



---

# Modelos matemáticos de competición entre cáncer y sistema inmune

---

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Matemáticas

José García Otero

Trabajo dirigido por  
Virginia Muto Foresi

Leioa, 21 de febrero de 2019



# Índice general

Agradecimientos	v
Introducción	vii
<b>1. Modelo de Kuznetsov y Taylor</b>	<b>1</b>
1.1. Modelo de Kuznetsov y Taylor . . . . .	2
1.2. Modelo de Kuznetsov y Taylor simplificado . . . . .	13
1.3. Modelo Simplificado con tiempo de retardo . . . . .	20
1.4. Conclusiones . . . . .	26
<b>2. Modelo para el control de tumores malignos</b>	<b>27</b>
2.1. Análisis del modelo sin retardo . . . . .	29
2.2. Conclusiones . . . . .	39
<b>A. Sistemas Autónomos</b>	<b>41</b>
A.1. Introducción . . . . .	41
A.2. Clasificación de Puntos de Equilibrio en sistemas lineales . . .	43
A.3. Sistemas No Lineales. Estabilidad por Linealización. . . . .	44
<b>B. Análisis de Puntos Críticos</b>	<b>47</b>
B.1. Para $(\delta, \sigma)=(0.545, 0.318)$ . . . . .	47
B.1.1. Para $P_0=(0.583486, 0)$ . . . . .	48
B.1.2. Para $P_1=(1.60282, 10.1408)$ . . . . .	48
B.2. Para $(\delta, \sigma)=(0.545, 0.182)$ . . . . .	49
B.2.1. Para $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$ . . . . .	49
B.2.2. Para $P_1=(1.5879899, 14.6737526)$ . . . . .	50
B.2.3. Para $P_2=(0.90735961, 222.6896051)$ . . . . .	51
B.2.4. Para $P_3=(0.2261898, 430.871)$ . . . . .	51
B.3. Para $(\delta, \sigma)=(0.009, 0.045)$ . . . . .	52
B.3.1. Para $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$ . . . . .	52
B.3.2. Para $P_1=(1.63712, -0.343142)$ . . . . .	53
B.3.3. Para $P_2=(0.396285, 378.886)$ . . . . .	53
B.3.4. Para $P_3=(0.124209, 462.039)$ . . . . .	54
B.4. Para $(\delta, \sigma)=(0.545, 0.073)$ . . . . .	55

B.4.1. Para $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$ . . . . .	55
B.4.2. Para $P_1=(1.57118, 19.8117)$ . . . . .	56
B.4.3. Para $P_2=(1.07281, 172.125)$ . . . . .	56
B.4.4. Para $P_3=(0.0775541, 476.298)$ . . . . .	57
B.5. Código de las simulaciones . . . . .	58
<b>C. Código del análisis de puntos críticos</b>	<b>59</b>
C.1. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.318, 0.318, 1.131, 0.5, 0.002)$ . . . .	59
C.2. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.318, 0.318, 1.131, 1.636, 0.002)$ . . .	60
C.3. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.545, 0.545, -1.131, 1.636, 2)$ . . . .	61
C.4. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (1.1, 2.2, -1.235, 1.41943, 0.15)$ . . . .	62
C.5. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (1, 2, -1.131, 0.005, 0.2)$ . . . . .	63
<b>Bibliografía</b>	<b>65</b>

# Agradecimientos

A mis padres, a mis hermanos y a toda mi familia, solo puedo expresar mi sincero agradecimiento por apoyarme y creer siempre en mí.

*“A veces la persona  
a la que nadie  
imagina capaz de nada,  
es la que hace cosas  
que nadie imagina.”*

**Alan Turing.**  
(23 de junio de 1912 - 7 de junio de 1954).



# Introducción

Este trabajo tiene la intención de ser una selección de varios modelos matemáticos que tienen como estudio la lucha entre la enfermedad del cáncer y el sistema inmune.

El cáncer es una de las enfermedades más mortales del mundo. En 2012 hubo 14.1 millones de casos nuevos y 8.2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. En 2030 se prevé que aumente el número de casos nuevos a cerca de 23.6 millones de personas, es por ello que científicos de todo el mundo se dedican a la investigación sobre el cáncer con especial énfasis en la investigación experimental y la inmunología teórica.

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento incontrolado de células, con carácter invasivo, que dañan tejidos y órganos y pueden causar la muerte. El término **cáncer** deriva del latín *cancrem*, cangrejo, que a su vez procede del griego *carcinós*, cangrejo de mar, por la similitud de crecimiento excéntrico, como las patas de un cangrejo, que Hipócrates (c.460 a.C.- c.370 a.C.), creador de la acepción médica del término, observó en la cara y mama de algunos enfermos.

El cáncer es el resultado de la falta del control en la reproducción celular de un tejido en el que, previa intervención de factores etiológicos<sup>1</sup> sobre una o varias células, estas se reproducen sin regulación ni finalidad, de forma autónoma, anárquica e irrefrenable aunque cese el estímulo causal, acompañándose de pérdida de la **apoptosis**<sup>2</sup>. Aparece así un nuevo tejido distinto del normal, con tendencia a expandirse localmente y a través de vías linfáticas o hemáticas (vías por donde circula la sangre), con formación de nuevos focos o metástasis en órganos distantes, donde se repite la expansión. Todo este proceso es destructivo para los tejidos normales y, dejado a su evolución natural, acaba con la vida del huésped.

Las causas del cáncer, que en gran parte son desconocidas, son fundamentalmente ambientales, sin que la herencia intervenga en más del 20% de los casos. Los agentes etiológicos actúan de manera múltiple y secuencial sobre las células normales hasta producir su transformación maligna, en un proceso dividido en dos fases: iniciación y promoción. Los agentes

---

<sup>1</sup>La etiología es la ciencia centrada en el estudio de la causalidad de la enfermedad.

<sup>2</sup>La apoptosis es una vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento.

*iniciadores* determinan la aparición de un gen alterado o una mutación, que llamamos **oncogén**. Estos no se manifiestan por no existir o porque hay antioncogenes que los neutralizan. Los agentes *promotores* consiguen la aparición de oncogenes o la inhibición de los antioncogenes. La acción de los oncogenes se manifiesta liberando factores de crecimiento celular y consiguiendo la proliferación de un clon de células diferenciadas. Un defecto del sistema inmunológico celular permite que esta proliferación no sea eliminada y que continúe creciendo hasta alcanzar un tamaño clínico detectable, lo que se conoce comúnmente como tumor maligno. Una de las diferencias entre las células normales y las tumorales es que la tumoral es incapaz de alcanzar una diferenciación o un estado adulto estable; es por esto que sigue multiplicándose sin control. En resumen, los agentes promotores son los que facilitan la expresión de las mutaciones inducidas en la iniciación. Sin ellos no se manifiestan dichas mutaciones y no se produciría el crecimiento de las células tumorales. Los agentes promotores son parecidos a los iniciadores, por ejemplo, el tabaco, el alcohol, situaciones hormonales determinadas, etc. Gracias a la actuación de los promotores tumorales se produce la progresión del tumor [1].

En este trabajo se tendrán en cuenta las interacciones entre células cancerígenas y células inmunes, por lo que vamos a introducirlas.

Las células cancerosas se diferencian de muchas formas de las células normales, de manera que pueden crecer de forma invasiva. Las células normales van evolucionando hasta convertirse en un tipo específico de célula, algo que las cancerosas no hacen y es por ello por lo que pueden seguir dividiéndose sin control alguno.

Además de esto, las células cancerosas pueden obviar las señales del cuerpo que les ordenan que empiecen con la apoptosis o muerte programada celular. Estas células son capaces de influir en las células normales que las rodean de forma que estas forman vasos sanguíneos que suministran los nutrientes y el oxígeno necesario para que el tumor crezca [2].

El sistema inmunitario es una red compleja formada por células y órganos que trabajan conjuntamente para defender al cuerpo de sustancias extrañas, virus o células tumorales. Cuando el cuerpo descubre una sustancia extraña, varios tipos de células entran en acción en lo que se denomina respuesta inmune; existen dos tipos de inmunidad según la especialización de cada una: la innata y la adaptativa. La inmunidad innata corresponde a la primera barrera defensiva, está formada por células y moléculas que actúan de manera específica contra agentes extraños reaccionando de forma rápida. La inmunidad adaptativa es la que más relación tiene contra los tumores y está compuesta principalmente por linfocitos [3].

Este trabajo consta de dos capítulos. A medida que se avance en este proyecto, podremos ver cómo las ecuaciones que se estudian se van complicando y, por consiguiente, sus resultados. En los capítulos se estudiarán los siguientes modelos:

- **Primer Capítulo:** En esta parte del trabajo estudiaremos tres modelos. Los dos últimos se basan en el modelo que se verá al principio de este capítulo, el modelo de Kuznetsov y Taylor. El segundo es una versión simplificada del anterior, y por último, al final de este capítulo, se contempla un modelo con time delay y se compara con los otros dos modelos estudiados, obteniendo unas conclusiones que se presentan al final del capítulo.
- **Segundo Capítulo:** En este segundo y último capítulo se hace un estudio de un modelo que se emplea para el control de los tumores malignos. Primeramente, se realiza un estudio del modelo sin la componente de retardo, obteniendo así unos lemas que nos ayudan a la hora de elegir los parámetros que se deben tener en cuenta para las simulaciones. Después, se realizan las pertinentes simulaciones del modelo (este ya, con la componente de retardo) y obtenemos varias conclusiones referentes a dichas simulaciones.



# Capítulo 1

## Modelo de Kuznetsov y Taylor

En el presente capítulo se va a hacer un estudio sobre un modelo basado en el expuesto por Vladimir A. Kuznetsov, Iliya A. Makalkin, Mark A. Taylor y Alan S. Perelson (comúnmente conocido como modelo de Kuznetsov y Taylor) [4], que describe la competición entre tumor y sistema inmune. Estos asumieron que la interacción entre las células inmunes y las cancerosas podía ser descrita por la función de Michaelis-Menten, la cual describe la velocidad de reacción de muchas reacciones enzimáticas. El modelo que estudiaremos será una forma simplificada del que propusieron Kuznetsov y Taylor. Lo más importante de este modelo es que tiene en cuenta las interacciones de inactivación entre células tumorales e inmunes y la penetración de estas últimas con las tumorales.

Kuznetsov y Taylor describieron la respuesta de las células efectoras (o células del sistema inmune), las cuales denotaremos por **CE**, al crecimiento y expansión de las células tumorales, que denominaremos **CT**. Este modelo difiere de muchos otros, porque tiene en cuenta la penetración de las CT en las CE causando la inactivación de estas últimas. La interacción cinética existente entre estos dos grupos de células viene descrito por el siguiente diagrama según [4].

En la *Figura 1.1*, E y T son la concentración local de células efectoras y tumorales, C es la concentración local de CE-CT (donde CE-CT denota el encuentro entre estos dos tipos de células en la zona del tumor). E\* es la concentración local de CEs inactivas y T\* la de CTs que han sufrido algún daño causado por las CEs. Como se puede intuir por

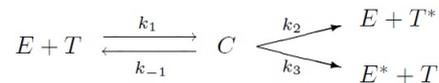


Figura 1.1: Esquema cinético describiendo la interacción entre CTs y CEs.

el diagrama expuesto,  $k_1$  es la tasa de

unión entre CEs y CTs y, por consiguiente,  $k_{-1}$  es la tasa de “desapego”. Por último tenemos que  $k_2$  es la velocidad a la que las interacciones CE-CT programan a las CT para la lisis<sup>1</sup> y  $k_3$  es la velocidad a la que las interacciones CE-CT inactivan las CEs.

## 1.1. Modelo de Kuzetsov y Taylor

El modelo propuesto por Kuznetsov y Taylor es el que sigue:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1E - k_1ET + (k_{-1} + k_2)C \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT_{\text{tot}}) - k_1ET + (k_{-1} + k_3)C \\ \frac{dC}{dt} = k_1ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C \\ \frac{dE^*}{dt} = k_3C - d_2E^* \\ \frac{dT^*}{dt} = k_2C - d_3T^* \end{array} \right. \quad (1.1)$$

donde  $s$  es el ritmo normal (es decir, no está incrementado por la presencia del tumor) del flujo de CE de un adulto en la zona donde se encuentre el tumor;  $F(C, T)$  caracteriza la velocidad a la que las células efectoras citotóxicas<sup>2</sup> se acumulan en la región de CT debido a la presencia del tumor. Asimismo,  $d_1, d_2$  y  $d_3$  son los coeficientes de los procesos de destrucción y migración de E, E\* y T\* respectivamente,  $a$  es la tasa de crecimiento máximo de la población de CT. Esta tasa de crecimiento máxima de la población de CT incorpora tanto la multiplicación como la muerte de CT. La capacidad máxima de carga del entorno biológico para las CT (es decir, el número máximo de células debido, por ejemplo, a la competencia por recursos como el oxígeno, la glucosa, etc.) es  $b^{-1}$ . Asumimos que no hay metástasis y que, por tanto, no hay migración de las CTs ni de las CE-CTs.

Por otro lado, el análisis realizado por Kuznetsov [5, 6, 7] sugiere la siguiente fórmula explícita para la acumulación de las CEs:

$$F(C, T) = \frac{fC}{g + T} \quad \text{donde } f \text{ y } g \text{ son constantes positivas.}$$

Se debe tener en cuenta que esta función depende de C (la concentración local de CE-CT). Esta función es consistente con un modelo en el cual se

<sup>1</sup>Lisis se refiere al deterioro de una célula debido a una lesión en su membrana plasmática (exterior).

<sup>2</sup>Células Citotóxicas: Tipo de célula inmunitaria que puede destruir ciertas células, como las células extrañas, células cancerosas y células infectadas por un virus.

asume que la acumulación de CEs se debe a señales del cuerpo, como puede ser la liberación de citoquinas (que son la base del sistema inmune). Las funciones  $C$  y  $T$  se eligen de forma que estén acotadas para que cuando  $T$  se haga más grande, sea consistente con las limitaciones en la tasa de transporte de células efectoras al tumor.

Se puede observar que, desde el punto de vista matemático, las variables  $E^*$  y  $T^*$  no afectan a la evolución de las variable  $E$  y  $T$ . Desde el punto de vista médico, esto también tiene sentido, ya que las CEs que hayan sido desactivadas por las CTs no tomarán parte en la lucha del sistema inmune contra el cáncer y las CTs que hayan sido dañadas no podrán seguir multiplicándose y desarrollándose para llegar a formar un tumor. Es por ello que, a partir de ahora analizaremos el sistema obviando estas dos últimas ecuaciones.

En el artículo escrito por Kuznetsov y Taylor en 1994 [4] en el cual exponían este modelo, los autores aseguraban que mediante experimentación se podía hacer la siguiente aproximación:

$$\blacksquare \frac{dC}{dt} \approx 0 \Rightarrow C \approx KET \text{ donde } K = \frac{k_1}{(k_2 + k_3 + k_{-1})}.$$

Otra observación experimental, esta vez hecha en [8], asegura que la cantidad de CE-CT es, en proporción un 10 % del total de CTs. Esto conduce a realizar la siguiente aproximación:  $T_{\text{tot}} \approx T$ . Luego tenemos que el sistema original (1.1) se transforma en el siguiente sistema:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{fKET}{g+T} + (k_{-1} + k_2)KET - k_1ET - d_1E \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - k_1ET + (k_{-1} + k_3)KET. \end{cases}$$

Sustituyendo el valor de  $K$  y sacando factor común obtenemos:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{fKET}{g+T} + ET \left( \frac{k_1(k_{-1} + k_2)}{k_2 + k_3 + k_{-1}} - k_1 \right) - d_1E \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - ET \left( \frac{k_1(k_{-1} + k_3)}{k_2 + k_3 + k_{-1}} - k_1 \right), \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{fKET}{g+T} + ET(-k_3K) - d_1E \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) + ET(-k_2K), \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{pET}{g+T} - mET - dE \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET, \end{cases} \quad (1.2)$$

donde  $p = fK$ ,  $m = Kk_3$ ,  $n = Kk_2$  y  $d = d_1$ .

Tenemos entonces un modelo físico, que es conveniente adimensionalizar. Para ello, realizamos los siguientes cambios de variable:

$$x = \frac{E}{E_0}, \quad y = \frac{T}{T_0}, \quad \tau = nT_0t, \quad (1.3)$$

donde  $E_0$  y  $T_0$  son la concentración inicial de CEs y CTs respectivamente, las cuales, por experimentación, se pueden suponer iguales,  $E_0 = T_0$ . Y el tiempo lo escalamos en relación a la tasa de desactivación de las CTs. Comprobemos, antes de realizar cualquier cambio, si así se adimensionan nuestras variables:

- E tiene dimensión de “célula”  $\rightarrow x = \frac{E}{E_0}$  tiene dimensión de  $\frac{\text{“célula”}}{\text{“célula”}} =$  número puro.
- T tiene dimensión de “célula”  $\rightarrow y = \frac{T}{T_0}$  tiene dimensión de  $\frac{\text{“célula”}}{\text{“célula”}} =$  número puro.
- $t$  tiene dimensión “día”  $\rightarrow \tau = nT_0t$  tiene dimensión de  $\frac{\text{“día”} \cdot \text{“célula”}}{\text{“día”} \cdot \text{“célula”}} =$  número puro, dado que en el sistema (1.2) se ve que  $n$  tiene que ser  $(\text{“día”} \cdot \text{“célula”})^{-1}$

Como se puede ver, todas las variables quedan adimensionadas luego; realizando el cambio de variable y aplicando la regla de la cadena obtenemos:

- $x(t) = \frac{E(t)}{E_0} \Rightarrow E(t) = E_0x(t)$ . Aplicando la regla de la cadena:

$$\frac{\partial E(t)}{\partial t} = \frac{\partial(E_0 \cdot x(t))}{\partial \tau} \cdot \frac{\partial \tau}{\partial t} = E_0 \cdot \frac{\partial x}{\partial \tau} \cdot (nT_0).$$

Usando esta relación y la primera ecuación del sistema (1.2) tenemos:

$$\frac{\partial x}{\partial \tau} = \frac{\partial E}{\partial t} \cdot \frac{1}{nE_0T_0} = \frac{s}{nE_0T_0} + \frac{pET}{(g+T)nE_0T_0} - \frac{mET}{nE_0T_0} - \frac{dE}{nE_0T_0}.$$

Ahora teniendo en cuenta que  $x = E/E_0$  y que  $y = T/T_0$ :

$$\frac{\partial x}{\partial \tau} = \frac{s}{nE_0T_0} + \frac{pxy}{\left(\frac{g}{T_0} + y\right)nT_0} - \frac{m}{n}xy - \frac{dx}{nT_0}.$$

Definiendo:

$$\sigma = \frac{s}{nE_0T_0}, \quad \rho = \frac{p}{nT_0}, \quad \eta = \frac{g}{T_0}, \quad \mu = \frac{m}{n} = \frac{k_3}{k_2}, \quad \delta = \frac{d}{nT_0},$$

tenemos que la primera ecuación queda:

$$\frac{\partial x}{\partial \tau} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x.$$

Repitiendo el mismo proceso con la segunda ecuación:

- $y(t) = \frac{T(t)}{T_0} \Rightarrow T(t) = T_0 y(t)$ . Aplicando la regla de la cadena:

$$\frac{\partial T(t)}{\partial t} = \frac{\partial(T_0 \cdot y(t))}{\partial \tau} \cdot \frac{\partial \tau}{\partial t} = T_0 \cdot \frac{\partial y}{\partial \tau} \cdot (nT_0)$$

$$\frac{\partial y}{\partial \tau} = \frac{aT(1 - bT)}{nT_0^2} - \frac{nET}{nT_0^2}.$$

Ahora, como se ha supuesto que  $T_0 = E_0$ , y teniendo en cuenta que  $x = E/E_0$  y que  $y = T/T_0$ :

$$\frac{\partial y}{\partial \tau} = \frac{a}{nT_0} y(1 - bT_0 y) - xy.$$

Finalmente definiendo:

$$\alpha = \frac{a}{nT_0} \quad \text{y} \quad \beta = bT_0,$$

tenemos que la segunda ecuación del sistema (1.2) queda como:

$$\frac{\partial y}{\partial \tau} = \alpha y(1 - \beta y) - xy.$$

Queda así un modelo mucho más sencillo que estudiar:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy, \end{cases} \quad (1.4)$$

en el cual  $x$  denota la densidad de las CE y la  $y$  la densidad de la población de las CT. De ahora en adelante, en las gráficas, la variable  $x$  será denotada por CE y la  $y$  por CT para mayor claridad del lector. Se puede ver que hemos hecho un pequeño cambio de notación, se ha cambiado la variable temporal adimensional  $\tau$  por el mismo símbolo anteriormente usado para la variable temporal  $t$ , porque más adelante se usará el parámetro  $\tau$  en el modelo de retardo.

