

SEP

TECNOLÓGICO NACIONAL MÉXICO

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA Y ELECTRÓNICA  
POSGRADO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA



**MECANISMOS DE SUPERVIVENCIA EN CÉLULAS CANCEROSAS:  
PERSPECTIVAS DESDE EL MODELIZADO MATEMÁTICO**

TRABAJO DE TESIS PRESENTADO POR:  
**ING. LEONARDO FELIPE MARTÍNEZ ESTRADA**  
**M1921011**

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA**

DIRECTOR DE TESIS:  
**DR. PAUL ANTONIO VALLE TRUJILLO**

CODIRECTORA DE TESIS:  
**DRA. DIANA GAMBOA LOAIZA**

TIJUANA, BAJA CALIFORNIA, MÉXICO  
DICIEMBRE DEL 2020



Tijuana, B.C., 04/Febrero/2021

Asunto: **Autorización de impresión de trabajo de tesis**

**DRA. YAZMIN MALDONADO ROBLES**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**PRESENTE**

En lo referente al trabajo de tesis, **“Mecanismos de supervivencia en células cancerosas: perspectivas desde el modelizado matemático”**, presentado por el **Ing. Leonardo Felipe Martínez Estrada**, alumno del programa de Maestría en Ciencias de la Ingeniería, con número de control **M1921011**; informamos a usted que después de una minuciosa revisión e intercambio de opiniones, los miembros del comité manifiestan **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias, por lo que se autoriza al interesado para que proceda de inmediato a la impresión del mismo.

**ATENTAMENTE**

*Excelencia en Educación Tecnológica®  
Por una juventud integrada al desarrollo de México®*

**DR. PAUL ANTONIO VALLE TRUJILLO**  
**PRESIDENTE**

**DRA. DIANA GAMBOA LOAIZA**  
**SECRETARIA**

**DR. LUIS NÉSTOR CORIA DE LOS RÍOS**  
**VOCAL**

**DR. JOSÉ ARIEL CAMACHO GUTIÉRREZ**  
**SUPLENTE**

c.c.p. Dr. José Ricardo Cárdenas Valdez. Coordinador Académico de la Maestría en Ciencias de la Ingeniería.





Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, Baja California, 05/febrero/2021  
OFICIO No. 013/DEPI/2021  
Asunto: Autorización de Impresión de Tesis

**MARIBEL GUERRERO LUIS**  
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**PRESENTE**

En lo referente al trabajo de tesis, “Mecanismos de supervivencia en células cancerosas: perspectivas desde el modelizado matemático”. Presentado por C. Leonardo Felipe Martínez Estrada, alumno de la Maestría en Ciencias de la Ingeniería con número de control M1921011; informo a usted que a solicitud del comité de tutorial, tengo a bien Autorizar la impresión de Tesis, atendiendo las disposiciones de los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

*Excelencia en Educación Tecnológica®  
Por una juventud integrada al desarrollo de México®*

**YAZMIN MALDONADO ROBLES**  
**JEFA DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

ccp. Archivo





## CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de Tijuana, Baja California, el día **04** del mes de **Febrero** del año **2021**, el que suscribe **Ing. Leonardo Felipe Martínez Estrada**, con número de control **M1921011**, alumno de **Maestría** del programa de Posgrado en Ciencias de la Ingeniería, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Paul Antonio Valle Trujillo** y la codirección de la **Dra. Diana Gamboa Loiza**, cede los derechos para su difusión, en su totalidad o en partes, con fines académicos o de investigación del documento de tesis titulado '**Mecanismos de supervivencia en células cancerosas: perspectivas desde el modelado matemático**' al Tecnológico Nacional de México.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas, código, fórmulas o datos del trabajo sin permiso expreso del autor o director del trabajo. Este debe ser obtenido escribiendo a cualquiera de las siguientes direcciones de correo electrónico [leonardo.martinez16@tectijuana.edu.mx](mailto:leonardo.martinez16@tectijuana.edu.mx), [paul.valle@tectijuana.edu.mx](mailto:paul.valle@tectijuana.edu.mx) y [diana.gamboa@tectijuana.edu.mx](mailto:diana.gamboa@tectijuana.edu.mx) o bien, dirigirse a las instalaciones del Instituto Tecnológico de Tijuana en Calzada del Tecnológico S/N Esq. Av. Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin, Fracc. Tomás Aquino C.P. 22414, Tijuana, Baja California, conmutador 664-6078400.

Si se otorga el permiso, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo como lo indique el autor intelectual o el director del trabajo de Tesis.

**ATENTAMENTE**

**LEONARDO FELIPE MARTÍNEZ ESTRADA**  
**ALUMNO DEL POSGRADO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA**





*"Las matemáticas son una disciplina maravillosa, alocada, llena de imaginación, de fantasía y de una creatividad que no se ve limitada por los pequeños detalles del mundo físico: su único límite es la fuerza de nuestra luz interior".*

- **Gregory Chaitin**, Ph.D.  
New Scientist, 28 de julio de 2007.

*"Después de que comencé mi puesto como profesora de matemáticas fue que me interesé por la biología matemática [...]  
Hacemos esto [crear modelos matemáticos de cáncer]  
porque estamos tratando de ayudar a las personas".*

- **Lisette de Pillis**, Ph.D.  
Annual Meeting of the Society for Mathematical Biology &  
Japanese Society for Mathematical Biology, julio 2018.

# Agradecimientos

Ante todo, agradezco a la vida por concederme la salud, la sabiduría, la fortaleza y la dedicación para realizar satisfactoriamente este trabajo de investigación y contribuir al conocimiento científico de la oncología.

Agradezco a mis padres, Luis Martínez y Marta Estrada, por haberme apoyado incondicionalmente durante toda mi trayectoria académica y profesional. A mis hermanos Juana María y José Luis, y mi cuñado Jaime Hernández, por estar presentes y motivarme en cada aspecto de mi vida. A mi sobrina Samara Hernández por ser una nueva luz en la familia después de la lamentable partida de mi madre.

Agradezco de todo corazón a mi director de tesis Dr. Paul Valle por haber confiado en mí para la realización de este proyecto interesante y motivador. Gracias por la mentoría constante y por desafiarme a pensar y racionalizar todos los elementos que conforman esta tesis. Gracias por todo su tiempo dedicado a este trabajo, el cual se ve reflejado en la presentación de un poster y en los artículos publicados en revistas de investigación. Gracias por haberme dado la oportunidad de asistir a diferentes escuelas de biomatemáticas en las mejores instituciones y centros de investigación del país, lo cual contribuyó a enriquecer aún más mi trabajo de tesis. Gracias por inspirarme a crecer y adentrarme al campo de la oncología matemática, siempre recordaré sus consejos y sus enseñanzas brindadas desde el curso de precálculo en la ingeniería hasta mi formación como maestro en ciencias.

Agradezco profundamente a mi codirectora de tesis Dra. Diana Gamboa por su invitación al programa de posgrado que condujo a la realización de esta tesis. Gracias por su mentoría y consejos a lo largo de este proyecto, lo cual se ve reflejado en los trabajos publicados. Siempre estaré en deuda con usted por haberme guiado desde mi residencia profesional y motivarme en muchos aspectos académicos.

Agradezco a mi comité tutorial, Dr. Luis Néstor Coria y Dr. José Ariel Camacho, por su interés y colaboración en este trabajo. Gracias Dr. Coria por abrirme las puertas de la línea de Sistemas Dinámicos y Control del posgrado. Gracias Dr. Ariel por la disponibilidad de las revisiones, comentarios y sugerencias que han mejorado este trabajo.

Agradezco aquellas personas por brindarme su amistad y compañerismo durante mi estancia en el posgrado: Yahreli Audeves, Rubén Salas, Joel Quevedo, Xiomara Aguilar, Joel Lee, Luis David Olguín, Luis Romero, Mirza Ruíz, Manuel Cardona, Óscar Alaniz, Rogelio Pulido, Reynaldo Armenta, Alfredo Hernández, Sandra Milena, entre muchos otros. También me gustaría extender mis agradecimientos a los catedráticos que impartieron gratamente las asignaturas de mi maestría y que contribuyeron a mi formación.

Agradezco a mis mejores amigos, Alejandra Lucero, Carlos Carmona, Yuliana Cervantes, Iván Flores y Gabriela Yerena, por sus consejos y apoyo en todo lo que hago. Ustedes individualmente tienen un papel especial en mi vida.

Agradezco al Instituto Tecnológico de Tijuana que ha sido mi segunda casa desde el año 2013 cuando comencé mi trayectoria académica como estudiante de ingeniería biomédica. Gracias a los miembros del consejo de la Maestría en Ciencias de la Ingeniería por permitirme ser parte de la historia del posgrado y crecer académicamente.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de posgrado No. 731445 otorgada para mi sustento y la realización de este trabajo. Este tipo de estímulos económicos son una base fundamental para la formación de recursos humanos especializados en el desarrollo de la ciencia en México.

# Contenido

Capítulo	Página
<b>Lista de figuras</b>	<b>VI</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>VII</b>
<b>Resumen</b>	<b>VIII</b>
<b>Abstract</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de símbolos</b>	<b>X</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Planteamiento del problema . . . . .	3
1.2. Objetivos . . . . .	4
1.2.1. Objetivo general . . . . .	4
1.2.2. Objetivos específicos . . . . .	4
1.3. Hipótesis . . . . .	5
1.4. Justificación . . . . .	5
<b>2. Sistemas dinámicos</b>	<b>6</b>
2.1. Clasificación de los sistemas dinámicos . . . . .	7
2.2. Retratos de fase . . . . .	9
2.3. Positividad en sistemas no lineales . . . . .	11
2.4. Conjuntos compactos invariantes . . . . .	11
2.4.1. Puntos de equilibrio . . . . .	11
2.4.2. Órbitas periódicas . . . . .	13
2.4.3. Órbitas homoclínicas y heteroclínicas . . . . .	13
2.4.4. Ciclos límite . . . . .	14
2.4.5. Atractores caóticos . . . . .	15
2.5. Método de localización de conjuntos compactos invariantes . . . . .	16
2.5.1. Función localizadora . . . . .	17
2.5.2. Dominio de localización . . . . .	17
2.6. Estabilidad en sistemas dinámicos . . . . .	19
2.6.1. Método indirecto de Lyapunov . . . . .	20
2.6.2. Método directo de Lyapunov . . . . .	22
2.6.3. Principio de invariancia de LaSalle . . . . .	24
<b>3. Biología del cáncer</b>	<b>26</b>
3.1. Introducción a la oncología . . . . .	26
3.2. Etiología del cáncer . . . . .	31
3.3. Formación del tumor maligno . . . . .	33
3.4. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunitario . . . . .	38
3.4.1. Generalidades del sistema inmunitario . . . . .	38
3.4.2. Presentación del antígeno . . . . .	40
3.4.3. Inmunología del tumor . . . . .	40
3.5. Generalidades de la anatomía del estómago . . . . .	43
3.6. Cáncer gástrico . . . . .	44
3.6.1. Etiología del cáncer gástrico . . . . .	44
3.6.2. Clasificaciones del cáncer gástrico . . . . .	47
3.6.3. Mecanismos de supervivencia del cáncer gástrico . . . . .	48
3.6.4. Inmunoterapia para el cáncer gástrico . . . . .	50
<b>4. Oncología matemática</b>	<b>52</b>
4.1. Leyes de crecimiento de poblaciones celulares . . . . .	52
4.2. Función de saturación de Michaelis-Menten . . . . .	55
4.3. La ley de acción de masas y los modelos de competencias . . . . .	57
4.4. Concentración y tasas de crecimiento celular . . . . .	60
<b>5. Desarrollo y resultados</b>	<b>62</b>

# Contenido (Continuación)

Capítulo	Página
5.1. Modelo matemático . . . . .	62
5.1.1. Suposiciones biológicas . . . . .	63
5.1.2. Ecuaciones Diferenciales Ordinarias del Modelo . . . . .	64
5.1.3. Obtención de valores cualitativos para los parámetros del modelo . . . . .	66
5.1.4. Prueba de positividad para sistemas no lineales . . . . .	70
5.1.5. Simulaciones numéricas . . . . .	71
5.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local en el equilibrio libre de tumor . . . . .	74
5.2.1. Simulaciones numéricas . . . . .	79
5.3. Localización de conjuntos compactos invariantes . . . . .	80
5.3.1. Dominio de localización . . . . .	80
5.3.2. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbb{R}_{+,0}^3$ . . . . .	84
5.3.3. Simulaciones numéricas . . . . .	86
5.4. Condiciones para la eliminación de células cancerosas gástricas y estabilidad global . . . . .	89
5.4.1. Simulaciones numéricas . . . . .	91
<b>6. Discusiones y conclusiones</b>	<b>96</b>
<b>A. Cálculo y análisis de puntos de equilibrio</b>	<b>100</b>
A.1. Cálculos de los puntos de equilibrio . . . . .	100
A.1.1. Puntos de equilibrio libres de tumor . . . . .	100
A.1.2. Puntos de equilibrio libres de CDs . . . . .	101
A.1.3. Puntos de equilibrio de persistencia tumoral . . . . .	102
A.2. Condiciones de existencia para los puntos de equilibrio . . . . .	103
A.2.1. Caso $\alpha_z = 0$ . . . . .	104
A.2.2. Caso $\alpha_z > 0$ . . . . .	105
A.3. Análisis de estabilidad local . . . . .	106
A.3.1. Caso $\alpha_z = 0$ . . . . .	107
A.3.2. Caso $\alpha_z > 0$ . . . . .	108
<b>B. Glosario y siglas</b>	<b>110</b>
B.1. Glosario . . . . .	110
B.2. Siglas . . . . .	113
<b>C. Publicaciones y participaciones</b>	<b>114</b>
<b>Referencias</b>	<b>115</b>

# Lista de figuras

Figura	Página
2.1. Clasificación general de los sistemas dinámicos . . . . .	7
2.2. Clasificación general de algunos tipos de ecuaciones diferenciales . . . . .	8
2.3. Retratos de fase de un modelo matemático . . . . .	9
2.4. Clasificación de valores propios en el plano . . . . .	10
2.5. Dinámica temporal y el plano de fase de un sistema dinámico convergiendo a un punto de equilibrio	12
2.6. Dinámica temporal y el plano de fase de un sistema dinámico que exhibe una órbita periódica . . . .	13
2.7. Trayectorias de órbitas homoclínicas y heteroclínicas . . . . .	14
2.8. Dinámica temporal y espacio de fase de un ciclo límite de un sistema tridimensional . . . . .	14
2.9. Tipos de ciclos límite . . . . .	15
2.10. Atractores caóticos famosos . . . . .	16
2.11. Conceptos de estabilidad en un punto de equilibrio . . . . .	22
2.12. Ilustración geométrica del Teorema del Método Directo de Lyapunov . . . . .	24
3.1. Gráficos circulares del 2018 de la incidencia, mortalidad y prevalencia de diferentes cánceres . . . . .	27
3.2. Características generales de las células cancerosas . . . . .	28
3.3. Estructura del tejido epitelial . . . . .	29
3.4. Clasificación general de los principales tumores malignos diagnosticados en la práctica clínica . . . . .	30
3.5. Representación del sistema de clasificación de Gleason . . . . .	31
3.6. Algunos de los posibles orígenes o causas de la mayoría de los cánceres . . . . .	32
3.7. Etapas características en el desarrollo de un tumor maligno . . . . .	34
3.8. Escape de células cancerosas . . . . .	35
3.9. El proceso angiogénico a causa de la hipoxia . . . . .	36
3.10. Diseminación y rutas metastásicas . . . . .	37
3.11. Composición del sistema inmunitario a nivel tejido y nivel celular . . . . .	38
3.12. Sistema que media la inmunidad adquirida . . . . .	39
3.13. El ciclo de cáncer-inmunidad . . . . .	41
3.14. Anatomía e histología del estómago . . . . .	43
3.15. Principales causas de formación de cánceres gástricos de tipo antral intestinal. . . . .	45
3.16. H. Pylori en la tumorigénesis de los cánceres gástricos . . . . .	46
3.17. Clasificaciones para el cáncer gástrico avanzado . . . . .	47
3.18. El canibalismo en células cancerosas . . . . .	50
3.19. Proceso de la Inmunoterapia Adoptiva Celular . . . . .	51
4.1. Series de tiempo de las leyes de crecimiento tumoral . . . . .	54
4.2. Fases de crecimiento microbiano y de curvas sigmoideas . . . . .	55
4.3. Curva hiperbólica de la relación entre la tasa (velocidad) de una reacción catalizada por enzimas y la concentración de sustrato . . . . .	56
4.4. Simulación de la función de saturación para células efectoras . . . . .	57
4.5. Generaciones de células tumorales formando la masa tumoral que culmina con la muerte del paciente	61
5.1. Diagrama esquemático de las interacciones entre las variables de estado y los términos empleados en el modelo . . . . .	65
5.2. Diagrama del desarrollo de un adenocarcinoma gástrico y las interacciones celulares del modelo matemático . . . . .	66
5.3. Obtención de valores numéricos para los parámetros del modelo . . . . .	67
5.4. Procedimiento para la obtención de valores cualitativos para los parámetros . . . . .	68
5.5. Soluciones de la Ecuación (5.1) de las células cancerosas gástricas . . . . .	72
5.6. Soluciones de la Ecuación (5.2) de las CDs . . . . .	72
5.7. Soluciones de la Ecuación (5.3) de las células T . . . . .	73
5.8. Gráfico de dispersión de estabilidad de los puntos de equilibrio conforme varía $\alpha_z$ . . . . .	78
5.9. Gráfico de dispersión de estabilidad de los puntos de equilibrio conforme varía $\gamma_x$ . . . . .	78

# Lista de figuras (Continuación)

Figura	Página
5.10. Soluciones en el tiempo y la trayectoria en el espacio de fase para el sistema (5.1)-(5.3) al considerar la condición de estabilidad asintótica local . . . . .	79
5.11. Soluciones de la Ecuación (5.1) limitadas por el conjunto $K_x$ y para diferentes valores de $\gamma_x$ . . . . .	87
5.12. Soluciones de la Ecuación (5.2) limitadas por el conjunto $K_y$ y para diferentes valores de $\gamma_x$ . . . . .	87
5.13. Soluciones de la Ecuación (5.3) limitadas por el conjunto $K_z$ y para diferentes valores de $\gamma_x$ . . . . .	88
5.14. Trayectorias del sistema (5.1)-(5.3) que muestran la existencia de un dominio acotado positivamente invariante con cualquier tipo de condición inicial . . . . .	89
5.15. Series tiempo y espacio de fase para el sistema (5.1)-(5.3) al considerar la condición (5.41) . . . . .	92
5.16. Diagrama de bloques general del sistema (5.1)-(5.3). . . . .	93
5.17. Estructura del subsistema que describe las ecuaciones del sistema (5.1)-(5.3). . . . .	93
5.18. Estructura del subsistema que contiene a la condición (5.41). . . . .	94
5.19. Soluciones del sistema (5.1)-(5.3) para $\alpha_z = 0$ mediante diagramas de bloques en Simulink <sup>©</sup> . . . . .	94
5.20. Soluciones del sistema (5.1)-(5.3) con la condición (5.41) mediante diagramas de bloques en Simulink <sup>©</sup> . . . . .	95

# Lista de tablas

Tabla	Página
3.1. Sitios típicos de los tumores comunes para hacer metástasis [7]. . . . .	37
4.1. Leyes de crecimiento comúnmente utilizadas para poblaciones de células cancerosas [26]. . . . .	53
4.2. Equivalencias entre diferentes tipos de células con su volumen y masa. . . . .	61
5.1. Descripción, valores y unidades de los parámetros. . . . .	70
5.2. Pseudocódigo para solucionar el sistema (5.1)-(5.3) y simular sus dinámicas mediante series de tiempo. . . . .	74
5.3. Pseudocódigo empleado para determinar la estabilidad de los equilibrios del sistema (5.1)-(5.3) conforme varía $\alpha_z$ . . . . .	77
A.1. Pseudocódigo utilizado para calcular los puntos de equilibrio del modelo de crecimiento de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con IAC. . . . .	103
A.2. Condiciones de existencia en $\mathbb{R}_{+,0}^3$ para los equilibrios $P_j = (x_j^*, y_j^*, z_j^*)$ donde $j = 0, 2, 3, 4, 5$ . . . . .	105
A.3. Pseudocódigo empleado para evaluar diferentes valores de $\alpha_z$ en los equilibrios. . . . .	106

# Resumen

El cáncer gástrico es la cuarta neoplasia maligna más común y la segunda causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo. La mayoría de estos tumores son adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal que se originan en la mucosa gástrica a partir de una infección bacteriana crónica ligada a *Helicobacter Pylori* (H. Pylori). Los tratamientos tradicionales no son del todo efectivos, sin embargo, existen grandes expectativas de utilizar las inmunoterapias como tratamiento para esta enfermedad. Para ello, se necesita determinar una concentración adecuada de inmunoterapia capaz de eliminar o reducir el tamaño del tumor en el corto plazo. No obstante, el conocimiento de los mecanismos de supervivencia del tumor y sus interacciones con el sistema inmunitario, permanece limitado para generar estrategias totalmente efectivas relacionadas con las inmunoterapias.

Ramas emergentes como la Oncología Matemática mediante la formulación de modelos matemáticos y la presentación de experimentos *in silico* podrían ser la respuesta para diseñar estrategias mejoradas para la administración de tratamientos contra el cáncer. En este trabajo se propone un modelo matemático cualitativo de tres Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de primer orden que describen algunos de los mecanismos de supervivencia de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y su interacción con el sistema inmunitario. Las variables del modelo representan los crecimientos de tres tipos de poblaciones celulares, las células cancerosas gástricas, las células dendríticas y las células T. En el modelo se asume que H. Pylori y el canibalismo celular influyen en el crecimiento del tumor. También es incorporado un parámetro de control para explorar los efectos de la inmunoterapia, específicamente de la Inmunoterapia Adoptiva Celular. La dinámica local del modelo es estudiada calculando sus puntos de equilibrio y analizando su estabilidad con el Método Indirecto de Lyapunov. La dinámica global del modelo se analiza al aplicar el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes con la finalidad de establecer los límites de un dominio acotado en el cual se localizan todas las dinámicas topológicas exhibidas por el modelo. Además, con el Método Directo de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle, se determina que el dominio de localización es atractivo y positivamente invariante en el octante no negativo. Finalmente, se calculan condiciones suficientes sobre el parámetro de tratamiento para establecer una concentración de inmunoterapia capaz de eliminar el tumor y asegurar la estabilidad asintótica global del punto de equilibrio libre de tumor. Adicionalmente, se presentan experimentos *in silico* a través de simulaciones numéricas para ilustrar los resultados analíticos y discutir sus implicaciones biológicas. Se espera que el modelo y su análisis ayude a comprender mejor la dinámica entre el cáncer gástrico, el efecto de la inmunoterapia en su evolución y diseñar estrategias personalizadas para la administración de este tratamiento.

**Palabras clave:** Adenocarcinoma Gástrico, Mecanismos de Supervivencia, Inmunoterapia Adoptiva Celular, Modelo Matemático, Dominio de Localización, Estabilidad Local, Estabilidad Global, Simulaciones Numéricas.



# Abstract

Gastric cancer is the fourth most common malignancy and the second leading cause of cancer death worldwide. Most of these tumors are intestinal-type gastric adenocarcinomas, which originate in the gastric mucosa from a chronic bacterial infection linked to *Helicobacter Pylori* (H. Pylori). Traditional treatments are not entirely effective; however, there are high expectations of using immunotherapies for gastric cancer treatment. For this, it is necessary to determine an adequate concentration of immunotherapy able to eliminate or reduce the tumor size in the short term. Nevertheless, the knowledge of the tumor survival mechanisms and its interactions with the immune system remains unclear to generate efficient strategies related to immunotherapies.

