h_6 &= y \left[ \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \left( \frac{xz}{g_1 + z} \right) \left( p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) \right] \\ &\quad + xy \left[ r \left( 1 - \frac{y}{b} \right) - \frac{ax}{g_2 + y} + \frac{p_2 w}{g_3 + w} \right]; \end{aligned}$$

entonces, al realizar las operaciones correspondientes, se obtiene el conjunto

$$\begin{aligned} S(h_6) &= \left\{ \frac{cy}{1 + \gamma w} - \mu_1 x + \left( \frac{xz}{g_1 + z} \right) \left( p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) \right. \\ &\quad \left. + rx - \frac{r}{b} xy - \frac{ax^2}{g_2 + y} + \frac{p_2 wx}{g_3 + w} = 0 \right\}; \end{aligned}$$

y se puede llegar a la siguiente fórmula

$$\begin{aligned} \frac{r}{b} h_{6|S(h_6)} &= x \left( 1 - \frac{g_1}{g_1 + z} \right) \left( p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) \\ &\quad - \mu_1 x + rx + \frac{cy}{1 + \gamma w} - \frac{ax^2}{g_2 + y} \\ &\quad + p_2 x \left( 1 - \frac{g_3}{g_3 + w} \right); \end{aligned}$$

ésta última se puede redefinir al aplicar el Teorema Iterativo con los conjuntos  $K(h_1)$  y  $K(h_2)$

$$\begin{aligned} \frac{r}{b} h_{6|S(h_6) \cap_{i=1}^2 K(h_i)} &\leq -\mu_1 x + p_1 x + rx \\ &\quad - \frac{ax^2}{g_2 + y_{\text{máx}}} + cy_{\text{máx}} \\ &\quad + p_2 x \left( 1 - \frac{g_3}{g_3 + w_{\text{máx}}} \right); \end{aligned}$$

ahora, realizando las sustituciones correspondientes se obtiene lo siguiente

$$h_{6|S(h_6) \cap_{i=1}^2 K(h_i)} \leq \frac{b}{r} (-\beta_1 x^2 + \beta_2 x + cy_{\text{máx}});$$

donde:

$$\beta_1 := \frac{a}{g_2 + y_{\text{máx}}};$$

$$\beta_2 := \frac{p_2 w_{\max}}{g_3 + w_{\max}} + p_1 + r - \mu_1;$$

entonces, se completan cuadrados y se obtiene

$$h_6|_{S(h_6) \cap_{i=1}^2 K(h_i)} \leq \frac{b}{r} \left[ -\beta_1 \left( x - \frac{\beta_2}{2\beta_1} \right)^2 + \frac{\beta_2^2}{4\beta_1} + cy_{\max} \right];$$

de esta forma se concluye que: *El conjunto de localización está dado por*

$$K(h_6) = \left\{ xy \leq \frac{b}{r} \left( \frac{\beta_2^2}{4\beta_1} + cy_{\max} \right) \right\}.$$

□

Es importante mencionar que la condición  $\mu_1 > p_1$  implica que la tasa de muerte de las células efectoras es mayor a su tasa de proliferación y afecta solamente a los conjuntos de localización  $K(h_3)$  y  $K(h_4)$  los cuales representan los límites máximos de las densidades de las células efectoras ( $\dot{x}$ ) y la citocina  $IL - 2$  ( $\dot{z}$ ) respectivamente. En la sección 5 se presentan los escenarios en los cuales se puede cumplir esta condición, así como las implicaciones biológicas que esto conlleva. La importancia del conjunto de localización  $K(h_5)$  radica en que su existencia no condiciona los valores de los parámetros del sistema de Evasión-Inmune (1).

#### 4. Dominio acotado positivamente invariante

En esta sección se describen las condiciones necesarias bajo las cuales el dominio  $K_{BPID}$  es atractivo y positivamente invariante en  $\mathbf{R}_{+,0}^4$ . Para demostrarlo se utiliza una teoría relacionada al sistema presa-depredador de *Lotka-Volterra*, el cual posee una primera integral conformada por una combinación de funciones lineales y logarítmicas de sus variables. Este tipo de combinaciones puede ser utilizada con el propósito de encontrar funciones candidatas de Lyapunov de modelos que describen la dinámica de sistemas biológicos. De esta forma, se propone una función candidata de Lyapunov para el sistema de Evasión-Inmune (1) y se logra determinar el *Teorema 4*.