Como se puede observar, tenemos un sistema diferencial de dos ecuaciones con dos incógnitas en el que la variable independiente  $t$  no aparece en las funciones que modelan el comportamiento de las células inmunes y tumorales. Es por esto que a este sistema se le denomina sistema autónomo. Como se interpreta la variable  $t$  como un parámetro, tenemos que las soluciones que se obtengan definen una curva en el plano de fases  $xy$ , que es lo que se interpretará. Es sabido que a lo sumo pasa una trayectoria por cada punto

del plano de fases, por lo que las trayectorias nunca se intersecan. Además, los puntos críticos del sistema son los que verifican las siguientes igualdades:

$$\begin{cases} \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \mu xy - \delta x = 0 \\ \alpha y(1 - \beta y) - xy = 0. \end{cases}$$

Tomando la segunda ecuación por separado:

$$0 = y[\alpha(1 - \beta y) - x] \Leftrightarrow \begin{cases} y = 0 \\ x = \alpha(1 - \beta y). \end{cases}$$

Sustituyendo en la primera ecuación del sistema (1.4) se obtiene que:

- Si  $y = 0 \Rightarrow \sigma - \delta x = 0 \Leftrightarrow x = \frac{\sigma}{\delta} \Rightarrow P_0 \equiv \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0\right)$  es punto crítico.
- Si  $x = \alpha(1 - \beta y) \Rightarrow 0 = \sigma + \frac{\rho\alpha(1 - \beta y)y}{\eta + y} - \mu\alpha(1 - \beta y)y - \delta\alpha(1 - \beta y)$

Suponiendo que  $y \geq 0$  (ya que  $y$  es la densidad de la población de las células tumorales):

$$\begin{aligned} 0 &= \sigma\eta + \sigma y + \rho\alpha y - \rho\alpha\beta y^2 + [-\mu\alpha y + \mu\alpha\beta y^2 - \delta\alpha + \delta\alpha\beta y](\eta + y) = \\ &= \sigma\eta + \sigma y + \rho\alpha y - \rho\alpha\beta y^2 - \mu\eta\alpha y - \mu\alpha y^2 + \mu\alpha\beta\eta y^2 + \mu\alpha\beta y^3 - \delta\alpha\eta - \\ &\delta\alpha y + \delta\alpha\beta\eta y + \delta\alpha\beta y^2 = \\ &= y^3[\mu\alpha\beta] + y^2[-\rho\alpha\beta + \mu\alpha + \mu\alpha\beta\eta] + y[\sigma + \rho\alpha - \mu\eta\alpha - \delta\alpha + \delta\alpha\beta\eta] + \\ &[\sigma\eta - \delta\alpha\eta] \end{aligned}$$

Se sabe que por las fórmulas de Cardano tendremos 1, 2 o 3 puntos críticos para esta ecuación, que sumado al otro punto de equilibrio que se ha hallado nos daría como máximo 4 puntos críticos. Ahora la pregunta que nos hacemos es si podemos decir algo respecto a la estabilidad de estos puntos críticos.

Como se puede ver, el sistema (1.4) no es lineal por lo que se debe linealizar si se quiere hacer un estudio de la estabilidad y naturaleza de estos puntos críticos. En general, si se tiene un sistema autónomo cualquiera,

$$\begin{cases} x'(t) = f(x, y) \\ y'(t) = g(x, y), \end{cases} \quad (1.5)$$

con un punto crítico  $(x_0, y_0)$  y tal que  $f(x, y), g(x, y) \in C^1(\mathbb{R}^2)$ , el sistema se linealiza mediante el Jacobiano, de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix},$$

donde  $J$  es la matriz Jacobiana del sistema (1.6). Este proceso se explica de forma más detallada en el Apéndice A.

En el caso del sistema (1.4) necesitamos calcular el Jacobiano del sistema:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta & \frac{\rho x}{y + \eta} - \frac{\rho x y}{(y + \eta)^2} - \mu x \\ -y & \alpha(1 - \beta y) - \alpha \beta y - x \end{pmatrix}, \quad (1.6)$$

con los valores concretos de  $(x, y)$ .

Vamos a estudiar primero el punto  $P_0$ ; para ello tenemos lo siguiente:

**Lema 1.1.1.** *Si  $\alpha > \sigma/\delta$ , entonces el punto  $P_0$  es un punto silla y si  $\alpha < \sigma/\delta$ , entonces es un nodo asintóticamente estable.*

*Demostración.* Sea  $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$  el punto crítico a analizar, como el sistema (1.4) es no lineal, para estudiar la estabilidad del punto se debe utilizar la matriz Jacobiana del sistema (ver apéndice A.3. para una rápida explicación). Sustituyendo  $x = \sigma/\delta$  e  $y = 0$  en (B), se tiene que:

$$J(\sigma/\delta, 0) = \begin{pmatrix} -\delta & \frac{\rho\sigma}{\delta\eta} - \frac{\mu\sigma}{\delta} \\ 0 & \alpha - \frac{\sigma}{\delta} \end{pmatrix}.$$

Obtenemos el polinomio característico de esta matriz:

$$\begin{vmatrix} -\delta - \lambda & \frac{\rho\sigma}{\delta\eta} - \frac{\mu\sigma}{\delta} \\ 0 & \alpha - \frac{\sigma}{\delta} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Leftrightarrow \lambda^2 + \lambda \left( -\alpha + \delta + \frac{\sigma}{\delta} \right) - \alpha\delta + \sigma = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda_1 = -\delta \\ \lambda_2 = \frac{\alpha\delta - \sigma}{\delta} \end{cases}.$$

Luego, siendo  $\delta$  un número positivo,  $\lambda_1 < 0$  tenemos que,

$$\begin{cases} P_0 \text{ es punto silla si } \lambda_2 > 0 \Leftrightarrow \alpha > \sigma/\delta \\ P_0 \text{ es nodo asintóticamente estable si } \lambda_2 < 0 \Leftrightarrow \alpha < \sigma/\delta. \end{cases}$$

□

¿Y del resto de puntos críticos podríamos decir algo? Al tener una expresión cúbica con 7 parámetros a controlar, hacer el análisis de la estabilidad de los posibles puntos críticos es demasiado complicado; es por ello que, como se verá más adelante, se escogen los parámetros según [9] para hacer el correspondiente análisis de unos puntos críticos concretos.

Pero antes, para saber qué tipo de valores dar a los parámetros, tenemos que saber para qué tipo de casos fue propuesto este modelo. El modelo visto anteriormente fue expuesto para dos tipos de etapas de un tumor:

- El tumor durmiente significa que el nivel de células tumorales no varía. Los tumores pueden permanecer en estado latente durante años a causa de un equilibrio entre proliferación y apoptosis, fenómeno que se puede definir “como un estadio de latencia temporal de la detención del crecimiento tumoral”.

- El *sneaking-through* [10] o fenómeno de “escabullirse” sucede cuando un pequeño número de células tumorales puede “pasar a través” de la vigilancia inmune; el tumor puede entonces crecer. Pero si el nivel inicial de CEs es mayor, entonces este nivel inicialmente alto comienza a decrecer debido al nivel pequeño y constante de las CTs y es entonces cuando las células tumorales comienzan a proliferar y rompen la defensa inmune, generando así con éxito el tumor.

Como ya adelantamos, ahora se darán ciertos valores a los parámetros siguiendo [9] para poder hacer un estudio de las diferentes situaciones que podrían ocurrir. Se dejarán fijos los siguientes parámetros:

$$\alpha = 1.636, \quad \beta = 0.002, \quad \rho = 1.131, \quad \eta = 20.19, \quad \mu = 0.00311.$$

Y dependiendo de los valores de  $\delta$  y  $\sigma$  se tendrán diferentes situaciones, donde  $\delta$  es la tasa de mortalidad de las células efectoras y  $\sigma$  es la tasa de proliferación de las mismas.

### Simulaciones

Veamos lo que ocurre para los diferentes valores de los parámetros  $\delta$  y  $\sigma$  y analizamos el espacio de fases del sistema (1.4).

Para  $(\delta, \sigma) = (0.1908, 0.318)$  se obtienen los siguientes puntos críticos:

$$P_0 \equiv (x_0, y_0) = (\sigma/\delta, 0) = (1.66667, 0), \quad P_1 \equiv (x_1, y_1) = (1.63622, -0.0668726).$$

Se debe obviar el estudio del segundo punto crítico pues no tiene sentido, ya que la densidad de la población de las células tumorales no puede ser negativa.

Como se ha comentado antes, para estudiar la estabilidad del punto crítico, se estudia el sistema linealizado a través del Jacobiano (1.6) que con los valores  $\delta$  y  $\sigma$  elegidos se escribe como:

$$J = \begin{pmatrix} -0.1908 - 0.00311y + \frac{1.131y}{20.19 + y} & \frac{1.131x}{20.19 + y} - \frac{1.131xy}{(y + 20.19)^2} - 0.00311x \\ -y & -x + 1.636(1 - 0.002y) - 0.003272y \end{pmatrix}.$$

Sustituyendo el único punto de equilibrio significativo  $P_0 = (1.66667, 0)$  se obtiene:

$$J(1.66667, 0) = \begin{pmatrix} -0.1908 & 0.0881797 \\ 0 & -0.0306667 \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.1908(x - 1.66667) + 0.0881797(y - 0) \\ y'(t) = 0(x - 1.66667) - 0.0306667(y - 0). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al origen (0,0):

$$\begin{cases} X = x - 1.66667 \\ Y = y \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.1908 X + 0.0881797 Y \\ Y'(t) = 0 X - 0.0306667 Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.1908 & 0.0881797 \\ 0 & -0.0306667 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 0.0058512 \neq 0$ , podemos asegurar por el Apéndice A que el punto de equilibrio del sistema (1.4) hereda la estabilidad y la naturaleza del punto crítico en el sistema linealizado, por tanto se va a realizar el estudio de la naturaleza del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{pmatrix} -0.1908 - \lambda & 0.0881797 \\ 0 & -0.0306667 - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 + 0.221467\lambda + 0.00585121.$$

De aquí obtenemos los autovalores:

$$\lambda^2 + 0.221467\lambda + 0.00585121 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -0.1908 \\ \lambda = -0.0306667. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de signo negativo, se tiene que el punto crítico  $P_0$  es un nodo asintóticamente estable.

Repitiendo este proceso para diferentes valores de  $(\sigma, \delta)$  según [9] obtenemos los resultados resumidos en la *Tabla 1.1*, y para los cuales los correspondientes cálculos se pueden consultar en el Apéndice B.

Parámetros	Puntos Críticos	Naturaleza del Punto Crítico	Figura
$(\delta, \sigma) = (1.67, 0.318)$	$P_0 = (1.67, 0)$	Nodo Asintóticamente Estable	1.2
$(\delta, \sigma) = (0.545, 0.318)$	$P_0 = (0.583, 0)$	Punto Silla	1.3
	$P_1 = (1.60, 10.14)$	Espiral Asintóticamente Estable	
$(\delta, \sigma) = (0.545, 0.182)$	$P_0 = (0.33, 0)$	Punto Silla	1.4
	$P_1 = (1.588, 14.674)$	Espiral Asintóticamente Estable	
	$P_2 = (0.907, 222.689)$	Punto Silla	
	$P_3 = (0.226, 430.87)$	Nodo Asintóticamente Estable	
$(\delta, \sigma) = (0.009, 0.045)$	$P_0 = (5, 0)$	Nodo Asintóticamente Estable	1.5
	$P_1 = (0.397, 378.886)$	Punto Silla	
	$P_2 = (0.124, 462.039)$	Nodo Asintóticamente Estable	
$(\delta, \sigma) = (0.545, 0.073)$	$P_0 = (0.134, 0)$	Punto Silla	1.6
	$P_1 = (1.571, 19.812)$	Espiral Asintóticamente Estable	
	$P_2 = (1.973, 172.125)$	Punto Silla	1.7
	$P_3 = (0.078, 476.298)$	Nodo Asintóticamente Estable	

Tabla 1.1

Ahora, realizando las simulaciones a través del comando *NDSolve* del programa *Mathematica* que resuelve numéricamente un sistema de ecuaciones diferenciales (dando unas condiciones iniciales), podremos comprobar

cómo lo realizado analíticamente concuerda con las representaciones gráficas.

La escala de las CEs es mucho menor que la de las CTs; esto tiene sentido ya que desde el punto de vista médico, se debe a que las células tumorales, al no madurar en ningún momento se multiplican de forma anormal, al contrario que las células efectoras o inmunes, que tienen una función determinada.

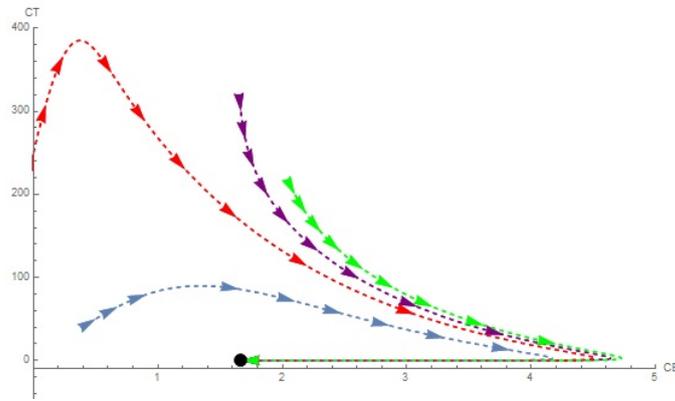


Figura 1.2: Evolución del sistema (1.4) para  $(\delta, \sigma) = (0.1908, 0.318)$

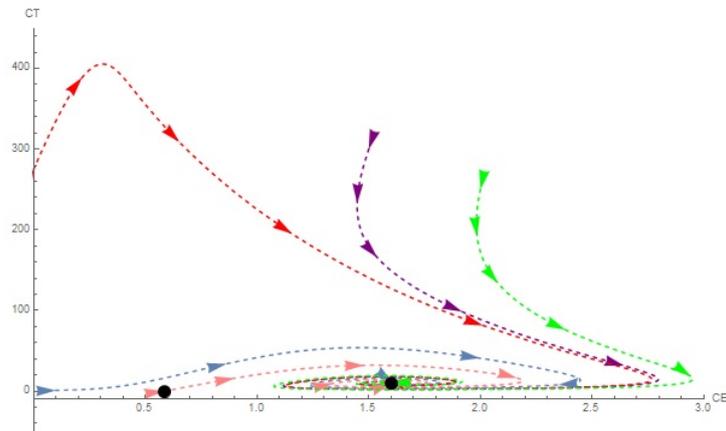


Figura 1.3: Evolución del sistema (1.4) para  $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.318)$

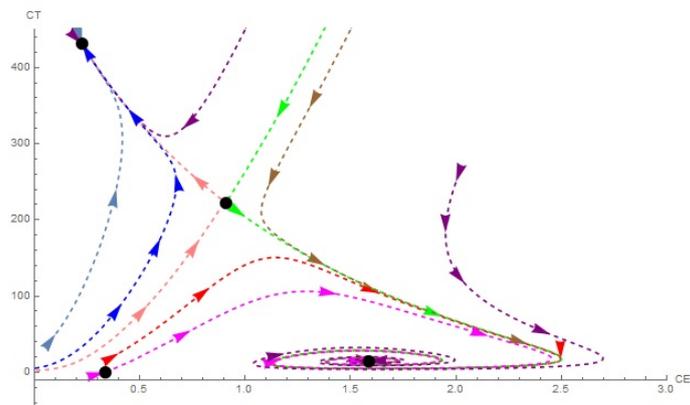


Figura 1.4: Evolución del sistema (1.4) para  $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.182)$

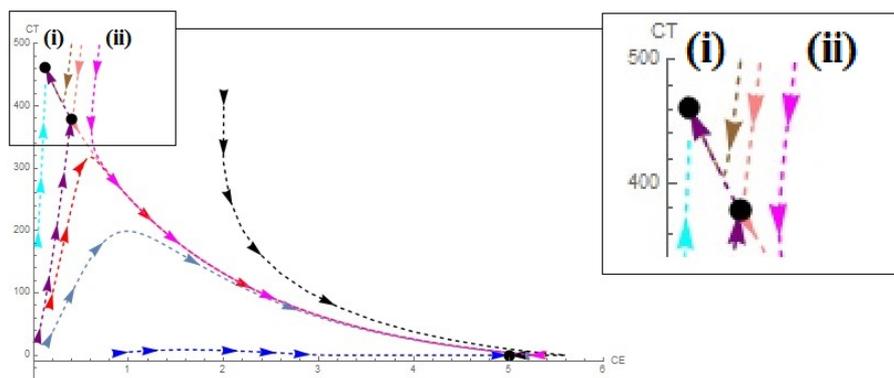


Figura 1.5: Evolución del sistema (1.4) para  $(\delta, \sigma) = (0.009, 0.045)$

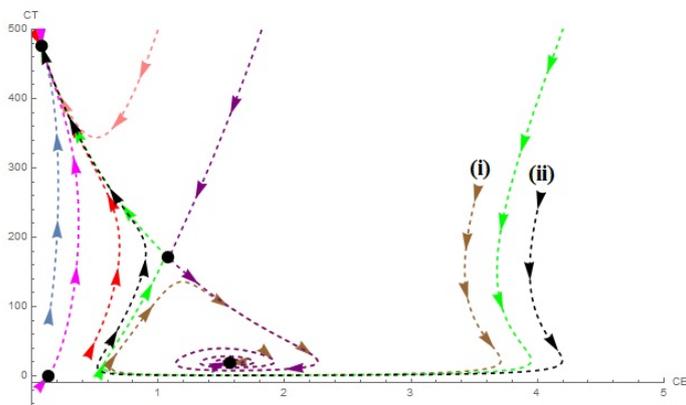


Figura 1.6: Evolución del sistema (1.4) para  $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.073)$

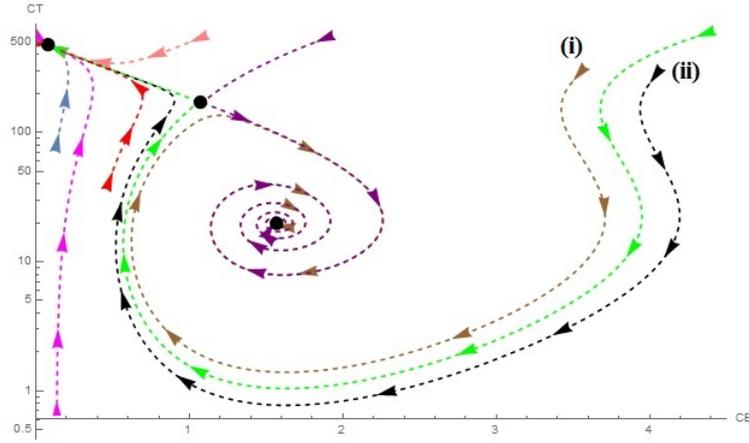


Figura 1.7: Evolución del sistema (1.4) para  $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.073)$  en escala logarítmica

### Conclusiones de las simulaciones

Se puede ver cómo en la *Figura 1.2* hay un único punto fijo y tenemos estabilidad en el eje  $x$  (el de las células inmunes), luego el paciente se recuperará por completo.

En la *Figura 1.3* y en la *Figura 1.4* (donde hay dos y cuatro puntos de equilibrio, respectivamente) se puede ver el estado estable con bajo nivel de CEs y un nivel medio de CTs (espiral asintóticamente estable), que corresponde a la situación en la que el tumor está latente. En la *Figura 1.4*, además, se puede observar que cuando la órbita comienza con un pequeño número de CT, estas logran escapar de las CE y consiguen formar un tumor; esto es a lo que hemos llamado mecanismo de *sneaking – through*.

También se puede observar en la *Figura 1.5* y en la *Figura 1.6* que las CTs llegan a formar un tumor cuando el número de CTs es demasiado grande como para que el pequeño número de CEs pueda luchar y ganar, es decir, volvemos a tener *sneaking – through*. En el resto de casos podemos ver que el paciente acaba estabilizándose y, como consecuencia, acaba curándose. En esta ocasión, a diferencia de lo que se tiene en la *Figura 1.6*, se puede ver que una perturbación en las condiciones iniciales de las CEs (como por ejemplo, pasar de (i) a (ii)) es beneficioso para el paciente. Lo que se traduce en que en este caso, una inmunoestimulación<sup>3</sup> ayudaría al paciente a recuperarse. Por último, en la *Figura 1.6* tenemos que para niveles altos de células efectoras (por ejemplo para la condición inicial (ii)), la órbita se acerca rápidamente a una latencia aparente en la que la presencia del tumor se reduce pero no se elimina. Sin embargo, el nivel de las células tumorales persiste con el tiempo a medida que el nivel de células efectoras disminuye gradualmente.

<sup>3</sup>La inmunoestimulación es una estimulación externa al sistema inmunológico.