Emerging fields such as mathematical oncology through the formulation of mathematical models and *in silico* experimentations could be the answer to design improved strategies for the administration of cancer treatments. In this work, a qualitative mathematical model of three first-order Ordinary Differential Equations is proposed. The model describes some survival mechanisms of intestinal-type gastric adenocarcinoma and its interaction with the immune system. The variables of the model represent the growths of three types of cell populations: gastric cancer cells, dendritic cells, and T cells. The model assumes the influence of H. Pylori and cell cannibalism on tumor growth. A control parameter is incorporated to explore the immunotherapy effects, specifically the Adoptive Cellular Immunotherapy. The local dynamics of the model is studied by calculating its equilibrium points and analyzing their stability with Lyapunov's Indirect Method. The global dynamics of the model is analyzed by applying the Localization of Compact Invariant Sets method to establish the limits of a bounded domain in which all the topological dynamics exhibited are located. With Lyapunov's Direct Method and LaSalle's Invariance Principle is determined that the localization domain is positively invariant in the nonnegative octant. Finally, sufficient conditions are calculated on the treatment parameter to establish an immunotherapy concentration capable of eliminating the tumor and ensuring the global asymptotic stability of the *tumor-free* equilibrium point. Additionally, *in silico* experimentations are presented through numerical simulations to illustrate the analytical results and discuss their biological implications. It is expected that the model and its analysis will contribute to a better understanding of the tumor-immune dynamics, the effect of immunotherapy on gastric cancer evolution, and design personalized strategies for the administration of this treatment.

**Keywords:** Gastric Adenocarcinoma, Tumor Survival Mechanisms, Adoptive Cellular Immunotherapy, Mathematical Model, Localizing Domain, Local Stability, Global Stability, Numerical Simulations.

# Lista de símbolos

$R$	Conjunto de todos los números reales
$R^n$	Espacio $n$ -dimensional, $R^n = R \times \cdots \times R$ ( $n$ veces)
$R_{+,0}^n$	Ortante no negativo, subconjunto de números no negativos de $R^n$
$R^{n \times n}$	Indica una matriz cuadrada de $n \times n$ elementos
$P$	Indica que la dinámica de un sistema se localiza en $R_{+,0}^n$
$\dot{x}$	La primera derivada con respecto al tiempo de $x$ , $\frac{dx}{dt}$
$f(x), f(t, x)$	Vector de estados que describe el modelo matemático de un sistema dinámico
$\dot{x} = f(t, x)$	Sistema dinámico no lineal, continuo y variante en el tiempo
$\dot{x} = f(x)$	Sistema dinámico no lineal, continuo e invariante en el tiempo
$\dot{x} = Ax + b$	Sistema dinámico lineal, continuo e invariante en el tiempo
$\phi(t, x)$	Indica la solución en el tiempo de $\dot{x}$
$x_i(t)$	Indica una solución en el plano temporal
$x(0) = x_0$	Condición inicial
$\phi(t, x_0)$	Solución de $\dot{x}$ con la condición inicial $x_0$
$\phi(\cdot, x)$	Trayectoria en el espacio de fase correspondiente a las soluciones de $\dot{x}$
$\{ \}$	Se escribe para indicar los elementos de un conjunto, $U = \{x \mid x \in R^n \}$
$\emptyset$	Conjunto vacío
$\partial U$	Frontera del conjunto $U$
$\{x_i\}$	Secuencia, el orden de los elementos $x_i$ del conjunto es relevante
$\subset$	Subconjunto
$\cup$	Unión
$\cap$	Intersección
$\in$	Pertenece a
$\forall$	Para todo
$ , :$	Tal que
$\rightarrow$	Tiende a
$\implies$	Implica que
$\iff$	Equivalente a, si y solo si
$\sup$	Valor supremo, la menor de las cotas superiores
$\inf$	Valor ínfimo, la mayor de las cotas inferiores

$f : U \rightarrow R$	La función $f$ mapea el conjunto $U$ al conjunto $R$
$\Gamma$	Indica una trayectoria
$\Gamma_x^+$	Media trayectoria (semi trayectoria) positiva, para $t \geq 0$
$\Gamma_x^-$	Media trayectoria (semi trayectoria) negativa, para $t \leq 0$
$\omega(\Gamma)$	Conjunto $\omega$ -límite
$\alpha(\Gamma)$	Conjunto $\alpha$ -límite
$N(x, \varepsilon)$	Vecindad
lím	Límite
det	Determinante
$:=$	Igual por definición
$\equiv$	Equivalente a
$\exists$	Existe
$T$	Transpuesta de un vector o periodo de una órbita periódica
$\Delta_x$	$\Delta_x = x_{i+1} - x_i$
$\square$	Indica el final de una prueba
$\ x\ $	Norma de $x$
$d(x, y) = \ x - y\ $	Distancia entre los vectores $x$ y $y$
$\frac{\partial f(x)}{\partial x}$	Matriz Jacobiana
$\lambda_i$	Valores propios de la matriz Jacobiana o exponentes de Lyapunov
Re	Parte real de un número complejo
Re $\lambda_i$	Parte real del valor propio
$C^1$	Indica que una función es de clase continuamente diferenciable
$C^\infty$	Indica que una función es de clase infinitamente diferenciable
$\Psi$	Conjunto compacto invariante
$h(x)$	Notación empleada para escribir una función localizadora
$L_f h(x)$	Derivada de Lie de la función $h(x)$
$S(h)$	Notación empleada para escribir el conjunto $\{x \in R^n \mid L_f h(x) = 0\}$
$x^*$	Punto de equilibrio
$V(x)$	Función candidata de Lyapunov
$\dot{V}(x)$	Derivada de la función candidata de Lyapunov

# Capítulo 1

## Introducción

Las tasas mundiales de incidencia, prevalencia y mortalidad relacionadas a varios tipos de cáncer han aumentado considerablemente, representando un problema para todos los sistemas de salud. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) en el año 2018, aproximadamente 18 millones de diagnósticos y 9.6 millones de muertes fueron atribuidos al cáncer [1]. Además, según las estadísticas de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) [2], la mayoría de las defunciones reportadas hasta ese año (en ambos sexos y todas las edades) fueron causadas principalmente por el cáncer de pulmón (18.6%), el cáncer colorrectal (9.3%), el cáncer de estómago (8.2%), el cáncer de hígado (8.2%), el cáncer de seno (6.6%), el cáncer de esófago (5.4%) y otros tipos de cánceres (43.8%).

En México, los tumores malignos se han posicionado entre las primeras causas de mortalidad desde hace varias décadas [3]. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), entre el 2011 y el 2016; dos de cada 100,000 habitantes de 0 a 17 años fallecieron anualmente por un tumor en órganos hematopoyéticos. En la población de 30 a 59 años, los cinco tipos de cáncer con mayor tasa de mortalidad son: los tumores malignos de los órganos digestivos, el cáncer de órganos genitales femeninos, el tumor maligno de mama, tumores de órganos hematopoyéticos y los tumores malignos de los órganos respiratorios e intratorácicos [4].

El término cáncer engloba a más de 200 tipos diferentes de cánceres relacionados a la proliferación anormal celular y a una colonización tisular conocida como metástasis. Una célula cancerosa desarrolla la capacidad de sobrevivir y proliferar excesivamente a través de una secuencia de procesos englobados bajo el rubro de tumorigénesis u oncogénesis [5, 6, 7]. La tumorigénesis es la etapa inicial de formación de un tumor primario benigno que, posteriormente, avanza a una fase denominada cáncer *in situ* donde el tumor primario carece de capacidad invasiva. La etapa final consiste en un tumor maligno asociado a una invasión local de células cancerosas que en muchas ocasiones estimulan la creación de redes de vasos sanguíneos mediante un proceso llamado angiogénesis, el cual conduce al proceso de metástasis [5, 7]. Las metástasis son las causantes del 90% de las muertes por cáncer [5].

Los distintos factores que causan el cáncer pueden ser atendidos favorablemente con prevención. Las alternativas de tratamientos incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, quimio-inmunoterapia, terapias genéticas, terapias hormonales, láser, entre otras. Los tratamientos existentes son diferentes para cada tipo de cáncer, estos dependen de la etapa, estadio y localización del tumor [7]. Sin embargo, el alto porcentaje de detección en etapas y estadios avanzados es uno de los principales factores que influyen en la supervivencia de muchos pacientes con cáncer, como es el caso del cáncer gástrico que presenta una alta tasa de mortalidad a nivel global [2, 8, 9].

El cáncer gástrico, también conocido como cáncer de estómago, es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial [2], la supervivencia de los pacientes afectados rara vez supera los 12 meses [10]. La mayor incidencia y mortalidad por esta enfermedad ocurre en países en desarrollo que forman parte de América

Central y Sudamérica, así como países desarrollados de Asia y Europa [8]. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas producidos en los epitelios gástricos donde existe una proliferación descontrolada de las células epiteliales. Histológicamente, los adenocarcinomas se dividen en tipo intestinal y tipo difuso [8, 9, 11]. El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal es el más usual en los países de alta incidencia por cáncer gástrico [8]. La causa más común para la formación de este tumor maligno está asociada con una infección bacteriana crónica del epitelio gástrico vinculada con *Helicobacter Pylori* (H. Pylori) [8, 9, 12, 13].

H. Pylori es una bacteria conocida por su asociación con gastritis crónica y úlceras pépticas, asimismo ha sido relacionada en la tumorigénesis de los adenocarcinomas gástricos [12, 13]. Se teoriza que la infección por H. Pylori afecta a las células epiteliales gástricas, ocasionando en ellas mutaciones que afectan los genes de la proliferación celular [13, 14]. H. Pylori realiza con éxito una infección bacteriana persistente a pesar de la presencia de una respuesta inmunitaria que generalmente favorece su colonización [12, 13]. Sin embargo, el mecanismo de acción específico de esta bacteria en el tumor continua sin estar claro [15].

Los tratamientos tradicionales contra el cáncer gástrico, como la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia no son del todo efectivos [8, 16] y sus resultados son poco alentadores durante la fase metastásica. Otros tratamientos novedosos como las inmunoterapias han sido aplicados con efectividad y seguridad en pacientes con otros tipos de tumor, generando un importante interés para su uso en cáncer gástrico [16, 17, 18]. De los tipos de inmunoterapias actuales, la Inmunoterapia Adoptiva Celular (IAC) es una de las más efectivas para el tratamiento de tumores malignos [16, 17]. Este tratamiento funciona suministrando células T modificadas en el sitio del tumor con la finalidad de combatir los mecanismos de evasión y supresión inmunitaria del cáncer gástrico y disminuir su carga tumoral. Sin embargo, aún es necesario más investigación para determinar el mejor modo de tratamiento debido al conocimiento limitado de las interacciones entre el tumor y el sistema inmunitario [13, 16].

El conocimiento sobre el origen de los cánceres se enriquece por descubrimientos en diversos campos de la investigación biológica; la mayoría basados en la biología celular y molecular, y la genética [5]. Estas investigaciones se centran en cierta medida en los mecanismos de supervivencia del tumor, como la evasión y la supresión inmunitaria, la angiogénesis, la metástasis y el canibalismo celular [19, 20, 21, 22]. Estos mecanismos convierten a la biología del cáncer en un proceso complejo de comprender en su totalidad. Prueba de ello está presente en los problemas que rodean a los ensayos de laboratorio y los ensayos clínicos para esta enfermedad [23], donde algunos resultados no se pueden interpretar mediante el razonamiento con lenguaje natural o el análisis de datos clásico [24]. Sin embargo, se ha mostrado que la aplicación de las Biomatemáticas en la oncología ofrece a los científicos una poderosa herramienta con la cual pueden obtener información útil sobre el crecimiento tumoral y su respuesta a diversos tratamientos [23, 24, 25, 26]. Con esto se establecen suposiciones que permiten simplificar la complejidad del cáncer y se diseñan modelos matemáticos que pueden analizarse y/o resolverse numéricamente para lograr una visión cualitativa más simple de la enfermedad [27], sin la necesidad de ensayos experimentales que pueden ser costosos [23, 28] y restringidos a uno o pocos casos de estudio a la vez [29, 30].

El crecimiento del tumor y su interacción con el sistema inmunitario pueden ser interpretados mediante un sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) y, a través de un análisis matemático y simulaciones numéricas, se realizan predicciones de la enfermedad en distintas fases de desarrollo y/o en su respuesta a tratamientos que serían difíciles de reproducir en un paciente real [26, 31]. Gran parte de los modelos matemáticos

de crecimiento tumoral se diseñan a partir de datos experimentales y resultados clínicos, con los cuales se realizan estimaciones para cada uno de los parámetros que se toman en cuenta en el modelo. Otros modelos han sido propuestos sin utilizar datos empíricos, con la finalidad de capturar la complejidad del cáncer por medio de la aplicación de la teoría de sistemas dinámicos, la teoría del caos, la teoría de control, entre otras [23]. En general, la importancia de diseñar estos modelos consiste en estudiar la dinámica cualitativa y cuantitativa del crecimiento tumoral, analizar parámetros clave mediante un análisis de sensibilidad y de bifurcaciones, y explorar numerosos escenarios vía *in silico* como la dosificación y la combinación de tratamientos.

En virtud de la aplicación de las Biomatemáticas para investigar la dinámica entre el tumor y el sistema inmunitario, el interés de este trabajo es analizar la dinámica en el largo plazo de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y su interacción con el sistema inmunitario bajo tratamiento con IAC. No obstante, la literatura de modelos matemáticos que describan estas interacciones es nula. Por consiguiente, se propone un modelo matemático de tres EDOs de primer orden capaz de reflejar la respuesta del tumor al considerar un suministro de IAC. El modelo consta de tres tipos de poblaciones celulares, las células de adenocarcinoma gástrico (células cancerosas gástricas), células presentadoras de antígenos (células dendríticas) y células efectoras de la respuesta inmunitaria adaptativa (células T). Además, se toman en cuenta aspectos interesantes como el canibalismo celular y la presencia prolongada de *H. Pylori* que pueden favorecer el crecimiento y la supervivencia del tumor más allá de su capacidad de carga. El modelo fue diseñado con base en suposiciones biológicas fundamentadas en la literatura de la Biología y de las Biomatemáticas. Para estudiar la estabilidad local de los puntos de equilibrio del modelo, se utilizó el Método Indirecto de Lyapunov [32]. Posteriormente, para investigar la dinámica global del modelo se aplicó el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) [31, 33] y las teorías de estabilidad como el Método Directo de Lyapunov y el Principio de Invariancia de LaSalle [32]. Estos enfoques permiten establecer condiciones suficientes sobre el tratamiento para la eliminación de la población de células cancerosas gástricas. Para ilustrar una dinámica cualitativa del cáncer gástrico que describa ciertos fenómenos interesantes, se presentan simulaciones numéricas utilizando un conjunto de valores paramétricos estimados mediante un software de inteligencia artificial basado en algoritmos genéticos. Se espera que el modelo y su análisis ayude a comprender mejor la dinámica entre el cáncer gástrico, el efecto de la inmunoterapia en su evolución y diseñar estrategias personalizadas para la administración de este tratamiento.

## 1.1. Planteamiento del problema

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, por lo cual se requiere que las comunidades científicas de diferentes disciplinas se unan para investigar y aportar soluciones a esta problemática. En México, el cáncer gástrico se ha posicionado como la tercera causa de muerte por cáncer en personas mayores de 20 años [34], generando un impacto social y económico significativamente negativo en la población mexicana [35]. El principal factor asociado al cáncer gástrico (mayormente adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal) es la infección bacteriana crónica por *H. Pylori* [8, 36]. Se estima que la infección por este patógeno es responsable de más de un 60% de los casos de cáncer gástrico [35].

Los mecanismos de supervivencia del cáncer gástrico lo convierten en una enfermedad compleja y difícil de tratar durante etapas avanzadas. Los principales mecanismos utilizados por este tumor son la angiogénesis, la metástasis, la supresión y evasión inmunitaria, y el canibalismo de las células cancerosas [19]. A pesar de los progresos en el diagnóstico y los tratamientos tradicionales, el pronóstico de supervivencia del cáncer gástrico permanece bajo [35]. En la actualidad, científicos están apostando por otras estrategias como las inmunoterapias, particularmente la IAC que ha probado ser eficiente en la disminución de otros tumores malignos [16, 18]. Sin embargo, una limitante importante para aplicar este tratamiento es definir la dosis adecuada de células T para disminuir el tamaño del tumor con la menor cantidad de efectos secundarios [17]. Pese a toda la información reportada en la literatura, siguen existiendo interrogantes sobre las interacciones entre el sistema inmunitario y el cáncer gástrico. No obstante, las Biomatemáticas tienen el potencial de estudiar la complejidad del cáncer a través del desarrollo y análisis de modelos matemáticos que describan las interacciones entre las células cancerosas y las células inmunitarias, con el fin de simular escenarios como la administración de tratamientos.

En este trabajo se propone y estudia un modelo matemático cualitativo compuesto por un sistema de tres EDOs que describe los mecanismos de supervivencia del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y su interacción con el sistema inmunitario. En el modelo se considera una población constante de *H. Pylori*, el canibalismo de las células cancerosas gástricas y un parámetro de tratamiento de IAC. Se espera que, al aplicar técnicas de análisis para sistemas no lineales, el método de LCCI y la Teoría de Estabilidad de Lyapunov, se pueda contribuir con una mejor comprensión de la evolución del cáncer gástrico y desarrollar una estrategia de control que permita eliminar o reducir la población de células cancerosas gástricas mediante una concentración suficiente de IAC en el parámetro de tratamiento.

## 1.2. Objetivos

### 1.2.1. Objetivo general

Modelizar y analizar un modelo matemático de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de primer orden que describa los mecanismos de supervivencia de un adenocarcinoma gástrico y su interacción con el sistema inmunitario para proponer una estrategia de control en la evolución del tumor.

### 1.2.2. Objetivos específicos

1. Establecer relaciones cualitativas entre los principales mecanismos de supervivencia y las células que influyen en la evolución del cáncer gástrico.
2. Determinar los límites del dominio de localización del sistema en el octante positivo.
3. Analizar la estabilidad local de los puntos de equilibrio del sistema.
4. Establecer condiciones suficientes que permitan asegurar la eliminación del cáncer gástrico por la aplicación de Inmunoterapia Adoptiva Celular.

### 1.3. Hipótesis

El modelizado matemático puede ser aplicado para describir los mecanismos de supervivencia en la evolución del cáncer de gástrico mediante un sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de primer orden. Un modelo matemático que describa estas características podría ser utilizado como base en el desarrollo de un protocolo de tratamiento como la Inmunoterapia Adoptiva Celular que permita controlar o erradicar la enfermedad.

### 1.4. Justificación

Actualmente se sabe que el cáncer es un sistema complejo en evolución constante que sigue algunos mecanismos biológicos ya conocidos y que pueden ser interpretados mediante modelos matemáticos para realizar predicciones del desarrollo de la enfermedad. El reto consiste en aplicar adecuadamente las Biomatemáticas para describir los diferentes procesos celulares que se presentan en la evolución del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con el tratamiento de IAC.

Diseñar un modelo matemático para cuantificar situaciones realistas del cáncer, resulta ser un proceso complicado cuando se carece de datos experimentales para estimar los valores de los parámetros y validar el modelo propuesto. En la actualidad se cuentan con distintas herramientas matemáticas y computacionales que ayudan a definir valores cualitativos para los parámetros y mostrar una dinámica cualitativa del tumor, lo que hace posible estudiar el desarrollo de la enfermedad en el corto y largo plazo.

Con base en lo anterior, se considera un modelo matemático cualitativo compuesto por tres EDOs de primer orden que describen el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y su interacción con el sistema inmunitario. En el modelo se examinan algunos mecanismos de supervivencia del cáncer gástrico, la infección del epitelio gástrico por una población constante de *H. Pylori* y el suministro de un tratamiento de IAC.

Las metodologías para el análisis de sistemas de EDOs no lineales, como el método de LCCI y la Teoría de Estabilidad de Lyapunov, permitirán obtener información sobre los principales parámetros involucrados en la dinámica local y global del modelo matemático. Se desea que el modelo y los resultados de este estudio puedan utilizarse como base para el desarrollo de protocolos de administración de inmunoterapias enfocados en controlar el crecimiento del cáncer gástrico y evitar el proceso de metástasis que ha sido la causa de la mayoría de las muertes por esta enfermedad.



## Capítulo 2

# Sistemas dinámicos

La complejidad que exhibe la naturaleza y ciertos procesos tecnológicos parece ser muy abrumadora y complicada. Es por ello que generalmente las ciencias naturales y sociales, así como la mayoría de las ingenierías, recurren a las ciencias formales como las matemáticas para enfrentar la complejidad a través del modelizado matemático a nivel de sistemas, abstracción de conocimiento y reducción de sistemas [37].

Un sistema es una potencial fuente de información. Para extraer información útil de dicho sistema se hace una abstracción de él mediante un modelo matemático, cuyo análisis teórico y numérico pudiera proporcionar respuestas y orientación para alguna aplicación del mundo real. Existen varios tipos de modelos matemáticos, sin embargo, muchos se representan con ecuaciones diferenciales [37].

Los modelos matemáticos con ecuaciones diferenciales expresan relaciones entre variables y suelen contener derivadas de variables dependientes con respecto al tiempo. Por lo tanto, las matemáticas son un lenguaje que se emplea porque tiene posibilidades predictivas. Si el modelo está bien formulado y conserva aquellas estructuras del mundo real, es decir, que esté inherentemente ligado a la teoría física y/o a los datos extraídos del estudio del sistema en cuestión, la predicción puede corresponder con la realidad. Las predicciones que se obtienen por medio del modelo son realizadas por diversas metodologías matemáticas y físicas, por lo tanto, una falsa ejecución de una metodología llevará ineludiblemente a predicciones erradas [38].

Muchas disciplinas como la física, la biología y la química han tenido éxito en describir diversos fenómenos de la naturaleza mediante la aplicación de las matemáticas, específicamente, las ecuaciones diferenciales (continuas) y las ecuaciones en diferencias (discretas), que en conjunto están englobadas bajo el rubro de sistemas dinámicos [38].

Un sistema dinámico es una forma de describir el paso en el tiempo  $t$  de todos los puntos de un espacio  $S$ . Físicamente, el espacio  $S$  podría considerarse el espacio de estados de algún sistema físico de la realidad. Matemáticamente, el espacio  $S$  podría ser un espacio euclidiano  $\mathbb{R}^n$ , aunque en ciertos casos el comportamiento dinámico importante se limitará a un subconjunto particular de  $\mathbb{R}^n$  [39].

Dada una posición inicial (condición inicial)  $x_0 \in \mathbb{R}^n$ , el sistema dinámico en  $\mathbb{R}^n$  da la posición de  $x_0$  en 1 unidad de tiempo después, 2 unidades de tiempo después, y así sucesivamente. Estas nuevas posiciones de  $x_0$  son denotadas como  $x_1, x_2$ , etc. En general, la solución de  $x$  está dada por  $x(t)$ . A la solución o el conjunto de soluciones del sistema dinámico se le conoce como estado del sistema o la respuesta del sistema en el tiempo  $t$  [39].

En las siguientes subsecciones se presentarán algunos conceptos importantes que engloban a los sistemas dinámicos continuos, específicamente, las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs u ODEs por sus siglas en inglés) no lineales de primer orden. Se mostrarán definiciones y teoremas sobre el comportamiento y las dinámicas de las soluciones de EDOs. También se exponen algunas metodologías para el análisis cualitativo de este tipo de ecuaciones diferenciales.

## 2.1. Clasificación de los sistemas dinámicos

Como se describió anteriormente, un sistema dinámico es aquel cuyo estado o cuyos estados evolucionan con el paso del tiempo. El estudio de este tipo de sistemas es de suma importancia en la actualidad porque la mayoría de los modelos matemáticos diseñados están relacionados con aplicaciones científicas y tecnológicas. Una clasificación general de estos sistemas se observa en la Figura 2.1.