**Teorema 4.** *Si se cumple que  $\mu_1 > p_1$ , entonces el polítopo*

$$K_{BPID} := K(h_1) \cap K(h_2) \cap K(h_3) \cap K(h_z) \cap K(h_6);$$

*es un Dominio Acotado Positivamente Invariante en  $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$  para el sistema de Evasión-Inmune (1).*

A continuación se presenta la prueba del *Teorema 4*. Se toma la siguiente función candidata de Lyapunov:

$$h = \varepsilon_1 x + \varepsilon_2 y - \ln y + \varepsilon_3 z + \varepsilon_4 w, \quad y, \varepsilon_i > 0, \quad i = 1, \dots, 4;$$

cuya derivada se encuentra dada por la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} L_f h &= \frac{\varepsilon_1 c y}{1 + \gamma w} - \varepsilon_1 \mu_1 x + \varepsilon_1 \left( \frac{xz}{g_1 + z} \right) \left( p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) \\ &+ \varepsilon_2 r y - \frac{\varepsilon_2 r}{b} y^2 - \frac{\varepsilon_2 a x y}{g_2 + y} + \frac{\varepsilon_2 p_2 w y}{g_3 + w} \\ &- r + \frac{r}{b} y + \frac{a x}{g_2 + y} - \frac{p_2 w}{g_3 + w} + \frac{\varepsilon_3 p_3 x y}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} \\ &- \varepsilon_3 \mu_2 z + \frac{\varepsilon_4 p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} - \varepsilon_4 \mu_3 w. \end{aligned}$$

Ahora, tomando los términos racionales positivos de la forma  $\frac{G}{\sigma + G}$ ; se pueden obtener las siguientes igualdades:

$$\begin{aligned} \frac{\varepsilon_1 x z}{g_1 + z} \left( p_1 - \frac{q_1 w}{q_2 + w} \right) &= \varepsilon_1 p_1 x - \varepsilon_1 \frac{q_1 p_1 x}{g_1 + z} - \varepsilon_1 \frac{q_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)}; \\ \frac{\varepsilon_2 p_2 w y}{g_3 + w} &= \varepsilon_2 p_2 y - \frac{\varepsilon_2 p_2 q_3 y}{g_3 + w}; \\ \frac{\varepsilon_3 p_3 x y}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} &= \frac{\varepsilon_3 p_3 x}{1 + \alpha w} - \frac{\varepsilon_3 p_3 g_4 x}{(1 + \alpha w)(g_4 + y)}; \\ \frac{\varepsilon_4 p_4 y^2}{\tau_c^2 + y^2} &= \varepsilon_4 p_4 - \frac{\varepsilon_4 \tau_c^2 p_4}{\tau_c^2 + y^2}. \end{aligned}$$

Agrupando los términos correspondientes a las variables  $x$  y  $y$ , es posible determinar las desigualdades que se muestran a continuación:

$$\begin{aligned} \left( -\varepsilon_1 \mu_1 + \varepsilon_1 p_1 + \frac{a}{g_2 + y} + \frac{\varepsilon_3 p_3}{1 + \alpha w} \right) x &\leq \rho_1 x; \\ \left( \frac{\varepsilon_1 c}{1 + \gamma w} + \varepsilon_2 r + \frac{r}{b} + \varepsilon_2 p_2 \right) y &\leq \rho_2 y; \end{aligned}$$

donde

$$\rho_1 := -\varepsilon_1 \mu_1 + \varepsilon_1 p_1 + \frac{a}{g_2} + \varepsilon_3 p_3;$$



$$\rho_2 := \varepsilon_1 c + \varepsilon_2 r + r b^{-1} + \varepsilon_2 p_2.$$

Parte del desarrollo fundamental para determinar atractividad del dominio de localización  $K_{BPID}$ , es definir las condiciones bajo las cuales  $L_f h$  es negativa en  $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$ , entonces, se proponen las siguientes condiciones:

$$\mu_1 > p_1;$$

$$\varepsilon_1 > \frac{\varepsilon_3 p_3}{\mu_1 - p_1} + \frac{a}{g_2(\mu_1 - p_1)}; \quad (3)$$

por lo tanto, asumiendo que existe un conjunto de soluciones  $\varepsilon_i^* > 0, i = 1, 3$ ; que satisfacen (3), se tiene:

$$\begin{aligned} L_f h \leq & \rho_4 + \rho_1 x - \frac{\varepsilon_1^* g_1 p_1 x}{g_1 + z} - \frac{\varepsilon_1^* g_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)} \\ & - \rho_3 \left( y - \frac{\rho_2}{2\rho_3} \right)^2 - \frac{\varepsilon_2 a x y}{g_2 + y} - \frac{\varepsilon_2 p_2 g_3 y}{g_3 + w} - \frac{p_2 w}{g_3 + w} \\ & - \frac{\varepsilon_3^* p_3 g_4 x}{(1 + \alpha w)(g_4 + y)} - \varepsilon_3^* \mu_2 z - \frac{\varepsilon_4 \tau_c^2 p_4}{\tau_c^2 + y^2} - \varepsilon_4 \mu_3 w; \end{aligned}$$

donde

$$\rho_3 := \frac{\varepsilon_2 r}{b};$$

$$\rho_4 := -r + \varepsilon_4 p_4 + \frac{\rho_2^2}{4\rho_3};$$

Finalmente, si

$$\rho_4 > 0;$$

se define un dominio  $U = \{L_f h < 0\}$  en  $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$ , donde  $K_{BPID} \subset U$ , y por fórmula se tiene

$$\begin{aligned} \rho_4 < & -\rho_1 x + \frac{\varepsilon_1^* g_1 p_1 x}{g_1 + z} + \frac{\varepsilon_1^* g_1 w x z}{(q_2 + w)(g_1 + z)} \\ & + \rho_3 \left( y - \frac{\rho_2}{2\rho_3} \right)^2 + \frac{\varepsilon_2 a x y}{g_2 + y} + \frac{\varepsilon_2 p_2 g_3 y}{g_3 + w} + \frac{p_2 w}{g_3 + w} \\ & + \frac{\varepsilon_3^* p_3 g_4 x}{(1 + \alpha w)(g_4 + y)} + \varepsilon_3^* \mu_2 z + \frac{\varepsilon_4 \tau_c^2 p_4}{\tau_c^2 + y^2} + \varepsilon_4 \mu_3 w. \end{aligned}$$

Esto, de acuerdo con el *Teorema de LaSalle*, significa que todas las trayectorias en  $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$  entran en el dominio compacto  $K_{BPID}$ , y permanecen en éste. Por lo tanto, para cada solución  $(w, x, y, z)^T \in \mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$  su conjunto  $\omega$ -límite  $\omega((w, x, y, z)^T)$  no es vacío y es un conjunto compacto invariante, vea *Perko* [17] en §3.2 y *Khalil* [8] en §4.2. Entonces se tiene que

$$\omega((w, x, y, z)^T) \subset K_{BPID} \subset U.$$

□

## 5. Implicaciones biológicas

La existencia de los conjuntos  $K(h_3)$  y  $K(h_4)$  y del *Teorema 4* depende de la condición  $\mu_1 > p_1$ , ésta implica que la tasa de mortalidad de las células efectoras es mayor a su tasa de proliferación. Aunque es una condición que implica un deterioro en la salud del paciente es importante analizarla. En la literatura se ha encontrado que esta condición puede presentarse en un paciente debido a los dos escenarios que se muestran a continuación:

**1. Los mecanismos de defensa del tumor.** Éstos afectan el tiempo de vida de las células del sistema inmune y son generados por la inestabilidad genética de las células cancerígenas [19]. Algunos de los mecanismos son los siguientes:

- Algunos tumores presentan niveles de antígenos demasiado bajos para ser detectados por el sistema inmune, lo cual puede inducir apoptosis en las células T debido a la falta de señales de peligro que alerten al sistema inmunológico, este fenómeno puede provocar una tolerancia inmunológica hacia las células cancerígenas.
- La producción por parte del tumor de sustancias inhibitoras del sistema inmunológico, como lo es la  $TGF - \beta$ .
- La inducción en la proliferación de las células T supresoras por el tumor.

**2. Tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia.** Éstos juegan un papel importante en la deficiencia del sistema inmune del paciente dado que afectan la capacidad de proliferación de las células, lo cual disminuye el número de glóbulos blancos y debilita el sistema inmune, éste contribuye a que el paciente sea más susceptible a adquirir diversos tipos de infecciones [14] y [18]. En [28] *Zitvogel et al.* realizan un análisis detallado sobre los efectos adversos que pueden tener en el sistema inmunológico el arsenal de componentes terapéuticos utilizados en la quimioterapia, así como la condición de linfopenia ocasionada por la radioterapia.