Eventualmente, un pequeño grupo de CTs escapa de la defensa inmune y es cuando se forma el tumor. Este también es un claro ejemplo de lo que se ha denominado mecanismo de *sneaking – through*.

Gráficamente se puede ver en la *Figura 1.6* que, al tener una perturbación en la condición inicial de las CEs, por ejemplo pasar de la condición inicial (i) a la (ii), tenemos situaciones totalmente diferentes. Esta perturbación es realmente perjudicial; esto quiere decir que una inmunoestimulación, puede ser realmente mortal para el paciente. Además, los grupos de CTs demasiado pequeños para que el sistema inmune los detecte, acabarán por reproducirse y formar así el tumor.

## 1.2. Modelo de Kuznetsov y Taylor simplificado

La diferencia entre este modelo y el anterior es que se sustituye la interacción entre CEs y CTs descrita por la función de Michaelis-Menten  $F$  por una función de Lotka-Volterra (es decir, la función  $F$  se vuelve bilineal y tiene la forma  $F(E, T) = \Theta ET$ ). La gran diferencia es que ahora se piensa en las células tumorales y las inmunes como dos especies que intentan sobrevivir en competencia en el mismo ecosistema. Entonces, volviendo al sistema (1.2) y sustituyendo el término  $\frac{pET}{g+T}$  por  $\Theta ET$ , tenemos:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \alpha_1 ET - dE \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET, \end{cases} \quad (1.7)$$

donde  $\alpha_1 = \Theta - m$ , con  $\Theta$  coeficiente que representa la interacción entre los dos tipos de células. Todos los parámetros tienen el mismo significado que en el modelo anterior. Además, todos los coeficientes son positivos exceptuando  $\alpha_1$  cuyo signo, tal y como está definido, dependerá de la relación entre  $m$  y  $\Theta$ . Si el coeficiente de neutralización de las CEs en el proceso de la formación de CE-CT es menor que el de la tasa poblacional de las CEs, esto es, si  $m < \Theta$ , entonces  $\alpha_1 > 0$ .

Como antes, es conveniente adimensionar este modelo físico para así poder compararlo con el anterior. Usando pues, el cambio de variable (1.3), se obtiene:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma + \omega xy - \delta x \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy, \end{cases} \quad (1.8)$$

donde todos los parámetros tienen el mismo significado que en el anterior modelo y el nuevo parámetro  $\omega$ , que puede ser negativo, describe la respuesta

inmunitaria a la aparición de células tumorales. Se empieza como antes con el estudio de puntos críticos, que son los que verifican las siguientes igualdades:

$$\begin{cases} \sigma + \omega xy - \delta x = 0 \\ \alpha y(1 - \beta y) - xy = 0. \end{cases}$$

Tomando la segunda ecuación por separado:

$$0 = y[\alpha(1 - \beta y) - x] \Leftrightarrow \begin{cases} y = 0 \\ x = \alpha(1 - \beta y). \end{cases}$$

Sustituyendo en la primera ecuación del sistema se obtiene que:

- Si  $y = 0 \Rightarrow \sigma - \delta x = 0 \Leftrightarrow x = \frac{\sigma}{\delta} \Rightarrow P_0 \equiv \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0\right)$  es punto crítico.
- Si  $x = \alpha(1 - \beta y) \Rightarrow 0 = \sigma + \omega\alpha(1 - \beta y)y - \delta\alpha(1 - \beta y) =$   
 $= \sigma + \omega\alpha y - \omega\alpha\beta y^2 - \delta\alpha + \delta\alpha\beta y =$   
 $= y^2[\omega\alpha\beta] - y[\alpha(\beta\delta + \omega)] + \delta\alpha - \sigma \Leftrightarrow$   
 $y = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) \pm \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4\omega\alpha\beta(\delta\alpha - \sigma)}}{2\omega\alpha\beta}$   
 $y = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) \pm \sqrt{\alpha^2(\beta^2\delta^2 + 2\beta\delta\omega + \omega^2) - 4\omega\alpha^2\beta\delta + 4\alpha\beta\sigma\omega}}{2\omega\alpha\beta}$   
 $y = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) \pm \sqrt{\alpha^2(\beta^2\delta^2 - 2\beta\delta\omega + \omega^2) + 4\alpha\beta\sigma\omega}}{2\omega\alpha\beta}$   
 $y = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) \pm \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\sigma\omega}}{2\omega\alpha\beta}$

Dependiendo de los valores de los parámetros, tendremos 1, 2 o 3 puntos de equilibrio, es decir, dependerá del signo de  $\Delta = \alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\sigma\omega$ . Si suponemos que  $\Delta > 0$ , tendremos aparte del punto crítico  $P_0$  obtenido antes, otros dos más,  $P_1 = (x_1, y_1)$  y  $P_2 = (x_2, y_2)$ :

$$\text{Si } y_1 = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) + \sqrt{\Delta}}{2\alpha\beta\omega} \Rightarrow x_1 = \alpha - \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) + \sqrt{\Delta}}{2\omega} = \frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) - \sqrt{\Delta}}{2\omega}.$$

$$\text{Si } y_2 = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\Delta}}{2\alpha\beta\omega} \Rightarrow x_2 = \alpha - \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\Delta}}{2\omega} = \frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) + \sqrt{\Delta}}{2\omega}.$$

Se verá a continuación en qué rangos debemos coger los parámetros para poder estudiar todos los casos posibles.

**Lema 1.2.1.** *Si  $\alpha > \sigma/\delta$ , entonces el punto  $P_0$  es inestable y si  $\alpha < \sigma/\delta$ , entonces es estable.*

*Demostración.* Sea  $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$  el punto crítico a analizar, como el sistema es no lineal, para estudiar la estabilidad del punto se debe utilizar la matriz Jacobiana del sistema (1.8):

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} \omega y - \delta & \omega x \\ -y & \alpha(1 - \beta y) - y\alpha\beta - x \end{pmatrix}. \quad (1.9)$$

Entonces, se tiene que:

$$J(\sigma/\delta, 0) = \begin{pmatrix} -\delta & \omega \left( \frac{\sigma}{\delta} \right) \\ 0 & \alpha - \frac{\sigma}{\delta} \end{pmatrix}.$$

Obtenemos el polinomio característico de esta matriz:

$$\begin{vmatrix} -\delta - \lambda & \omega \left( \frac{\sigma}{\delta} \right) \\ 0 & \alpha - \frac{\sigma}{\delta} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Leftrightarrow \left( \alpha - \frac{\sigma}{\delta} - \lambda \right) (-\delta - \lambda) = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda_1 = -\delta \\ \lambda_2 = \frac{\alpha\delta - \sigma}{\delta}. \end{cases}$$

Luego,  $P_0$  será un nodo inestable si  $\lambda_2 > 0$  y será estable si es mayor que cero. Dicho de otra forma:

$$\begin{cases} P_0 \text{ es punto silla si } \lambda_2 > 0 \Leftrightarrow \alpha > \sigma/\delta \\ P_0 \text{ es nodo asintóticamente estable si } \lambda_2 < 0 \Leftrightarrow \alpha < \sigma/\delta. \end{cases}$$

□

**Lema 1.2.2.** Si el punto  $P_1$  existe y tiene coordenadas no negativas, entonces el punto es inestable.

*Demostración.* Para examinar la estabilidad del sistema en el punto  $P_1$  debemos linealizar el sistema en el  $(0,0)$  para así obtener el signo de la traza de la matriz Jacobiana (1.9) evaluada en  $P_1 \equiv (x_1, y_1)$ :

$$J(x_1, y_1) = \begin{pmatrix} \omega y_1 - \delta & \omega x_1 \\ -y_1 & \alpha - 2\alpha\beta y_1 - x_1 \end{pmatrix}.$$

Sabemos por el Apéndice A que si la  $Tr(J) > 0$  entonces  $P_1$  será inestable.

$$Tr(J) = \omega y_1 - \delta + \alpha - 2\alpha\beta y_1 - x_1,$$

y sustituyendo las expresiones de  $x_1$  e  $y_1$  vistas antes, empleando el *Mathematica* tenemos que:

$$Tr(J) = \frac{\omega^2 - \omega(\alpha\beta + \beta\delta) - \alpha\beta^2\delta}{2\beta\omega} + \frac{\omega - \alpha\beta}{2\alpha\beta\omega} \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4\omega\alpha\beta(\delta\alpha - \sigma)}.$$

Luego  $Tr(J) > 0 \Leftrightarrow$

$$\Leftrightarrow \alpha(\omega^2 - \omega(\alpha\beta + \beta\delta) - \alpha\beta^2\delta) > (-\omega + \alpha\beta) \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4\omega\alpha\beta(\delta\alpha - \sigma)}.$$

Por otro lado tenemos que el punto  $P_1$  existe, es decir, que tiene coordenadas no negativas si  $\alpha\delta < \sigma$  y  $\omega < -\beta\delta$ . Luego, se tiene que

$$\omega^2 - \omega(\alpha\beta + \beta\delta) - \alpha\beta^2\delta > 0$$

y por consiguiente los dos lados de la desigualdad son positivos. Simplificando y pasando todo al mismo lado de la desigualdad:

$$-\sigma\omega^2 - \omega(\alpha^2\beta\delta - 2\alpha\beta\sigma) + \alpha^2\beta^2\delta^2 + \alpha^3\beta^2\delta - \alpha^2\beta^2\sigma < 0.$$

Y se puede ver cómo, para  $\begin{cases} \alpha\delta < \sigma & (1) \\ \omega < -\beta\delta & (2) \end{cases}$  la desigualdad anterior se verifica:

$$\begin{aligned} & -\sigma\omega^2 - \omega(\alpha^2\beta\delta - 2\alpha\beta\sigma) + \alpha^2\beta^2\delta^2 + \alpha^3\beta^2\delta - \alpha^2\beta^2\sigma \stackrel{(1)}{<} \\ & \stackrel{(1)}{<} \sigma\omega^2 - \omega(\alpha\beta\sigma - 2\alpha\beta\sigma) + \beta^2\sigma^2 + \alpha^2\beta^2\sigma - \alpha^2\beta^2\sigma = \sigma\omega^2 - \omega(-\alpha\beta\sigma) + \beta^2\sigma^2 \stackrel{(2)}{<} \\ & \stackrel{(2)}{<} -\beta^2\delta^2\sigma - \alpha\beta^2\delta\sigma + \beta^2\sigma^2 \stackrel{(1)}{<} -\beta^2\delta^2\sigma - \cancel{\beta^2\sigma^2} + \cancel{\beta^2\sigma^2} = -\beta^2\delta^2\sigma < 0. \end{aligned}$$

Luego si el punto  $P_1$  existe y tiene coordenadas no negativas, la  $Tr(J) > 0$  y por tanto, el punto es inestable.  $\square$

**Lema 1.2.3.** *Si el punto  $P_2$  existe y tiene coordenadas no negativas, es estable.*

*Demostración.* Se demuestra de la misma forma que el lema anterior.  $\square$

Juntando todos estos resultados obtenemos la *Tabla 1.2*, que usaremos para determinar los parámetros.

Región	Condiciones	$P_0$	$P_1$	$P_2$	Figura
1	$\omega > 0, \quad \alpha\delta < \sigma$	Estable	No existe	No existe	1.8
2	$\omega > 0, \quad \alpha\delta > \sigma$	Inestable	No existe	Estable	1.9 - (a)
3	$\omega < 0, \quad \alpha\delta > \sigma,$ $\alpha(\beta\delta - \omega)^2 + 4\beta\omega\sigma > 0$	Inestable	No existe	Estable	1.9 - (b)
4	$\omega < 0, \quad \alpha\delta < \sigma,$ $\omega + \beta\delta < 0,$ $\alpha(\beta\delta - \omega)^2 + 4\beta\omega\sigma > 0$	Estable	Inestable	Estable	1.9 - (c)
5	$\omega < 0,$ $\alpha(\beta\delta - \omega)^2 + 4\beta\omega\sigma < 0$	Estable	No existe	No existe	1.10

Tabla 1.2

Esta tabla da todos los posibles casos de estabilidad e inestabilidad para los puntos  $P_0, P_1$  y  $P_2$ . Para obtener estos resultados, hemos realizado los mismos cálculos que en el modelo anterior (el código se puede ver en el Apéndice C), y ahora realizando las simulaciones, pero esta vez usando el

comando *StreamPlot*<sup>4</sup> se obtienen así los planos de fases de las *Figuras 1.8, 1.9 y 1.10*, cuyo comportamiento viene resumido en la *Tabla 1.3*.

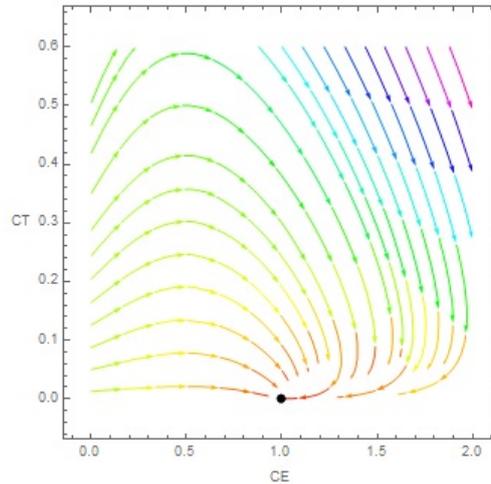


Figura 1.8: Solución del sistema (1.8) para  $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.318, 0.318, 1.131, 0.5, 0.002)$

Al igual que en el modelo anterior, de Kuznetsov y Taylor, en la *Figura 1.8* se puede percibir para el modelo simplificado una total estabilidad en el eje  $x$ , por lo que el paciente se recuperará por completo.

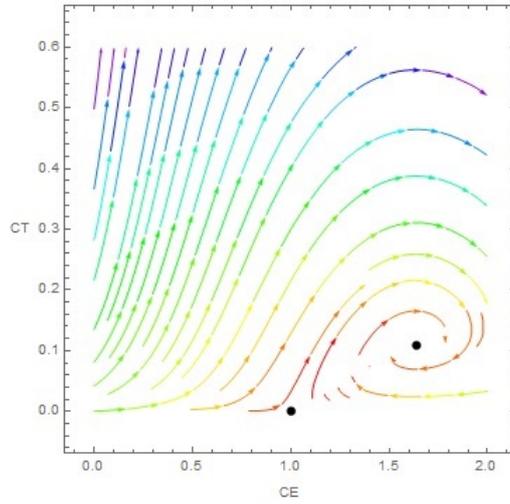
En cambio, en la *Figura 1.9* podemos ver la estabilidad con un nivel bajo de CEs y un nivel medio de CTs. Esto, como ya se ha explicado, corresponde al estado del tumor durmiente, puesto que se ve un equilibrio entre proliferación y apoptosis de las células tumorales.

Desafortunadamente, como se puede ver, en este modelo no se contempla la situación de *sneaking – through* que vimos en el anterior modelo en la *Figura 1.6*.

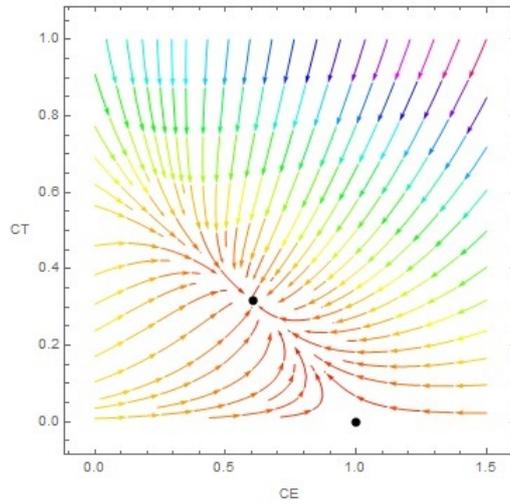
Finalmente, en la *Figura 1.10* se puede ver otra vez como en la *Figura 1.8*, que se tiene estabilidad en el eje  $x$ , obteniendo así que el paciente se recuperará.

Podemos resumir ese análisis de los puntos críticos para los parámetros de las simulaciones en la *Tabla 1.3*. La obtención de estos puntos y el estudio de su estabilidad se ha hecho en el Apéndice C.

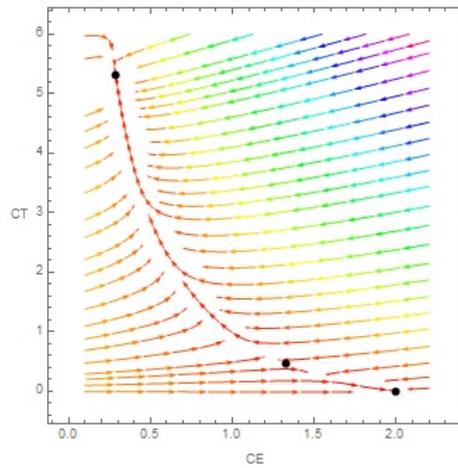
<sup>4</sup>**StreamPlot:** Las EDO (Ecuaciones Diferenciales Ordinarias) se pueden escribir como una función que depende de la variable  $x$  y la incógnita  $y$ . De Cálculo Diferencial sabemos que la derivada la interpretamos como: Pendiente de la recta tangente en un punto. Así, para cada punto en el plano  $(x, y)$ , la función  $f(x, y)$  nos indica la pendiente de la recta tangente de alguna curva solución que por allí pase. De acuerdo a la anterior interpretación, podemos en cada punto trazar un pequeño segmento que tenga la pendiente que nos indica la función  $f(x, y)$ , esto mismo es lo que hace este comando.



(a) Solución del sistema (1.8) para  $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.318, 0.318, 1.131, 1.636, 0.002)$



(b) Solución del sistema (1.8) para  $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.545, 0.545, -1.131, 1.636, 2)$



(c) Solución del sistema (1.8) para  $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (1.1, 2.2, -1.235, 1.41943, 0.15)$

Figura 1.9: Simulaciones correspondientes a la etapa del tumor durmiente.

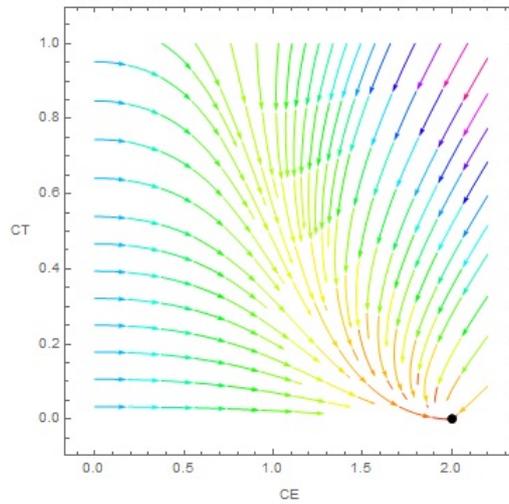


Figura 1.10: Solución del sistema (1.8) para  $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (1, 2, -1.131, 0.005, 0.2)$

Figura	Puntos Críticos	Naturaleza del Punto Crítico
1.8	$P_0 = (1, 0)$	Nodo Asintóticamente Estable
1.9 - (a)	$P_0 = (1, 0)$	Punto Silla
	$P_2 = (1.63564, 0.109267)$	Foco Asintóticamente Estable
1.9 - (b)	$P_0 = (1, 0)$	Punto Silla
	$P_2 = (0.60452, 0.315244)$	Nodo Asintóticamente Estable
1.9 - (c)	$P_0 = (2, 0)$	Nodo Asintóticamente Estable
	$P_1 = (0.286852, 5.3194)$	Nodo Asintóticamente Estable
	$P_2 = (1.322, 0.456575)$	Punto Silla
1.10	$P_0 = (2, 0)$	Nodo Asintóticamente Estable

Tabla 1.3

Comparando este modelo con el anterior, se tiene que, a pesar de ser el modelo que se acaba de estudiar más simple, los resultados obtenidos por ambos modelos son parecidos. En este modelo es posible describir la fase del “tumor durmiente” (ver *Figura 1.9*) y, aunque no aparezca el mecanismo de *sneaking – through* (ver *Figura 1.5* y *Figura 1.6*, concretamente el punto crítico  $P_0$ ) sí que aparece el “escape”<sup>5</sup> (ver *Figura 1.9 (a)*) de las CTs al control inmunológico.

<sup>5</sup>Nos referimos a “escape” cuando al principio hay un bajo nivel de CT y logran escapar al sistema inmunológico, pero no consiguen formar un tumor.

### 1.3. Modelo Simplificado con tiempo de retardo

En el modelo expuesto por el sistema (1.8) se tenía que  $\omega$  era la respuesta inmune a la aparición de células tumorales, pero el sistema inmune necesita un tiempo para desarrollar una respuesta adecuada después del reconocimiento de las células tumorales y, por lo tanto, introducimos el tiempo de retardo,  $\tau$ , en el modelo.