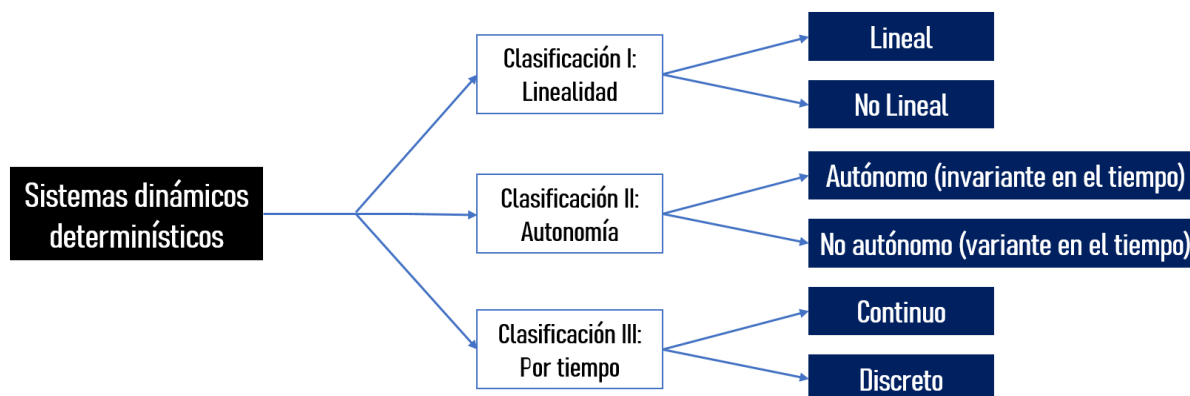


Figura 2.1: Clasificación general de los sistemas dinámicos de acuerdo al tipo de evento, linealidad, autonomía y escala de tiempo.

Un sistema puede considerarse determinístico si se conoce de manera puntual la forma del resultado, por lo cual no hay incertidumbre. Un sistema determinístico siempre proporciona las mismas predicciones en el contexto de la asignación de un conjunto específico de condiciones. Los datos utilizados para alimentar este tipo de modelos son completamente conocidos y determinados [25].

El tiempo es muy importante cuando se habla de sistemas dinámicos, es aquí donde se pueden clasificar por tiempo continuo y discreto. Si se usan intervalos equidistantes de tiempo o datos discretos, se tiene un ejemplo de un sistema dinámico discreto. Este tipo de sistemas son utilizados en diversas aplicaciones como en la dinámica de poblaciones, epidemiología matemática, computación, electrónica, etc. Los modelos matemáticos de sistemas discretos están compuestos por ecuaciones en diferencias y estos son de gran utilidad para aproximar soluciones numéricas de ecuaciones diferenciales de un sistema continuo. Los sistemas dinámicos continuos son generados cuando el tiempo se mide continuamente con  $t \in \mathbb{R}$ . Este tipo de sistemas son representados por ecuaciones diferenciales [37, 39].

Enfocándose exclusivamente en sistemas continuos, estos se pueden clasificar en lineales y no lineales. Los sistemas lineales han sido satisfactoriamente estudiados desde hace más de 200 años y actualmente existen muchas metodologías para analizarlos. Los sistemas lineales cumplen con el principio de superposición y tienen coeficientes constantes, donde siempre se puede encontrar su solución explícita. A diferencia de los lineales, los sistemas no lineales son más complejos de analizar y rara vez se puede encontrar una solución explícita. Esta clase de sistemas no están sujetos al principio de superposición, sin embargo, el interés de diversos científicos por estudiarlos se debe a su increíble aproximación al mundo real, lo cual da lugar a fenómenos interesantes como el caos. La no linealidad es ocasionada por los comportamientos complejos y muchas veces, impredecibles o caóticos [39].

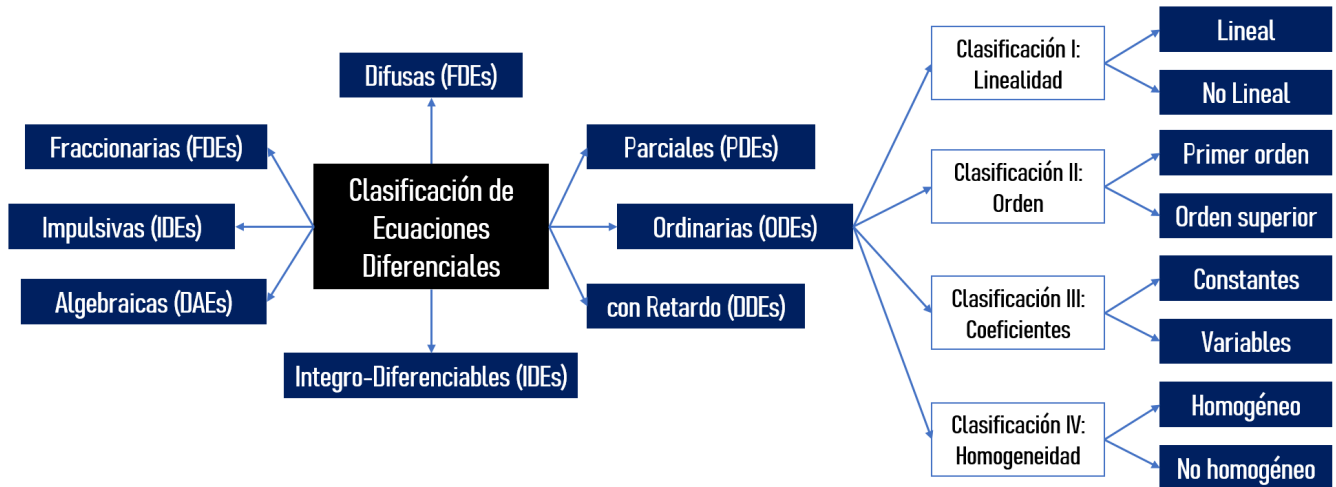


Figura 2.2: Clasificación general de algunos tipos de ecuaciones diferenciales con sus siglas en inglés. El diagrama muestra una clasificación detallada en las ODEs de acuerdo a su tipo de linealidad, orden, coeficientes y homogeneidad.

Existen varias clases de ecuaciones diferenciales lineales y no lineales de las cuales las más importantes y utilizadas se muestran en la Figura 2.2. Cada uno de estos tipos de ecuaciones han sido utilizados en diversas áreas de las ciencias e ingeniería. Particularmente los sistemas de EDOs de primer orden son los más estudiados y aplicados dado que proporcionan un marco más simple dentro del cual casi siempre se puede explorar exitosamente el fenómeno bajo estudio. Estos sistemas de ecuaciones pueden estar representados por un número finito de ecuaciones de estado, es decir, EDOs no lineales de primer orden:

$$\dot{x}_1 = f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (2.1)$$

$$\dot{x}_2 = f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (2.2)$$

$$\vdots$$

$$\dot{x}_n = f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n). \quad (2.3)$$

donde  $\dot{x}_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) representa la derivada (tasa de cambio o variación instantánea) de  $x_i$  con respecto al tiempo  $t$ , es decir  $\dot{x}_i = dx_i/dt$ . Las funciones  $f_1, f_2, \dots, f_n$  son determinadas de acuerdo al problema que se analiza y las variables  $x_1, x_2, \dots, x_n$  son variables de estado. El sistema de Ecuaciones (2.1)-(2.3) se puede escribir genéricamente de la siguiente forma:

$$\dot{x} = f(x, t) \quad (2.4)$$

como una EDO  $n$ -dimensional de primer orden, mejor conocida como ecuación de estado de un sistema no autónomo o variante en el tiempo. Si el sistema no presenta una dependencia explícita del tiempo ni de otro parámetro, se le denomina sistema autónomo o invariante en el tiempo, y la Ecuación (2.4) se reescribe de la siguiente forma:

$$\dot{x} = f(x) \quad (2.5)$$

donde  $f : S \rightarrow \mathbb{R}^n$  y  $S$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ . Bajo ciertas condiciones en la función  $f$ , el sistema no lineal (2.5) tiene una solución única a través de cada punto  $x_0 \in S$  definido en un intervalo máximo de existencia  $(\alpha, \beta) \subset \mathbb{R}$

[39, 40]. Como se explicó anteriormente, no es posible resolver analíticamente sistemas no lineales de la forma (2.5); sin embargo, se cuentan con distintas teorías y metodologías para analizar cualitativamente el comportamiento local y global de la solución. La mayor parte de estas teorías están basadas en conceptos de la topología y geometría diferencial, la teoría de estabilidad de Lyapunov, la teoría de bifurcaciones, la teoría de sistemas lineales (cuando es posible) y métodos numéricos. En las siguientes secciones se presentan conceptos relacionados a los retros fase y ciertas dinámicas topológicas que los sistemas dinámicos exhiben. Posteriormente, se describe el método de LCCI y las teorías de estabilidad en el sentido de Lyapunov para analizar la dinámica en el largo plazo de un sistema dinámico de la forma (2.5). Para la comprensión previa de estos temas se recomienda revisar algunos conceptos básicos de la teoría de conjuntos presentados en los siguientes trabajos [41, 42, 43].

## 2.2. Retratos de fase

El retrato de fase, también llamado diagrama de plano de fase ( $\mathbb{R}^2$ ) o espacio de fase ( $\mathbb{R}^3$ ), es un diagrama que muestra la dinámica topológica de las soluciones de un sistema dinámico como una familia de trayectorias que no se cruzan, mediante todas las condiciones iniciales posibles. En estos diagramas cada uno de los ejes representa una variable del sistema, con lo cual se pueden obtener dinámicas interesantes. En un diagrama denominado series de tiempo o dinámica temporal, es posible rastrear cómo cambian las variables de un sistema con el tiempo comenzando desde un valor particular a lo largo de los ejes horizontal y vertical [37, 39, 40]. En la Figura 2.3 se ilustra un ejemplo de un diagrama de espacio de fase y las series de tiempo de un modelo matemático.

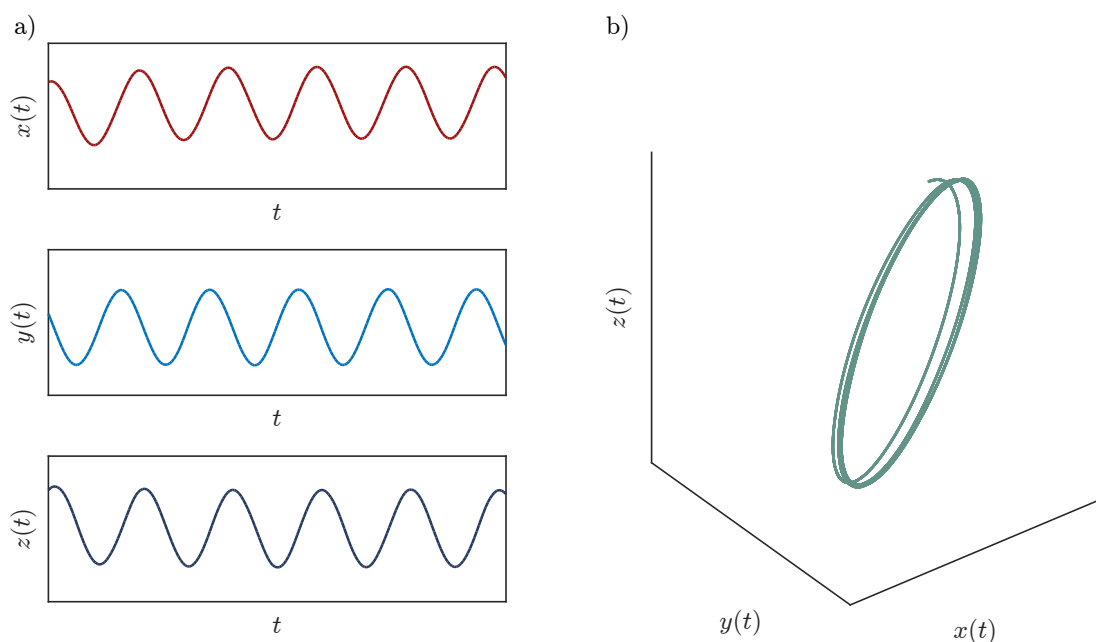


Figura 2.3: Retratos de fase de un modelo matemático. a) Dinámica temporal de las EDOs respecto al tiempo. Las soluciones del modelo son oscilaciones desfasadas en el tiempo. b) Espacio de fase que muestra la evolución del sistema.

Para clasificar las dinámicas que se presentan en los diagramas de fase es necesario conocer el tipo de linealidad del sistema y su estabilidad entorno a sus puntos de equilibrio que pudiera tener. Con el cálculo de los valores propios de un sistema de EDOs lineales en  $\mathbb{R}^2$ , las soluciones se clasifican de acuerdo a la Figura 2.4. Cabe resaltar que esta clasificación no está del todo completa ya que solo se toman en cuenta los casos comunes de valores propios de sistemas hiperbólicos (valores propios diferentes de cero) [40].

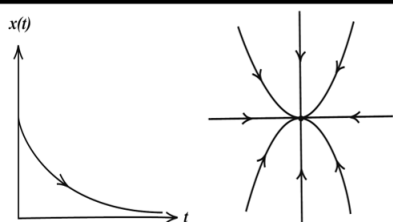
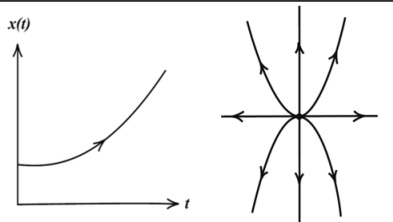
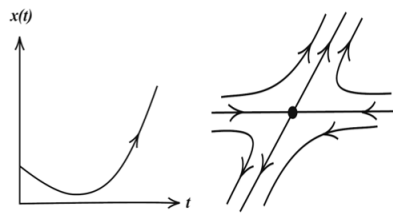
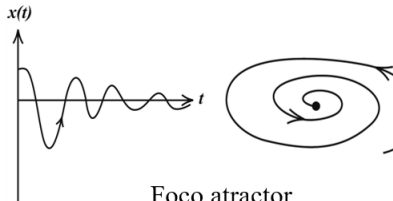
		Valores Propios	Series de tiempo y plano de fase
Reales		$\lambda_1, \lambda_2 < 0$ Nodo sumidero	
		$\lambda_1, \lambda_2 > 0$ Nodo fuente	
		$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$ Nodo silla	
Complejos		$\lambda_{1,2} = \alpha + i\beta$ $\alpha < 0$ : foco atractor o sumidero $\alpha > 0$ : foco repulsor o fuente $\alpha = 0$ : centros (imaginarios puros)	 Foco atractor

Figura 2.4: Clasificación de valores propios en el plano. Recuperados de [37].

La clave para bosquejar retratos de fase de sistemas lineales en  $\mathbb{R}^2$  es determinar las direcciones de las trayectorias conforme  $t \rightarrow \pm\infty$ . Esta idea se materializa en el concepto formal de los conjuntos límites de una trayectoria, es decir, los conjuntos  $\omega(\Gamma)$  y  $\alpha(\Gamma)$ . El retrato de fase de EDOs lineales en  $\mathbb{R}^3$  es una combinación de las dinámicas presentadas en la Figura 2.4 dependiendo de los signos y los tipos de valores propios que se obtengan.

Gráficamente, los sistemas de EDOs no lineales se comportan localmente como lineales. Para esta clase de sistemas, las ecuaciones diferenciales deben resolverse numéricamente y los resultados deben usarse para trazar cambios a lo largo del tiempo en las variables [39]. Las dinámicas más comunes son ciclos límites, órbitas periódicas y atractores caóticos. Las descripciones de estas dinámicas se muestra en las siguientes secciones.

## 2.3. Positividad en sistemas no lineales

La positividad de las soluciones de un sistema dinámico es un factor importante cuando se busca estudiar un fenómeno biológico, químico o social, debido a que las posibles soluciones del sistema deben ser positivas [44]. Por ejemplo, cualquier modelo matemático que describa algún proceso fisiológico tiene que estar representado con valores paramétricos no negativos y con soluciones positivas, esto debido a que la posición y la velocidad con la que ocurren las dinámicas biológicas no pueden volverse negativas, considerando que sus condiciones iniciales sean no negativas.

Un sistema dinámico se denomina positivo si cuando se inicia en el primer ortante (ortante no negativo), su estado permanece en este ortante para todo tiempo futuro [44]. Para un sistema dinámico invariante en el tiempo de la forma (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ , el siguiente lema proporciona una propiedad necesaria y suficiente para establecer la positividad de su dinámica:

**Lema 1** ([44]). *El sistema dinámico no lineal e invariante en el tiempo (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ , es positivo si y solo si la siguiente condición se satisface*

$$P \forall x \in \partial\mathbb{R}_{+,0}^n \mid x = 0 \implies f(x) \geq 0.$$

La propiedad anterior implica que al evaluar la variable de estado  $x$  en la frontera ( $x = 0$ ), como resultado se obtiene una función no negativa.

## 2.4. Conjuntos compactos invariantes

Los conjuntos compactos invariantes son las dinámicas topológicas que puede exhibir un sistema dinámico bajo ciertas condiciones y según las características cualitativas de sus soluciones. Para formarse un conjunto compacto invariante, las soluciones o trayectorias de un sistema dinámico permanecerán en un conjunto compacto por un tiempo infinito, es decir, las trayectorias no deberán salir del conjunto. Algunos ejemplos de conjuntos compactos invariantes son los siguientes: puntos de equilibrio, órbitas periódicas, órbitas homoclínicas, órbitas heteroclínicas, ciclos límite y atractores caóticos. Estos conjuntos y sus propiedades determinan en gran medida la estructura del retrato de fase y el comportamiento cualitativo de las soluciones de un sistema de EDOs [45]. La localización de estas dinámicas son problemas de importancia en muchas aplicaciones de la ciencia e ingeniería. Dependiendo del sentido físico del sistema dinámico bajo estudio, la región de localización de los conjuntos compactos invariantes se puede limitar al octante ( $\mathbb{R}^3$ ) u ortante ( $\mathbb{R}^n$ ) positivo. A continuación, se describen algunas características generales de estas dinámicas.

### 2.4.1. Puntos de equilibrio

Un punto de equilibrio de un sistema dinámico de la forma (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ , es un punto o un estado fijo donde las variables permanecen sin cambios con el tiempo. Un punto  $x^*$  se dice que es un punto de equilibrio de

(2.5) si se cumple que  $f(x^*) = 0$ , es decir, es una solución que no cambia con en el tiempo. Considérese el siguiente sistema de EDOs de primer orden,

$$\dot{x}_1 = f_1(x_1, x_2), \quad (2.6)$$

$$\dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2), \quad (2.7)$$

las ecuaciones  $f_1(x_1, x_2) = 0$  y  $f_2(x_1, x_2) = 0$  definen una familia de curvas llamadas ceroquinas (isoclinas o *nullclines* por su término en inglés), y los puntos de equilibrio son las intersecciones de las ceroquinas de los ejes  $x_1$  y  $x_2$ . Las ceroquinas se utilizan para descubrir la dirección de las trayectorias del retrato de fase y la localización geométrica de los puntos de equilibrio de un sistema dinámico [46].

El estudio de la existencia y ubicación de los puntos de equilibrio de un sistema dinámico es de vital importancia porque permite un mejor entendimiento del comportamiento de dicho sistema. Los puntos de equilibrio pueden ser tan interesantes como los mecanismos de cambio que describe un sistema dinámico. Muchos procesos de la naturaleza son capaces de llegar o converger en un equilibrio, mientras que muchos otros no. Varios de estos sistemas pueden presentar un único punto de equilibrio, múltiples de ellos o ningún equilibrio. La Figura 2.5 ilustra algunos ejemplos de puntos de equilibrio en series de tiempo y en el plano de fase de un sistema dinámico similar al de la forma (2.6)-(2.7). Ambos equilibrios exhiben estabilidad asintótica dado que la trayectoria o las soluciones del sistema dinámico convergen al punto de equilibrio.

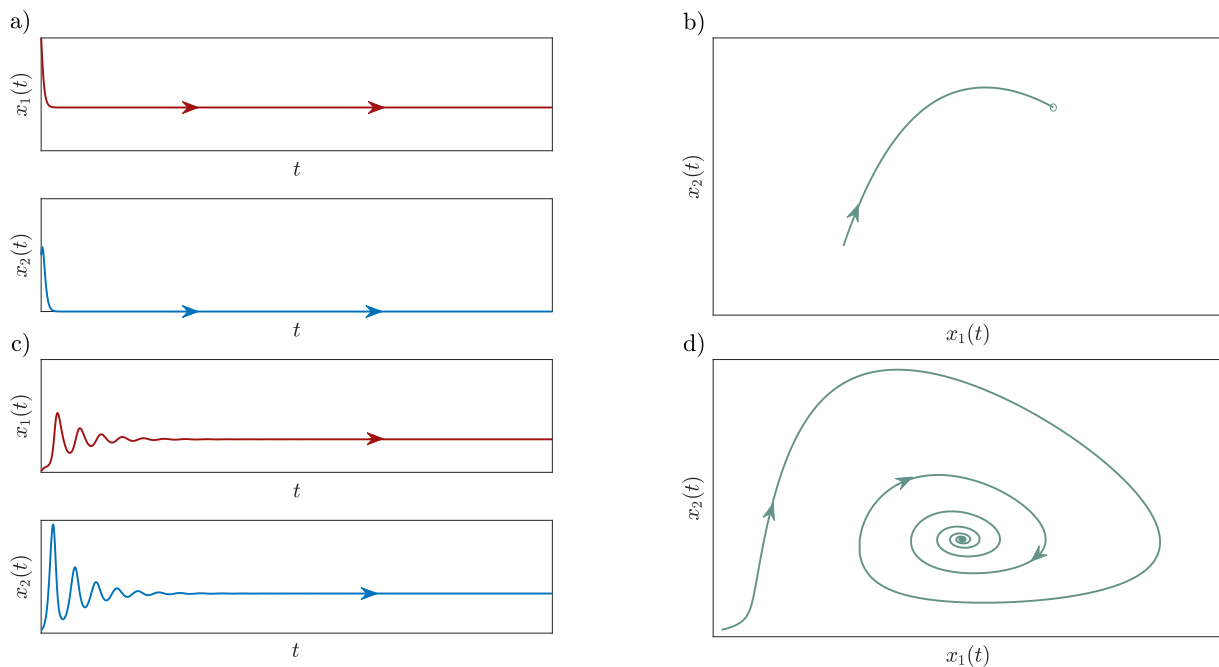


Figura 2.5: Dinámica temporal y el plano de fase de un sistema dinámico de la forma (2.6)-(2.7) convergiendo a un punto de equilibrio. El inciso a) muestra las series de tiempo de dos soluciones y el inciso b) presenta su correspondiente plano de fase. El inciso c) muestra otro caso de series de tiempo y su correspondiente plano de fase en el inciso d). Todas las soluciones y las trayectorias convergen a un equilibrio.

### 2.4.2. Órbitas periódicas

Las órbitas son curvas en sistemas en tiempo continuo y secuencias de puntos en sistemas en tiempo discreto. Una trayectoria  $\phi_t(x)$  de un sistema dinámico de la forma  $\dot{x} = f(x)$ , es una órbita periódica o ciclo, si  $x$  no es un punto de equilibrio y existe un período  $T > 0$ , tal que  $\phi_T(x) = x$ . Una trayectoria que tiende a una órbita periódica y acaba situándose sobre ella, posee una infinidad de puntos  $\omega$ -límite, los que terminan formando la propia órbita periódica. Una órbita periódica  $\Gamma$  se denomina estable si para cada  $\epsilon > 0$  existe una vecindad  $U$  de  $\Gamma$  tal que para todo  $x \in U$ , la distancia  $d(\Gamma_x^+, \Gamma) < \epsilon$ , por ejemplo, si para todo  $x \in U$  y  $t \geq 0$ ,  $d(\phi_t(x), \Gamma) < \epsilon$ . Una órbita periódica  $\Gamma$  se denomina inestable si no es estable; y asintóticamente estable si es estable y si para todos los puntos de  $x$  en una vecindad  $U$  de  $\Gamma$  se cumple que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} d(\phi_t(x), \Gamma) = 0.$$

Los ciclos del sistema  $\dot{x} = f(x)$  corresponden a soluciones periódicas debido a que  $\phi(\cdot, x_0)$  define una curva solución cerrada de  $\dot{x} = f(x)$  si y solo si para todo  $t \in \mathbb{R}$  se cumple que  $\phi(t + T, x_0) = \phi(t, x_0)$  para algún período  $T > 0$  de la órbita periódica [40]. La Figura 2.6 ilustra la dinámica temporal y el plano de fase de un sistema en el plano.