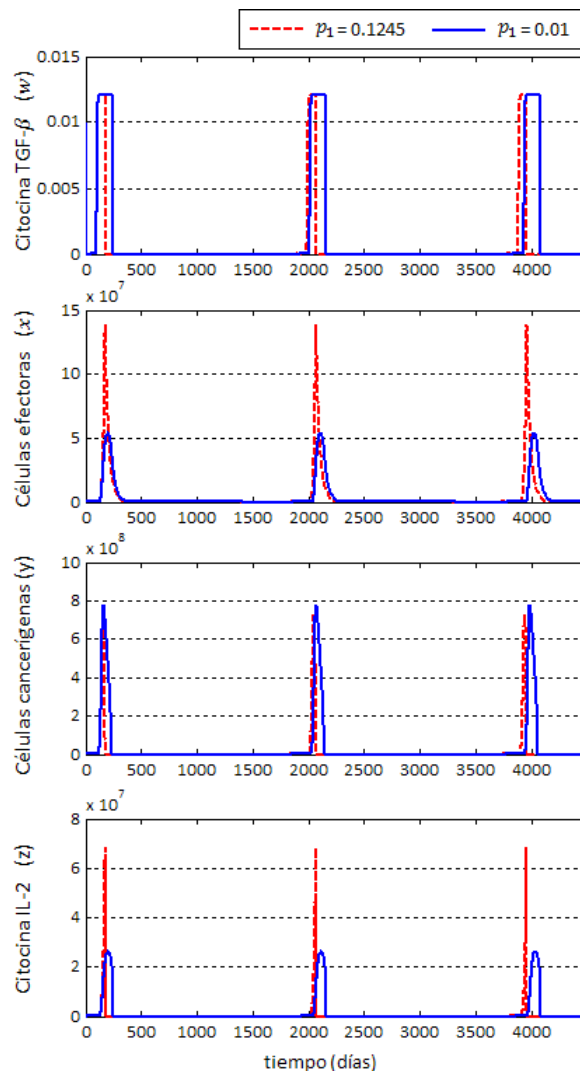
Por lo tanto, los resultados mostrados en este trabajo serían aplicables a la mayoría de los pacientes. Bajo esta premisa se realizaron simulaciones de las ecuaciones diferenciales del sistema de Evasión-Inmune para distintos valores del parámetro  $p_1$  que cumplieran con la condición  $\mu_1 > p_1$ . De esta forma se decidió utilizar el valor  $p_1 = 0.01$  y mantener el valor  $\mu_1 = 0.03$  junto con los demás mostrados en la Tabla 1 para realizar las simulaciones. En la Figura 1 se muestra una comparación de las series de tiempo de las células efectoras y células cancerígenas obtenidas con cada uno de los valores de  $p_1$ .

Se puede observar que al disminuir la *tasa de proliferación*  $p_1$ , la densidad de células efectoras se reduce de forma significativa lo cual disminuye a su vez la densidad de la citocina  $IL-2$ ; sin embargo, la densidad de células cancerígenas sólo se incrementa ligeramente, por lo cual se intuye que el valor propuesto para el parámetro  $p_1$  es aceptable debido a que no afecta de manera drástica la carga tumoral del individuo. A su vez, se observa que debido a la baja densidad de células efectoras, el tiempo que el tumor permanece activo es un poco mayor, no obstante, ambas densidades convergen hacia el mismo valor mínimo. El valor máximo de la citocina  $TGF-\beta$  permaneció constante, esto debido a que depende de la relación  $p_4/\mu_3$ , aunque si se visualiza un aumento en el período que esta citocina permanece activa. La órbita periódica de la Figura 1 es un fenómeno conocido como “*tumor durmiente*” y es una etapa en el desarrollo de la enfermedad en la que las células cancerígenas permanecen ocultas y asintomáticas por largos periodos de tiempo. Esta condición puede presentarse como resultado de un tratamiento “exitoso” lo cual la convierte en punto crítico para la supervivencia a largo plazo del paciente [5].

Es importante mencionar que con el valor propuesto para el parámetro  $p_1$  es posible obtener las dinámicas mostradas por *Arciero, Jackson y Kirschner* en [1], es decir, puntos de equilibrio, órbitas periódicas y ciclos límite estables.