Por consiguiente, el modelo toma el siguiente aspecto:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \sigma + \omega x(t - \tau)y(t - \tau) - \delta x \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy \end{cases} \quad (1.10)$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$  y  $\omega$  tienen el mismo significado que en el anterior modelo y  $\tau$  es el parámetro del tiempo de retardo. Este nuevo parámetro  $\tau$  tiene que ver con el crecimiento del tumor y, por consiguiente, con el desarrollo de la enfermedad.

Estudiaremos el sistema (1.10), que llamaremos con “time delay” con funciones iniciales  $x_0$  e  $y_0$  continuas y no negativas definidas en  $[-\tau, 0]$ .

En esta parte del capítulo solo nos centraremos en realizar las correspondientes simulaciones para la posterior comparación entre los 3 modelos expuestos y obtener de ahí las conclusiones finales. En la mayoría de los conjuntos de parámetros comunes que probamos, encontramos valores de los otros parámetros, de tal manera que las soluciones a todos los sistemas se comportan de manera similar. Para la comparación de los tres modelos se ha elegido este tipo de valores.

Para empezar se puede ver que el modelo con time delay, aparte de ser más realista por tener esa componente de retardo, es más complejo, ya que el nuevo comportamiento periódico que se puede observar (*Figuras 1.11 (d)*, *1.11 (h)*, *1.12 (d)*, *1.12 (h)*, *1.13 (h)*, *1.14 (g)* y *1.14 (h)*) no se tiene en ninguno de los otros dos modelos.

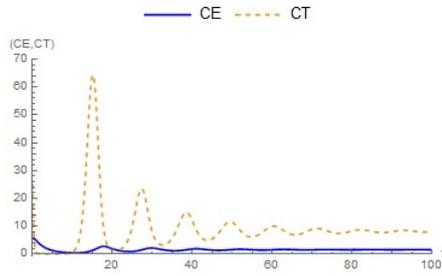
El estado del tumor latente se puede ver en la *Figura 1.11 (a)-(c)*, ya que se puede ver como las CTs se mantienen constantes a lo largo del tiempo. Se puede observar en la *Figura 1.11* que, al cambiar el parámetro  $\omega$  de signo, los modelos simplificado y con time delay cambian (es lógico que el modelo de Kuznetsov no cambie, ya que no depende de este parámetro). Como se puede ver en la *Figura 1.11 (f)-(h)*, al cambiar de signo  $\omega$ , tenemos menos resistencia a las CT y esto es debido a que  $\omega$  describe la respuesta inmunitaria a la aparición de células tumorales. También se puede observar en la *Figura 1.11 (d) y (h)* que, cuando se introducen valores más altos de retardo, en el modelo con time delay (para los mismos valores de los parámetros de la *Figura 1.11 (c)* y *Figura 1.11 (g)*), se obtiene lo que se conoce como

estado de un tumor que reaparece.

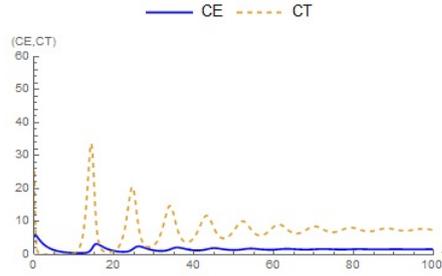
En la *Figura 1.12* se han cambiado los valores de los parámetros  $\eta$ ,  $\mu$  y  $\rho$  respecto a la figura anterior. Como se puede observar, ésto ha producido un cambio con respecto a la *Figura 1.11* en el modelo de Kuznetsov y Taylor. Se puede ver en la *Figura 1.12 (a)* y *Figura 1.12 (b)* cómo las CT aumentan de forma desproporcionada sin dar opción a que el sistema inmune combata. En la *Figura 1.13 (a)* y *Figura 1.13 (e)-(h)* se puede observar un fallo del sistema inmune por las CTs. Como ya se ha comentado antes, se puede ver un cambio tanto en el modelo simplificado como en el del time delay al cambiar de signo el parámetro  $\omega$ . Se puede llegar a ver que el modelo simplificado y el del time delay son prácticamente iguales cuando el tiempo de retardo es pequeño (*Figuras 1.12 y 1.13 (a), (d), (f) y (g)*). En el caso de la *Figura 1.13 (b)* y *Figura 1.13 (d)*, se puede observar que tenemos en un comienzo una lucha entre CE y CT que hasta que se estabilizan se mantienen constantes a lo largo del tiempo, quedándose las CT por encima de las CE; esto significa que el paciente tendrá una lucha con el cáncer a lo largo del tiempo. El cambio de signo afecta, sin lugar a dudas, al modelo con time delay, como se puede apreciar en la *Figura 1.13*, ya que pasamos de tener una situación estable (*Figura 1.13 (d)*) a tener una situación totalmente inestable con periodicidad en la que existe una lucha constante entre cáncer y sistema inmune (*Figura 1.13 (h)*).

Como ya se puede notar en las *Figuras 1.11 (a), (e) y 1.13 (a), (e)*, cuando se cambian las condiciones iniciales se obtiene que el comportamiento de las soluciones varía. Estudiamos con un poco más de detalle el efecto de variar ligeramente solo los valores iniciales de las CEs. Para un valor inicial de CEs más pequeño, se obtiene el estado del tumor latente, mientras que cuando este valor inicial es mayor, se obtiene una rotura en la respuesta inmunitaria llevada a cabo por las CTs. A esto último es a lo que hemos llamado fenómeno de *sneaking-through* o de “escabullirse” (*Figura 1.14 (a) y (b)*).

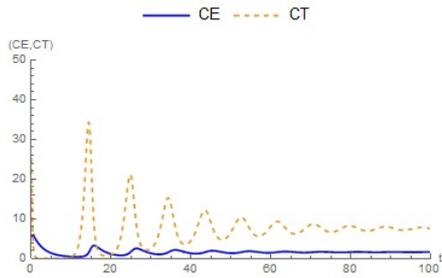
Este comportamiento no se observa en ningún momento en los modelos de Kuznetsov y Taylor simplificado ni en el que tiene time delay (*Figura 1.14 (c)-(h)*), porque cuando aumentamos el valor inicial de CEs, se obtiene o la misma situación solo que para un valor inicial más pequeño de CEs, o una espiral asintóticamente estable, lo que equivaldría a un tumor retornante.



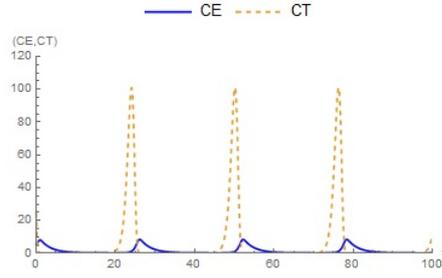
(a) Modelo de Kuznetsov y Taylor



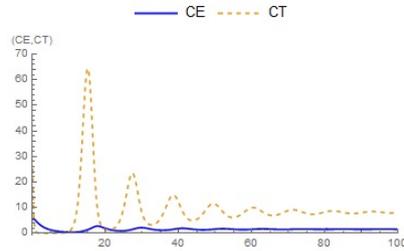
(b) Modelo Simplificado



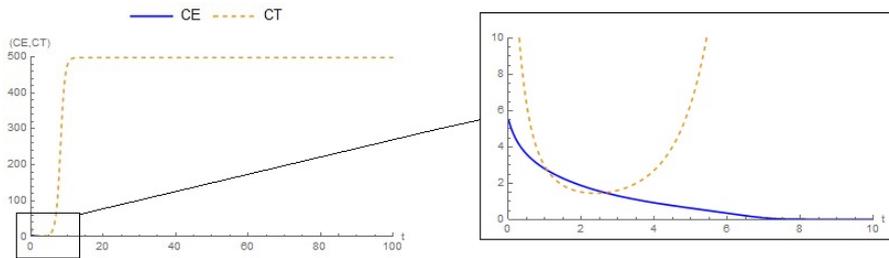
(c) Modelo con time delay tomando  $\tau = 0.01$



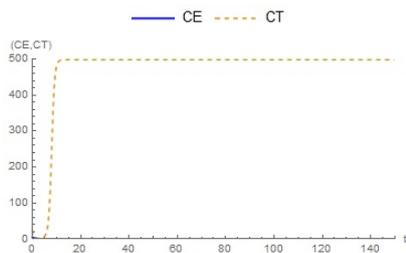
(d) Modelo con time delay tomando  $\tau = 0.8$



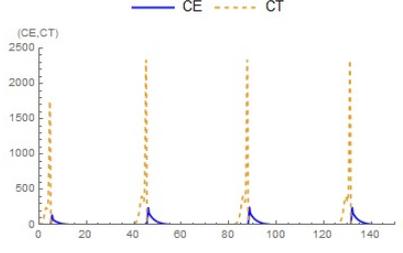
(e) Modelo de Kuznetsov y Taylor



(f) Modelo Simplificado

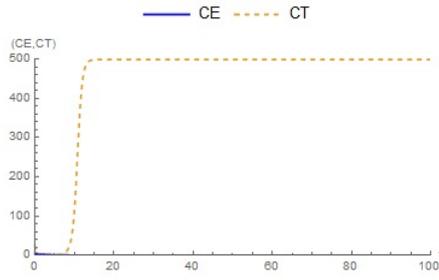


(g) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.01$

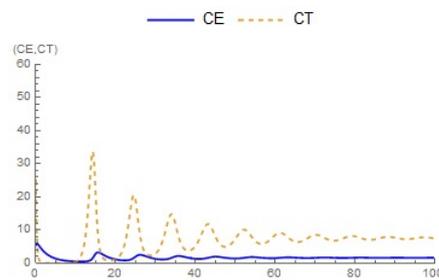


(h) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.8$

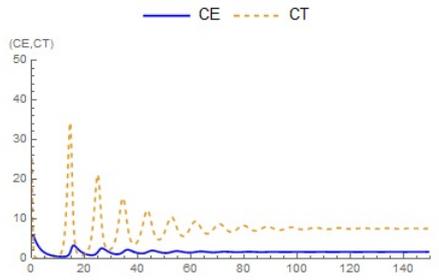
Figura 1.11: Soluciones de los diferentes modelos tomando como parámetros:  $\alpha = 1.636$ ,  $\beta = 0.002$ ,  $\sigma = 0.1181$ ,  $\delta = 0.3743$ ,  $\eta = 20.19$ ,  $\mu = 0.00311$ ,  $\rho = 1.131$ , con las condiciones iniciales  $(x_0, y_0) = (5.5, 25)$  y con  $\omega = 0.04$  de la (a)-(d),  $\omega = -0.04$  de la (e)-(h).



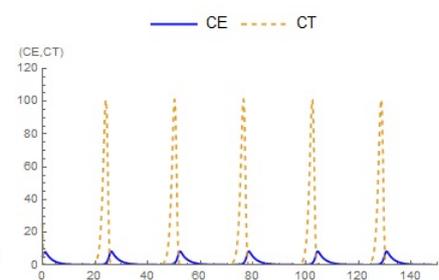
(a) Modelo de Kuznetsov y Taylor



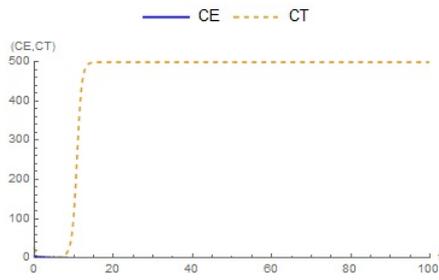
(b) Modelo Simplificado



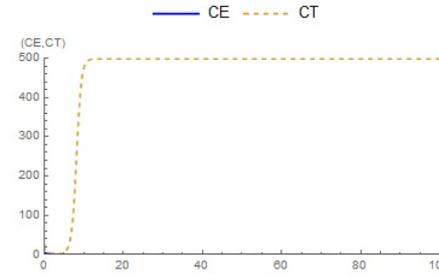
(c) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.01$



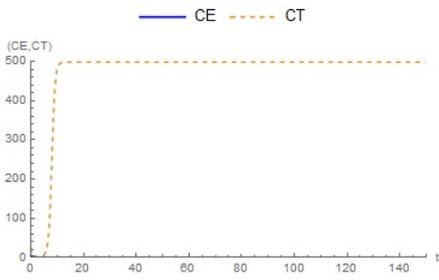
(d) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.8$



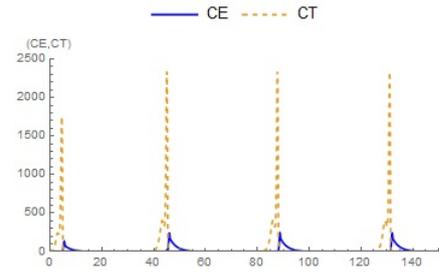
(e) Modelo de Kuznetsov y Taylor



(f) Modelo Simplificado

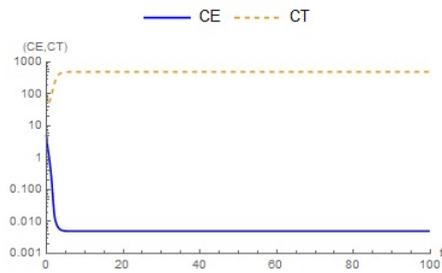


(g) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.01$

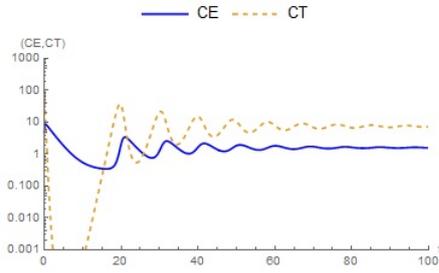


(h) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.8$

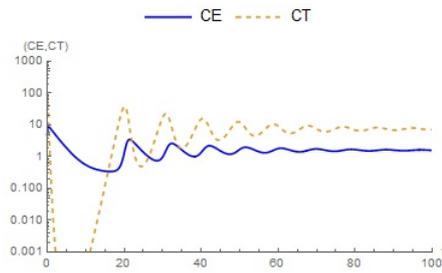
Figura 1.12: Soluciones de los diferentes modelos tomando como parámetros:  $\alpha = 1.636$ ,  $\beta = 0.002$ ,  $\sigma = 0.1181$ ,  $\delta = 0.3743$ ,  $\eta = 50$ ,  $\mu = 0.05$ ,  $\rho = 2$ , con las condiciones iniciales  $(x_0, y_0) = (5.5, 25)$  y con  $\omega = 0.04$  de la (a)-(d),  $\omega = -0.04$  de la (e)-(h).



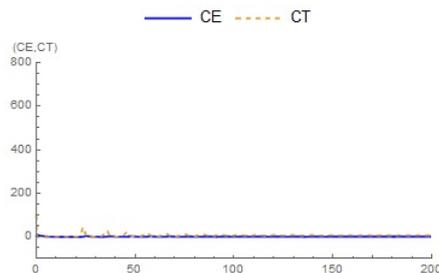
(a) Modelo de Kuznetsov y Taylor



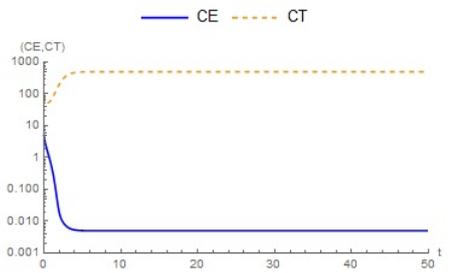
(b) Modelo Simplificado



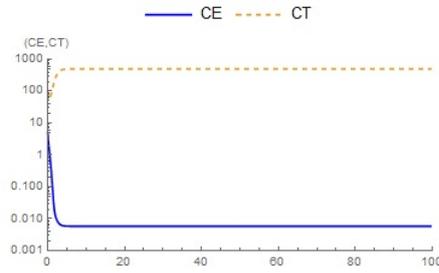
(c) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.01$



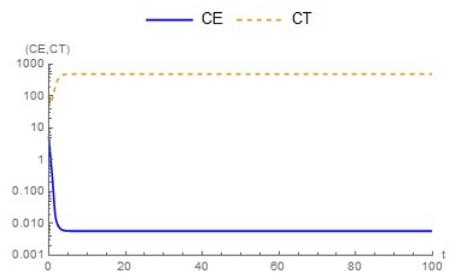
(d) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.1$



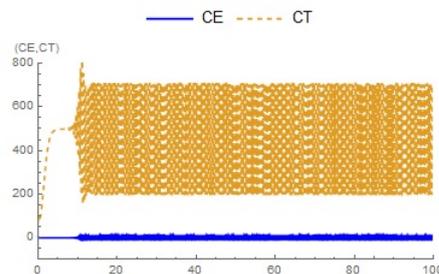
(e) Modelo de Kuznetsov y Taylor



(f) Modelo Simplificado

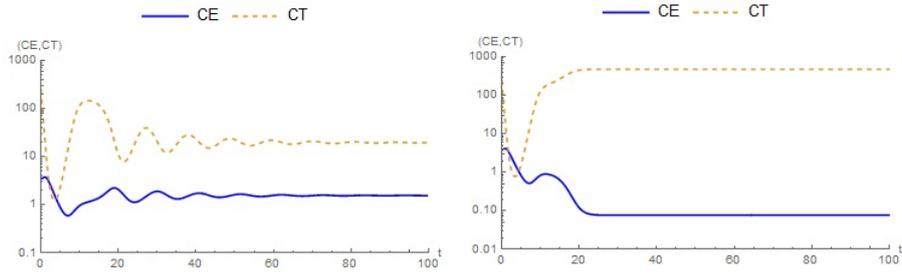


(g) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.01$

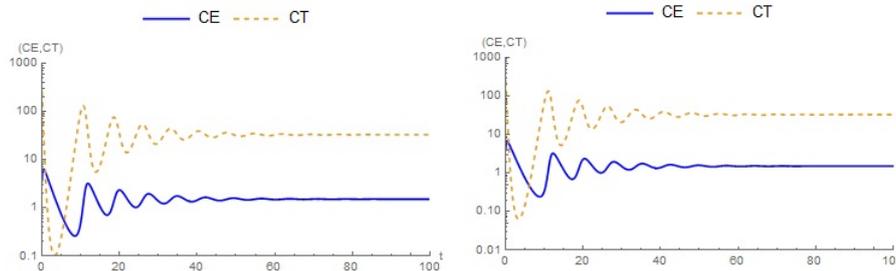


(h) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.1$

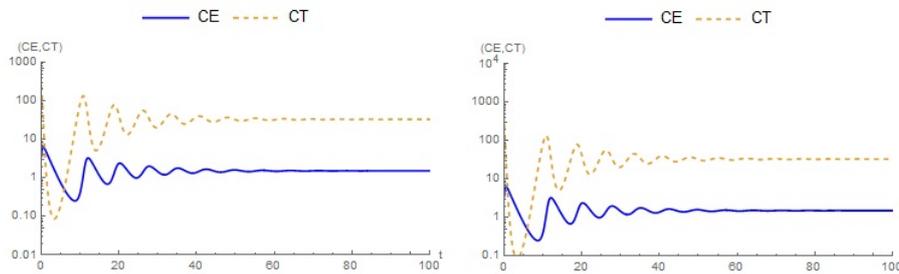
Figura 1.13: Soluciones de los diferentes modelos tomando como parámetros:  $\alpha = 1.636$ ,  $\beta = 0.002$ ,  $\sigma = 0.1181$ ,  $\delta = 0.3743$ ,  $\eta = 50$ ,  $\mu = 0.05$ ,  $\rho = 2$ , con las condiciones iniciales  $(x_0, y_0) = (5, 100)$  y con  $\omega = 0.04$  de la (a)-(d),  $\omega = -0.04$  de la (e)-(h).



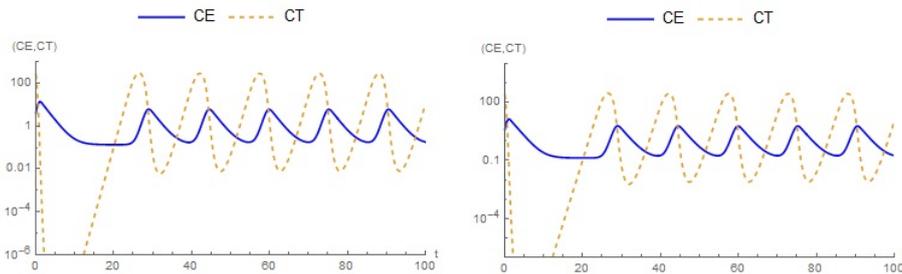
(a) Modelo de Kuznetsov y Taylor con condición inicial  $x(0)=3.6$ ,  $y(0)=250$ . (b) Modelo de Kuznetsov y Taylor con condición inicial  $x(0)=4$ ,  $y(0)=250$ .



(c) Modelo Simplificado con condición inicial  $x(0)=3.6$ ,  $y(0)=250$ . (d) Modelo de Kuznetsov y Taylor con condición inicial  $x(0)=4$ ,  $y(0)=250$ .