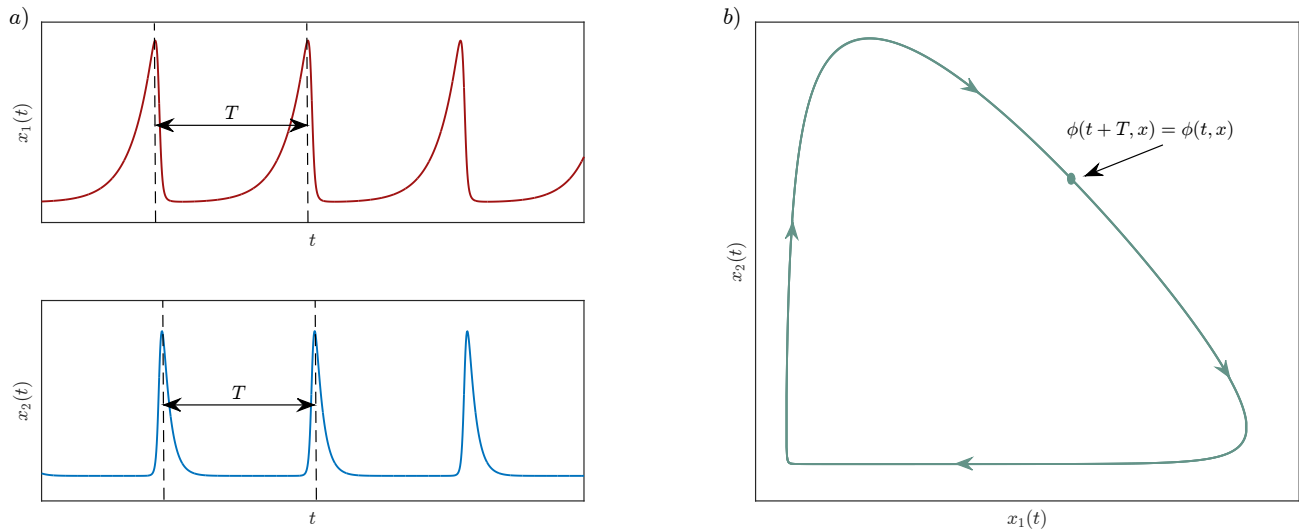


Figura 2.6: Dinámica temporal y el plano de fase de un sistema dinámico de la forma (2.6)-(2.7) que exhibe una órbita periódica.

### 2.4.3. Órbitas homoclínicas y heteroclínicas

Una órbita homoclínica es un conjunto  $\omega$ -límite que no es una órbita cerrada o punto de equilibrio tipo nodo-silla, sus trayectorias inician y terminan en el mismo punto de equilibrio. Contiene solamente un punto de equilibrio por el que atraviesa solo una trayectoria  $\phi(t, x)$ . Cuando se trabajan más de dos dimensiones es importante considerar la topología de la variedad inestable del punto de equilibrio [40].



Una órbita heteroclínica es un conjunto en el cual la trayectoria  $\phi(t, x)$  pasa por más de un punto de equilibrio uniéndolos. El conjunto  $\alpha$ -límite de esta órbita es un punto de equilibrio y el conjunto  $\omega$ -límite es otro equilibrio. En la Figura 2.7 se ilustran las trayectorias de una órbita homoclínica y una órbita heteroclínica.

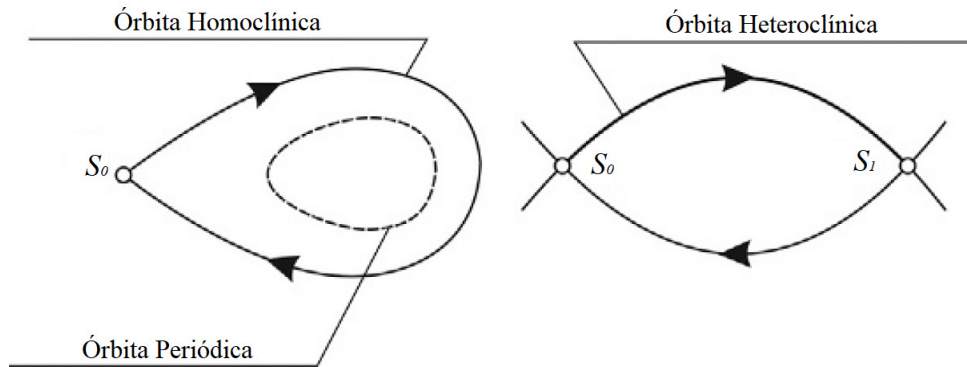


Figura 2.7: Trayectorias de órbitas homoclínicas y heteroclínicas. Los puntos  $S_0$  y  $S_1$  son puntos de equilibrio. Recuperado y adaptado de [47].

#### 2.4.4. Ciclos límite

Un ciclo límite es un comportamiento cíclico u oscilatorio que muestra una curva cerrada aislada. Aislado significa que las trayectorias vecinas no están cerradas; se mueven en espiral hacia o alejándose del ciclo límite [48]. El ciclo límite  $\Gamma$  de un sistema no lineal de la forma  $\dot{x} = f(x)$ , es el conjunto  $\alpha$  u  $\omega$ -límite de una trayectoria del sistema diferente a  $\Gamma$ . En la Figura 2.8 se ilustra un ejemplo de un ciclo límite en el espacio de fase y en las series de tiempo.

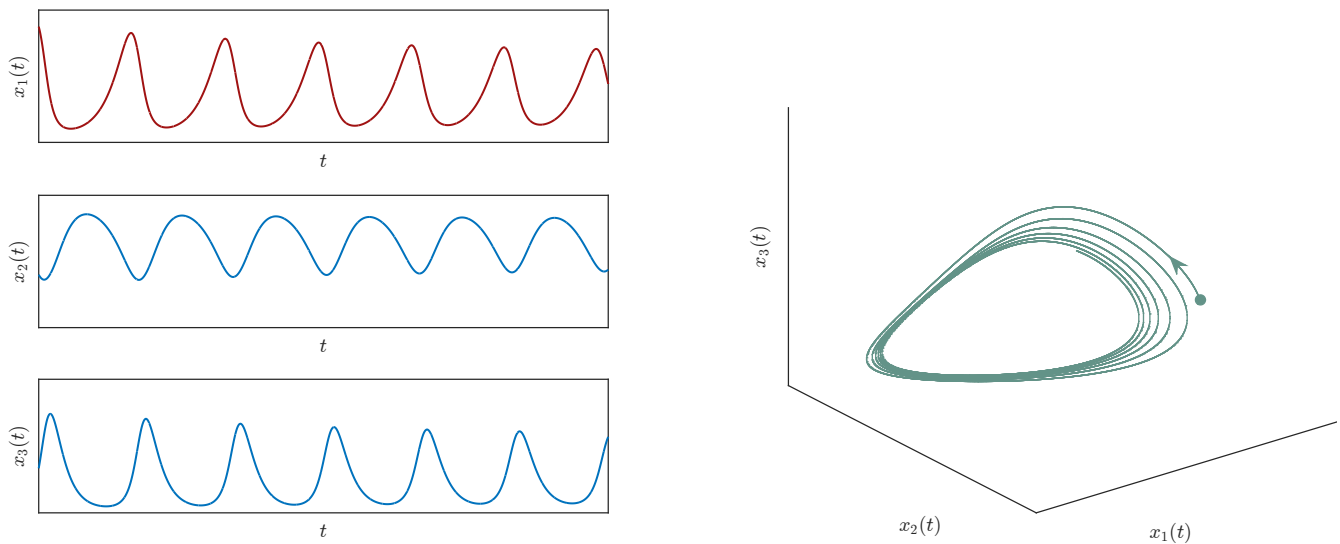


Figura 2.8: Dinámica temporal y espacio de fase de un ciclo límite de un sistema tridimensional. Recuperado de [30].

Si un ciclo  $\Gamma$  es el conjunto  $\omega$ -límite de cada trayectoria en alguna vecindad de  $\Gamma$ , entonces  $\Gamma$  se denomina ciclo  $\omega$ -límite o ciclo límite estable, es decir, todas las trayectorias en la vecindad del ciclo límite convergen a él conforme  $t \rightarrow \infty$ . Si  $\Gamma$  es el conjunto  $\alpha$ -límite de cada trayectoria en alguna vecindad de  $\Gamma$ , entonces  $\Gamma$  se llama ciclo  $\alpha$ -límite o ciclo límite inestable, es decir, todas las trayectorias en la vecindad del ciclo límite divergen de él conforme  $t \rightarrow \infty$ . Si  $\Gamma_x$  es el conjunto  $\omega$ -límite de una trayectoria distinta de  $\Gamma$  y el conjunto  $\alpha$ -límite de otra trayectoria distinta de  $\Gamma$ , entonces  $\Gamma_x$  se denomina ciclo límite semiestable, es decir, algunas trayectorias de la vecindad convergen al ciclo límite, mientras que otras divergen de él [40]. Este tipo de comportamientos se presentan solo en sistemas no lineales. En la Figura 2.9 se observan ejemplos de los tres tipos de ciclos límite. En particular los ciclos límite estables son muy importantes ya que su dinámica describe muchas aplicaciones, por ejemplo: el latido del corazón; el disparo periódico de la neurona marcapasos; ritmos diarios de la temperatura corporal humana y secreción hormonal; reacciones químicas que oscilan espontáneamente, entre otros [48].

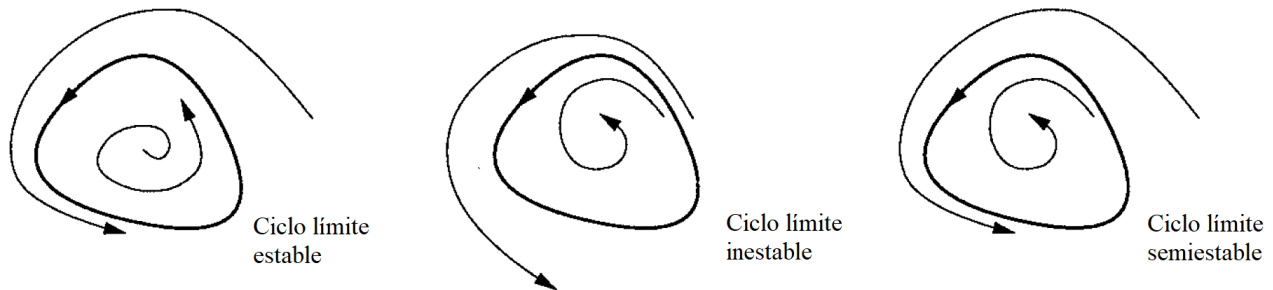


Figura 2.9: Tipos de ciclos límite: estables, inestables y semiestables. Recuperado de [48].

### 2.4.5. Atractores caóticos

Considérese el sistema autónomo de la forma de (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ . Un conjunto invariante cerrado  $A \subset E$  donde  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ , se denomina un conjunto atractor de (2.5) si existe alguna vecindad  $U$  de  $A$  tal que para todo  $x \in U$ ,  $\phi_t(x) \in U$  para todo  $t \geq 0$  y  $\phi_t(x) \rightarrow A$  conforme  $t \rightarrow \infty$ . Un atractor de (2.5) es un conjunto atractor el cual contiene una órbita densa. Los atractores caóticos o atractores extraños son dinámicas mucho más complejas que las anteriores descritas. Un sistema determinístico con caos exhibe un comportamiento aperiódico (oscilaciones no periódicas) o aleatoriedad que depende sensiblemente de las condiciones iniciales, haciendo así imposible la predicción a largo plazo. Cuando un atractor muestra sensibilidad a las condiciones iniciales se refiere a que dos trayectorias que comienzan muy cercanas divergirán rápidamente una de la otra, teniendo futuros totalmente diferentes [48]. Los modelos matemáticos que exhiben caos son interesantes y difíciles de analizar. Los requisitos necesarios para que un sistema determinístico pueda ser caótico es que debe ser no lineal y al menos tridimensional. Existen varios atractores caóticos muy famosos como el atractor de Lorenz [48] y el atractor de Chen [49], observe la Figura 2.10.

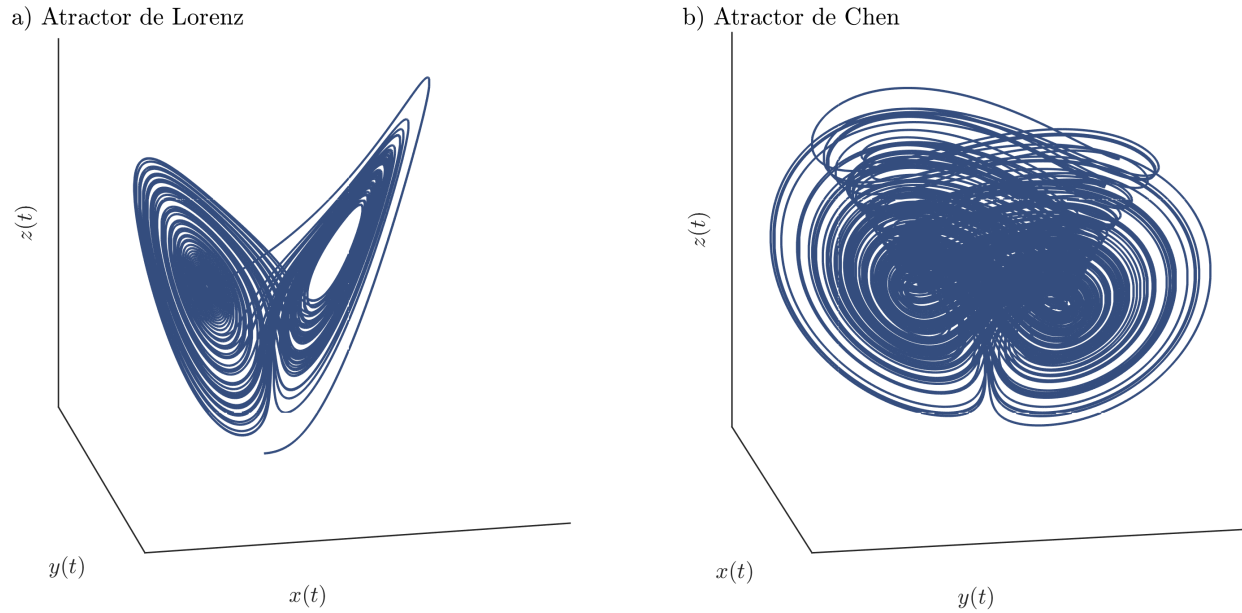


Figura 2.10: Atractores caóticos famosos. a) Atractor caótico de Lorenz. b) Atractor caótico de Chen.

## 2.5. Método de localización de conjuntos compactos invariantes

El método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI o LCIS por sus siglas en inglés) fue propuesto por Alexander Petrovich Krishchenko [45] para estudiar el comportamiento en el corto y en el largo plazo de sistemas dinámicos formulados mediante EDOs de primer orden. El método de LCCI ha sido aplicado a diferentes tipos de sistemas dinámicos, por ejemplo, el sistema caótico de Lorenz [33], el sistema de Lanford [50], un sistema de inyección óptica de laser [51], sistemas variantes en el tiempo [52], un sistema de motor de imán permanente [53], sistemas Hamiltonianos [54] y recientemente para el análisis de sistemas biológicos que describen la evolución del cáncer [30, 31, 55, 56, 57, 58, 59] y otros más.

El objetivo principal al aplicar el método de LCCI es determinar el denominado *dominio de localización*, este es una región acotada en el espacio de estados en la cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema dinámico. Algunos ejemplos de conjuntos compactos invariantes son los siguientes: puntos de equilibrio, órbitas periódicas, órbitas homoclínicas, órbitas heteroclínicas, ciclos límite y atractores caóticos. Adicionalmente, el espacio de estados se define como  $\mathbb{R}^n$  si el sistema es autónomo o invariante en el tiempo y  $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R} = \{(x, t)\}$  si es no autónomo o variante en el tiempo. La particularidad del método de LCCI radica en que es estrictamente analítico, lo que implica la solución del problema sin la necesidad de resolver el sistema de EDOs por algún método numérico, sin embargo, la solución numérica se utiliza para ilustrar los resultados matemáticos obtenidos, es decir, el dominio de localización y los conjuntos compactos invariantes del sistema bajo estudio.

### 2.5.1. Función localizadora

Para determinar los límites del dominio de localización es necesario proponer y analizar la denominada *función localizadora*, cuya notación está dada por

$$h(x) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R},$$

donde  $h(x)$  es una función vectorial de clase  $C^\infty$  y  $x \in \mathbb{R}^n$ . La función localizadora es una expresión que contiene las variables y/o parámetros del sistema dinámico bajo estudio. Si dicho sistema es no lineal e invariante en el tiempo de la forma (2.5), es decir  $\dot{x} = f(x)$ , para analizar la función localizadora  $h(x)$  es necesario calcular su *derivada de Lie* con respecto a  $f(x)$  o a lo largo de las trayectorias de  $f(x)$  ([32] Sección 13.2, p. 510). La derivada de Lie de  $h(x)$  es una derivada temporal y su notación es conveniente cuando se requiere repetir el cálculo de la derivada con respecto al mismo campo vectorial del sistema o a uno nuevo, se denota por  $L_f h(x)$  y está dada por la siguiente expresión

$$L_f h(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} f_i(x) = \left[ \frac{\partial h}{\partial x_1}, \frac{\partial h}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial h}{\partial x_n} \right] \begin{bmatrix} f_1(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} = \frac{\partial h}{\partial x} f(x).$$

Si el sistema bajo estudio es variante en el tiempo de la forma (2.4), es decir  $\dot{x} = f(x, t)$ , entonces la función  $h(x)$  se define en el espacio  $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R} = \{(x, t)\}$  y la derivada de Lie de  $h(x, t)$  a lo largo de las trayectorias  $f(x, t)$  se denota como  $L_f h(x, t)$  y está dada por

$$L_f h(x, t) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial h}{\partial x_i} f_i(x, t) = \left[ \frac{\partial h}{\partial x_1}, \frac{\partial h}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial h}{\partial x_n} \right] \begin{bmatrix} f_1(x, t) \\ \vdots \\ f_n(x, t) \end{bmatrix} = \frac{\partial h}{\partial x} f(x, t).$$

Las funciones localizadoras se seleccionan mediante un proceso heurístico, lo que implica analizar varias funciones para encontrar un resultado que permita establecer los límites del dominio de localización. Además, una función localizadora no es una primera integral o constante de movimiento del sistema ([39] Sección 9.4, p. 208). Esto quiere decir que  $h(x)$  no es constante a través de las soluciones de  $f(x)$ , por lo tanto, se tiene que su derivada cumple con lo siguiente:

$$L_f h(x) \neq 0.$$

Las primeras integrales no son comunes en sistemas dinámicos descritos por EDOs de primer orden y la causa de esto es el caos. El comportamiento caótico de las soluciones de una EDO en un conjunto abierto excluye la existencia de primeras integrales en dicho conjunto. Los sistemas dinámicos con primeras integrales se denominan Hamiltonianos y su característica principal es que se puede ilustrar su espacio de fase sin necesidad de resolver sus ecuaciones. Adicionalmente, los puntos de equilibrio de un sistema Hamiltoniano se presentan en los puntos críticos de la función  $h(x)$ , es decir, aquellos valores en los que  $L_f h(x) = 0$ , por lo tanto, una función localizadora no representa un punto de equilibrio del sistema bajo estudio.

### 2.5.2. Dominio de localización

Ahora, con base en lo mostrado en esta sección, se describe la metodología necesaria para aplicar el método de LCCI a sistemas no lineales invariantes en el tiempo [45]. Primero, se debe considerar un sistema de la forma (2.5),

es decir  $\dot{x} = f(x)$ , donde  $f(x)$  es una función vectorial de clase  $C^\infty$  y  $x \in \mathbb{R}^n$  es el vector de estados. Entonces, se propone una función localizadora  $h(x) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  que no es la primera integral de  $f(x)$ , se calcula su derivada de Lie dada por  $L_f h(x)$  y se determina el conjunto  $S(h)$  definido como

$$S(h) = \{x \in \mathbb{R}^n \mid L_f h(x) = 0\}.$$

Mediante el análisis algebraico del conjunto  $S(h)$  es posible determinar los siguientes valores ínfimo y supremo para la función localizadora  $h(x)$

$$h_{\text{inf}} = \inf \{h(x) \mid x \in S(h)\}$$

y

$$h_{\text{sup}} = \sup \{h(x) \mid x \in S(h)\}.$$

Además, con  $h(x)|_U$  se tiene la restricción de  $h(x)$  al dominio  $U \subset \mathbb{R}^n$ , entonces, el Teorema General correspondiente a la localización de todos los conjuntos compactos invariantes de un sistema dinámico invariante en el tiempo establece lo siguiente:

**Teorema General.** *Cada conjunto compacto invariante  $\Psi$  de  $\dot{x} = f(x)$  está contenido en el dominio de localización*

$$K(h) = \{x \in \mathbb{R}^n \mid h_{\text{inf}} \leq h(x) \leq h_{\text{sup}}\}.$$

Por lo tanto, si se establece que todos los conjuntos compactos invariantes de  $\dot{x} = f(x)$  están localizados en los dominios de localización  $K(h_m)$  y  $K(h_{m+1})$ , donde  $K(h_m), K(h_{m+1}) \subset \mathbb{R}^n$ , entonces, también estarán localizados en la intersección  $K(h_m) \cap K(h_{m+1})$ . Ahora, si se desea determinar la localización de todos los conjuntos compactos invariantes en algún subconjunto  $U \subset \mathbb{R}^n$  y la intersección  $U \cap S(h)$  es un conjunto vacío, entonces se formula lo siguiente:

**Proposición de No Existencia.** *Si  $U \cap S(h) = \emptyset$  entonces el sistema  $\dot{x} = f(x)$  no tiene conjuntos compactos invariantes localizados en  $U$ .*

Ahora, es importante mencionar que es posible mejorar los límites del dominio de localización  $K(h)$  al aplicar el Teorema Iterativo, el cual establece lo siguiente:

**Teorema Iterativo.** *Sea  $h_m(x), m = 0, 1, 2, \dots$  una secuencia de funciones de clase infinitamente diferenciables.*

*Los conjuntos*

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

*con*

$$K_{m-1,m} = \{x \mid h_{m,\text{inf}} \leq h_m(x) \leq h_{m,\text{sup}}\},$$

$$h_{m,\text{sup}} = \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

$$h_{m,\text{inf}} = \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

*contienen cualquier conjunto compacto invariante del sistema  $\dot{x} = f(x)$  y*

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

El Teorema General, la Proposición de No Existencia y el Teorema Iterativo se pueden formular para sistemas no lineales variantes en el tiempo [52], para esto es necesario considerar un sistema de la forma (2.4), es decir  $\dot{x} = f(x, t)$ , donde  $f(x, t)$  es una función vectorial de clase  $C^\infty$  y  $x \in \mathbb{R}^n$  es el vector de estados. En este caso, el conjunto  $S(h)$  se define de la siguiente manera

$$S(h) = \{(x, t) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \mid L_f h(x, t) = 0\},$$

debido a que ahora la función localizadora  $h(x)$  se define en el espacio  $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R} = \{(x, t)\}$ . Entonces, si  $\rho : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  es la proyección  $\rho(x, t) = x$  y  $S_t(h) = \rho(S(h))$  esto implica que  $x \in S_t(h)$  si y solo si  $t \in \mathbb{R}$  existe de tal forma que  $(x, t) \in S(h)$ . Con base en lo anterior, los valores ínfimo y supremo para la función  $h(x)$  están dados por

$$h_{\inf} = \inf \{h(x) \mid x \in S_t(h)\}$$

y

$$h_{\sup} = \sup \{h(x) \mid x \in S_t(h)\},$$

por lo tanto se establece lo siguiente: *Cada conjunto compacto invariante  $\Psi$  de  $\dot{x} = f(x, t)$  está contenido en el dominio de localización*

$$K_t(h) = \{h_{\inf} \leq h(x) \leq h_{\sup}\}.$$

## 2.6. Estabilidad en sistemas dinámicos

La estabilidad de los sistemas lineales y no lineales es de suma importancia para muchas aplicaciones en ciencias e ingeniería. Existen varias metodologías y criterios para analizar la estabilidad de los sistemas de EDOs de primer orden. Para los sistemas lineales autónomos de la forma

$$\dot{x} = Ax, \tag{2.8}$$

donde  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  y  $x$  es el vector de soluciones, el concepto de estabilidad está relacionado principalmente con el análisis de los signos de los valores propios o eigenvalores del sistema (2.8). Suponga que  $\lambda \in \mathbb{C}$  es un valor propio de  $A$ , entonces existe un vector  $v \in \mathbb{C}^n$  con  $v \neq 0$  denominado vector característico o eigenvector, tal que

$$Av = \lambda v \iff (A - \lambda I)v = 0, \tag{2.9}$$

donde  $I$  es la matriz identidad de tamaño  $n \times n$ . La Ecuación (2.9) es equivalente a un sistema homogéneo de ecuaciones algebraicas lineales. Para encontrar una solución no trivial  $x$  del sistema (2.8), se debe determinar las soluciones no nulas del sistema (2.9), por lo tanto, como  $v \neq 0$ , entonces  $\lambda$  deberá ser,

$$\det(A - \lambda I) = 0. \tag{2.10}$$

La ecuación polinomial de grado  $n$  resultante de la Expresión (2.10) se le denomina ecuación característica de la matriz  $A$ , donde las soluciones o raíces del polinomio son los valores propios de  $A$ . Una solución general del sistema

(2.8) es entonces  $x = ve^{\lambda t}$  [39, 40]. El criterio utilizado para establecer estabilidad mediante los valores propios de un sistema lineal de la forma (2.8), se muestra en la siguiente definición.