## 6. Simulaciones

Con el propósito de ilustrar los resultados obtenidos, se realizan simulaciones del sistema de Evasión-Inmune (1) utilizando los siguientes valores en los parámetros:  $c = 0.0029$ ,  $\mu_1 = 0.03$ ,  $p_1 = 0.01$  y  $p_4 = 0.1204$ , los demás valores utilizados son los mostrados en la Tabla 1. En la Figura 2 se muestra que tomando una condición inicial fuera del dominio  $K_{BPID}$ , las trayectorias  $w(t)$ ,  $x(t)$ ,  $y(t)$  y  $z(t)$  convergen hacia él, a su vez se observa que dentro del dominio el conjunto  $\omega$ -límite  $\omega((w, x, y, z)^T)$



**Fig. 1.** Comparación de las series de tiempo del sistema de Evasión-Inmune (1) con dos valores diferentes en el parámetro  $p_1$

sión-Inmune (1) utilizando los siguientes valores en los parámetros:  $c = 0.0029$ ,  $\mu_1 = 0.03$ ,  $p_1 = 0.01$  y  $p_4 = 0.1204$ , los demás valores utilizados son los mostrados en la Tabla 1. En la Figura 2 se muestra que tomando una condición inicial fuera del dominio  $K_{BPID}$ , las trayectorias  $w(t)$ ,  $x(t)$ ,  $y(t)$  y  $z(t)$  convergen hacia él, a su vez se observa que dentro del dominio el conjunto  $\omega$ -límite  $\omega((w, x, y, z)^T)$

se encuentra definido por una órbita periódica.

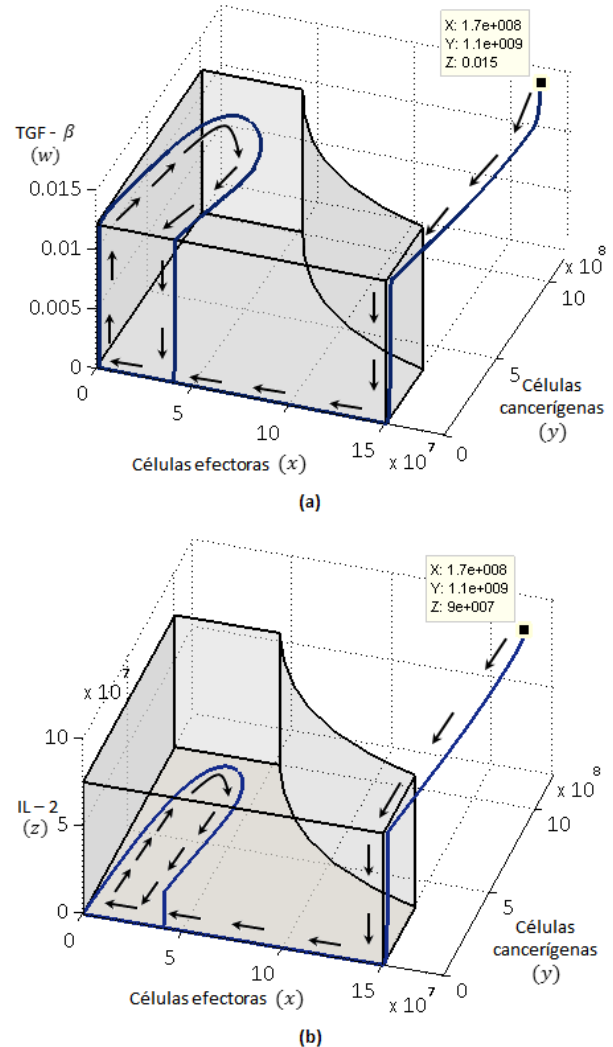
Para el conjunto de parámetros utilizados se tiene que:  $z_{1\text{máx}} < z_{2\text{máx}}$ , por lo tanto se simuló el límite para la variable  $z(t)$  definido en el conjunto  $K(h_4)$ . Ahora, dado que la órbita periódica de la Figura 2.a y 2.b es un conjunto compacto invariante, se puede asegurar que la trayectoria no abandonará la región de localización cuando  $t \rightarrow \infty$ , lo que permite visualizar gráficamente el resultado del Teorema 4.

## 7. Conclusiones

Utilizando el método de LCCI se logró definir el dominio  $K_{BPID}$ , en el cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que presenta el sistema de Evasión-Inmune. Adicionalmente, haciendo uso del método directo de Lyapunov y el Teorema de LaSalle, se determinó que dicho dominio es atractivo y positivamente invariante en  $\mathbf{R}_{+,0}^4 \cap \{y > 0\}$ . Esto es importante debido a que el único punto de equilibrio libre de tumor del sistema es localmente inestable. Por lo tanto, con los resultados mostrados en los Teoremas 3 y 4, se determina que las densidades de células y citocinas no crecerán fuera de los límites del dominio compacto  $K_{BPID}$ .