(e) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.01$  con condición inicial  $x(0)=3.6$ ,  $y(0)=250$ . (f) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.01$  con condición inicial  $x(0)=4$ ,  $y(0)=250$ .



(g) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.8$  con condición inicial  $x(0)=3.6$ ,  $y(0)=250$ . (h) Modelo con Time delay tomando  $\tau = 0.8$  con condición inicial  $x(0)=4$ ,  $y(0)=250$ .

Figura 1.14: Soluciones de los diferentes modelos tomando como parámetros:  $\alpha = 1.636$ ,  $\beta = 0.002$ ,  $\sigma = 0.073$ ,  $\delta = 0.545$ ,  $\omega = 0.015$ ,  $\eta = 20.19$ ,  $\mu = 0.00311$ ,  $\rho = 1.131$  y condiciones iniciales indicadas en cada figura.

## 1.4. Conclusiones

Hemos comparado tres modelos diferentes: el modelo propuesto por Kuznetsov y Taylor (ecuación (1.3)), una versión simplificada de este modelo (ecuación (1.8)), y una versión del modelo de Kuznetsov-Taylor simplificada con retardo de tiempo (ecuación (1.10)). El modelo de **Kuznetsov-Taylor**, como ya se ha comentado, fue propuesto para describir dos estadios diferentes del tumor: el tumor latente y el mecanismo de “escabullirse”. Como se ha podido ver, existen hasta tres estados estables que describen varias etapas del crecimiento del tumor: una recuperación total, un tumor latente y un escape del tumor al control inmunológico. Después de haber dejado de ver a las células como células y verlas como especies que intentan sobrevivir bajo el mismo ecosistema (en este caso el cuerpo), se ha obtenido el **modelo simplificado**, cuya dinámica de las soluciones es más simple. En este modelo no se describe el mecanismo de “escabullirse”; sin embargo, todavía aparece el estadio del tumor latente. En este modelo hay hasta dos estados estacionarios que, dependiendo de los parámetros, pueden describir el estadio del tumor latente o un escape del tumor al control inmunológico. Adicionalmente, cuando se introduce el factor de **tiempo de retardo** en el modelo simplificado, obtenemos un nuevo estadio, denominado estado del tumor “retornante”. Los estadios estacionarios observados en este modelo son los mismos que en el modelo simplificado, pero la estabilidad es mucho más difícil de ver. Para algunos valores de tiempo de retardo, el punto  $P_0$  puede ser inestable, mientras que en el modelo simple (para los mismos parámetros) es estable.

Después de todo, parece que solo el modelo de Kuznetsov y Taylor describe el mecanismo de *sneaking-through* o mecanismo de “escabullirse”, pero aun y todo el modelo simplificado con tiempo de retardo es interesante, pues nos permite obtener soluciones oscilantes que también se observan en la realidad.

## Capítulo 2

# Modelo para el control de tumores malignos

En este capítulo se presenta un sistema determinístico tridimensional con un factor de retardo, en el cual participan las células tumorales, las células inmunitarias de caza y de reposo. El análisis de la estabilidad se realiza junto con simulaciones numéricas y, gracias a estas, obtenemos ciertos umbrales que son útiles para controlar el crecimiento de las células malignas. La estimación del factor de retardo, que se podrá ver al final del capítulo, proporciona una estrategia preventiva adecuada.

Como ya se ha visto en el capítulo anterior, una inmunoestimulación puede ayudar al paciente o todo lo contrario, causar su muerte. Es por ello que en las últimas décadas se ha hecho hincapié en los estudios de la dinámica no lineal y en la teoría de la estabilidad.

La modelización de la relación entre célula inmune y tumoral es muy difícil, ya que la mayoría de las células reaccionan para eliminar a las células malignas, pues tienen el antígeno<sup>1</sup> como parte de su estructura. Los linfocitos T citotóxicos<sup>2</sup> (LTC) requieren de la ayuda de las citoquinas<sup>3</sup> para su eficiente activación. Los linfocitos T colaboradores<sup>4</sup> ayudan en la liberación de la

---

<sup>1</sup>Un antígeno es una sustancia que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmunitaria.

<sup>2</sup>Los linfocitos T citotóxicos pertenecen a la línea de los linfocitos T encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular. Neutralizan células infectadas por microorganismos intracelulares, mediante un ataque directo a las células infectadas, inyectando enzimas tóxicas que provocan su destrucción.

<sup>3</sup>Las citoquinas son los agentes responsables de la comunicación intercelular, en el caso de la respuesta inmunitaria son secretados por los linfocitos T colaboradores y son los que polarizan las respuesta inmune hacia una predominante citotóxica o celular o hacia el otro extremo predominante humoral. Esas respuestas son antagónicas o excluyentes entre sí, creando una especie de regulación cruzada muy particular; porque las citoquinas que favorecen la inmunidad humoral inhiben las acciones de las citoquinas que ayudan a la inmunidad celular y viceversa.

<sup>4</sup>Los linfocitos T colaboradores están involucrados en la activación y dirección de otras células inmunitarias, y son particularmente importantes en la respuesta inmune adaptati-

Interleucina-2<sup>5</sup> estimulando así a que los LTC se conviertan en células asesinas o células de caza. El proceso de activación o conversión de las células T en reposo (o colaboradoras) en células T citotóxicas no es instantáneo, lleva cierto retraso.

En este capítulo nos centraremos en dos tipos de células para la modelización de la interacción entre sistema inmune y cáncer. Los depredadores serán los linfocitos T citotóxicos, que son las células asesinas naturales del sistema inmunológico que atacan, destruyen o ingieren a la célula tumoral. Las presas son las células tumorales que son destruidas por las células del sistema inmune. El depredador tiene dos etapas: caza y descanso. Los LTCs, mientras atacan, liberan una serie de citoquinas las cuales activan los LTCs en reposo para un ataque coordinado. Los LTCs que están en modo descanso no pueden matar a las células tumorales, pero se convierten en un tipo especial de LTCs llamados asesinos naturales o células de caza que comienzan a multiplicarse y liberan otras citoquinas. La estimulación o conversión entre células cazadoras y células que están en reposo resulta en un deterioro de las células en reposo, sometiéndolas a un crecimiento natural por la activación de las células de caza. En el modelo planteado asumimos que el crecimiento, tanto de las células tumorales como de las células en reposo, es logístico. Dado que las células tumorales tienen una ventaja de proliferación respecto a las células normales (en reposo), la capacidad de carga de estas es mayor que la de las normales. Consideramos que las células tumorales están siendo destruidas a un ritmo proporcional a las densidades de las células tumorales y de las células depredadoras de caza, según la ley de acción de masas<sup>6</sup>. Además, según esta ley, hay una pérdida en las células depredadoras de caza debido a los encuentros con las células tumorales. Asumimos que las células en reposo, se convierten en células de caza, ya sea por contacto directo con ellas o por contacto con citoquinas producidas por las células de caza. Como se ha comentado antes, en la conversión (de estado de reposo a estado de caza) se ha de considerar un factor de retardo  $\tau$  y también se tendrá en cuenta en el término de crecimiento de las células de caza. También consideraremos que, una vez que una célula ha sido convertida, nunca volverá a la etapa de reposo y estas células activas mueren con una probabilidad constante por unidad de tiempo. Teniendo todo esto en cuenta, se construye el siguiente modelo según [11]:

---

va.

<sup>5</sup>La IL-2 (interleucina-2) es una proteína componente de las citoquina del sistema inmune, que actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T.

<sup>6</sup>La ley de masas o ley de acción de masas establece que, para una reacción química reversible en equilibrio a una temperatura constante, una relación determinada de concentraciones de reactivos y productos tiene un valor constante.

$$\begin{cases} \frac{dM}{dt} = r_1 M \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha_1 MN \\ \frac{dN}{dt} = \beta NZ(t - \tau) - d_1 N - \alpha_2 MN \\ \frac{dZ}{dt} = r_2 Z \left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - \beta NZ(t - \tau) - d_2 Z, \end{cases} \quad (2.1)$$

donde  $M, N, Z$  son el número de células tumorales, de células depredadoras de caza y de reposo respectivamente.  $r_1, r_2 (> 0)$  son la tasa de crecimiento de las células tumorales y de las células depredadoras en reposo respectivamente,  $k_1, k_2 (> 0)$  son las capacidades máximas de transporte de células tumorales y células en reposo respectivamente. Los términos  $d_1 N$  y  $d_2 Z$  son respectivamente los coeficientes de muerte natural de las células de caza y de las que están en reposo ( $d_1, d_2 > 0$ ). El término  $\alpha_1 MN$  representa la pérdida de las células tumorales en el encuentro con las células cazadoras, y de la misma forma, se define el término  $\alpha_2 MN$  como la pérdida de las células de caza por el encuentro con las células tumorales. Como ya se ha comentado, el término  $Z(t - \tau)$  representa el retardo que hay en la conversión de célula en reposo a célula en caza. Este retardo induce también un retardo en el crecimiento de las células de caza; esto justifica el término  $\beta NZ(t - \tau)$  en la segunda ecuación. El sistema (2.1) se debe analizar con condiciones iniciales  $M(0), N(0)$  y  $Z(0)$  no negativas.

## 2.1. Análisis del modelo sin retardo

En este apartado haremos el análisis del modelo, pero sin el término de retardo ( $\tau = 0$ ). Como tenemos un sistema de tres ecuaciones diferenciales con tres incógnitas en el que no aparece la  $t$  en las funciones que modelan el comportamiento de los tres grupos de células, estamos frente a un sistema autónomo. Al ser la variable  $t$ , tiempo, un parámetro, tenemos que las soluciones que se obtengan nos definirán una curva en el plano de fases  $M - N - Z$ , que serán las que se interpretarán.

Los puntos críticos del sistema son los que verifican:

$$\begin{cases} r_1 M \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha_1 MN = 0 \\ \beta NZ - d_1 N - \alpha_2 MN = 0 \\ r_2 Z \left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - \beta NZ - d_2 Z = 0. \end{cases} \quad (2.2)$$

Tomando la primera ecuación aparte obtenemos que:

$$r_1 M \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha_1 M N = 0 \Leftrightarrow M \left[ r_1 \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha_1 N \right] \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} M = 0 \\ N = \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) \end{cases} \quad (2.3)$$

$$(2.4)$$

Sustituyendo (2.3) en la segunda ecuación del sistema (2.2) obtenemos:

$$\beta N Z - d_1 N = 0 \Leftrightarrow N(\beta Z - d_1) = 0 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} N = 0 \\ Z = d_1/\beta \end{cases} \quad (2.5)$$

$$(2.6)$$

Ahora sustituyendo (2.5) en la tercera ecuación del sistema (2.2) obtenemos:

$$r_2 Z \left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - d_2 Z = 0 \Leftrightarrow Z \left[ r_2 \left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - d_2 \right] = 0 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} Z = 0 \Rightarrow E_0 = (0, 0, 0) \\ Z = \frac{k_2}{r_2} (r_2 - d_2) \Rightarrow E_2 = \left(0, 0, \frac{k_2}{r_2} (r_2 - d_2)\right) \end{cases}$$

Y ahora sustituyendo (2.6) se obtiene:

$$r_2 \frac{d_1}{\beta} \left(1 - \frac{d_1}{k_2 \beta}\right) - \beta \frac{d_1}{\beta} N - \frac{d_2 d_1}{\beta} = 0 \Rightarrow \text{como } d_1 \neq 0 \Rightarrow$$

$$\frac{r_2}{\beta} \left(1 - \frac{d_1}{k_2 \beta}\right) - N \frac{d_2}{\beta} = 0 \Rightarrow N = \frac{r_2}{\beta} - \frac{r_2 d_1}{k_2 \beta^2} - \frac{d_2}{\beta} \Rightarrow$$

$$N = \frac{\beta k_2 (r_2 - d_2) - r_2 d_1}{\beta^2 k_2} \Rightarrow E_4 = \left(0, \frac{\beta k_2 (r_2 - d_2) - r_2 d_1}{\beta^2 k_2}, \frac{d_1}{\beta}\right)$$

Y por último sustituyendo (2.4) en la tercera ecuación obtenemos:

$$r_2 Z \left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - \beta \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) Z - d_2 Z = 0 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow Z \left[ r_2 \left(1 - \frac{Z}{k_2}\right) - \beta \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - d_2 \right] = 0 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} Z = 0 \\ Z = \frac{k_2 [\beta r_1 (M - k_1) + \alpha_1 k_1 (r_2 - d_2)]}{r_2 \alpha_1 k_1} \end{cases} \quad (2.7)$$

$$(2.8)$$

Sustituyendo ahora (2.4) y (2.7) en la segunda ecuación se obtiene:

$$-d_1 \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha_2 M \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) = 0 \Rightarrow \text{como } r_1 \neq 0 \Rightarrow$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow -\frac{d_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \frac{\alpha_2 M}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) = 0 &\Leftrightarrow \left[\frac{1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right)\right] (d_1 + M\alpha_2) = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \begin{cases} M = k_1 \Rightarrow E_3 = \left(k_1, 0, \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2)\right) \\ M = -\frac{d_1}{\alpha_2} \Rightarrow \text{al ser la componente negativa no se tendrá en cuenta.} \end{cases} \end{aligned}$$

Sustituyendo ahora el (2.4) y (2.8) en la segunda ecuación se obtiene:

$$\begin{aligned} \beta \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) \cdot \frac{k_2[\beta r_1(M - k_1) + \alpha_1 k_1(r_2 - d_2)]}{r_2 \alpha_1 k_1} - d_1 \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) - \alpha_2 M \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M}{k_1}\right) = 0 &\Leftrightarrow \\ \stackrel{r_1 \neq 0}{\Leftrightarrow} \beta \frac{r_1}{\alpha_1} \left(\frac{k_1 - M}{k_1}\right) \cdot \frac{k_2[\beta r_1(M - k_1) + \alpha_1 k_1(r_2 - d_2)]}{r_2 \alpha_1 k_1} - \frac{d_1}{\alpha_1} \left(\frac{k_1 - M}{k_1}\right) - M \frac{\alpha_2}{\alpha_1} \left(\frac{k_1 - M}{k_1}\right) = 0 & \\ \frac{k_1 - M}{\alpha_1 k_1} \left[ \frac{\beta k_2[\beta r_1(M - k_1) + \alpha_1 k_1(r_2 - d_2)]}{r_2 \alpha_1 k_1} - d_1 - M\alpha_2 \right] = 0 &\Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \begin{cases} M = k_1 \Rightarrow N = 0 \Rightarrow Z = \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2) \Rightarrow \text{Punto que ya se ha obtenido.} \\ \beta^2 k_2 r_1(M - k_1) + \beta \alpha_1 k_1 k_2(r_2 - d_2) - d_1 r_2 \alpha_1 k_1 - M r_2 \alpha_1 \alpha_2 k_1 = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow M[\beta^2 k_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2] - \beta^2 k_1 k_2(r_2 - d_2) - d_1 r_2 \alpha_1 k_1 = 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow M[\beta^2 k_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2] = k_1[r_1 k_2 \beta^2 - \alpha_1(\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1)] \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow M = \frac{k_1[r_1 k_2 \beta^2 - \alpha_1(\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1)]}{\beta^2 k_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2} \end{cases} \end{aligned}$$

Llamando a esta componente  $M^*$  y sustituyendo en (2.4) se obtiene que

$$N^* = \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M^*}{k_1}\right).$$

Sustituyendo, por último, estas dos expresiones en la segunda ecuación se consigue:

$$\begin{aligned} \beta \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M^*}{k_1}\right) Z^* - d_1 \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M^*}{k_1}\right) - \alpha_2 M^* \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M^*}{k_1}\right) = 0 \stackrel{r_1 \neq 0}{\Leftrightarrow} \\ \frac{\beta}{\alpha_1} \left(\frac{k_1 - M^*}{k_1}\right) Z^* - \frac{d_1}{\alpha_1} \left(\frac{k_1 - M^*}{k_1}\right) - 2M^* \frac{\alpha_2}{\alpha_1} \left(\frac{k_1 - M^*}{k_1}\right) = 0 \Leftrightarrow \\ \left(\frac{k_1 - M^*}{k_1}\right) [\beta Z^* - d_1 - \alpha_2 M^*] = 0 \Leftrightarrow \end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow \begin{cases} M^* = k_1 \Rightarrow N^* = 0 \Rightarrow \begin{cases} Z^* = 0 \Rightarrow E_1 = (k_1, 0, 0) \\ Z^* = \frac{k_2}{d_2}(r_2 - d_2) \Rightarrow \text{Punto que ya se había obtenido} \end{cases} \\ Z^* = \frac{\alpha_2 M^* + d_1}{\beta} \Rightarrow E_* = (M^*, N^*, Z^*) \end{cases}$$

En resumen, tenemos los siguientes puntos críticos:

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 0), & E_1 &= (k_1, 0, 0), & E_2 &= \left(0, 0, \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2)\right), \\ E_3 &= \left(k_1, 0, \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2)\right), & E_4 &= \left(0, \frac{\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1}{\beta^2 k_2}, \frac{d_1}{\beta}\right), \\ E_* &= (M^*, N^*, Z^*), \text{ donde } M^* = \frac{k_1[r_1 k_2 \beta^2 - \alpha_1(\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1)]}{\beta^2 k_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2}, \\ & N^* = \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M^*}{k_1}\right) \text{ y } Z^* = \frac{\alpha_2 M^* + d_1}{\beta}. \end{aligned}$$

Podemos observar que el punto  $E_2$  existirá si  $r_2 > d_2$ , que  $E_4$  existirá si  $\beta > \frac{r_2 d_1}{k_2(r_2 - d_2)}$  y que, por último,  $E_*$  existirá si  $\alpha_1 < x_1$ ,  $x_2 < \beta$  donde

$$\begin{aligned} x_1 &= \min \left\{ \frac{\beta^2 k_2 r_1}{\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1}, \frac{\beta^2 r_1 k_2}{\alpha_2 k_1 r_2} \right\}, \\ x_2 &= \frac{\alpha_2 k_1 r_2}{k_2(r_2 - d_2)} + \frac{r_2 d_1}{k_2(r_2 - d_2)}. \end{aligned}$$

Veamos primeramente de dónde obtenemos la primera condición de existencia de  $E_*$ . Para ello nos fijamos en que  $M^*$  debe ser positiva; para estudiarlo, cogemos numerador y denominador por separado:

$$\begin{aligned} k_1[r_1 k_1 \beta^2 - \alpha_1(\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1)] &> 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \cancel{k_1} r_1 k_2 \beta^2 &> \cancel{\alpha_1} (\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1) \Rightarrow \\ \Rightarrow \alpha_1 &< \frac{r_1 k_2 \beta^2}{\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1} = \mathbb{A}, \\ \beta^2 k_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2 &> 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \alpha_1 &< \frac{\beta^2 k_2 r_1}{\alpha_2 k_1 r_2} = \mathbb{B}. \end{aligned}$$

Entonces tenemos que, para que  $M^* > 0$ , o numerador y denominador tienen que ser positivos o los dos deben de ser negativos. Si son positivos, tenemos que se tiene que cumplir que  $\alpha_1 < \mathbb{A} < \mathbb{B}$  o que  $\alpha_1 < \mathbb{B} < \mathbb{A}$ , luego se cumple que  $\alpha_1 < x_1$ . Y si son negativos vemos que se tiene que cumplir:

$$\alpha_1 > \frac{r_1 k_2 \beta^2}{\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1} = \mathbb{A}$$

y

$$\alpha_1 > \frac{\beta^2 k_2 r_1}{\alpha_2 k_1 r_2} = \mathbb{B}.$$

Luego tenemos que  $\alpha_1 > \max\{\mathbb{A}, \mathbb{B}\} = x_3$ .