**Definición 1** ([40]). *Sea el vector propio generalizado  $v_j = u_j + iv_j$  de la matriz  $A$  correspondiente a un valor propio  $\lambda_j = a_j + ib_j$ . Entonces,*

$$E^s = \text{span} \{u_j, v_j \mid a_j < 0\},$$

$$E^c = \text{span} \{u_j, v_j \mid a_j = 0\},$$

y

$$E^u = \text{span} \{u_j, v_j \mid a_j > 0\}.$$

A los subespacios  $E^s$  y  $E^u$  se les denominan subespacios estable e inestable del sistema (2.8). Si la matriz  $A$  tiene valores propios imaginarios puros, entonces a  $E^c$  se le denomina subespacio central.

Estos subespacios lineales son generados por el conjunto correspondiente de vectores propios. Por lo tanto, se puede generalizar que toda solución  $x(t)$  de (2.8) cumple una de las siguientes características:

- Toda solución  $x(t)$  es *estable* si todos los valores propios de la matriz  $A$  tienen parte real negativa. El origen para este tipo de sistema es llamado nodo.
- Toda solución  $x(t)$  es *inestable* si al menos un valor propio de la matriz  $A$  tiene parte real positiva. El origen para este tipo de sistema es llamado fuente si todos los valores propios son positivos. Para sistemas en el plano, el origen es llamado silla si hay un valor propio negativo y otro positivo.
- Si un valor propio es igual a cero, no se puede concluir el tipo de estabilidad directamente, por lo cual es necesario recurrir a la teoría de la variedad central [40].

Este tipo de dinámicas en un sistema de dos dimensiones se muestran en la Figura 2.4. Existen otros criterios sencillos y métodos que permiten analizar la estabilidad de un sistema lineal (como el método traza-determinante y los criterios de Routh-Hurwitz y de Nyquist). Por otro lado, el análisis de estabilidad en sistemas no lineales presenta una mayor dificultad. Para sistemas no lineales existen varias definiciones de estabilidad, sin embargo, en este trabajo se enfocará en la estabilidad de los puntos de equilibrio. En las siguientes subsecciones se presentan algunos métodos para el estudio de la estabilidad en sentido de Lyapunov. Este análisis es utilizado para demostrar acotamiento en las soluciones de un sistema no lineal.

### 2.6.1. Método indirecto de Lyapunov

Para el análisis de estabilidad de un sistema no lineal de la forma (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ , generalmente se recurre a su linealización en un punto de equilibrio. Lo anterior se realiza calculando los puntos de equilibrio del sistema  $\dot{x} = f(x)$  y aplicando el método indirecto de Lyapunov. Si  $x^*$  es un punto de equilibrio del sistema no lineal (2.5) y además  $f(x)$  es continuamente diferenciable, entonces el comportamiento local del sistema no lineal alrededor de  $x^*$  está determinado por el comportamiento del sistema lineal

$$\dot{x} = Ax = Df(x^*)x. \quad (2.11)$$

El sistema (2.11) es denominado la linealización de  $\dot{x} = f(x)$  en  $x^*$ . El término  $Df(x^*)$  simboliza la matriz Jacobiana de  $f(x)$  evaluada en el punto de equilibrio  $x^*$ , es decir,

$$A = Df(x^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(x^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(x^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1(x^*)}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(x^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(x^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2(x^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m(x^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_m(x^*)}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_m(x^*)}{\partial x_n} \end{bmatrix} = \frac{\partial f(x^*)}{\partial x}. \quad (2.12)$$

Por el Teorema de Hartman-Grobman se establece que, bajo ciertas condiciones, el sistema linealizado (2.11) tiene la misma estructura cualitativa que el sistema  $\dot{x} = f(x)$ . A través del cálculo y las propiedades de los valores propios del sistema linealizado es posible clasificar un punto de equilibrio en nodo, fuente, centro, foco o silla, lo que conlleva a conocer directamente su tipo de estabilidad. Con esto último, se concluye con la siguiente definición.

**Definición 2 ([40]).** *Sea el sistema no lineal (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$  y su linealización dada por el sistema (2.11), es decir,  $\dot{x} = Ax$  donde  $A$  es la matriz Jacobiana del sistema (2.5). Un punto  $x^*$  es llamado punto de equilibrio de (2.5) si  $f(x^*) = 0$ . Un punto de equilibrio  $x^*$  es llamado punto de equilibrio hiperbólico de (2.5) si ninguno de sus valores propios de la matriz  $A$  tiene parte real igual a cero. El punto de equilibrio  $x^*$  es asintóticamente estable si y sólo si todos los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa y es inestable si cualquier valor propio de  $A$  tiene al menos una parte real positiva.*

Se dice que el equilibrio  $x^*$  es estable si las soluciones cercanas permanecen cerca de él durante todo el tiempo futuro. Se dice que  $x^*$  es asintóticamente estable si la solución del sistema (2.5) converge en  $x^*$ , es decir,  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^*$ . Un equilibrio  $x^*$  que no es estable se llama inestable. Mediante la siguiente definición se describe de manera formal la estabilidad de un punto de equilibrio. La Figura 2.11 ilustra de manera sencilla la Definición 3.

**Definición 3 ([39, 40]).** *Sea  $\phi_t(x)$  el flujo o las soluciones del sistema (2.5) definido para todo  $t \in \mathbb{R}$ . Un punto de equilibrio  $x^*$  de (2.5) es estable si para todo  $\varepsilon > 0$  existe un  $\delta > 0$  tal que para todo  $x \in N_\delta(x^*)$  y  $t \geq 0$  se tiene que*

$$\phi_t(x) \in N_\varepsilon(x^*).$$

*El punto de equilibrio  $x^*$  es un equilibrio inestable si no estable. Además, el equilibrio  $x^*$  es asintóticamente estable si es estable y si existe un  $\delta > 0$  tal que para todo  $x \in N_\delta(x^*)$  se tiene que*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(x) = x^*.$$



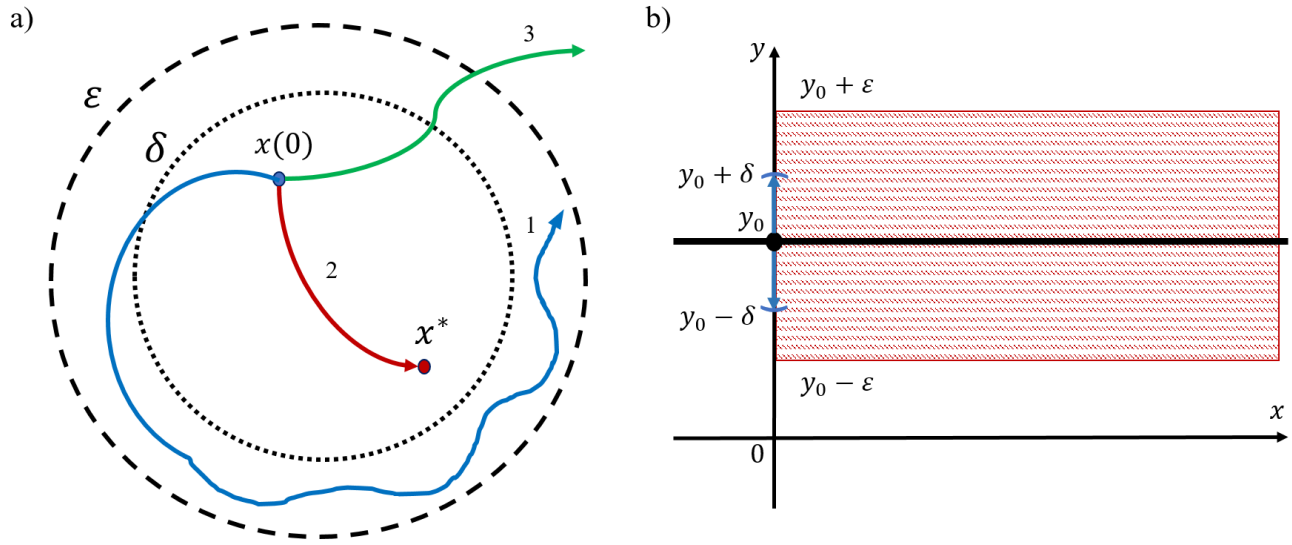


Figura 2.11: Conceptos de estabilidad en un punto de equilibrio. a) En esta región o vecindad se aprecia que dada una condición inicial  $x(0)$ , la trayectoria 1 permanece cerca del equilibrio  $x^*$ , es decir, es estable; la trayectoria 2 es asintóticamente estable; y la trayectoria 3 es inestable. b) Se considera el caso de un sistema no lineal de la forma  $\dot{y} = f(y)$  donde  $y_0$  es un punto de equilibrio y su gráfica es la recta horizontal negra. Las soluciones de ese sistema serán estables cuando en el instante inicial  $x = 0$  toman un valor en el entorno azul de centro  $y_0$  y radio  $\delta$  (del eje  $y$ ), y no salen de la región de franjas rojas. Las soluciones se mantendrán a una distancia menor a  $\varepsilon$  del punto de equilibrio  $y_0$ .

### 2.6.2. Método directo de Lyapunov

El método directo de Lyapunov es uno de los más utilizados para estudiar y demostrar la estabilidad de las soluciones de un sistema no lineal de la forma (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ . Como se describió anteriormente, no es posible determinar la estabilidad de algunos tipos de puntos de equilibrio no hiperbólicos, por lo tanto, para estos casos se recurre al método directo de Lyapunov [40]. Con este método es posible garantizar estabilidad en un sistema dinámico mediante la propuesta de una función de Lyapunov, la cual algunas veces es difícil de encontrar.

Una función de Lyapunov, denotada como  $V(x)$ , es una función definida positiva (no negativa) que siempre disminuye a lo largo de las trayectorias del sistema, concluyendo que el mínimo de la función es un punto de equilibrio estable (localmente) [60]. Las funciones de Lyapunov son utilizadas para demostrar acotamiento en las soluciones de un sistema, inclusive si éste tiene puntos de equilibrio no hiperbólicos o sin ningún punto de equilibrio [32]. Una función de Lyapunov se describe de manera formal en la siguiente definición.

**Definición 4 ([32, 40]).** Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  conteniendo al punto de equilibrio  $x^*$ . Si  $f \in C^1(E)$ ,  $V \in C^1(E)$  y  $\phi_t(x)$  es el flujo de la ecuación diferencial (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ , entonces para  $x \in E$ , la derivada de la función  $V(x)$  a lo largo de la solución  $\phi_t(x)$  es denotada por  $\dot{V}(x)$  y está dada por

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} \frac{dx_i}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial V}{\partial x_1} & \frac{\partial V}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial V}{\partial x_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} = \frac{\partial V}{\partial x} f(x).$$

La derivada de la función candidata de Lyapunov depende directamente de la composición de las EDOs del sistema no lineal (2.5), por lo tanto,  $\dot{V}(x)$  será diferente para cada sistema. Si  $\phi_t(x)$  es la solución de (2.5) que empieza en la condición inicial  $x(0)$ , entonces

$$\dot{V}(x) = \left. \frac{d}{dt} V(\phi_t(x)) \right|_{t=0}.$$

Por lo tanto, si  $\dot{V}(x)$  es negativa,  $V$  decrecerá a lo largo de las soluciones de (2.5). Con base en lo anterior, se presenta el teorema de estabilidad en sentido de Lyapunov que define el denominado método directo de Lyapunov.

**Teorema: Método directo de Lyapunov ([40]).** Si  $x^*$  es un punto de equilibrio de (2.5) contenido en  $E$ , suponiendo que  $f \in C^1(E)$ . Suponga además que existe una función real  $V \in C^1(E)$  que satisface  $V(x^*) = 0$  y  $V(x) > 0$  si  $x \neq x^*$ . Entonces,

- a) si  $\dot{V}(x) \leq 0$  para todo  $x \in E$ , entonces  $x^*$  es estable;
- b) si  $\dot{V}(x) < 0$  para todo  $x \in E - \{x^*\}$ , entonces  $x^*$  es asintóticamente estable;
- c) si  $\dot{V}(x) > 0$  para todo  $x \in E - \{x^*\}$ , entonces  $x^*$  es inestable.

Si  $\dot{V}(x) = 0$  para todo  $x \in E$ , entonces las trayectorias del sistema (2.5) se encuentran sobre las superficies en  $\mathbb{R}^n$  (o curvas en  $\mathbb{R}^2$ ) definidas por  $V(x) = c$ , donde  $c > 0$ . Cada  $c$  representa un contorno cerrado, como se ilustra en la Figura 2.12. Si en  $\mathbb{R}^2$  la familia de curvas de nivel encierran el equilibrio  $x^* = 0$  y las trayectorias de (2.5) cruzan estas curvas desde su exterior hasta su interior con  $t$  creciente, entonces el origen de (2.5) es asintóticamente estable [40]. Esto significa que las trayectorias se mueven a valores cada vez más pequeños de  $V$  y si  $\dot{V}(x)$  es definida negativa, entonces  $x$  debe acercarse a 0 [60].

Una función candidata de Lyapunov  $V$  se convierte en función de Lyapunov si satisface los criterios del Teorema: Método directo de Lyapunov. Este teorema se utiliza para demostrar estabilidad local en un dominio  $E \subset \mathbb{R}^n$  [40]. Si se quiere demostrar estabilidad en todo el espacio de estados  $\mathbb{R}^n$ , es decir, para cualquier condición inicial  $x(0) = x_0$  donde la trayectoria  $\phi_t(x_0)$  se acerca al origen cuando  $t \rightarrow \infty$  sin importar cuán grande es  $\|x_0\|$ , entonces la función candidata de Lyapunov debe cumplir con los criterios del siguiente teorema.

**Teorema 1 ([32]).** Si  $x^* = 0$  es un punto de equilibrio de (2.5) y  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  una función continuamente diferenciable tal que

$$\begin{aligned} V(0) &= 0 \quad \text{y} \quad V(x) > 0, \quad \forall x \neq 0, \\ \|x\| &\rightarrow \infty \implies V(x) \rightarrow \infty, \\ \dot{V}(x) &< 0, \quad \forall x \neq 0, \end{aligned}$$

entonces  $x^* = 0$  es global asintóticamente estable.

La función de Lyapunov que satisface las condiciones del Teorema 1 se le denomina radialmente desacotada, es decir,  $\lim_{\|x\| \rightarrow \infty} V(x) = \infty$ . Si el origen  $x^* = 0$  es un punto de equilibrio global asintóticamente estable de

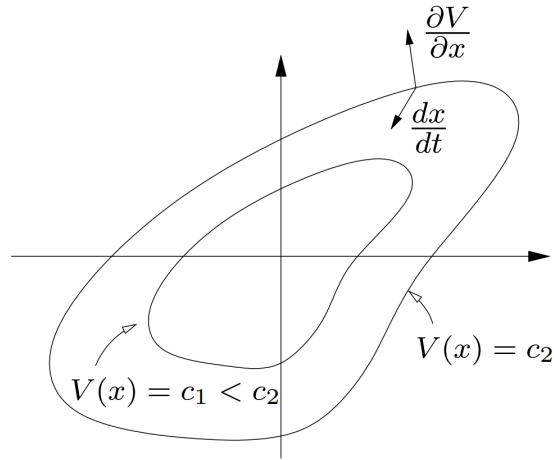


Figura 2.12: Ilustración geométrica del Teorema del Método Directo de Lyapunov. Los contornos cerrados  $c_1$  y  $c_2$  representan las curvas de nivel de la función de Lyapunov  $V(x) = c$ . Si  $dx/dt$  apunta hacia adentro de estas curvas en todos los puntos a lo largo del contorno, entonces las trayectorias del sistema siempre harán que  $V(x)$  disminuya a lo largo de la trayectoria. Recuperado de [60].

(2.5), entonces debe ser el único punto de equilibrio [32]. El método directo de Lyapunov proporciona condiciones suficientes para determinar la estabilidad, pero no son necesarias. Si una función candidata de Lyapunov no satisface los criterios antes descritos, no se puede inferir que el equilibrio de interés sea inestable, si no que no es posible determinar la estabilidad del sistema mediante el método directo de Lyapunov.

### 2.6.3. Principio de invariancia de LaSalle

Generalmente para los sistemas no lineales de la forma (2.5), es decir,  $\dot{x} = f(x)$ , puede ser difícil determinar una función de Lyapunov  $V(x)$  definida positiva cuya derivada sea definida estrictamente negativa [60]. Mediante el Teorema de Invariancia de LaSalle (también conocido como el Teorema de Krasovski-LaSalle) se permite concluir la estabilidad asintótica de un punto de equilibrio en el caso en que  $\dot{V}(x)$  sea semidefinida negativa, es decir,  $\dot{V}(x) \leq 0$ . Antes de introducir el Teorema de Invariancia de LaSalle, es necesario presentar la siguiente definición.

**Definición 5 ([32]).** Un conjunto  $M \subset \mathbb{R}^n$  es llamado un conjunto invariante con respecto a (2.5) si

$$x(0) \in M \implies x(t) \in M, \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Se dice que un conjunto  $M$  es un conjunto positivamente invariante si

$$x(0) \in M \implies x(t) \in M, \quad \forall t \geq 0.$$

El conjunto  $\Omega_c = \{x \in \mathbb{R}^n \mid V(x) \leq c\}$  con  $\dot{V}(x) \leq 0$  para todo  $x \in \Omega_c$  es un conjunto positivamente invariante ya que, una solución que comienza en  $\Omega_c$  permanece en  $\Omega_c$  para todo  $t \geq 0$ . Una propiedad fundamental de los conjuntos límite se muestra en el siguiente lema, posteriormente se presenta el Teorema de Invariancia de LaSalle.

**Lema 2 ([32]).** *Si una solución  $x(t)$  de (2.5) es acotada y pertenece a  $D \subset \mathbb{R}^n$  para  $t \geq 0$ , entonces su conjunto límite positivo, es decir,  $\omega(\Gamma)$  es un conjunto no vacío, compacto e invariante. Además,  $x(t)$  tiende a  $\omega(\Gamma)$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .*

**Teorema de Invariancia de LaSalle ([32]).** *Sea  $\Omega \subset D$  un conjunto compacto positivamente invariante con respecto a (2.5). Sea  $V : D \rightarrow \mathbb{R}$  una función continuamente diferenciable tal que  $\dot{V}(x) \leq 0$  en  $\Omega$ . Sea  $E$  el conjunto de todos los puntos en  $\Omega$  donde  $\dot{V}(x) = 0$  y  $M$  el conjunto compacto invariante más grande en  $E$ . Entonces, cualquier solución que comience en  $\Omega$  tiende a  $M$  con  $t \rightarrow \infty$ .*

A diferencia del teorema de estabilidad en sentido de Lyapunov, el Teorema de Invariancia de LaSalle no requiere que la función  $V(x)$  sea definida positiva. Además, la construcción del conjunto  $\Omega$  no tiene que estar vinculada con la construcción de la función  $V(x)$ . Si  $V(x)$  es radialmente desacotada, es decir,  $V(x) \rightarrow \infty$  como  $\|x\| \rightarrow \infty$ , el conjunto  $\Omega_c$  está acotado para todos los valores de  $c$ . Esto es cierto tanto si  $V(x)$  es definida positiva o si no lo es [32].

Cuando el principal interés es mostrar que  $x \rightarrow \infty$  como  $t \rightarrow \infty$ , es necesario establecer que el conjunto invariante más grande en  $E$  es el origen. Tomando  $V(x)$  como definida positiva, el Teorema de Invariancia de LaSalle se puede extender a los siguientes dos corolarios.

**Corolario 1 ([32]).** *Sea  $x^* = 0$  un punto de equilibrio del sistema no lineal (2.5). Sea  $V : D \rightarrow \mathbb{R}$  una función continuamente diferenciable y definida positiva en el dominio  $D$  conteniendo el origen  $x^* = 0$ , tal que  $\dot{V}(x) \leq 0$  en  $D$ . Sea  $S = \{x \in D \mid \dot{V}(x) = 0\}$  y suponga que ninguna solución puede permanecer en  $S$ , aparte de la solución trivial  $x \equiv 0$ . Entonces, el origen es asintóticamente estable.*

**Corolario 2 ([32]).** *Sea  $x^* = 0$  un punto de equilibrio del sistema no lineal (2.5). Sea  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  una función continuamente diferenciable, definida positiva y radialmente desacotada tal que  $\dot{V}(x) \leq 0$  para todo  $x \in \mathbb{R}^n$ . Sea  $S = \{x \in \mathbb{R}^n \mid \dot{V}(x) = 0\}$  y suponga que ninguna solución, que no sea la solución trivial  $x \equiv 0$ , permanece en  $S$ . Entonces, el origen es global asintóticamente estable.*

Cuando  $\dot{V}(x)$  es definida negativa, entonces  $S = \{0\}$  [32]. Cuando  $t \rightarrow \infty$ , la trayectoria del sistema (2.5) tiende al conjunto invariante más grande dentro de  $S$ , es decir, su conjunto  $\omega(\Gamma)$  está contenido dentro del conjunto invariante más grande en  $S$ . En particular, si  $S$  no contiene conjuntos invariantes distintos de  $x^* = 0$ , entonces el origen es asintóticamente estable [60].

## Capítulo 3

# Biología del cáncer

Hoy en día, la prevención y el control del cáncer es uno de los principales problemas de salud. Esto ha alentado a generar investigación para abordar la complejidad del cáncer desde diferentes escalas biológicas, diagnósticos y tratamientos. Se ha estado acumulado una gran cantidad de información que detalla desde diferentes perspectivas como las células normales se transforman en células tumorales y como consecuencia se produce la formación de tumores potencialmente mortales. La literatura científica relacionada a los distintos tipos de cáncer ha crecido de manera exorbitante y rápida, abarcando millones de publicaciones de investigación [5].

En esta sección se presenta un panorama general de la terminología y características que describen al cáncer, desde una perspectiva general para luego especializarse en el cáncer gástrico. La información que se presenta tiene el propósito de ser una base para conocer e identificar dichos conceptos biológicos para analizarlos y aplicarlos desde un punto de vista matemático. En las siguientes subsecciones se describe una breve introducción sobre la epidemiología y los tipos de tumores más comunes, así como la etiología del cáncer. Después se presentan los fundamentos de la fisiología del cáncer desde el origen de la primera célula cancerosa hasta las interacciones con el sistema inmunitario. Para finalizar, se describen la epidemiología, la etiología y los mecanismos de supervivencia del cáncer gástrico, así como la aplicación de la inmunoterapia como tratamiento para este tumor.

### 3.1. Introducción a la oncología

Las estadísticas sobre el cáncer proporcionan información valiosa de las cantidades de personas que reciben un diagnóstico de cáncer y las que mueren por la enfermedad, así como las estimaciones de prevalencia que indican la cantidad de personas diagnosticadas con cáncer por cierta unidad de tiempo. En el 2018, se estima que la carga del cáncer fue de 18 millones de casos nuevos y 9.6 millones de muertes. En general, el número de casos nuevos de cáncer se prevé que aumente cerca de 23.6 millones para 2030 [61].