Del Teorema 3 se pueden realizar las siguientes observaciones:

- La densidad máxima de la citocina  $TGF-\beta$  se muestra en el conjunto  $K(h_1)$  y está dada por la relación entre su tasa de producción ( $p_4$ ) y vida media ( $\mu_3$ ); esta relación  $p_4/\mu_3$  puede tomar un rango de valores de  $0-3 \times 10^7$  debido a que la tasa de producción de la citocina  $TGF-\beta$  varía de acuerdo a la densidad de células cancerígenas, un mayor volumen de células producirá una mayor concentración de citocina.
- De acuerdo al resultado obtenido en el conjunto  $K(h_2)$  se puede observar que con la presencia de la citocina  $TGF-\beta$  ( $w_{\text{máx}}$ ) el tumor tiene la capacidad de exceder su carga máxima ( $b$ ), tal como lo dicen Arciero, Jackson y Kirschner en [1]. Esta citocina aumenta la producción de células cancerígenas mediante



**Fig. 2.** Dinámica que muestra la convergencia de las trayectorias del sistema de Evasión-Inmune (1) hacia una órbita periódica dentro del dominio de localización  $K_{BPID}$ : a) Proyección del plano de fase de las variables  $w, x, y$ . b) Proyección del plano de fase de las variables  $x, y, z$

la relación dada por la tasa de proliferación inducida ( $p_2$ ) y su crecimiento intrínseco ( $r$ ). Cabe destacar que el valor de  $w_{\text{máx}}$  puede variar dependiendo del tipo de tumor y de la etapa de desarrollo en la que se encuentre, por lo tanto, la densidad de células cancerígenas con una tasa de producción muy alta de

la citocina  $TGF - \beta (p_4)$  alcanzará un valor crítico en el cual el tumor ya no podrá ser contenido en su ambiente inicial y comenzará a estimular el proceso de angiogénesis con el propósito de obtener los nutrientes y oxígeno necesarios para su sustento, esto implica que comenzará el proceso de metástasis.

- Con el objetivo de determinar el límite para la densidad máxima de las células efectoras mostrado en el conjunto  $K(h_3)$ , fue necesario imponer la condición  $\mu_1 > p_1$ , con esta se obtiene que su densidad máxima es una relación entre la proporción dada por la antigenicidad ( $c$ ) de las células cancerígenas ( $y_{\text{máx}}$ ) y las tasas de muerte ( $\mu_1$ ) y proliferación ( $p_1$ ) de las propias células efectoras. Este límite varía según el parámetro  $c$  el cual tiene un rango de  $0 - 0.035$ , en [1] se muestra un análisis para diferentes valores y los tipos de dinámicas que se pueden obtener, un valor alto implica que las células cancerígenas pueden ser detectadas con mayor facilidad por el sistema inmunológico, mientras que con un valor bajo el sistema inmunológico pierde el control sobre el tumor y éste puede alcanzar su carga máxima ( $b$ ).
- Mediante la utilización del Teorema Iterativo fue posible determinar dos límites superiores para la citocina  $IL - 2 : z_{1 \text{ máx}}$  y  $z_{2 \text{ máx}}$ , definidos en los conjuntos  $K(h_4)$  y  $K(h_5)$  respectivamente. Sin embargo, la existencia del límite  $z_{1 \text{ máx}}$  depende de la condición  $\mu_1 > p_1$ , mientras que el límite  $z_{2 \text{ máx}}$  no presenta restricciones en los parámetros del sistema. El límite  $z_{1 \text{ máx}}$  describe la densidad máxima de la citocina como una proporción de la densidad máxima de las células efectoras ( $x_{\text{máx}}$ ), dicha proporción está dada por la relación entre la tasa de producción ( $p_3$ ) y la vida media ( $\mu_2$ ) de la citocina  $IL - 2$ . En el límite  $z_{2 \text{ máx}}$  la densidad máxima depende principalmente de la relación entre la carga tumoral máxima ( $b$ ) y el crecimiento intrínseco del tumor ( $r$ ). Para determinar qué conjunto forma parte del dominio  $K_{BPID}$  se elige el  $\min\{z_{1 \text{ máx}}, z_{2 \text{ máx}}\}$ , el cual, de acuerdo a los parámetros utilizados

en la simulación numérica en la sección 5, es el valor  $z_{1 \text{ máx}}$ .