Ahora veamos que la segunda condición se deduce exigiendo que  $N^* > 0$ :

$$\begin{aligned} N^* = \frac{r_1}{\alpha_1} \left(1 - \frac{M^*}{k_1}\right) &\Leftrightarrow 1 - \frac{M^*}{k_1} > 0 \Leftrightarrow 1 - \frac{r_1 k_2 \beta^2 - \alpha_1 (\beta k_2 (r_2 - d_2) - r_2 d_1)}{\beta^2 k_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2} > 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \beta^2 k_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2 - r_1 k_2 \beta^2 + \alpha_1 (\beta k_2 (r_2 - d_2) - r_2 d_1) > 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow -\alpha_1 \alpha_2 k_1 r_2 + \alpha_1 \beta k_2 (r_2 - d_2) - \alpha_1 r_2 d_1 > 0 \Leftrightarrow \beta > \frac{\alpha_2 k_1 r_2 + r_2 d_1}{k_2 (r_2 - d_2)} = x_2. \end{aligned}$$

Teniendo en cuenta todo esto, vamos a dar unos resultados referentes a la estabilidad de los puntos críticos; para ello también se tendrá en cuenta la matriz Jacobiana del sistema (2.1):

$$J = \begin{pmatrix} r_1 - 2\frac{r_1}{k_1}M - \alpha_1 N & -\alpha_1 M & 0 \\ -\alpha_2 N & -d_1 - \alpha_2 M + \beta Z & \beta N \\ 0 & -\beta Z & -d_2 + r_2 - 2\frac{r_2}{k_2}Z - \beta N \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

**Lema 2.1.1.** *El punto crítico  $E_0$  del sistema (2.1) es un punto silla.*

*Demostración.* Sea la matriz Jacobiana (2.9) evaluada en el punto crítico  $E_0 = (0, 0, 0)$ :

$$J(0, 0, 0) = \begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 - d_2 \end{pmatrix}.$$

Siendo una matriz diagonal, sus autovalores son:

$$\lambda = -d_1 < 0, \quad \lambda = r_1 > 0, \quad \lambda = r_2 - d_2.$$

Y al tener un autovalor positivo tenemos que el punto crítico es un punto silla.  $\square$

**Lema 2.1.2.** *La existencia del punto crítico  $E_2$  implica que el punto  $E_1$  es un punto silla.*

*Demostración.* Sustituimos en la matriz Jacobiana (2.9) el punto crítico  $E_1 = (k_1, 0, 0)$  obteniendo:

$$J(k_1, 0, 0) = \begin{pmatrix} -r_1 & \alpha_1 - k_1 & 0 \\ 0 & -d_1 - k_1 \alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 - d_2 \end{pmatrix}.$$

Y calculando los autovalores, obtenemos que son:

$$\lambda = -r_1 < 0, \quad \lambda = r_2 - d_2, \quad \lambda = -d_1 - k_1\alpha_2.$$

Como tenemos por hipótesis la existencia del punto crítico  $E_2$ , tenemos que  $r_2 > d_2$  lo que supone que el segundo autovalor sea positivo y, por consiguiente, que el punto crítico  $E_1$  sea un punto silla.  $\square$

**Lema 2.1.3.** *El punto crítico  $E_2$  es un punto silla.*

*Demostración.* Sustituyendo en el Jacobiano (2.9) el punto crítico  $E_2 = \left(0, 0, \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2)\right)$  tenemos:

$$J\left(0, 0, \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2)\right) = \begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 + \frac{k_2\beta(r_2-d_2)}{r_2} & 0 \\ 0 & -\frac{k_2\beta(r_2-d_2)}{r_2} & -r_2 + r_2\left(1 - \frac{r_2-d_2}{r_2}\right) \end{pmatrix}.$$

Calculando los autovalores, obtenemos:

$$\lambda = r_1 > 0, \quad \lambda = r_2 - d_2, \quad \lambda = \frac{k_2r_2\beta - d_1r_2 - d_2k_2\beta}{r_2}.$$

Al tener que  $r_1 > 0$ , ya tenemos un autovalor positivo, con lo cual, el punto crítico  $E_2$  es un punto silla.  $\square$

**Lema 2.1.4.** *La existencia del punto crítico  $E_*$  implica que el punto  $E_3$  sea un punto silla.*

*Demostración.* Sustituyendo en el Jacobiano (2.9) el punto crítico  $E_2 = \left(k_1, 0, \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2)\right)$  tenemos:

$$J\left(0, 0, \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2)\right) = \begin{pmatrix} -r_1 & -k_1\alpha_1 & 0 \\ 0 & -d_1 - k_1\alpha_2 + \frac{k_2\beta(r_2-d_2)}{r_2} & 0 \\ 0 & -\frac{k_2\beta(r_2-d_2)}{r_2} & -r_2 + r_2\left(1 - \frac{r_2-d_2}{r_2}\right) \end{pmatrix}.$$

Calculando los autovalores, obtenemos:

$$\lambda = -r_1 < 0, \quad \lambda = r_2 - d_2, \quad \lambda = \frac{-d_1r_2 - k_1r_2\alpha_2 - d_2k_2\beta + k_2r_2\beta}{r_2}.$$

Comprobamos que este último autovalor es mayor que cero, suponiendo que sí lo es:

$$\begin{aligned} \frac{-d_1r_2 - k_1r_2\alpha_2 - d_2k_2\beta + k_2r_2\beta}{r_2} > 0 &\Rightarrow \frac{-d_1r_2 - k_1r_2\alpha_2 + \beta k_2(r_2 - d_2)}{r_2} > 0 \Rightarrow \\ &\Rightarrow -d_1 - k_1\alpha_2 + \beta \frac{k_2}{r_2}(r_2 - d_2) > d_1 + k_1\alpha_2 \Rightarrow \beta > \frac{r_2d_1 + r_2k_1\alpha_2}{k_2(r_2 - d_2)}. \end{aligned}$$

Y esta desigualdad es cierta por la existencia del punto crítico  $E_*$ , luego el punto crítico  $E_3$  es un punto silla.  $\square$

**Lema 2.1.5.** *La existencia del punto crítico  $E_*$  implica que el punto  $E_4$  sea un punto silla.*

*Demostración.* Sustituyendo en el Jacobiano (2.9) el punto crítico  $E_4 = \left(0, \frac{\beta k_2(r_2 - d_2) - r_2 d_1}{\beta^2 k_2}, \frac{d_1}{\beta}\right)$  tenemos:

$$J = \begin{pmatrix} r_1 - \frac{\alpha_1(-d_1 r_2 + k_2 \beta(r_2 - d_2))}{k_2 \beta^2} & 0 & 0 \\ -\frac{\alpha_2(-d_1 r_2 + k_2 \beta(r_2 - d_2))}{k_2 \beta^2} & 0 & \frac{-d_1 r_2 + k_2 \beta(r_2 - d_2)}{k_2 \beta} \\ 0 & -d_1 & -d_2 + r_2 \left(1 - \frac{d_1}{k_2 \beta}\right) - \frac{d_1 r_2}{k_2 \beta} - \frac{-d_1 r_2 + k_2 \beta(r_2 - d_2)}{k_2 \beta} \end{pmatrix}.$$

Calculando autovalores, obtenemos:

$$\lambda = \frac{d_1 r_2 \alpha_1 + d_2 k_2 \alpha_1 \beta - k_2 r_2 \alpha_1 \beta + k_2 r_1 \beta^2}{k_2 \beta^2},$$

$$\lambda = \frac{-d_1 r_2 \beta \pm \sqrt{d_1 \beta \sqrt{d_1 r_2^2 + 4d_1 k_2 r_2 \beta + 4d_2 k_2^2 \beta^2 - 4k_2^2 r_2 \beta^2}}}{2k_2 \beta}.$$

Veamos que el primer autovalor es positivo, supongamos que sí lo es:

$$\begin{aligned} & \frac{d_1 r_2 \alpha_1 + d_2 k_2 \alpha_1 \beta - k_2 r_2 \alpha_1 \beta + k_2 r_1 \beta^2}{k_2 \beta^2} > 0 \\ \Rightarrow & \frac{\alpha_1[-\beta k_2(r_2 - d_2) + d_1 r_2] + k_2 r_2 \beta^2}{k_2 \beta^2} > 0 \Rightarrow \frac{-\alpha_1[\beta k_2(r_2 - d_2) - d_1 r_2]}{k_2 \beta^2} + r_1 > 0 \\ \Rightarrow & \frac{\beta k_2(r_2 - d_2) - d_1 r_2}{k_2 \beta^2} < \frac{r_1}{\alpha_1} \Rightarrow \alpha_1 > \frac{\beta^2 k_2 r_1}{\beta k_2(r_2 - d_2) - d_1 r_2} \end{aligned}$$

Y esta condición es cierta por existir  $E_*$ , luego este autovalor es positivo y por consiguiente el punto crítico  $E_4$  es un punto silla.  $\square$

**Lema 2.1.6.** *El sistema (2.1) es localmente asintóticamente estable alrededor del punto  $E_*$  si se cumple la siguiente condición:*

$$\alpha_1 > \frac{\beta^2 \left(2 - \frac{\alpha_2 k_1}{d_1}\right)}{\frac{2r_2}{k_2} - \frac{r_1 k_2 \beta^2}{r_2 d_1} + \frac{r_1 \beta}{k_1 \alpha_2}}$$

*Demostración.* La idea para la demostración de este lema es aplicar el Teorema de Hartman-Grobman, que recibe este nombre porque D.M. Grobman, en 1959, y P. Hartman, en 1963, probaron independientemente lo siguiente: En la vecindad de un punto de equilibrio hiperbólico (es decir, todos sus autovalores tienen parte real no nula), un sistema no-lineal de dimensión  $n$ , presenta un comportamiento cualitativamente equivalente al del sistema

lineal correspondiente. Por lo tanto, el teorema de Hartman-Grobman garantiza que la estabilidad de un punto de equilibrio hiperbólico es preservada cuando se linealiza el sistema no-lineal alrededor de ese punto, de modo que el espacio de fases en la vecindad es topológicamente orbitalmente equivalente al espacio de fases del sistema lineal asociado. Dos espacios de fase son topológicamente orbitalmente equivalentes cuando uno es una versión distorsionada del otro. Esta demostración queda fuera del alcance del propósito de este trabajo, es por ello que no se va a realizar.  $\square$

Teniendo estos resultados en cuenta, se dan los siguientes valores a los parámetros según [11]:

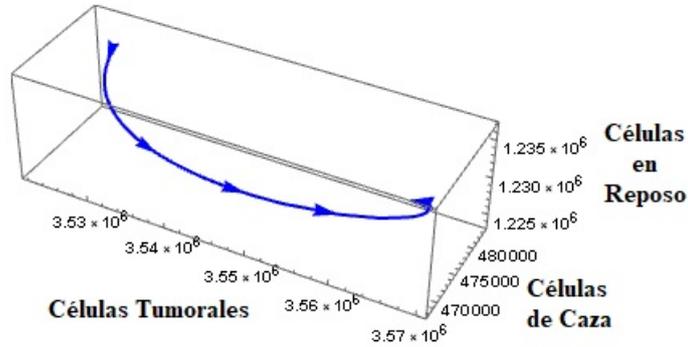
$$\begin{aligned} r_1 &= 0.18, & k_1 &= 5 \cdot 10^6, & \alpha_1 &= 1.101 \cdot 10^{-7}, \\ \alpha_2 &= 3.442 \cdot 10^{-9}, & d_1 &= 0.0412, & d_2 &= 0.0412, \\ r_2 &= 0.1045, & k_2 &= 3 \cdot 10^6, & \beta &= 4.32 \cdot 10^{-8}, \end{aligned} \quad (2.10)$$

Con estos valores obtenemos que el punto interior (que es el de más interés) es  $E_* = (3.5674 \cdot 10^6, 0.468425 \cdot 10^6, 1.23629 \cdot 10^6)$  y se comprueba la condición del *Lema 2.1.6*. Luego alrededor del punto interior, el sistema (2.1) será asintóticamente estable y, es por eso, que cogemos como condiciones iniciales para las simulaciones un punto cercano a este punto  $E_*$ .

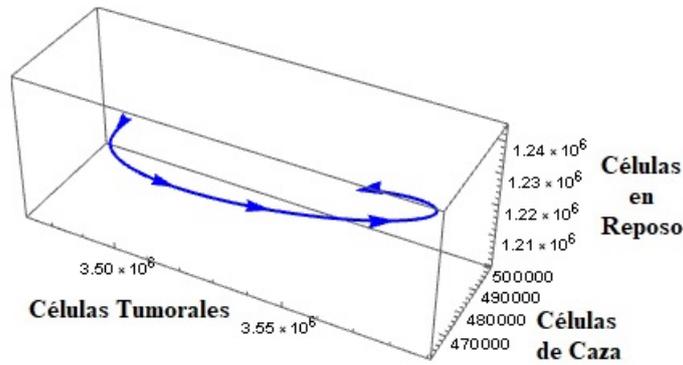
Además de esto, tenemos que al cumplirse que  $r_2 > d_2$  los puntos  $E_2 = (0, 0, 1.81722 \cdot 10^6)$  y  $E_3 = (5 \cdot 10^6, 0, 1.81722 \cdot 10^6)$  existen. Al tener que  $\beta > \frac{r_2 d_1}{k_2(r_2 - d_2)} = 2.26719 \cdot 10^{-8}$  obtenemos que existe el punto crítico  $E_4 = (0, 696281, 953704)$ . Aparte de estos puntos, también tenemos el punto  $E_0 = (0, 0, 0)$  y el  $E_1 = (5 \cdot 10^6, 0, 0)$ . Por los lemas probados tenemos que estos puntos críticos son todos ellos inestables, exceptuando  $E_*$ , el cual calculando sus autovalores usando el *Mathematica*, vemos que tiene autovalores complejos con parte real negativa, lo que supone que  $E_*$  es una espiral asintóticamente estable.

Viendo la *Figura 2.1* y la *Figura 2.2* podemos decir que, a medida que  $\tau$  aumenta, el cambio de estabilidad puede ocurrir. En la *Figura 2.1* se muestran los casos correspondientes a  $\tau = 0$ ,  $\tau = 15$  y  $\tau = 28$ . El valor límite de  $\tau$  para el que cambia la estabilidad es para  $\tau_0 = 35.95$ ; en la *Figura 2.2* se muestra este caso y se ve el ciclo límite. Como se puede ver en la *Figura 2.1*, para valores de  $\tau < \tau_0$  el sistema es estable.

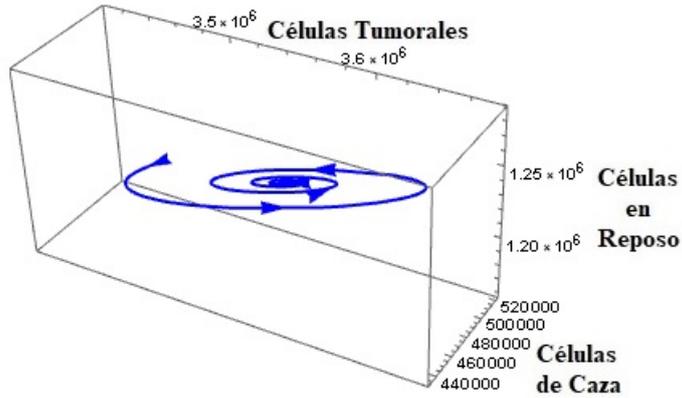
Se puede observar en la *Figura 2.1* que, a medida que  $\tau$  aumenta hasta  $\tau_0 = 35.95$ , se forma una solución periódica de pequeña amplitud, este fenómeno se llama **Bifurcación de Hopf**.



(a) Dinámica del sistema (2.1) para  $\tau = 0$



(b) [Dinámica del sistema (2.1) para  $\tau = 15$



(c) [Dinámica del sistema (2.1) para  $\tau = 28$  que representa una dinámica estable (la trayectoria es una espiral que se acerca al punto crítico  $E_*$ )

Figura 2.1: Dinámica del sistema (2.1) para los parámetros definidos en (2.10) y tomando como condiciones iniciales  $M(0) = 3.5 \cdot 10^6$ ,  $N(0) = 0.46 \cdot 10^6$  y  $Z(0) = 1.3 \cdot 10^6$ .

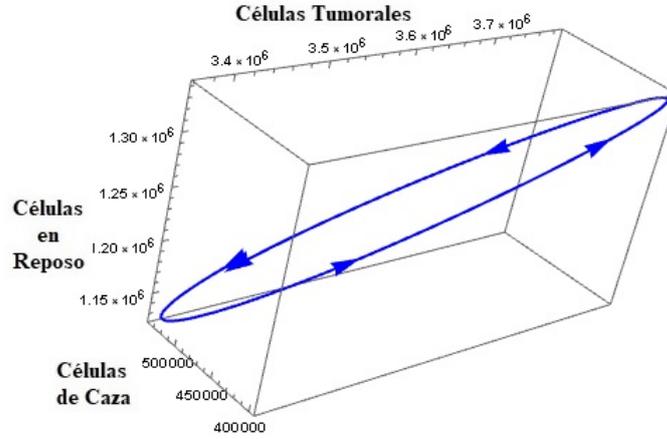


Figura 2.2: Dinámica del sistema (2.1) para  $\tau = 35.95$ , que representa un ciclo de límite estable. Se utilizan los parámetros definidos en (2.10) y se toman como condiciones iniciales  $M(0) = 3.5 \cdot 10^6$ ,  $N(0) = 0.46 \cdot 10^6$  y  $Z(0) = 1.3 \cdot 10^6$ .

En la teoría de bifurcaciones, una bifurcación de Hopf es un punto crítico en el que surgen los cambios de estabilidad del sistema y surge una solución periódica. Mas precisamente, es una bifurcación local en la que un punto fijo de un sistema dinámico pierde estabilidad, ya que un par de valores propios conjugados complejos (de la linealización alrededor del punto fijo) cruza el eje imaginario del plano complejo.

La importancia de la bifurcación de Hopf en este contexto es que el ciclo límite (*Figura 2.2*) se forma alrededor del punto crítico  $E_*$ , resultando así una solución periódica estable.

La existencia de soluciones periódicas es relevante en los modelos matemáticos del cáncer. Esto supone que los niveles del tumor pueden oscilar alrededor de un punto fijo, incluso en ausencia de tratamiento. Este fenómeno, que se conoce como el **Fenómeno de Jeff** o autorregresión del tumor, ha sido observado clínicamente.

Se puede observar en la *Figura 2.3* para  $\tau > \tau_0$ , que el punto crítico  $E_*$  es inestable con oscilaciones crecientes (cuanto mayor sea  $\tau$ , mayores serán las oscilaciones); además, aunque no se haya profundizado, creemos que no hay más cambios de estabilidad. Es interesante ver desde el punto de vista médico cómo para un valor lo suficientemente alto de  $\tau$  el sistema (2.1) permanece inestable con un alto nivel de células tumorales. Esto nos ayuda a identificar dentro del espacio de los parámetros el valor de  $\beta$  necesario para activar las células inmunes, y así poder controlar el crecimiento tumoral. Además, hay que tener en cuenta el desfase temporal permitido ( $\tau < \tau_0$ ) para controlar el crecimiento celular maligno indefinido o las oscilaciones periódicas de las células.

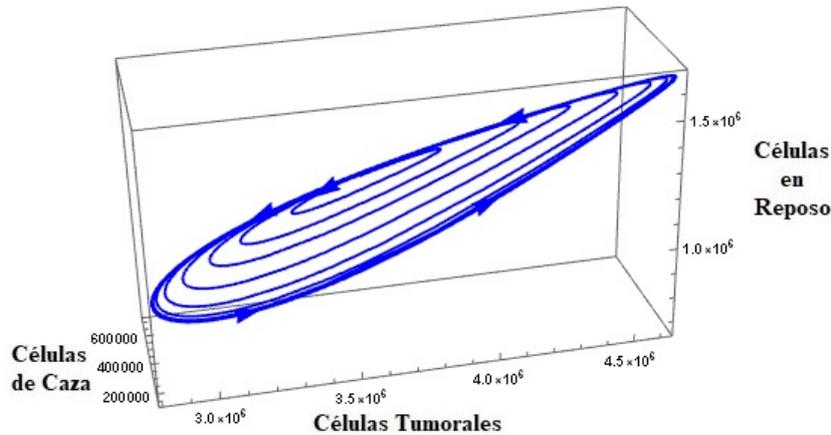


Figura 2.3: Dinámica del sistema (2.1) para  $\tau = 40$ , que representa una dinámica inestable (la trayectoria es una espiral que se desvía alejándose del punto crítico). Se utilizan los parámetros definidos en (2.10) y se toman como condiciones iniciales  $M(0) = 3.5 \cdot 10^6$ ,  $N(0) = 0.46 \cdot 10^6$  y  $Z(0) = 1.3 \cdot 10^6$

## 2.2. Conclusiones

En este capítulo hemos explorado los efectos e interacciones entre las células tumorales y las inmunitarias a través de un sistema de ecuaciones diferenciales de retardo no lineal. El modelo que se ha propuesto es simple debido a su generalidad y lo más interesante en este capítulo, es cómo aparece el término de retardo de forma natural cuando se consideran las interacciones celulares. En la dinámica de este sistema, la tasa de activación de las células que están en reposo juega un papel muy importante. Nuestras simulaciones han revelado ciertos umbrales para la tasa de activación de las células que se encuentran en reposo (es decir, de  $\tau$ ), que pueden ser efectivas para controlar el crecimiento ilimitado de las células cancerígenas. Hay que tener en cuenta estos umbrales en el diseño de protocolo de fármacos, ya que, por ejemplo, en la quimioterapia, el fármaco impide que las células continúen a través de su ciclo celular, atrapándolas así en algún momento durante la interfase, donde las células acaban muriendo por causas naturales. Este hecho se puede interpretar como un aumento en el factor de retardo  $\tau$ . Otra cuestión importante que podríamos plantear es averiguar el tiempo permitido para la activación de las células que están en reposo (y así que sean de caza), para que así luchen contra las células tumorales. La estimación del parámetro de retardo nos daría una idea de las oscilaciones en el crecimiento de las células tumorales (ver simulaciones), permitiéndonos así poder dar un fármaco acorde para el control de las mismas.