De todos los tipos de tumores conocidos, los cánceres malignos con mayor cantidad de defunciones, según estadísticas del 2018 de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), son los cánceres de pulmón, colorrectal, gástrico, hepático y mamario. Los cánceres de pulmón, seno, colorrectal y próstata son los que tienen una mayor incidencia, es decir, nuevos casos de cáncer [2]. Las estadísticas de incidencia en cada país varían drásticamente. Según los estudios epidemiológicos, el entorno (incluidos los factores del estilo de vida) es el determinante dominante de las variaciones de la incidencia por cáncer en cada país [5]. A diferencia de la incidencia y mortalidad, la prevalencia es mayor en el cáncer de seno, colorrectal, próstata, pulmón y tiroides. Las estadísticas de la IARC relacionadas a la mortalidad, incidencia y prevalencia se aprecian en los gráficos circulares de la Figura 3.1.

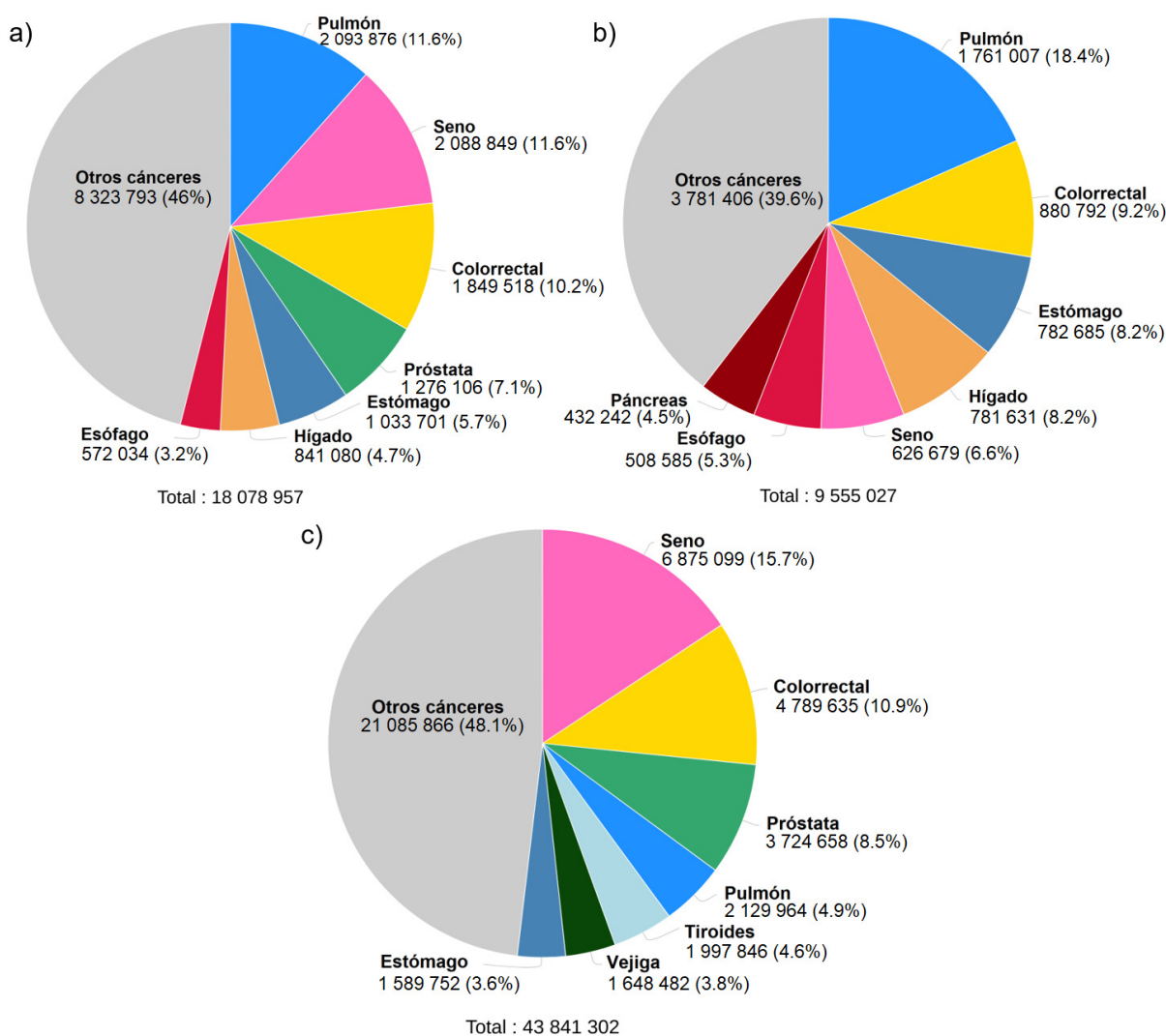


Figura 3.1: Gráficos circulares del 2018 de la incidencia, mortalidad y prevalencia de diferentes cánceres para ambos sexos y edades. a) Estimaciones de incidencia global. b) Estimaciones de mortalidad global. c) Estimaciones de prevalencia global (5 años). Recuperado y adaptado de [2].

Bajo el nombre genérico de cáncer se engloba a un conjunto de enfermedades que tienen en común un crecimiento celular desordenado y una colonización tisular (metástasis) [62]. El exceso de tejido que se genera se denomina tumor o neoplasia. Las clasificaciones de los tumores son basadas en su comportamiento clínico y sus características macroscópicas. Principalmente los tumores se clasifican en dos amplias categorías dependiendo de su grado de crecimiento agresivo, es decir, en malignos y benignos [5, 7].

Un tumor benigno son los tumores que crecen localmente sin invadir tejidos adyacentes. La gran mayoría de los tumores primarios que surgen en humanos son benignos e inofensivos, excepto en los casos excepcionales en que la expansión de estas masas logra presionar órganos o tejidos vitales. También, algunos tumores benignos pueden ser causa de problemas clínicos por la alta liberación de hormonas que crean desequilibrios fisiológicos. No obstante, las muertes causadas por tumores benignos son relativamente poco frecuentes, incluso un tumor benigno puede ser curado completamente a diferencia de los tumores malignos [5, 63, 64].

Un tumor maligno o neoplasia cancerosa tienen la propiedad de invadir tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo, es decir, pueden producir metástasis [5, 63]. Una característica letal de las células cancerosas que las diferencian de las células sanas, es su capacidad de sobrevivir y proliferar excesivamente logrando vivir por siempre, lo cual es comúnmente conocido como inmortalidad [5], observe la Figura 3.2 a). En cambio, las células normales tienen una vida media muy variable (horas, días, meses, etc.), pero mueren después de aproximadamente 50 generaciones. En los incisos b) y c) de la Figura 3.2 se aprecian las diferencias morfológicas y estructurales entre las células sanas y las células cancerosas.

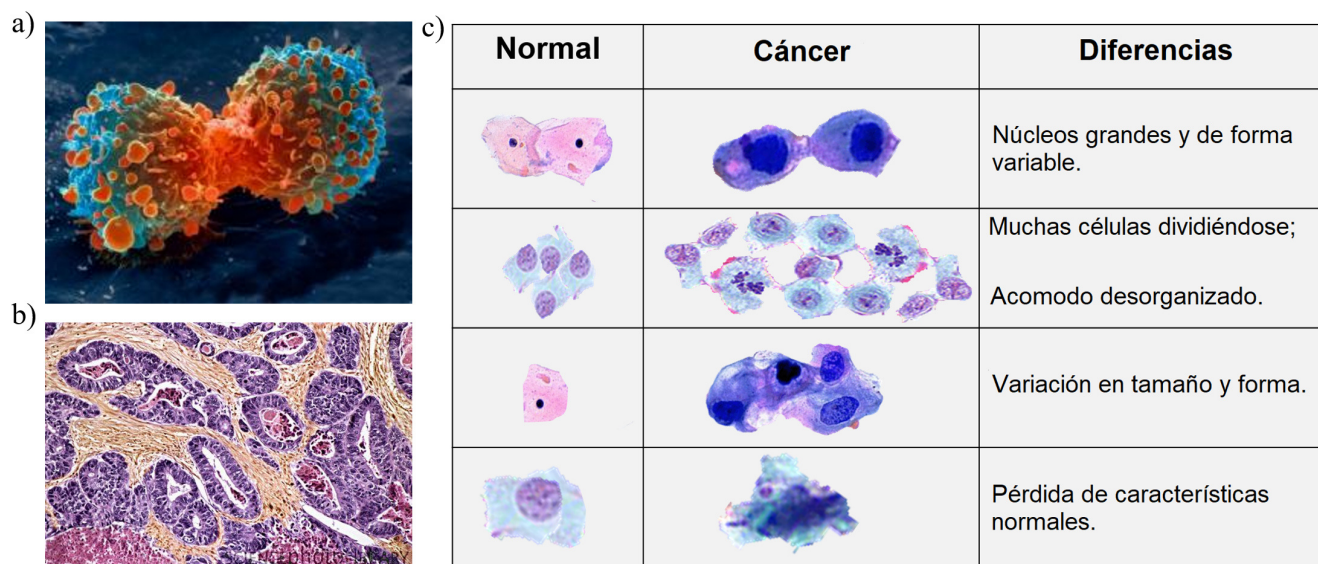


Figura 3.2: Características generales de las células cancerosas. a) Células cancerosas de pulmón en la etapa final de la mitosis (división celular), lo cual conlleva a una proliferación aberrante. b) Micrografía de una sección a través de un adenocarcinoma de estómago. Las células tumorales son de color púrpura y el tejido conectivo es de color marrón. c) Diferencias entre las células normales y las células cancerosas. Las células tumorales son pobremente diferenciadas, además presentan características anormales en sus membranas, sus proteínas citoesqueléticas y su morfología. Recuperado y adaptado de a) [65], b) [66], c) [67].

La acumulación de las células cancerosas conlleva a la formación de un tumor, que generalmente se desarrolla durante décadas. Antes de la formación del tumor maligno, las células normales evolucionan en células con fenotipos cada vez más neoplásicos a través de un proceso denominado progresión tumoral [5, 63]. La progresión del tumor es impulsada por una secuencia de mutaciones que ocurren al azar y alteraciones epigenéticas del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) que afectan los genes que controlan la proliferación celular, la supervivencia y otros rasgos asociados con las células malignas [5].

La mayoría de los tumores humanos surgen de tejidos epiteliales. Los epitelios son láminas de células que recubren las paredes de las cavidades y canales o, en el caso de la piel, que sirven como la cubierta exterior del cuerpo. Por debajo de las capas de células epiteliales de cada tejido se encuentra una membrana basal (lámina basal) que separa las células epiteliales de la capa subyacente de células de tejido conectivo de soporte denominado estroma, observe la Figura 3.3 a). La membrana basal es una red laminar de componentes de la Matriz Extracelular (ECM, por sus siglas en inglés) y esta se ensambla a partir de proteínas secretadas en gran parte por las células epiteliales



[5]. La ECM es el conjunto de componentes extracelulares que forman parte de un tejido. Dentro de este medio complejo también se encuentran proteinasas extracelulares, unidas a la membrana plasmática y unidas a la ECM. En condiciones sanas, existe un equilibrio en las actividades bioquímicas de estas entidades moleculares, sin embargo, a menudo este equilibrio es interrumpido dentro del microambiente patológico de las células tumorales [7].

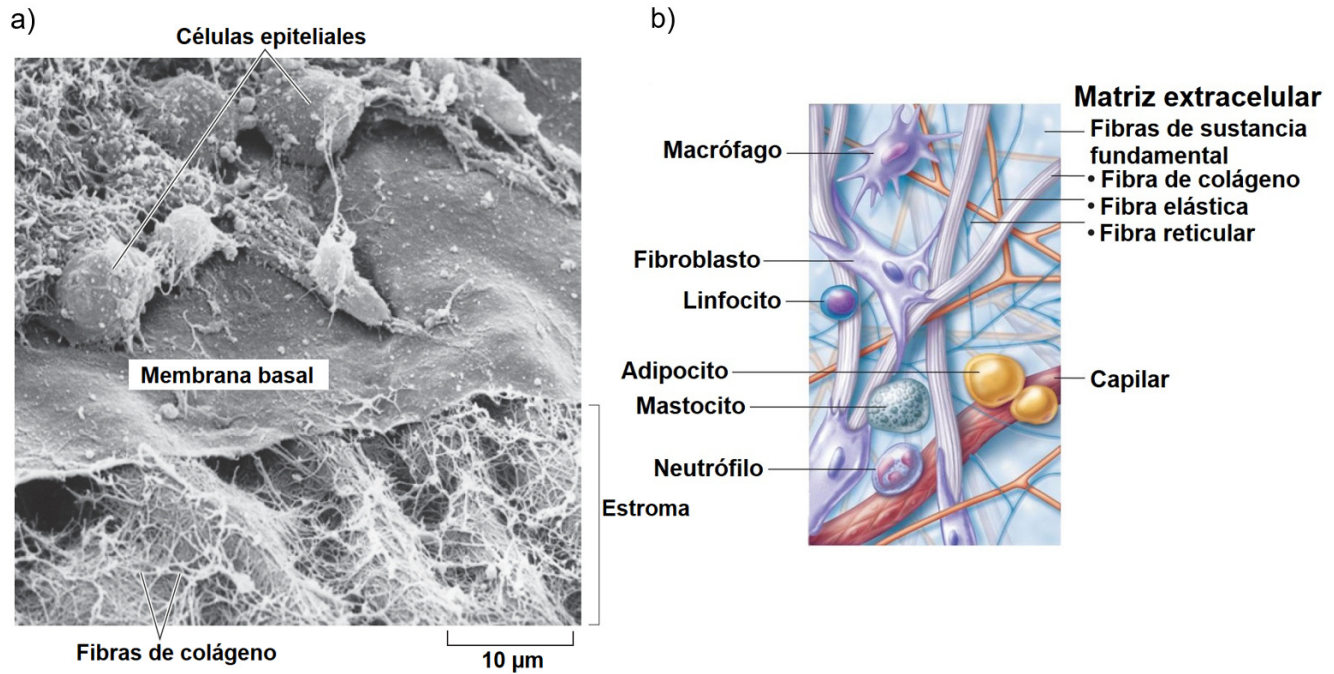


Figura 3.3: Estructura del tejido epitelial. a) Microscopía electrónica de barrido del epitelio corneal de pollo. La imagen muestra la unión de las células epiteliales a la membrana basal, formándose una malla de proteínas de ECM. Una red de fibras de colágeno ancla la parte inferior de la membrana basal a la ECM del estroma. b) Estructura celular y fibrosa del tejido conectivo areolar. Recuperado y adaptado de [5, 68].

El componente estromal frecuentemente protege a las células malignas. Las células cancerosas reclutan, manipulan y nutren este microambiente para establecer y mantener su nutrición y supervivencia. Las células del estroma incluyen células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos tumorales y los linfáticos; pericitos para apoyar el endotelio maduro en vasos más grandes; fibroblastos asociados con el cáncer que proporcionan andamiaje físico; y otras células asociadas a tumores [7]. En la Figura 3.3 b) se aprecia la composición de la ECM.

En los epitelios se generan los cánceres más comunes denominados **Carcinomas**. Entre los carcinomas se incluyen tumores que surgen de las capas de células epiteliales del tracto gastrointestinal, que abarcan boca, esófago, estómago e intestino delgado y grueso, así como piel, glándula mamaria, páncreas, pulmón, hígado, ovario, útero, próstata, vesícula biliar y vejiga urinaria [5]. Generalmente los carcinomas se dividen en dos grupos:

- **Carcinomas de Células Escamosas:** Surgen de las células epiteliales que forman las láminas epiteliales.
- **Adenocarcinomas:** Surgen de los epitelios compuestos por células epiteliales especializadas que secretan sustancias en los conductos o cavidades que recubren.

El resto de los tumores malignos surgen de tejidos no epiteliales de todo el cuerpo. Estos tipos de tumores se



clasifican de manera general de la siguiente forma:

- **Sarcomas:** Tumores derivados de varios tejidos conectivos y células musculares. Los sarcomas constituyen solo alrededor del 1% de los tumores encontrados en la oncología clínica. Algunos de los tipos son muy similares entre sí, pero otros poseen características únicas que influyen en su tratamiento [5].
- **Neoplasias Hematológicas:** Tumores que surgen de las células que constituyen los tejidos formadores de sangre (hematopoyéticos), incluidas las células del sistema inmunitario que tienen conexión con la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos [5]. Tradicionalmente, estas neoplasias se subdividen en dos grupos: **leucemias** y **linfomas**. Las leucemias se derivan de células hematopoyéticas que se mueven libremente a través de la circulación y se caracterizan por el crecimiento rápido de glóbulos blancos anormales. Los linfomas se originan de los tejidos linfoides, como los ganglios linfáticos y el bazo.
- **Tumores Neuroectodérmicos:** Tumores que surgen de las células que forman diversos componentes del sistema nervioso central y periférico. Se les llama neuroectodérmicos para reflejar sus orígenes de la capa celular externa del embrión temprano. Si bien comprenden solo el 1.3% de todos los cánceres diagnosticados, estos son responsables de aproximadamente el 2.5% de las muertes relacionadas con cáncer [5].
- **Otros tumores:** Tumores raros que no pertenecen a las clasificaciones anteriores.

En la Figura 3.4 se observan los principales tumores malignos encontrados en la práctica clínica.

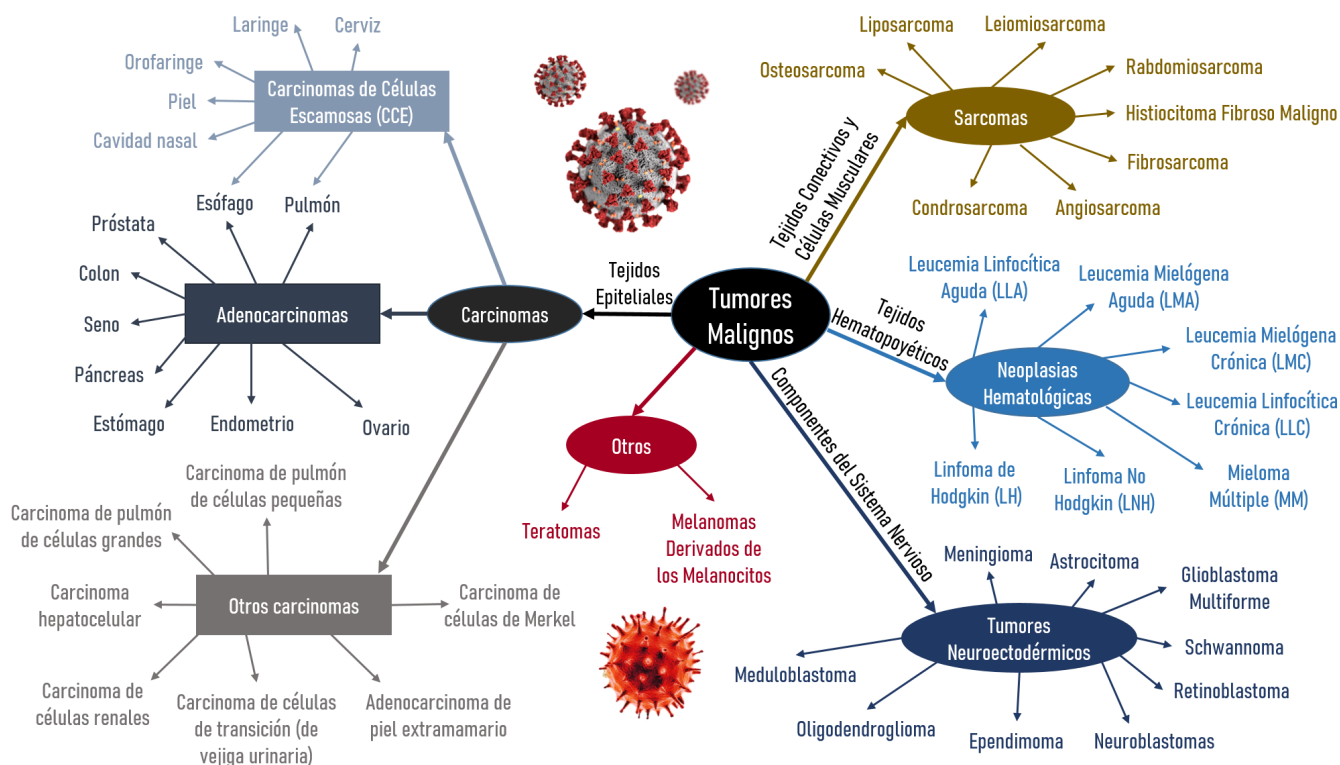


Figura 3.4: Clasificación general de los principales tumores malignos diagnosticados en la práctica clínica [5].

Un tumor también se clasifica por su estado o etapa de progresión, es decir, en avascular, vascular y metastásico [69]. Un tumor avascular se desarrolla en ausencia de vasos sanguíneos y estos sobreviven por transporte difusivo cuando el tumor es pequeño. A medida que el tumor crece necesita más nutrientes y oxígeno, por lo cual se origina el proceso de angiogénesis. El tumor se considera vascular cuando ya generó su propia red de vasos sanguíneos a partir de los vasos capilares de los tejidos de su alrededor. Mientras que el tumor metastásico es aquel que se forma en un nuevo sitio por invasión de las células cancerosas tras abandonar el tumor primario [7].

Otra clasificación es por medio de la apariencia de las células y el tejido canceroso al microscopio, estas clasificaciones se dividen por grados. El grado de un tumor es una indicación de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá [6]. Dependiendo del tipo de cáncer, los tumores se clasifican como grado 1, 2, 3 o 4. Los tumores de grado 3 y 4 tienden a crecer más rápidamente y a diseminarse con más rapidez que los tumores con menor grado [6]. En la Figura 3.5 se observa una clasificación llamada Patrones de Gleason utilizada ampliamente para identificar los grados del cáncer de próstata [70].



Figura 3.5: Representación del sistema de clasificación de Gleason [70]. Los grados más altos indican una mayor malignidad. Recuperado y adaptado de [70].

## 3.2. Etiología del cáncer

La etiología del cáncer es la ciencia encargada de estudiar las causas u orígenes del cáncer [6]. Aunque todavía no se conoce bien las causas que originan la mayor parte de los tumores, la investigación actual está descubriendo numerosas alteraciones moleculares y celulares, así como situaciones ocupacionales y ambientales que favorecen el desarrollo del cáncer [71]. Algunos de estos orígenes del cáncer se ilustran en la Figura 3.6.

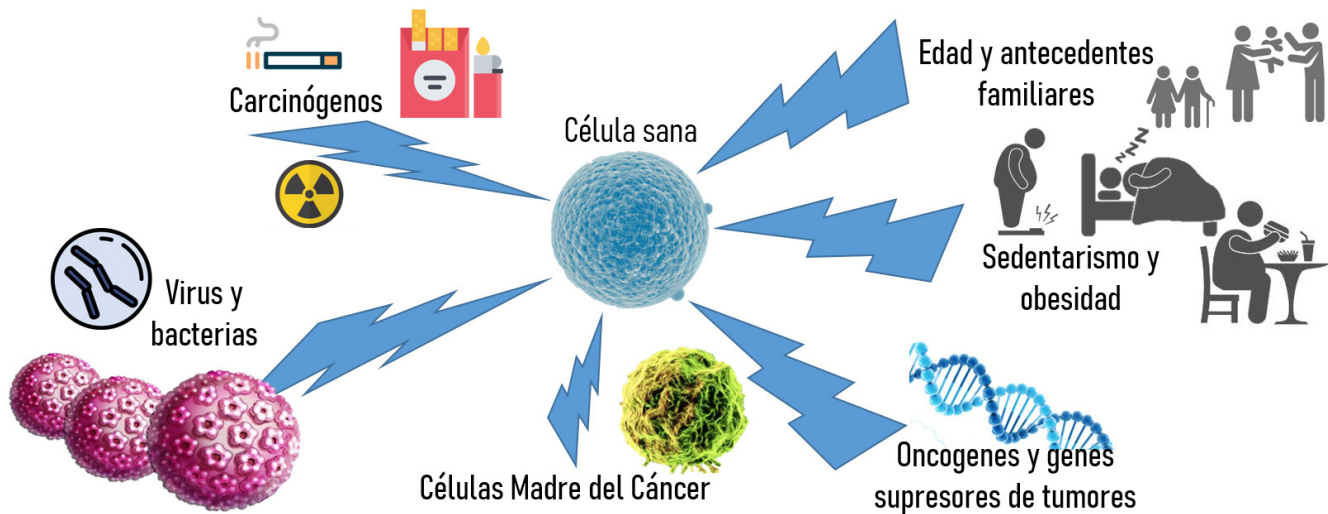


Figura 3.6: Algunos de los posibles orígenes o causas de la mayoría de los cánceres.