- El parámetro  $a$  representa la fuerza inmunológica contra el cáncer y su influencia se observa en el conjunto  $K(h_6)$ , con éste se logra disminuir el dominio donde se localiza la dinámica de las células efectoras y las células cancerígenas.
- Cabe destacar que los parámetros de saturación  $g_1$ ,  $g_4$  y  $\tau_c^2$  no afectan los dominios de localización. El parámetro  $g_1$  se descarta en el término racional:  $-g_1(g_1 + z)^{-1}$  para poder obtener el conjunto  $K(h_3)$ . Los parámetros  $g_4$  y  $\tau_c^2$  pierden su influencia en los dominios de localización ya que  $y_{\text{máx}} \gg g_4, \tau_c^2$  y por lo tanto el valor de los términos:

$$\frac{y_{\text{máx}}}{g_4 + y_{\text{máx}}}, \frac{y_{\text{máx}}^2}{\tau_c^2 + y_{\text{máx}}^2} \approx 1.$$

- Los parámetros de inhibición  $\gamma$  y  $\alpha$  son eliminados al tomar las desigualdades:

$$\frac{cy}{1 + \gamma w} \leq cy;$$

$$\frac{p_3 xy}{(g_4 + y)(1 + \alpha w)} \leq \frac{p_3 xy}{g_4 + y};$$

esto con el propósito de obtener los conjuntos  $K(h_3)$  y  $K(h_4)$  respectivamente.

Se espera que el análisis realizado en este documento ayude a comprender mejor a los médicos especialistas la dinámica en corto y largo plazo de la enfermedad, esto debido a que los límites del dominio  $K_{BPID}$  pueden ser manipulados ya que se encuentran definidos mediante desigualdades en función de los parámetros del sistema. Dicha manipulación podría lograrse mediante la aplicación de tratamientos o bioterapias que ayuden a potenciar el sistema inmune o regular los mecanismos de defensa del tumor cancerígeno. A su vez, en base a los resultados obtenidos, los médicos podrían planear mejor las dosis y horarios de las terapias.

## Agradecimientos

Este trabajo está soportado por el proyecto TIJ-ING-2012-111 de DGEST, el grupo de investigación PROMEP ITIJ-CA-6, la beca CONACYT

290733, y se realizó dentro del marco del proyecto CONACYT N 219614 “Análisis de sistemas con dinámica compleja en las áreas de medicina matemática y física utilizando los métodos de localización de conjuntos compactos invariantes”.