## Apéndice A

# Sistemas Autónomos

### A.1. Introducción

En esta parte del trabajo se va a hacer un rápido repaso de algunos conceptos relacionados con las ecuaciones diferenciales. Muchas veces uno no es capaz de resolver la ecuación diferencial o no interesa, pues solo se necesita conocer su comportamiento de una forma cualitativa.

**Definición.** Un sistema autónomo plano es un sistema de dos ecuaciones diferenciales de la forma:

$$\begin{cases} x'(t) = f(x, y) \\ y'(t) = g(x, y), \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

donde  $f$  y  $g$  son funciones de clase  $C^1$  en todo el plano, cosa que garantiza la existencia y unicidad de solución definida  $\forall t \in \mathbb{R}$  del problema de valores iniciales:

$$\begin{cases} x'(t) = f(x, y) \\ y'(t) = g(x, y) \\ x(t_0) = x_0, \quad y(t_0) = y_0 \end{cases}$$

para cualquier  $t_0 \in \mathbb{R}$  y  $(x_0, y_0) \in \mathbb{R}^2$ . Se denomina por variables de estado del sistema a las funciones  $x(t)$  e  $y(t)$ . El plano formado por los pares  $(x, y)$  se llama plano de fases.

Cada solución del sistema (A.1) es un par de soluciones que definen una curva en el plano de fases **XY**. Cada punto de esta curva determina el estado del sistema en un instante  $t$  correspondiente a unas condiciones iniciales. Este tipo de curvas se llaman trayectorias u órbitas.

Se debe observar que una solución en la que

$$(x(t), y(t)) = (x_0, y_0) \forall t \in \mathbb{R},$$

define un solo punto en el plano de fases y cumple que

$$f(x_0, y_0) = g(x_0, y_0) = 0.$$

Entonces, se dice que  $(x_0, y_0)$  es un punto crítico o punto de equilibrio del sistema.

Entonces tenemos que cada punto del plano de fases es un punto crítico o es una única órbita.

**Propiedades.** Las propiedades de las órbitas nos ayudan a obtener información sobre el comportamiento de las diferentes soluciones.

- (i) Cada trayectoria del plano de fases representa infinitas soluciones del sistema autónomo: esto es, si  $(x(t), y(t))$  es una solución del sistema (A.1), entonces para cada  $c \in \mathbb{R}$  se tiene que

$$(\tilde{x}(t), \tilde{y}(t)) = (x(t+c), y(t+c))$$

es otra solución de (A.1).

- (ii) Dos órbitas carecen de puntos comunes, por la unicidad de las soluciones del sistema. Esto es básicamente porque las trasladadas de una solución son esencialmente la misma solución, aunque sea en otro tiempo  $t$ .
- (iii) Las trayectorias cerradas corresponden a soluciones periódicas: si  $(x(t), y(t))$  es una solución del sistema (A.1) que en dos instantes  $t_0$  y  $t_0 + T$  toma el mismo valor, entonces  $(x(t), y(t)) = (x(t+T), y(t+T))$  para todo  $t$ , es decir  $(x(t), y(t))$  es periódica.

A partir de ahora, se supondrá que los puntos críticos de los sistemas autónomos son aislados. También sin pérdida de generalidad se podrá suponer que el punto crítico a estudiar es el  $(0,0)$ , ya que si no es así mediante el siguiente cambio de variable trasladamos el punto crítico  $(x_0, y_0)$  al  $(0,0)$ :

$$X = x - x_0 \quad , \quad Y = y - y_0,$$

convirtiendo el sistema (A.1) en:

$$\begin{cases} X'(t) = f(X + x_0, Y + y_0) \\ Y'(t) = g(X + x_0, Y + y_0), \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

así el  $(0,0)$  es el punto crítico del sistema (A.2).

## A.2. Clasificación de Puntos de Equilibrio en sistemas lineales

Sea el sistema autónomo lineal:

$$\begin{cases} x'(t) = a_1x + b_1y \\ y'(t) = a_2x + b_2y, \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

para el que el  $(0,0)$  es el único punto crítico, esto es, que el determinante de la matriz del sistema

$$A = \begin{pmatrix} a_1 & b_1 \\ a_2 & b_2 \end{pmatrix},$$

es no nulo y por consiguiente sus autovalores  $\lambda_1, \lambda_2$  son distintos de cero.

### Definición.

- a) El punto crítico es un *nodo* si los autovalores son reales y del mismo signo:
  - i) Autovalores Negativos: Las órbitas se acercan al punto crítico, luego se trata de un nodo asintóticamente estable.
  - ii) Autovalores Positivos: Las trayectorias se alejan del punto crítico, luego se trata de un nodo inestable.
  - iii) Autovalores Iguales: Se trata de un nodo impropio.
- b) El punto crítico es un *punto silla* cuando los autovalores son reales y de distinto signo. Cuando  $t \rightarrow \infty$  hay órbitas que se acercan al punto crítico y otras que se alejan, por lo que es un punto silla inestable.
- c) El punto de equilibrio es un *centro* cuando los autovalores del sistema son imaginarios puros. Las órbitas son curvas cerradas que rodean el punto crítico, esto es, son centros estables pero no asintóticamente estables.
- d) El punto crítico es una *espiral o foco* cuando los autovalores son complejos conjugados con parte real no nula.
  - i) Parte real negativa: Se tiene que las órbitas se acercan al punto crítico y por consiguiente se obtiene una espiral asintóticamente estable.
  - ii) Parte real positiva: Como las órbitas se alejan del punto crítico se tiene que el punto es un foco inestable.

Como la naturaleza y la estabilidad de un punto crítico de un sistema autónomo lineal se pueden describir mediante los autovalores de la matriz del sistema, también se podrán describir mediante la traza de la matriz  $A$ ,  $T = \text{Traz}(A)$  y su determinante  $D = \det(A)$ .

Sea el polinomio característico de A:  $\lambda^2 - T\lambda + D$  donde  $T = \lambda_1 + \lambda_2$  y  $D = \lambda_1\lambda_2$ , se tiene que:

$$\lambda_i = \frac{T \pm \sqrt{T^2 - 4D}}{2} \quad \text{donde } \lambda_i \in \{1, 2\} \text{ y } D \neq 0$$

Atendiendo a los diferentes valores de D y T, se obtienen los siguientes resultados:

- a) Si  $T^2 - 4D < 0$ , los autovalores son complejos conjugados de parte real  $T/2$  de donde
  - i) Si  $T = 0$ : Los autovalores son imaginarios puros  $\Rightarrow$  Los puntos son centros estables.
  - ii) Si  $T < 0$ : Los autovalores tienen parte real negativa  $\Rightarrow$  Los puntos son focos asintóticamente estables.
  - iii) Si  $T > 0$ : Los autovalores tienen parte real positiva  $\Rightarrow$  Los puntos son focos inestables.
- b) Si  $D < 0$ , los autovalores son reales y de distinto signo, de donde se presentan puntos silla y, por consiguiente, el punto es inestable.
- c) Si  $D > 0$  y  $T^2 - 4D \geq 0$ , los autovalores son reales y tienen el mismo signo que T, de donde:
  - i) Si  $T < 0$  y  $T^2 - 4D = 0$ , los autovalores son iguales y negativos  $\Rightarrow$  Nodo impropio asintóticamente estable.
  - ii) Si  $T < 0$  y  $T^2 - 4D > 0$  los autovalores son reales distintos y negativos  $\Rightarrow$  Nodo asintóticamente estable.
  - iii) Si  $T > 0$  y  $T^2 - 4D = 0$ , los autovalores son iguales y positivos  $\Rightarrow$  Nodo impropio inestable.
  - iv) Si  $T > 0$  y  $T^2 - 4D > 0$ , los autovalores son reales distintos y positivos  $\Rightarrow$  Nodo inestable.

### A.3. **Sistemas No Lineales. Estabilidad por Linealización.**

Sea el sistema autónomo cualquiera

$$\begin{cases} x'(t) = f(x, y) \\ y'(t) = g(x, y), \end{cases} \quad (\text{A.4})$$

con un punto crítico  $(x_0, y_0)$  y tal que  $f(x, y), g(x, y) \in C^1(\mathbb{R}^2)$ . Se aproximarán las gráficas de las funciones cerca de este punto de equilibrio a través de los planos tangentes, es decir:

$$f(x, y) \approx f(x_0, y_0) + \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0)(x - x_0) + \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0)(y - y_0)$$

$$f(x, y) \approx g(x_0, y_0) + \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0)(x - x_0) + \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0)(y - y_0).$$

Teniendo en cuenta que  $f(x_0, y_0) = g(x_0, y_0) = 0$  por ser punto crítico y poniéndolo en forma matricial se obtiene:

$$\begin{pmatrix} f(x, y) \\ g(x, y) \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix},$$

donde A es la matriz Jacobiana del campo  $(f(x, y), g(x, y))$  en el punto de equilibrio  $(x_0, y_0)$ .

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix}.$$

Así, se podría pensar que el sistema sistema (A.4) está próximo al sistema:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix},$$

cuando un punto cualquiera  $(x, y)$  se acerca al punto de equilibrio, y así el comportamiento del sistema (A.4) cerca del punto crítico  $(x_0, y_0)$  es parecido al de las órbitas del sistema linealizado. Mediante una simple traslación se lleva el punto crítico al  $(0,0)$ , obteniendo:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}.$$

Ahora se verá que, en general, el punto de equilibrio del sistema (A.4) hereda la estabilidad y, en ciertos casos, la naturaleza del punto crítico en el sistema linealizado, es decir, la estabilidad del punto  $(0,0)$  en el último sistema visto.

### **Teorema de Linealización de Lyapunov y Poincaré.**

1. El punto crítico del sistema (A.4) es asintóticamente estable  $\Leftrightarrow$  todos los autovalores de la matriz A poseen parte real negativa.
2. El punto crítico del sistema (A.4) es inestable  $\Leftrightarrow$  la matriz del sistema posee un autovalor con parte real positiva.

Más aún, sean  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  los autovalores de A tales que son distintos entre sí y distintos de cero se puede decir:

- i) Si  $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$ , entonces  $(x_0, y_0)$  es un nodo asintóticamente estable.
- ii) Si  $\lambda_1 > \lambda_2 > 0$ , entonces el punto crítico es un nodo inestable.
- iii) Si  $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$  entonces  $(x_0, y_0)$  es un punto silla.

- iv) Si  $\lambda_1$  no es real y  $Re(\lambda_1) < 0$  entonces el punto crítico es un foco asintóticamente estable.
- v) Si  $\lambda_1$  no es real y  $Re(\lambda_1) > 0$  entonces el punto  $(x_0, y_0)$  es un foco inestable.

Cuando la matriz Jacobiana de  $A$  posee un par de autovalores complejos puros o cuando  $det(A) = 0$ , el proceso de linealización no nos da información sobre la estabilidad del punto crítico del sistema (A.4). [12]

## Apéndice B

# Análisis de Puntos Críticos

Realizaremos ahora un estudio de la estabilidad de los puntos críticos del modelo de Kuznetsov - Taylor (sistema (1.4)).

Recordando los cálculos que ya se habían realizado se tiene que, en general, el Jacobiano del sistema (1.4) es el dado por (1.6):

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y - \delta & \frac{\rho x}{y + \eta} - \frac{\rho xy}{(y + \eta)^2} - \mu x \\ -y & \alpha(1 - \beta y) - \alpha\beta y - x \end{pmatrix}.$$

Teniendo en cuenta que se fijan los siguientes parámetros:

$$\alpha = 1.636, \quad \beta = 0.002, \quad \rho = 1.131, \quad \eta = 20.19, \quad \mu = 0.00311,$$

obtenemos diferentes resultados dependiendo de los valores de  $\delta$  y  $\sigma$ .

### B.1. Para $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.318)$ .

Sustituyendo, se obtienen los siguientes puntos críticos:

$$P_0 \equiv (x_0, y_0) = (0.583486, 0) \quad ; \quad P_1 \equiv (x_1, y_1) = (1.60282, 10.1408)$$

Como antes, al ser el sistema no lineal, a través del Jacobiano se linealiza:

$$J = \begin{pmatrix} -0.545 - 0.00311y + \frac{1.131y}{20.19 + y} & \frac{1.131x}{20.19 + y} - \frac{1.131xy}{(y + 20.19)^2} - 0.00311x \\ -y & -x + 1.636(1 - 0.002y) - 0.003272y \end{pmatrix}.$$

**B.1.1. Para  $P_0 = (0.583486, 0)$ .**

Sustituyendo en el primer punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(0.583486, 0) = \begin{pmatrix} -0.545 & 0.030871 \\ 0 & 1.05251 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.545(x - 0.583486) + 0.030871(y - 0) \\ y'(t) = 0(x - 0.583486) + 1.05251(y - 0). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 0.583486 \\ Y = y \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.545X + 0.030871Y \\ Y'(t) = 0X + 1.05251Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.545 & 0.030871 \\ 0 & 1.05251 \end{pmatrix}.$$

Al tener que  $\det(A) = -0.57362 \neq 0$ , se puede asegurar que el punto de equilibrio del sistema (1.1) hereda la estabilidad y la naturaleza del punto crítico en el sistema linealizado. Ahora se procede al estudio de la naturaleza de dicho punto crítico:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.545 - \lambda & 0.030871 \\ 0 & 1.05251 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 - 0.50751\lambda - 0.573618.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 - 0.50751\lambda - 0.5736189 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = 1.05251 \\ \lambda = -0.545. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de diferente signo, este punto crítico es un punto silla.

**B.1.2. Para  $P_1 = (1.60282, 10.1408)$ .**

Sustituyendo ahora en el segundo punto crítico y repitiendo todo el estudio tenemos que:

$$J(1.60282, 10.1408) = \begin{pmatrix} -0.198399 & 0.0347999 \\ -10.1408 & -0.0331814 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.198399(x - 1.60282) + 0.0347999(y - 10.1408) \\ y'(t) = -10.1408(x - 1.60282) - 0.0331814(y - 10.1408). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al (0,0):

$$\begin{cases} X = x - 1.60282 \\ Y = y - 10.1408 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.198399X + 0.0347999Y \\ Y'(t) = -10.1408X - 0.0331814Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.198399 & 0.0347999 \\ -10.1408 & -0.0331814 \end{pmatrix}$$

Al tener como antes, que  $\det(A) = 0.359482 \neq 0$ , se puede asegurar que el punto de equilibrio del sistema (1.1) hereda la estabilidad y la naturaleza del punto crítico en el sistema linealizado. Ahora se procede al estudio de la naturaleza de dicho punto crítico:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.198399 - \lambda & 0.0347999 \\ -10.1408 & -0.0331814 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + 0.23158\lambda + 0.359482.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 0.23158\lambda + 0.359482 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -0.11579 + 0.588281i \\ \lambda = -0.11579 - 0.588281i. \end{cases}$$

Tenemos un autovalor complejo y su conjugado donde los dos tienen parte real negativa; por consiguiente, se trata de una espiral o foco asintóticamente estable.

## B.2. Para $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.182)$ .

Sustituyendo, se obtienen los siguientes puntos críticos:

$$P_0 \equiv (x_0, y_0) = (\sigma/\delta = 0.333945, 0) ; P_1 \equiv (x_1, y_1) = (1.5879899, 14.6737526)$$

$$P_2 \equiv (x_2, y_2) = (0.90735961, 222.6896051) ; P_3 \equiv (x_3, y_3) = (0.2261898, 430.8710796)$$

Como el sistema es no lineal, lo linealizaremos mediante el Jacobiano y estudiaremos la naturaleza de estos puntos de equilibrio.

### B.2.1. Para $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$ .

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(0.333945, 0) = \begin{pmatrix} -0.545 & 0.0176683 \\ 0 & 1.30206 \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.545(x - 0.333945) + 0.0176683(y - 0) \\ y'(t) = 0(x - 0.333945) + 1.30206(y - 0). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 0.333945 \\ Y = y \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.545X + 0.0176683Y \\ Y'(t) = 0X + 1.30206Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.545 & 0.0176683 \\ 0 & 1.30206 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = -0.70962 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.545 - \lambda & 0.0176683 \\ 0 & 1.30206 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 - 0.75706\lambda - 0.709623.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 - 0.75706\lambda - 0.709623 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = 1.302061 \\ \lambda = -0.545. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de signos opuestos, se tiene que el punto crítico es un punto silla.

### B.2.2. Para $P_1 = (1.5879899, 14.6737526)$ .

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(1.5879899, 14.6737526) = \begin{pmatrix} -0.11461 & 0.0248945 \\ -14.6738 & -0.0480149 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.11461(x - 1.5879899) + 0.0248945(y - 14.6737526) \\ y'(t) = -14.6738(x - 1.5879899) - 0.0480149(y - 14.6737526). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 1.5879899 \\ Y = y - 14.6737526 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.11461X + 0.0248945Y \\ Y'(t) = -14.6738X - 0.0480149Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.11461 & 0.0248945 \\ -14.6738 & -0.0480149 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 0.370798 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.11461 - \lambda & 0.0248945 \\ -14.6738 & -0.0480149 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + 0.162625\lambda + 0.3708.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 0.162625\lambda + 0.3708 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -0.0813127 + 0.603478i \\ \lambda = -0.0813127 - 0.603478i. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores complejos conjugados con parte real negativa, se tiene que el punto crítico es un foco asintóticamente estable.

**B.2.3. Para  $P_2=(0.90735961, 222.6896051)$ .**

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(0.90735961, 222.6896051) = \begin{pmatrix} -0.200582 & -0.00247065 \\ -222.69 & -0.72864 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.200582(x - 0.90735961) - 0.000678064(y - 222.6896051) \\ y'(t) = -222.69(x - 0.90735961) - 0.72864(y - 222.6896051). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al (0,0):

$$\begin{cases} X = x - 0.90735961 \\ Y = y - 222.6896051. \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.200582X - 0.000678064Y \\ Y'(t) = -222.69X - 0.72864Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.200582 & -0.000678064 \\ -222.69 & -0.72864 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = -0.404037 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.200582 - \lambda & -0.000678064 \\ -222.69 & -0.72864 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + 0.929222\lambda - 0.004846.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 0.929222\lambda - 0.004846 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -1.25195 \\ \lambda = 0.322726. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de signos opuestos, se tiene que el punto crítico es un punto silla.

**B.2.4. Para  $P_3=(0.2261898, 430.871)$ .**

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio se obtiene:

$$J(0.2261898, 430.871) = \begin{pmatrix} -0.804634 & -0.000678064 \\ -430.871 & -1.40981 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.804634(x - 0.2261898) - 0.000678064(y - 430.871) \\ y'(t) = -430.871(x - 0.2261898) - 1.40981(y - 430.871). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 0.2261898 \\ Y = y - 430.871 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.804634X - 0.000678064Y \\ Y'(t) = -430.871X - 1.40981Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.804634 & -0.000678064 \\ -430.871 & -1.40981 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 0.842223 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.804634 - \lambda & -0.000678064 \\ -430.871 & -1.40981 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + 2.21444\lambda + 0.842223.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 2.21444\lambda + 0.842223 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -1.72667 \\ \lambda = -0.487773. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y negativos se tiene que el punto crítico es un nodo asintóticamente estable.

### B.3. Para $(\delta, \sigma) = (0.009, 0.045)$ .

Sustituyendo se obtienen los siguientes puntos críticos:

$$P_0 \equiv (x_0, y_0) = (\sigma/\delta = 5, 0) \quad ; \quad P_1 \equiv (x_1, y_1) = (1.63712, -0.343142)$$

$$P_2 \equiv (x_2, y_2) = (0.396285, 378.886) \quad ; \quad P_3 \equiv (x_3, y_3) = (0.124209, 462.039)$$

Linealizamos el sistema mediante el Jacobiano y estudiaremos la naturaleza de estos puntos de equilibrio.

#### B.3.1. Para $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$ .

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(5, 0) = \begin{pmatrix} -0.009 & 0.264539 \\ 0 & -3.364 \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.009(x - 5) + 0.264539(y - 0) \\ y'(t) = 0(x - 5) - 3.364(y - 0). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 5 \\ Y = y \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.009X + 0.264539Y \\ Y'(t) = 0X - 3.364Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.009 & 0.264539 \\ 0 & -3.364 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 0.030276 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{pmatrix} -0.009 - \lambda & 0.264539 \\ 0 & -3.364 - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 + 3.373\lambda + 0.030276.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 3.373\lambda + 0.030276 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -3.364 \\ \lambda = -0.009. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y negativos, se tiene que el punto crítico es un nodo asintóticamente estable.