Son varios los factores que pueden inducir a una célula sana a perder el control y transformarse en cancerosa, esto principalmente es ocasionado por daños al material genético de las células sanas. Por ejemplo, se conoce perfectamente que existe una estrecha correlación entre las sustancias carcinogénicas (producen cáncer) y las mutagénicas (producen cambio y daños al ADN; mutaciones), donde los carcinógenos dañan el ADN y, por lo tanto, conducen a las mutaciones que aumentan la probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer [5, 63].

Algunos ejemplos de sustancias carcinogénicas son los productos químicos y agentes ambientales, es decir, sustancias en el aire y en los alimentos que se ingieren. El agente químico o radiactivo que produce cáncer se denomina carcinógeno. Los carcinógenos inducen cambios permanentes en la secuencia de bases del ADN de un gen mediante las mutaciones. La WHO estima que los carcinógenos están asociados con el 60-90% de los cánceres humanos [64]. Ejemplos de carcinógenos son los hidrocarburos del alquitrán (composición de los cigarrillos) y las radiaciones ionizantes, así como los carcinógenos ocupacionales derivados de los agentes, mezclas y circunstancias de exposición en el ambiente laboral. Otro de los factores de riesgo incluye aspectos como la edad y los antecedentes familiares. También la falta de actividad física, factores alimenticios, obesidad y sobrepeso están asociados a muchos tipos de cáncer [64, 72].

Por otro lado, algunos cánceres tienen origen viral o bacteriano [5, 63]. Los virus están implicados en aproximadamente del 15% al 20% de todos los cánceres. Los virus son pequeñas partículas de ácidos nucleicos, ARN o ADN (con un millón de veces menos ADN que las células), que se pueden reproducir dentro de las células que infectan y adquieren características propias de las células tumorales. Algunos virus, denominados virus oncogénicos, causan cáncer a través de la estimulación anormal de la proliferación celular [7, 64]. En cambio, algunas bacterias pueden ser mortales y causar inflamación crónica que puede conducir al cáncer. Por ejemplo, la bacteria *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) causa inflamación y gastritis crónica en las paredes del estómago, lo cual aumenta considerablemente el riesgo de contraer cáncer gástrico [6].

En la mayoría de las ocasiones el origen de los cánceres diseminados puede ser trazado a un tejido y a un tipo histológico precisos. Todas las células de tumor y sus metástasis se originan, en la mayoría de las ocasiones,

a partir de una sola célula aberrante, llamada Célula Progenitora del Cáncer o Células Madre del Cáncer (CSC, por sus siglas en inglés) [7, 62, 63]. Las células madre están localizadas en microentornos específicos de un tejido y permiten el mantenimiento de los mismos. Las CSCs comparten características similares a las células madre adultas específicas del tejido. Según una hipótesis, las células madre están vinculadas integralmente al inicio del cáncer, la propagación y la resistencia a la terapia [73]. Esto está basado en los datos que apuntan que el origen de cada tipo de cáncer se debe generar entre las poblaciones de células madre específicas de cada tejido [7, 73].

En la actualidad, gran parte de la investigación molecular se enfoca en investigar los oncogenes, los genes causantes del cáncer [5, 64]. Las mutaciones presentes en las células cancerosas que provocan la aparición de las características tumorales, afectan a genes cuyos productos proteicos regulan el ciclo celular y la apoptosis. El oncogén es una forma mutada de un gen normal que expresa una proteína anormal (oncoproteína) que se mantiene activa independientemente de las señales reguladoras. Muchos oncogenes derivan de genes normales denominados protooncogenes, que regulan el crecimiento y el desarrollo [64]. Los protooncogenes codifican una proteína normal, generalmente relacionada con la proliferación celular o la apoptosis. En las mutaciones de los protooncogenes, estos experimentan algunos cambios que determinan su expresión inadecuada, aumentan la síntesis de sus productos o permiten que se sinteticen en un momento inadecuado [62].

### 3.3. Formación del tumor maligno

El desarrollo del cáncer puede agruparse en las siguientes tres fases: la formación del tumor primario benigno, su progresión *in-situ* y el tumor maligno. El tumor primario benigno surge a partir de la etapa llamada tumorigénesis, carcinogénesis u oncogénesis. La tumorigénesis inicia con la CSC, que surge de un determinado tejido por una mutación en un gen, es decir, una alteración en la secuencia del ADN [62]. Estas alteraciones genéticas pueden causar cáncer al activar protooncogenes y/o inactivar los Genes Supresores de Tumores (GST). Los oncogenes específicos y los GST generalmente están mutados en algunos tipos de cáncer pero no en otros, y esto varía entre los subtipos de tumores que surgen dentro del mismo tejido [7].

La proliferación de la CSC da lugar a un clon neoplásico [62]. Una mutación somática puede afectar el comportamiento de la célula en la que ocurre y, a través de rondas repetidas de crecimiento y división celular, puede transmitirse a todas las células descendientes dentro de un tejido. Estos descendientes directos de una sola célula progenitora, que pueden ser de millones o incluso miles de millones, constituyen un clon celular, ya que todos los miembros de este grupo de células rastrean su ascendencia directamente a la célula individual en la que se produjo originalmente la mutación [5]. Las acumulaciones sucesivas de estas mutaciones en los genes implicados en el control del ciclo celular o de la apoptosis en las células descendientes, que favorecen la proliferación o la inmortalidad, conducen progresivamente a las propiedades genéticas anormales del cáncer [62].

El proceso de tumorigénesis sigue un patrón en su evolución que implica una serie de cambios más o menos comunes a todos los tumores [5, 7]. Estas secuencias de procesos son los rasgos que distinguen a una célula tumoral y resumidamente son:

- Autosuficiencia en los factores (señales) de crecimiento.
- Resistencia a la inhibición del crecimiento.
- Evasión de la apoptosis.
- Ilimitado potencial de replicación.
- Estimulación de la inflamación promotora de tumores.
- Angiogénesis sostenida.
- Inestabilidad genómica.
- Metabolismo desregulado.
- Invasión y metástasis.
- Evasión inmunitaria.

A partir de la primera mutación en la CSC, la tumorigénesis pasa por dos subetapas anormales llamadas hiperplasia y displasia [5]. En la hiperplasia, hay un aumento del número de células en un órgano o un tejido, que parecen normales al microscopio. En la displasia, las células tienen aspecto anormal al microscopio, pero no son cancerosas [6]. En cáncer *in-situ* las células del tumor primario no han escapado del tejido donde se originaron, es decir, no se han diseminado. Puesto que el tumor carece de capacidad invasiva, el pronóstico clínico es en general benigno y con frecuencia son curados con una simple extirpación quirúrgica. Sólo resulta grave sí por su localización afecta a vasos sanguíneos, nervios u órganos, en cuyo caso, aun sin ser formalmente un cáncer, podría considerarse como una neoplasia maligna [6, 62]. Los crecimientos más anormales que han invadido la membrana basal y más allá se consideran malignos, por lo tanto, la displasia se toma como un estado de transición entre crecimientos completamente benignos y aquellos que son premalignos y malignos [5, 6]. Esquemáticamente estas subetapas y las etapas generales del cáncer se ilustran en la Figura 3.7.

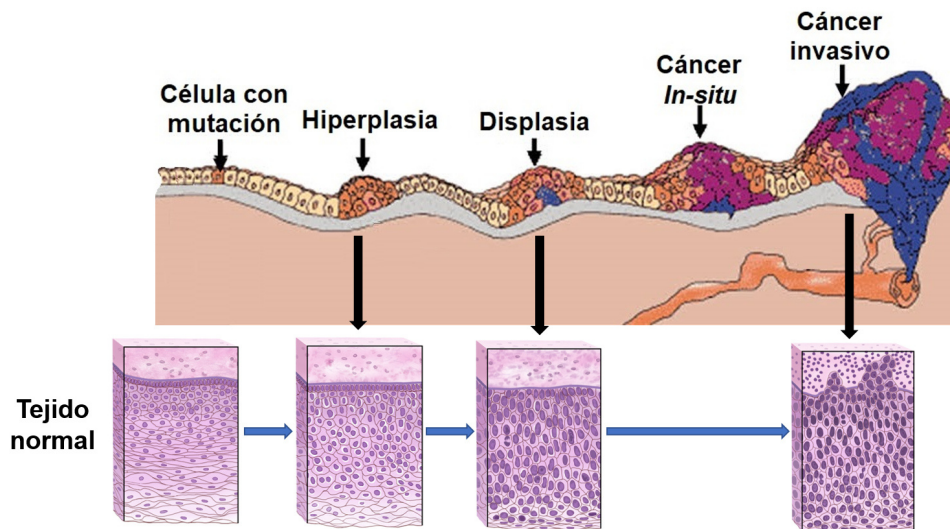


Figura 3.7: Etapas características en el desarrollo de un tumor maligno. Estas etapas comienzan desde la primera mutación, pasando por una proliferación elevada y una estructura citoplasmática anormal hasta la formación de un tumor premaligno. Recuperado y adaptado de [6, 74].

Los crecimientos más anormales que han invadido la membrana basal y más allá se consideran malignos. Los criterios patológicos y clínicos a menudo son específicos de un tipo de tumor, pero estos incluyen la diseminación local a lo largo de los planos tisulares y en diversos espacios y cavidades tisulares. A su vez, los tumores pueden producir metástasis, es decir, tienen la capacidad de invadir y propagarse desde sus orígenes a otros órganos del cuerpo [7]. Para que se lleve a cabo el proceso metastásico, se requiere de una serie de mecanismos patológicos que pueden dividirse generalmente en las siguientes etapas:



1. **Escape celular o invasividad:** En los tumores, una propiedad común de las células malignas es su capacidad para sobrevivir y proliferar con una menor dependencia de las interacciones celulares dentro de la ECM. Se teoriza que el proceso de migración celular puede reactivarse en las células cancerosas para impulsar un paso inicial importante en la metástasis, pero luego puede revertirse cuando la célula establece un nuevo crecimiento (colonización) [7]. En la Figura 3.8 a), se observa el proceso de migración celular en los bordes de un carcinoma que invade a otro tejido. También se conoce que las células tumorales pierden sus propiedades adhesivas y pueden inducir a la proteólisis local (degradación de proteínas) y migrar, no únicamente en la membrana basal, sino en la ECM presente en todos los tejidos del organismo siendo un preludio de la metástasis [5]. La proteólisis aberrante es llevada a cabo principalmente por ciertas enzimas específicas denominadas proteasas, entre las que destacan las Metaloproteasas o Metaloproteinasas de Matriz Extracelular (MMPs) [5, 7, 62], observe la Figura 3.8 b).

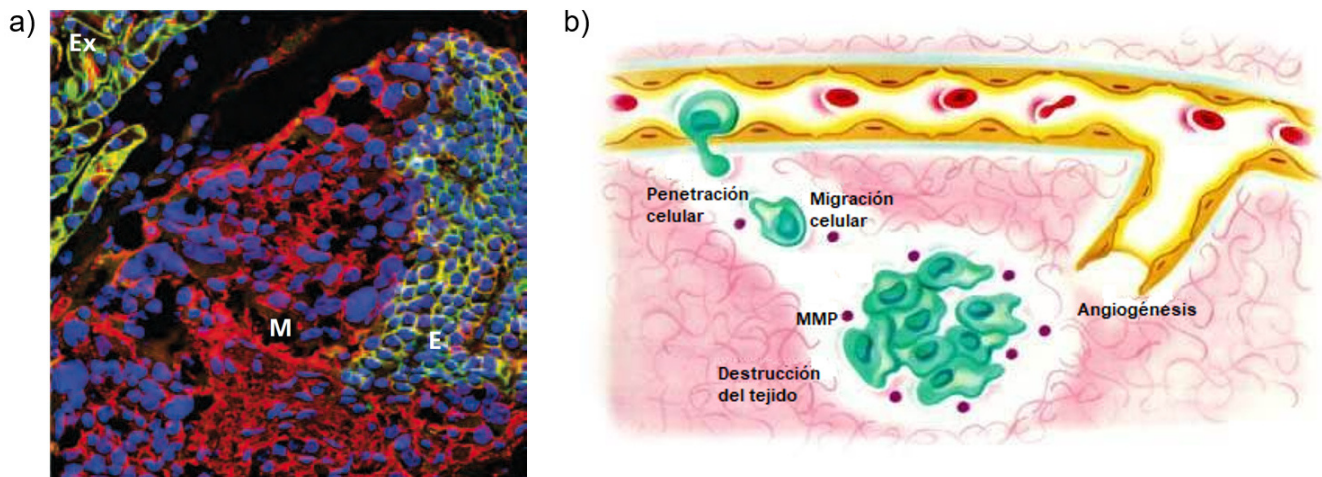


Figura 3.8: Escape de células cancerosas. a) Las células neoplásicas pasan por la transición migratoria que les permiten invadir el tejido circundante (Ex). Las células de carcinoma continúan residiendo en un estado epitelial (E). Las células de carcinoma que se han sometido a una transición y se han vuelto más migratorias (M) han perdido la tinción verde. b) Proceso de migración celular a través de la penetración de la ECM, donde las enzimas MMPs degradan los principales componentes de la ECM. Recuperado de [5].

2. **Angiogenesis tumoral:** La angiogenesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes y es un mecanismo que puede ocurrir durante toda la vida [7]. Este proceso está estrictamente regulado por una serie de señales moleculares y es fundamental para la actividad reproductiva y la reparación de tejidos. Se puede producir una angiogenesis anormal o patológica cuando se alcanza y sobrepasa el umbral de los estimuladores (factores proangiogénicos) e inhibidores angiogénicos (factores antiangiogénicos). Enfermedades como el cáncer están asociadas a un aumento anómalo de estimuladores angiogénicos y una disminución de los antiangiogénicos [64, 71]. Las células tumorales producen proteínas denominadas Factores Angiogénicos Tumorales (FAT) que actúan sobre células endoteliales vecinas para dar lugar a la formación de una nueva red de venas, arterias y capilares [7, 64]. Una de las principales causas de la angiogenesis se debe a la situación de hipoxia, observe la Figura 3.9. La hipoxia generalmente se define como una reducción del nivel de oxígeno

en el tejido y puede originarse a partir de varios cambios, como un mayor consumo de oxígeno, baja densidad capilar, mala perfusión sanguínea y la presencia de oclusión vascular. Esta condición es tóxica para las células normales, pero las células cancerosas pueden sobrevivir y seguir proliferando en la hipoxia. Las regiones hipóxicas (y las áreas de necrosis) son relativamente comunes en los tumores sólidos avanzados y su presencia generalmente se asocia con un mal pronóstico [7]. Las células que carecen de oxígeno y nutrición debido a su distancia del suministro de sangre se vuelven necróticas, mientras que las más cercanas al suministro de sangre comienzan a sentir hipoxia y secretan factores angiogénicos [75].

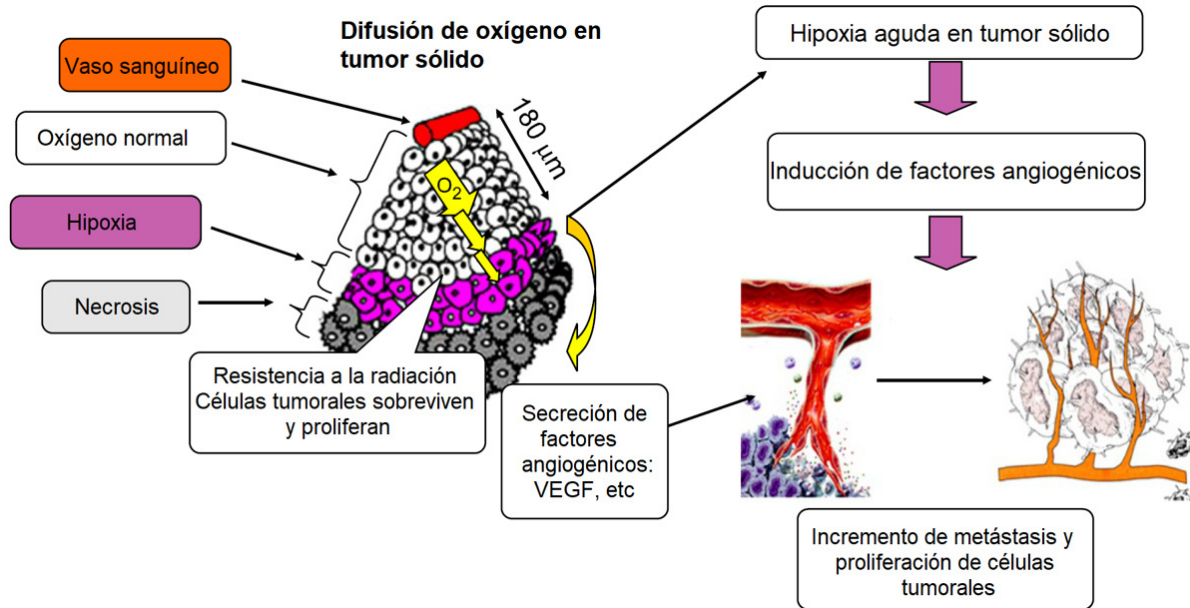


Figura 3.9: El proceso de difusión de oxígeno en un tumor sólido causado por la hipoxia. Como resultado de este proceso, se produce angiogénesis y el tumor desarrolla su propia vasculatura, independiente del tejido original. Recuperado y adaptado de [75].

3. **Tumor secundario o metástasis:** Alrededor del 90 % de las muertes por cáncer se deben a las metástasis que se descubren en sitios muy alejados de las ubicaciones donde surgieron los tumores primarios [7]. Mediante la invasión o diseminación celular, las células del tumor primario pueden fijarse en tejidos normales, para multiplicarse (formar nuevas colonias) y diferenciarse en ellos, dando lugar al llamado tumor secundario o metástasis. Esta etapa es de enorme gravedad clínica por la dificultad de eliminación por intervención quirúrgica [62]. Cuando las células cancerosas invasoras logran fundar colonias en sitios distantes, a menudo causan grandes estragos fisiológicos en el cuerpo humano, por ejemplo, las metástasis en el cerebro pueden comprometer rápidamente la función del sistema nervioso central, mientras que las del pulmón o el hígado son igualmente peligrosas para la vida debido a las funciones vitales de estos órganos [5]. En la Figura 3.10 a) se observa un ejemplo de un tumor diseminado. Por razones que permanecen inciertas, los tumores en ciertos tejidos tienen una alta probabilidad de metástasis, mientras que los que surgen en otros tejidos casi nunca lo hacen [5]. Casi todas las metástasis aparecen en solo cuatro tejidos: hueso, hígado, cerebro y pulmón. Las afinidades tisulares específicas pueden ser la base de la tendencia de algunos tumores a metastatizar

preferentemente a ciertos tejidos. En la Tabla 3.1 se muestra una clasificación de los sitios típicos de metástasis.

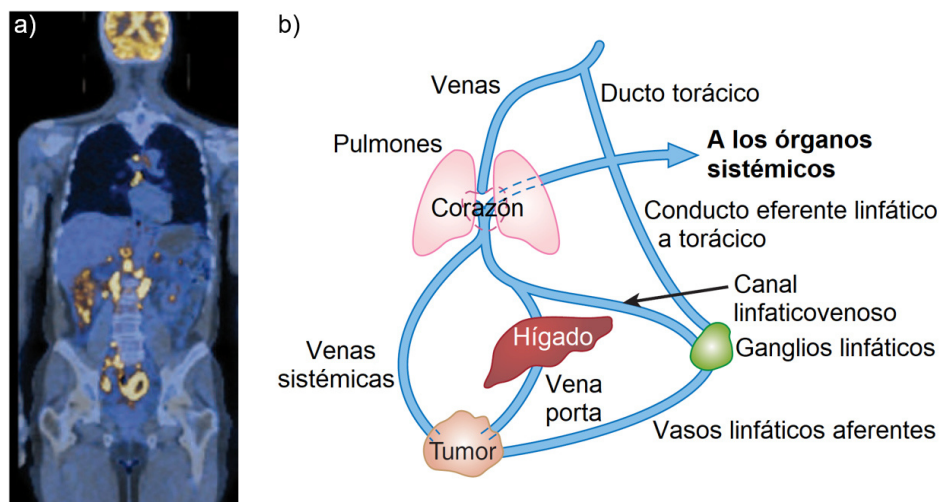


Figura 3.10: Diseminación y rutas metastásicas. a) Imagen de un paciente con linfoma metastásico no Hodgkin (LNH). La actividad asociada con el cerebro es normal. Sin embargo, las manchas amarillas en las regiones abdominales indican múltiples metástasis de LNH [5]. b) Principales rutas metastásicas por las cuales se pueden diseminar las células cancerosas a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, donde están interconectados como se ilustra. Recuperado y adaptado de a) [5], b) [7].

Tabla 3.1: Sitios típicos de los tumores comunes para hacer metástasis [7].

Tipo de tumor	Principales sitios de metástasis
Pulmón	Cerebro, hueso, glándula suprarrenal e hígado
Seno	Hueso, pulmones, hígado y cerebro
Próstata	Hueso
Colon	Hígado y pulmón
Páncreas	Hígado y pulmón
Piel	Pulmones, cerebro, piel e hígado
Sarcoma	Pulmones
Uveal	Hígado
Gástrico	Ganglios linfáticos, hígado, pulmones, cerebro y peritoneo

Las células tumorales son generalmente muy ineficientes en la formación de metástasis y a menudo se detectan en la circulación sanguínea de pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica [7]. La circulación sanguínea general representa la ruta principal de la diseminación de células cancerosas, sin embargo, este ambiente es hostil para las metástasis de estas células. Una pequeña porción de estas células tumorales circulantes tiene éxito en la fundación de nuevas colonias metastásicas dado que son capaces de reactivar el ciclo celular [5]. Después de ingresar al órgano objetivo, algunas células pueden sobrevivir pero ingresan a un estado estacionario denominado latencia tumoral [5, 7, 69]. Las células latentes pueden permanecer en los órganos objetivo durante años, sin actividad y desarrollo [7]. Desafortunadamente, las células latentes eventualmente producirán manifestaciones de metástasis o de recurrencia tumoral.



### 3.4. Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunitario

En esta sección se presentan algunas generalidades del sistema inmunitario y los aspectos importantes de la inmunología del tumor, específicamente la vigilancia inmunitaria. Estos temas se presentan de forma sucinta en las siguientes subsecciones.

#### 3.4.1. Generalidades del sistema inmunitario

La inmunidad o resistencia es la capacidad de protegerse de las lesiones o de las enfermedades por medio de las propias defensas del cuerpo humano y esto es llevado a cabo por el sistema inmunitario (también llamado sistema inmunológico o sistema inmune). El sistema inmunitario está compuesto por células efectoras especializadas que perciben y responden a antígenos y otros patrones moleculares inexistentes en los tejidos humanos [64]. En la Figura 3.11 se muestra la distribución de los órganos y tejidos del sistema inmunitario. Las células efectoras también eliminan a las células propias que ya envejecieron o que son anormales, como las células cancerosas. El sistema inmunitario puede caracterizarse de manera amplia en dos ramas: el sistema inmunitario innato (inmunidad innata) y el sistema inmunitario adaptativo (inmunidad adaptativa) [7, 64, 76].