## Referencias

1. **Arciero, J., Jackson, T., & Kirschner, D. (2004).** A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, Vol. 4, No. 1, pp. 39–58.
2. **Bunimovich-Mendrazitsky, S., Shochat, E., & Stone, L. (2007).** Mathematical model of BCG immunotherapy in superficial bladder cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 69, No. 6, pp. 1847–1870.
3. **Coria, L. N. (2013).** Global dynamics of the hasting-powell system. *Mathematical Problems in Engineering*.
4. **d’Onofrio, A. (2005).** A general framework for modeling tumor-immune system competition and immunotherapy: Mathematical analysis and biomedical inferences. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, Vol. 208, No. 3, pp. 220–235.
5. **Enderling, H., Almog, N., & Hlatky, L. (2013).** *Systems biology of tumor dormancy*, volume 734. Springer.
6. **Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2013).** Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Disponible en: [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx).
7. **Joshi, B., Wang, X., Banerjee, S., Tian, H., Matzavinos, A., & Chaplain, M. A. (2009).** On immunotherapies and cancer vaccination protocols: a mathematical modelling approach. *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 259, No. 4, pp. 820–827.
8. **Khalil, H. K. (2002).** *Nonlinear Systems*, volume 3. Prentice Hall Upper Saddle River.
9. **Kirschner, D. & Panetta, J. C. (1998).** Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 37, No. 3, pp. 235–252.
10. **Kirschner, D. & Tsygvintsev, A. (2009).** On the global dynamics of a model for tumor immunotherapy. *Mathematical Biosciences and Engineering*, Vol. 6, No. 3, pp. 573–583.
11. **Krishchenko, A. (2005).** Localization of invariant compact sets of dynamical systems. *Differential Equations*, Vol. 41, No. 12, pp. 1669–1676.
12. **Krishchenko, A. P. & Starkov, K. E. (2006).** Localization of compact invariant sets of the Lorenz system. *Physics Letters A*, Vol. 353, No. 5, pp. 383–388.
13. **Kronik, N., Kogan, Y., Elishmereni, M., Halevi-Tobias, K., Vuk-Pavlović, S., & Agur, Z. (2010).** Predicting outcomes of prostate cancer immunotherapy by personalized mathematical models. *PLoS One*, Vol. 5, No. 12, pp. e15482.
14. **Lu, J. J. & Brady, L. W. (2008).** *Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach*. Springer.
15. **Owen, M. & Sherratt, J. (1998).** Modelling the macrophage invasion of tumors: Effects on growth and composition. *IMA J Math Appl Med Biol*, Vol. 15, pp. 165–185.
16. **Page, K. & Uhr, J. (2005).** Mathematical models of cancer dormancy. *Leukemia & Lymphoma*, Vol. 46, No. 3, pp. 313–327.
17. **Perko, L. (2001).** *Differential equations and dynamical systems*, volume 7. Springer, third edition.
18. **Perry, M. C. (2008).** *The Chemotherapy Source Book*. Lippincott Williams and Wilkins.
19. **Ruddon, R. W. (2007).** *Cancer Biology*. Oxford University Press.
20. **Starkov, K. E. & Coria, L. N. (2012).** Global dynamics of the Kirschner–Panetta model for the tumor immunotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, Vol. 14, No. 3, pp. 1425–1433.
21. **Starkov, K. E. & Gamboa, D. (2013).** Localization of compact invariant sets and global stability in analysis of one tumor growth model. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, DOI: 10.1002/mma.3023.
22. **Starkov, K. E. & Krishchenko, A. P. (2014).** On the global dynamics of one cancer tumour growth model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Vol. 19, No. 5, pp. 1486–1495.
23. **Starkov, K. E. & Plata-Ante, C. (2014).** On the global dynamics of the cancer AIDS-related mathematical model. *Kybernetika, In press*.
24. **Starkov, K. E. & Pogromsky, A. Y. (2013).** On the global dynamics of the Owen–Sherratt model describing the tumor–macrophage interactions. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 23, No. 02.

25. **Starkov, K. E. & Villegas, A. (2014).** On some dynamical properties of a seven-dimensional cancer model with immunotherapy. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 24, No. 02.
26. **Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud (2013).** Los 5 tipos de cáncer que más afectan a mexicanos. Disponible en: <http://www.spps.gob.mx>.
27. **World Health Organization (2013).** Cancer. Available in: <http://www.who.int>.
28. **Zitvogel, L., Apetoh, L., Ghiringhelli, F., & Kroemer, G. (2008).** Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature Reviews Immunology*, Vol. 8, No. 1, pp. 59–73.

**Paul A. Valle** recibió el grado de Ingeniero Electrónico con Mención Honorífica en el Instituto Tecnológico de Tijuana en 2011. Recibió el grado de Maestro en Ciencias en Sistemas Digitales en CITEDIPN en 2012. Actualmente se encuentra realizando sus estudios de Doctorado en Ciencias en Sistemas Digitales en CITEDIPN bajo la dirección del Dr. Konstantin Starkov y del Dr. Luis Coria.

**Luis N. Coria** es Profesor Investigador en el Instituto Tecnológico de Tijuana (ITT), en Tijuana BC, México. Obtuvo el grado de Ingeniero en Electrónica en el Instituto Tecnológico de Durango en 1999

y el de Maestría en Ciencias en Sistemas Digitales del CITEDIPN en 2005. Su Doctorado lo obtiene en 2010 en el IPN con Mención Honorífica y Premio al Desempeño Académico. Las aportaciones del Dr. Coria se han enfocado en el análisis de sistemas no lineales con aplicaciones en las áreas de la Ingeniería, Biología y Medicina. Ha realizado más de 20 publicaciones en Journals y Congresos Internacionales. Adicionalmente, forma parte del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel Candidato.

**Konstantin E. Starkov** recibió en 1983 el grado de Candidato de Ciencias (equivalente a PhD) en el Instituto de Ciencias en Control en Moscú, Rusia. En 1995 obtuvo el grado de Doctor en Ciencias Física y Matemáticas en el mismo Instituto. Actualmente labora como Profesor Investigador en el área de Sistemas de Control en CITEDIPN. Es autor de más de 150 publicaciones en revistas de prestigio y congresos internacionales. Adicionalmente, forma parte del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel III.

*Article received on 10/12/2013; accepted on 06/10/2014.*