### B.3.2. Para $P_1=(1.63712, -0.343142)$ .

Al ver que la densidad de las células tumorales es negativa, estudiar este punto crítico no tiene sentido.

### B.3.3. Para $P_2=(0.396285, 378.886)$ .

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$\begin{aligned} J(0.396285, 378.886) &= \begin{pmatrix} -0.113555 & -0.00117563 \\ -378.886 & -1.23971 \end{pmatrix} \Rightarrow \\ \Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.113555(x - 0.396285) - 0.00117563(y - 378.886) \\ y'(t) = -378.886(x - 0.396285) - 1.23971(y - 378.886). \end{cases} \end{aligned}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 0.396285 \\ Y = y - 378.886 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.113555X - 0.00117563Y \\ Y'(t) = -378.886X - 1.23971Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.113555 & -0.00117563 \\ -378.886 & -1.23971 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = -0.304653 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{pmatrix} -0.113555 - \lambda & -0.00117563 \\ -378.886 & -1.23971 - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 + 1.35327\lambda - 0.304654.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 1.35327\lambda - 0.304654 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -1.54984 \\ \lambda = 0.196571. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de signos opuestos, se tiene que el punto crítico es un punto silla.

### B.3.4. Para $P_3 = (0.124209, 462.039)$ .

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(0.124209, 462.039) = \begin{pmatrix} -0.362294 & -0.000374093 \\ -462.039 & -1.51179 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.362294(x - 0.124209) - 0.000374093(y - 462.039) \\ y'(t) = -462.039(x - 0.124209) - 1.51179(y - 462.039). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 0.124209 \\ Y = y - 462.039 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.362294X - 0.000374093Y \\ Y'(t) = -462.039X - 1.51179Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.362294 & -0.000374093 \\ -462.039 & -1.51179 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 0.374868 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{pmatrix} -0.362294 - \lambda & -0.000374093 \\ -462.039 & -1.51179 - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 + 1.87408\lambda - 166.846.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 1.87408\lambda - 166.846 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -1.6464 \\ \lambda = -0.22769. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y negativos, se tiene que el punto crítico es un nodo asintóticamente estable.

### B.4. Para $(\delta, \sigma) = (0.545, 0.073)$ .

Sustituyendo, se obtienen los siguientes puntos críticos:

$$P_0 \equiv (x_0, y_0) = (\sigma/\delta = 0.133945, 0) \quad ; \quad P_1 \equiv (x_1, y_1) = (1.57118, 19.8117)$$

$$P_2 \equiv (x_2, y_2) = (1.07281, 172.125) \quad ; \quad P_3 \equiv (x_3, y_3) = (0.0775541, 476.298)$$

Linealizamos el sistema mediante el Jacobiano y estudiaremos la naturaleza de estos puntos de equilibrio.

#### B.4.1. Para $P_0 = (\sigma/\delta, 0)$ .

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(0.133945, 0) = \begin{pmatrix} -0.545 & 0.00708674 \\ 0 & 1.50206 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.545(x - 0.133945) + 0.00708674(y - 0) \\ y'(t) = 0(x - 0.133945) + 1.50206(y - 0). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 0.133945 \\ Y = y \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.545X + 0.00708674Y \\ Y'(t) = 0X + 1.50206Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.545 & 0.00708674 \\ 0 & 1.50206 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = -0.81862 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.545 - \lambda & 0.00708674 \\ 0 & 1.50206 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 - 0.95706\lambda - 0.818623.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 - 0.95706\lambda - 0.818623 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = 1.50206 \\ \lambda = -0.545. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de signos opuestos, se tiene que el punto crítico es un punto silla.

**B.4.2. Para  $P_1 = (1.57118, 19.8117)$ .**

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(1.57118, 19.8117) = \begin{pmatrix} -0.0464624 & 0.0175353 \\ -19.8117 & -0.0648278 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.0464624(x - 1.57118) + 0.0175353(y - 19.8117) \\ y'(t) = -19.8117(x - 1.57118) - 0.0648278(y - 19.8117). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 1.57118 \\ Y = y - 19.8117 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.0464624X + 0.0175353Y \\ Y'(t) = -19.8117X - 0.0648278Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.0464624 & +0.0175353 \\ -19.8117 & -0.0648278 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 0.350416 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} -0.0464624 - \lambda & +0.0175353 \\ -19.8117 & -0.0648278 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + 0.11129\lambda + 0.350416.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 0.11129\lambda + 0.350416 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -0.0556451 + 0.589338i \\ \lambda = -0.0556451 - 0.589338i. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores complejos conjugados con parte real negativa, se tiene que el punto crítico es un foco asintóticamente estable.

**B.4.3. Para  $P_2 = (1.07281, 172.125)$ .**

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(1.07281, 172.125) = \begin{pmatrix} -0.0680457 & -0.00267408 \\ -172.125 & -0.563196 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.0680457(x - 1.07281) - 0.00267408(y - 172.125) \\ y'(t) = -172.125(x - 1.07281) - 0.563196(y - 172.125). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al  $(0,0)$ :

$$\begin{cases} X = x - 1.07281 \\ Y = y - 172.125 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.0680457X - 0.00267408Y \\ Y'(t) = -172.125X - 0.563196Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.0680457 & -0.00267408 \\ -172.125 & -0.563196. \end{pmatrix}$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 0.350416 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{pmatrix} -0.0680457 - \lambda & -0.00267408 \\ -172.125 & -0.563196 - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 + 0.631242\lambda - 0.421953$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 0.631242\lambda - 0.421953. = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -1.03782 \\ \lambda = 0.406576. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y de signos opuestos, se tiene que el punto crítico es un punto silla.

#### B.4.4. Para $P_3=(0.0775541, 476.298)$ .

Sustituyendo en el segundo punto de equilibrio, se obtiene:

$$J(0.0775541, 476.298) = \begin{pmatrix} -0.94128 & -0.000234009 \\ -476.298 & -0.563196 \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x'(t) = -0.94128(x - 0.0775541) - 0.000234009(y - 476.298) \\ y'(t) = -476.298(x - 0.0775541) - 1.55845(y - 476.298). \end{cases}$$

Ahora se realiza un cambio de variable para trasladar el punto crítico al (0,0):

$$\begin{cases} X = x - 0.0775541 \\ Y = y - 476.298 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X'(t) = -0.94128X - 0.000234009Y \\ Y'(t) = -476.298X - 1.55845Y. \end{cases}$$

Luego:

$$A = \begin{pmatrix} -0.94128 & -0.000234009 \\ -476.298 & -1.55845 \end{pmatrix}.$$

Como al calcular el determinante de A se tiene que  $\det(A) = 1.35548 \neq 0$ , podemos realizar el estudio del punto crítico con el sistema linealizado:

$$|A - \lambda| = \begin{pmatrix} -0.94128 - \lambda & -0.000234009 \\ -476.298 & -1.55845 - \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 + 2.49973\lambda + 1.35548.$$

Sacando autovalores:

$$\lambda^2 + 2.49973\lambda + 1.35548 = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} \lambda = -1.70449 \\ \lambda = -0.795241. \end{cases}$$

Al tener dos autovalores reales distintos y negativos, se tiene que el punto crítico es un nodo asintóticamente estable.

## B.5. Código de las simulaciones

```

s1 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (\[Rho]* x[t] *y[t])
            /(\[Eta] + y[t]) - \[Mu]*
            x[t]* y[t] - \[Delta] *x[t],
            y'[t] == \[Alpha] *y[t] (1 - \[Beta]* y[t]) - x[t]* y[t]
            }, {x[0]==0.5, y[0] == 50}}, {x, y}, {t, 50}]

gr1 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s1], {t,
0, 50}, ColorFunction -> Blue, PlotRange-> {{0, 5},
{-50, 400}}, AspectRatio-> 1/2, AxesOrigin -> {0,
-10.}, PlotStyle -> Dashed]

s2 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (\[Rho]* x[t] *y[t])
            /(\[Eta] + y[t]) - \[Mu]*
            x[t]* y[t] - \[Delta] *x[t],
            y'[t] == \[Alpha] *y[t] (1 - \[Beta]* y[t]) - x[t]* y[t]
            }, {x[0]== 0, y[0] == 250}}, {x, y}, {t, 50}]

gr2 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s2], {t,
0, 50}, PlotStyle -> {Dashed, Red}, PlotRange -> {{0,
5}, {-50, 400}},
AspectRatio -> 1/2, AxesOrigin -> {0, -10.}]

s3 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (\[Rho]* x[t] *y[t])
            /(\[Eta] + y[t]) - \[Mu]* x[t]* y[t] - \[Delta] *x[t],
            y'[t] == \[Alpha] *y[t] (1- \[Beta]* y[t]) - x[t]* y[t]
            }, {x[0]== \[Sigma]/\[Delta], y[0] == 300}}, {x, y},
{t, 50}]

gr3 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s3], {t,
0, 50}, PlotStyle -> {Dashed, Purple}, PlotRange ->
{{0, 5}, {-50, 400}}, AspectRatio -> 1/2, AxesOrigin
-> {0, -10.}, Axes -> True,
AxesLabel -> {"Celulas Efectoras", "Celulas Tumorales"}]

s4 = NDSolve[{x'[t] == \[Sigma] + (\[Rho]* x[t] *y[t])
            /(\[Eta] + y[t]) - \[Mu]*
            x[t]* y[t] - \[Delta] *x[t],
            y'[t] == \[Alpha] *y[t] (1 - \[Beta]* y[t]) - x[t]* y[t]
            }, {x[0]== 2.1, y[0] == 200}}, {x,y}, {t, 50}]

gr4 = ParametricPlot[Evaluate[{x[t], y[t]} /. s4], {t,
0, 50},
PlotStyle -> {Dashed, Green}, PlotRange -> {{0, 5},
{-50, 400}}, AspectRatio -> 1/2, AxesOrigin -> {0,
-10.}]

gr5 = ListPlot[{{\[Sigma]/\[Delta], 0}}, PlotStyle -> {
Black, PointSize[0.01]}]

Show[gr3, gr2, gr1, gr4, gr5]

```

## Apéndice C

# Código del análisis de puntos críticos

Se realiza ahora el correspondiente análisis de estabilidad de puntos críticos del modelo de Kuznetsov - Taylor simplificado (sistema (1.8)).

### C.1. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.318, 0.318, 1.131, 0.5, 0.002)$

```
\[Sigma] = 0.318;  
\[Delta] = 0.318;  
\[Omega] = 1.131;  
\[Alpha] = 0.5;  
\[Beta] = 0.002;  
sistemalin = {\[Sigma] + \[Omega] x y - \[Delta] x == 0,  
              \[Alpha] y(1 - \[Beta] y) - x y == 0};  
  
Puntosfijos = Solve[sistemalin, {x, y}]  
  
P = {x, y} /. Puntosfijos
```

Vamos a analizar la naturaleza del tercer punto crítico (ya que al tener el primer y segundo punto crítico tienen alguna coordenada negativa y no es de interés) mediante el Jacobiano para poder linealizar el sistema:

```
x = \[Sigma]/\[Delta];  
y = 0;  
  
J = ( {{\[Omega] y - \[Delta], x \[Omega]},{-y, \[Alpha]  
      (1 - \[Beta] y) - y \[Alpha] \[Beta] - x} } )  
  
Det[J]  
  
Eigenvalues[J]  
{-0.5, -0.318}
```

Al ser dos autovalores negativos, el punto crítico es un nodo asintóticamente estable.

## C.2. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.318, 0.318, 1.131, 1.636, 0.002)$

$$\begin{aligned}\sigma &= 0.318; \\ \delta &= 0.318; \\ \omega &= 1.131; \\ \alpha &= 1.636; \\ \beta &= 0.002;\end{aligned}$$

$$\text{sistemalin} = \{ \sigma + \omega x y - \delta x = 0, \\ \alpha y(1 - \beta y) - x y = 0 \};$$

$$\text{Puntosfijos} = \text{Solve}[\text{sistemalin}, \{x, y\}]$$

$$P = \{x, y\} /. \text{Puntosfijos}$$

Como el sistema no es lineal, lo linealizamos y hacemos el estudio de la estabilidad y naturaleza de cada punto crítico por separado:

Primero para  $(x,y)=(1,0)$  que es el primer punto crítico que es de interés:

$$\begin{aligned}x &= \sigma / \delta; \\ y &= 0;\end{aligned}$$

$$J = \left( \begin{array}{cc} \omega y - \delta & x \omega \\ -y & \alpha (1 - \beta y) - y \alpha \beta \end{array} \right)$$

$$\text{Det}[J]$$

$$\begin{aligned}\text{Eigenvalues}[J] \\ \{0.636, -0.318\}\end{aligned}$$

El punto crítico es un punto silla por tener dos autovalores reales de distinto signo.

Ahora, para  $(x,y)=(1.63564,0.109267)$  que es el segundo punto crítico de interés:

$$\begin{aligned}x &= 1.63564; \\ y &= 0.109267;\end{aligned}$$

$$J = \left( \begin{array}{cc} \omega y - \delta & x \omega \\ -y & \alpha (1 - \beta y) - y \alpha \beta \end{array} \right)$$

$$\text{Det}[J]$$

$$\begin{aligned}\text{Eigenvalues}[J] \\ \{-0.097387 + 0.438997 I, -0.097387 - 0.438997 I\}\end{aligned}$$

Al tener autovalores complejos conjugados con parte real negativa, este punto crítico es un foco asintóticamente estable.

### C.3. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (0.545, 0.545, -1.131, 1.636, 2)$

```

\[Sigma] = 0.545;
\[Delta] = 0.545;
\[Omega] = -1.131;
\[Alpha] = 1.636;
\[Beta] = 2;

```

```

sistemalin = {\[Sigma] + \[Omega] x y - \[Delta] x == 0,
\[Alpha] y(1 - \[Beta] y) - x y == 0};

```

```

Puntosfijos = Solve[sistemalin, {x, y}]

```

```

P = {x, y} /. Puntosfijos

```

Como el sistema no es lineal, lo linealizamos y hacemos el estudio de la estabilidad y naturaleza de cada punto crítico por separado:

Primero para  $(x,y)=(\sigma/\delta, 0)$ , que es el primer punto crítico:

```

x = \[Sigma]/\[Delta];
y = 0;

```

```

J = ( {\{\[Omega] y - \[Delta], x \[Omega]\},{-y, \[Alpha]
(1 - \[Beta] y) - y \[Alpha] \[Beta] - x}\} )

```

```

Det[J]

```

```

Eigenvalues[J]

```

```

{0.636, -0.545}

```

Vemos que el punto crítico es un punto silla. Ahora para  $(x,y)=(0.60452,0.315244)$ , que es el segundo punto crítico:

```

x = 0.60452;
y = 0.315244;

```

```

J = ( {\{\[Omega] y - \[Delta], x \[Omega]\},{-y, \[Alpha]
(1 - \[Beta] y) - y \[Alpha] \[Beta] - x}\} )

```

```

Det[J]

```

```

Eigenvalues[J]

```

```

{-1.43529, -0.497726}

```

Se puede ver que tenemos un nodo asintóticamente estable.

### C.4. Para $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (1.1, 2.2, -1.235, 1.41943, 0.15)$

```

\[Sigma] = 2.2;
\[Delta] = 1.1;
\[Omega] = -1.235;
\[Alpha] = 1.41943;
\[Beta] = 0.15;

```

```

sistemalin = {\[Sigma] + \[Omega] x y - \[Delta] x == 0,
  \[Alpha] y(1 - \[Beta] y) - x y == 0};

```

```

Puntosfijos = Solve[sistemalin, {x, y}]

```

```

P = {x, y} /. Puntosfijos

```

Como el sistema no es lineal, lo linealizamos y hacemos el estudio de la estabilidad y naturaleza de cada punto crítico por separado:

Primero para  $(x,y)=(\sigma/\delta, 0)$ , que es el primer punto crítico:

```

x = \[Sigma]/\[Delta];
y = 0;

```

```

J = ( {\[Omega] y - \[Delta], x \[Omega]}, {-y, \[Alpha]
  (1 - \[Beta] y) - y \[Alpha] \[Beta] - x} )

```

```

Det[J]

```

```

0.638627 (*Vemos que es diferente de cero, luego se
  puede linealizar el sistema*)

```

```

Eigenvalues[J]

```

```

{-1.1, -0.58057}

```

El punto crítico es un nodo asintóticamente estable.

Ahora para  $(x,y)=(0.286852, 5.3194)$ , que es el segundo punto crítico:

```

x = 0.286852;
y = 5.3194;

```

```

J = ( {\[Omega] y - \[Delta], x \[Omega]}, {-y, \[Alpha]
  (1 - \[Beta] y) - y \[Alpha] \[Beta] - x} )

```

```

Det[J]

```

```

6.80179 (*Vemos que es diferente de cero, luego se puede
  linealizar el sistema*)

```

```

Eigenvalues[J]

```

```

{-7.94604, -0.855997}

```

Se puede observar que estamos ante un punto asintóticamente estable.

Ahora para  $(x,y) = (1.32222, 0.456575)$  :

```

x = 1.32222;
y = 0.456575;

```

```
J = ( { {\[Omega] y - \[Delta], x \[Omega]}, {-y, \[Alpha]}
      (1 - \[Beta] y) - y \[Alpha] \[Beta] - x} } )

Det[J]
-0.583811 (*Vemos que es diferente de cero luego se
           puede linealizar el sistema*)
Eigenvalues[J]

{-2.04637, 0.28529}
```

Como se puede observar, estamos frente a un punto silla.

**C.5. Para  $(\delta, \sigma, \omega, \alpha, \beta) = (1, 2, -1.131, 0.005, 0.2)$**

```
\[Sigma] = 2;
\[Delta] = 1;
\[Omega] = -1.131;
\[Alpha] = 0.005;
\[Beta] = 0.2;

sistemalin = {\[Sigma] + \[Omega] x y - \[Delta] x ==
0, \[Alpha] y (1 - \[Beta] y) - x y == 0};

Puntosfijos = Solve[sistemalin, {x, y}]

P = {x, y} /. Puntosfijos
```

Como el sistema no es lineal, lo linealizamos y hacemos el estudio de la estabilidad y naturaleza de cada punto crítico por separado:

Primero para  $(x,y)=(\sigma/\delta, 0)$ , que es el primer punto crítico:

```
x = \[Sigma]/\[Delta];
y = 0;

J = ( { {\[Omega] y - \[Delta], x \[Omega]}, {-y, \[Alpha]}
      (1 - \[Beta] y) - y \[Alpha] \[Beta] - x} } )

Det[J]

Eigenvalues[J]

{-1.995, -1.}
```

Autovalores reales negativos; por lo tanto, tenemos un nodo asintóticamente estable.



# Bibliografía

- [1] Francisco López-Lara Martín, Carmen González San Segundo, Juan Antonio Santos Miranda, Álvaro Sanz Rubiales. Manual de Oncología Clínica. Páginas 13,27,30. Valladolid, 1999.
- [2] <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- [3] <http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/el-sistema-inmunitario.aspx>
- [4] Vladimir A. Kuznetsov and Iliya A. Makalkin, Mark A. Taylor and Alan S. Perelson. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bull. Math. Biol.*, Vol. 56, 395–406, 1994.
- [5] Vladimir A. Kuznetsov. The Dynamics of cellular immunological anti-tumor reactions. *I. Synthesis of a multi-level model*. In *Mathematical Methods of Systems Theory*. Rusia, Vol 1. pag. 57 - 71, 1979.
- [6] Vladimir A. Kuznetsov. A mathematical model for the interaction between cytotoxic lymphocytes and tumor cells. Analysis of the growth, stabilization and regression of the B cell lymphoma in mice chimeric with respect to the major histocompatibility complex. *Biomed.Sci.* 2, 465-476, 1991.
- [7] Vladimir A. Kuznetsov. *Dynamics of Immune Processes During Tumor Growth*. Moscow, 1992.
- [8] Zvi Fishelson and Gideon Berke. Tumor cell destruction by cytotoxic T lymphocytes: The basis of reduced antitumor cell activity in syngeneic hosts. *J. Immunol.* 125, 2048-2052, 1981.
- [9] Magda Galach. Dynamics of the tumor-immune system competition-The effect of time delay. *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.*, Vol. 13, No. 3, 395–406, 2003.
- [10] Enzo Bonmassar, Emma Menconi, Abraham Goldin, Gustavo Cudkowicz. Escape of small numbers of allogeneic lymphoma cells from immune surveillance. *J Natl Cancer Inst* 53:475–479, 1974.

- [11] Ram Rup Sarkar, Sandip Banerjee. A time delay model for control of malignant tumor growth. National Conference on Nonlinear Systems & Dynamics, 2006.
- [12] Morris W. Hirsch, Stephen Smale, Ecuaciones diferenciales, sistemas dinámicos y álgebra lineal, Alianza Editorial, Alianza Universidad, Textos n<sup>o</sup> 61, 1983.