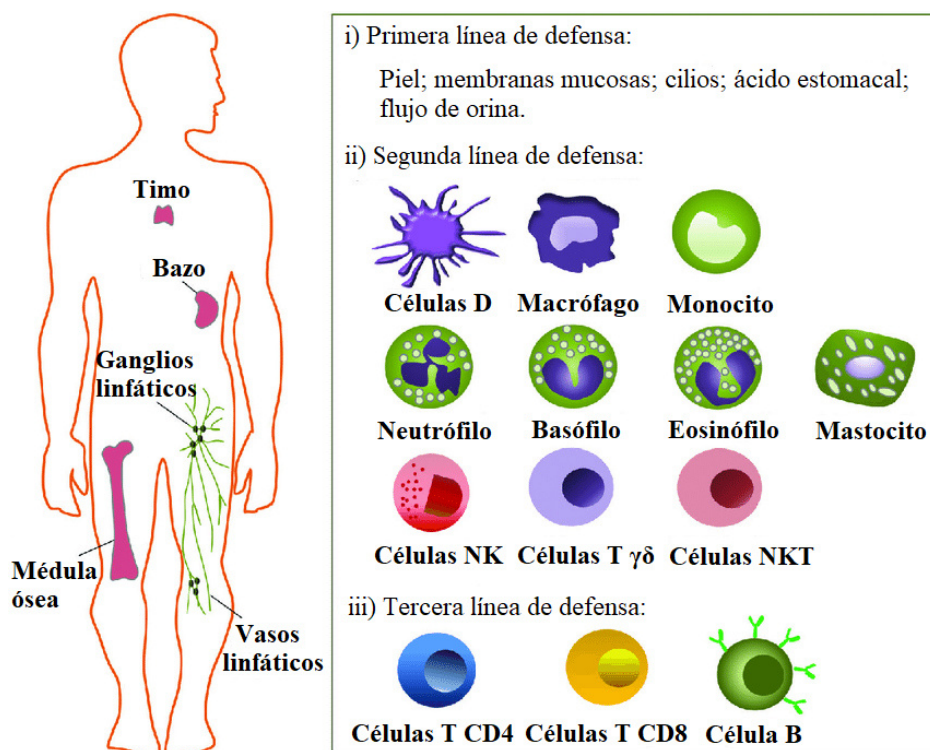


Figura 3.11: Composición del sistema inmunitario a nivel tejido y nivel celular. Recuperado y adaptado de [77].

El sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa contra los patógenos. Los componentes de la inmunidad innata son la primera línea de defensa (las barreras físicas y químicas de la piel y mucosas) y la segunda línea de defensa (sustancias antimicrobianas, células *natural killer* (NK), fagocitos, inflamación y fiebre), además se incluyen a las células dendríticas que presentan los antígenos a las células del sistema inmunitario adaptativo

[7, 64]. Por un lado, los fagocitos son células capaces de rodear y destruir microorganismos patógenos y eliminar células muertas, es decir, llevan a cabo el proceso de fagocitosis. Los dos tipos de células fagocíticas principales son los neutrófilos y los macrófagos. En cambio, las células NK (células asesinas naturales) son un tipo de linfocito que reconocen, atacan y destruyen una amplia variedad de células corporales infectadas y ciertas células tumorales [64]. En general, las células NK son citotóxicas, esto les proporciona la cualidad de ser tóxicas frente a otras células que presentan alteraciones como las células cancerosas [76].

El sistema inmunitario adaptativo abarca los mecanismos de defensa relacionados con el reconocimiento específico de un microbio, una vez que atravesó la primera línea de defensa. Este tipo de inmunidad se adapta o se ajusta para actuar contra un organismo específico. La inmunidad adaptativa está mediada por las Células T Auxiliares (Th, por sus siglas en inglés) que expresan un marcador conocido como CD4, las Células T Citotóxicas (Linfocitos T Citotóxicos o CTL por sus siglas en inglés) que se distinguen por el marcador CD8, y las Células B (células plasmáticas) que producen anticuerpos. Los componentes moleculares de los patógenos que son reconocidos por las células T y B se denominan en general antígenos. Los antígenos son moléculas grandes y complejas, en general proteicas. Los anticuerpos atacan a los antígenos, los neutralizan y evita la adhesión de estos a las células corporales. A su vez, los anticuerpos atraen a los fagocitos [7, 64]. Una clasificación completa de las células que participan en la inmunidad adquirida se muestra en la Figura 3.12, adicionalmente se observan imágenes de algunos linfocitos.

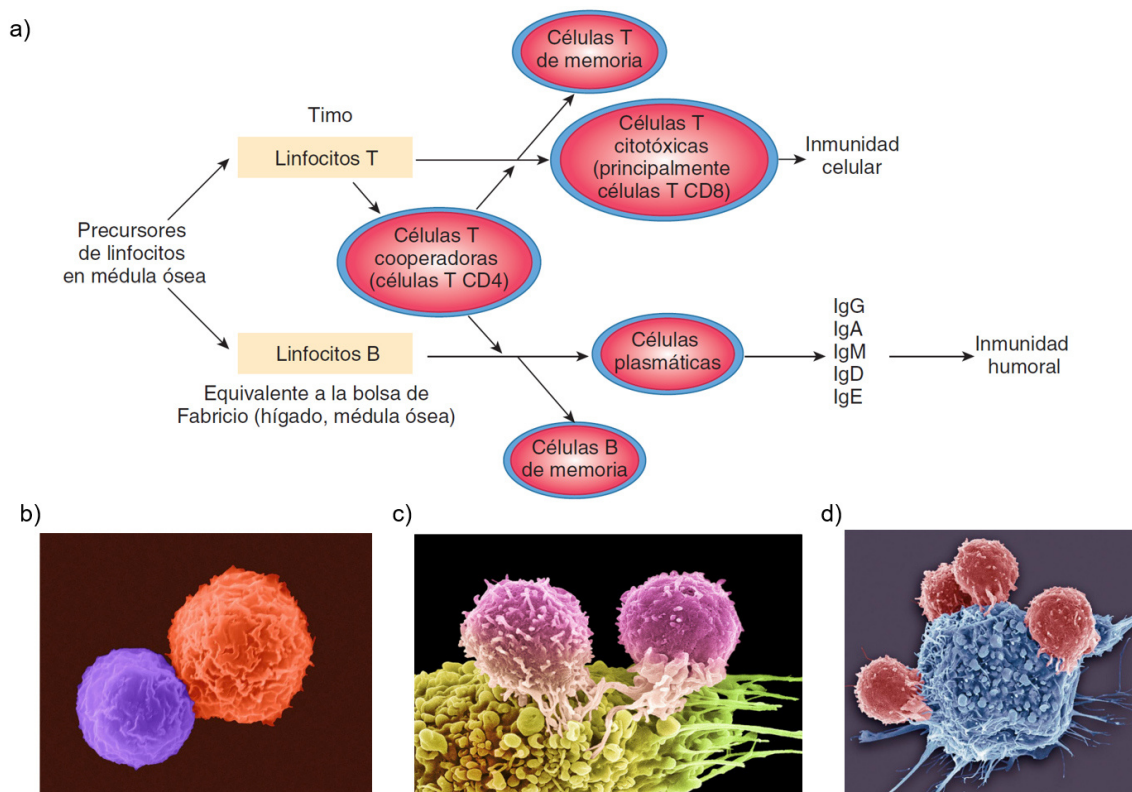


Figura 3.12: Sistema que media la inmunidad adquirida. a) Clasificación de las células que conforman la inmunidad adquirida. b) Célula Th (célula pequeña) interaccionando con una célula B (célula grande). c) Células T unidas a una célula cancerosa. Las células T reconocen un sitio específico (antígeno) en la superficie de las células cancerosas y se unen a él. d) Células T (rojo) unidas a una célula cancerosa. Recuperado y adaptado de a) [76], b),c),d) [65].

Otra característica del sistema inmunitario es que generalmente no ataca los propios tejidos del huésped. Este tipo de reconocimiento y la capacidad de evitar atacarse a sí mismos se denominan auto-tolerancia [64]. Este mecanismo es clave en las células cancerosas, ya que el sistema inmunitario las considera como propias, lo cual conlleva a una respuesta inmunitaria deficiente contra el cáncer, sin tomar en cuenta que el tumor tiene la capacidad de modular esta respuesta. Aunque estos mecanismos de tolerancia son críticos para evitar la autoinmunidad, son impedimentos que deben superarse en la inmunidad antitumoral [7].

Una vez activadas, las células efectoras se comunican mediante citocinas y quimiocinas. Estas destruyen virus, bacterias y otras células extrañas mediante la secreción de citocinas y la activación del sistema complemento [76]. Las citocinas o citoquinas son pequeñas hormonas proteicas que actúan casi siempre en forma paracrina para regular respuestas inmunitarias. En la secreción de citocinas también se reclutan otras células inmunitarias a los sitios de inflamación e induce la activación y proliferación de las células efectoras. Las citocinas también están encargadas de estimular o inhibir varias funciones celulares normales, como el crecimiento y la diferenciación celular [64].

### 3.4.2. Presentación del antígeno

Una de las funciones principales del sistema inmunitario innato es presentar antígenos al sistema inmunitario adaptativo para llevar a cabo una respuesta inmunitaria funcional. Un tipo especial de células llamadas Células Presentadoras de Antígenos (CPAs) se encargan de procesar y presentar a los antígenos. Las CPAs incluyen células especializadas como las células dendríticas. También los macrófagos y las células B pueden actuar como CPAs. Este grupo de células inmunitarias se localiza en sitios estratégicos donde es más probable que los antígenos vulneren los mecanismos de defensa innata e ingresen en el cuerpo, por ejemplo, el tubo digestivo, los ganglios linfáticos, la epidermis y la dermis, las mucosas que recubren las vías respiratorias, entre otros [64].

En el grupo de CPAs de antígenos exógenos, las células dendríticas son las células más altamente especializadas y eficientes. Una función clave que diferencia a las células dendríticas de otras CPAs como los macrófagos y las células B, es su capacidad para activar a las células T vírgenes. Los antígenos se presentan a las células T por las principales moléculas de los Complejos Mayores de Histocompatibilidad (CMH). Hay 2 tipos de moléculas de CMH, los CMH de clase I (CMH-I) y de clase II (CMH-II). Las moléculas de CMH-I se expresan en casi todas las células, mientras que las moléculas de CMH-II se expresan principalmente en las CPAs o pueden inducirse a expresarse en las células solo en caso de inflamación. Las funciones de las moléculas del CMH-I y CMH-II son unir y mostrar fragmentos de péptidos para el reconocimiento de las células T. Estos péptidos pueden derivarse de proteínas propias o proteínas extrañas. Después del procesamiento antigénico exógeno, las CPAs migran hacia los tejidos linfáticos para presentar los antígenos a las células T [17, 64].

### 3.4.3. Inmunología del tumor

La inmunidad innata sirve como una primera línea de defensa contra el cáncer, ya que los receptores de reconocimiento detectan rápidamente las células infectadas o estresadas. En contraste, la inmunidad adaptativa evoluciona a lo largo de varios días, reflejando el requisito de la activación y expansión de raros linfocitos que puedan reconocer específicamente los Antígenos Asociados a Tumores (TAA, por sus siglas en inglés) [17].

Tras el arduo debate que se estableció durante años en la comunidad científica sobre el papel que desempeña el sistema inmunitario en la fisiología del tumor, se generaron varios modelos sobre cómo se produce la respuesta inmunitaria antitumoral. Actualmente, el modelo aceptado es llamado vigilancia inmunitaria (*Immune Surveillance*), el cual está publicado en [78] y se basa en los pasos de la Figura 3.13. Esta vigilancia inmunitaria es más eficaz en la eliminación de células tumorales transformadas por acción de virus oncogénicos [7, 17, 64].

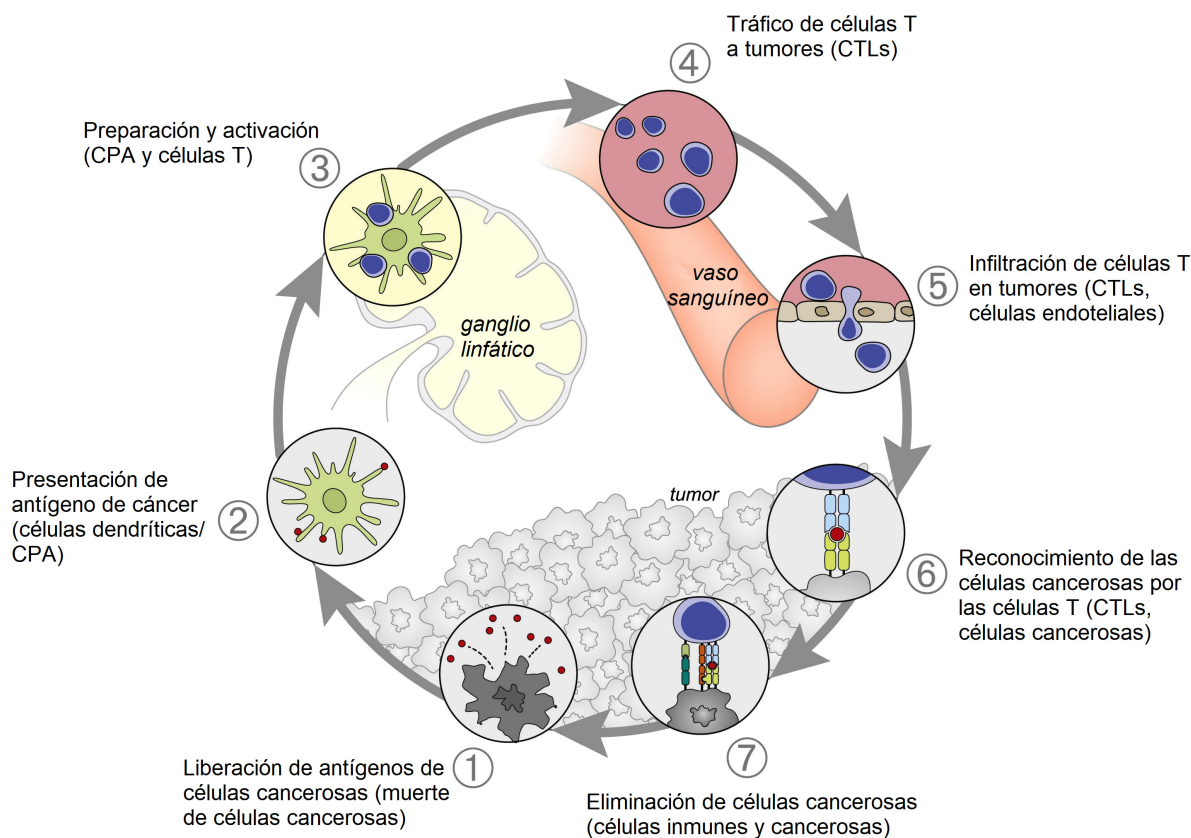


Figura 3.13: El ciclo de cáncer-inmunidad. La generación de inmunidad contra el cáncer es un proceso cíclico que puede propagarse por sí mismo, lo que lleva a una acumulación de factores inmunoestimuladores que, en principio, deberían amplificar y ampliar las respuestas de las células T. Este ciclo se puede dividir en siete pasos principales, comenzando con la liberación de antígenos de la célula cancerosa y terminando con la destrucción de las células cancerosas. Recuperado y adaptado de [78].

Las primeras células inmunitarias que acuden al sitio de desarrollo tumoral son las células NK, las células dendríticas, los macrófagos y las células T. Para que este proceso produzca una respuesta por parte de las células T, debe ir acompañado de señales de inmunidad para que no se induzca tolerancia a los TAA, lo cual ocurrirá si el tumor está produciendo algún daño al tejido circundante. En primera instancia, las células NK y T reaccionan produciendo citocinas proinflamatorias como el  $\text{IFN-}\gamma$ , el cual crea un ambiente proinflamatorio local. Posteriormente, las células NK son capaces de matar a alguna célula tumoral, aunque con baja eficiencia, lo cual genera cuerpos apoptóticos que pueden ser fagocitados por las células dendríticas inmaduras o los macrófagos [17].

Para que se produzca una respuesta inmunitaria efectiva contra las células cancerosas, deben suceder una serie de eventos escalonados, los cuales se observan en la Figura 3.13 y se enlistan a continuación [17]:

1. Los neoantígenos creados por la oncogénesis son liberados y capturados por las células dendríticas para su procesamiento.
2. Las células dendríticas son capaces de presentar los péptidos derivados de los TAA en asociación con el CMH-I y el CMH-II. Estas CPAs activadas secretan citocinas que producen una mayor activación y capacidad citotóxica de las células NK. Por otra parte, el IFN- $\alpha$  producido causa que las propias células tumorales liberen CXCL10 (quimiocina), lo cual promueve una mayor migración de células NK al sitio del desarrollo tumoral. En el microambiente tumoral, las células dendríticas inmaduras que han fagocitado material celular también reciben las señales de peligro presentes en el tejido a través de sus receptores, lo cual promueve la maduración, pero también el inicio de la migración de estas células hacia los órganos linfoides más cercanos, normalmente los ganglios linfáticos.
3. Las células dendríticas desencadenan un programa de maduración que incluye la expresión de múltiples moléculas coestimuladoras, citocinas, y la presentación eficiente de los TAA a las células Th y las células T citotóxicas. Esto resulta en la preparación y la activación de las respuestas de las células T efectoras contra los antígenos específicos del cáncer que se consideran extraños o contra los cuales la tolerancia inmunitaria ha sido incompleta. Tras recibir las señales bioquímicas por parte de las células dendríticas, los clones de células Th expandidos y las propias células dendríticas, producen diversas citoquinas que generan una concentración que llega a ser efectiva para que se produzca la expansión clonal de las células T citotóxicas. La citotoxicidad se consigue mediante la inducción de la expresión de las moléculas citotóxicas, como la perforina y la granzima B. Además de ayudar en la expansión clonal de las células T citotóxicas, las células Th también estimulan la producción de anticuerpos antitumorales por medio de las células B. Estos anticuerpos incluyen inmunoglobulinas que bloquean las vías de crecimiento o supervivencia dependientes de los receptores de la superficie celular.
4. Una vez que se ha producido la expansión clonal en las células T citotóxicas, los clones de estas células migran desde el ganglio linfático hacia el sitio de desarrollo tumoral.
5. Los clones de células T citotóxicas se extravasan dentro del tejido tumoral.
6. Una vez infiltrados los clones de células T citotóxicas en el sitio tumoral, estas células reconocerán los TAA en la superficie de las células tumorales asociado al CMH-I y recibirán señales de activación a través de sus receptores celulares. En el caso de las células T citotóxicas ya maduras, basta con esta señal para que pongan en marcha sus mecanismos citolíticos (de destrucción).
7. El resultado final será la muerte de la célula tumoral, iniciándose de nuevo el ciclo cáncer-inmunidad, ya que se produce una liberación de antígenos tumorales que promueve la estimulación de las células dendríticas, reiniciando el ciclo de forma cada vez más amplificada puesto que la infiltración de células T citotóxicas antitumorales es cada vez mayor, una vez que se ha iniciado la respuesta. Si este proceso no es frenado por mecanismos inmunosupresores asociados al tumor o clones celulares resistentes a la actividad del sistema inmunitario, el resultado final sería la eliminación completa del tumor.

### 3.5. Generalidades de la anatomía del estómago

El estómago es un órgano muscular en forma de J localizado la parte superior del abdomen. Para las discusiones sobre secreción, el estómago generalmente se divide en el fondo, cuerpo y antro. Una de las funciones del estómago es servir como cámara de mezclado y reservorio de los alimentos. Después de la ingestión, el estómago fuerza a intervalos convenientes una pequeña cantidad de material hacia la primera porción del intestino delgado [64]. En la Figura 3.14 a), se muestran las regiones que dividen al estómago. En la Figura 3.14 b) se aprecian las cuatro capas características de la pared del estómago: mucosa, submucosa, muscular (muscularis propia) y serosa.

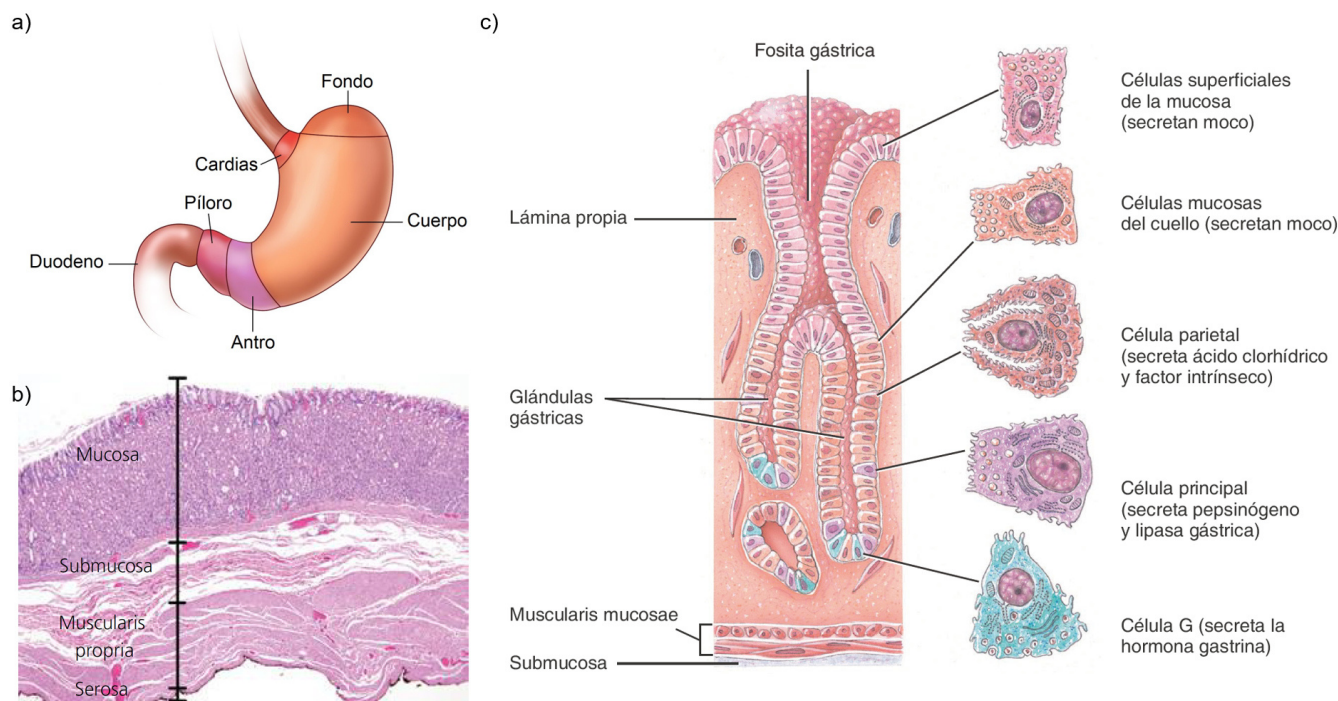


Figura 3.14: Anatomía e histología del estómago. a) Las regiones del estómago. b) Capas características de la pared del estómago. c) La mucosa gástrica y las células gástricas. Recuperados y adaptados de a) [6], b) [79], c) [64].

La mucosa tiene tres componentes: el epitelio gástrico, la lámina propia y la muscularis mucosa. El epitelio tiene propiedades protectoras y secretoras o de absorción. La superficie de la mucosa forma una capa de células epiteliales prismáticas simples llamadas células mucosas superficiales. Las células epiteliales forman columnas de células secretoras llamadas glándulas gástricas, las cuales limitan con canales estrechos que reciben el nombre de criptas gástricas. Las criptas gástricas desembocan en las fosas gástricas que finalizan en la luz del estómago. Las glándulas gástricas en el cuerpo del estómago, incluido el fondo, contienen tres tipos de células glandulares exocrinas que secretan sus productos en la luz del estómago: las células mucosas del cuello, las células parietales (oxínticas) y las células principales (zimógenas, pépticas). En la Figura 3.14 c) se ilustran las principales células gástricas que conforman la mucosa gástrica y sus funciones. Las secreciones de las células mucosas, parietales y principales forman el jugo gástrico, que llega a 2000-3000 mL por día. Los cinco componentes que componen al jugo gástrico son el factor intrínseco, iones de hidrógeno ( $H^+$ ), pepsina, moco y agua [64, 76].



## 3.6. Cáncer gástrico

El cáncer gástrico o de estómago representa un problema de salud desafiante en todo el mundo. De acuerdo con las estadísticas del 2018 publicadas por la IARC, el cáncer gástrico es el quinto cáncer más frecuente en hombres y mujeres, y la tercera causa más común de muerte en el mundo [2]. Existen variaciones geográficas significativas en la incidencia de cáncer gástrico. La mayor incidencia y mortalidad por esta enfermedad ocurre en países en desarrollo que forman parte de América Central y Sudamérica, así como países desarrollados de Asia Oriental (principalmente China) y Europa Central y Oriental [8]. En la mayoría de los países, las tasas de incidencia y mortalidad para los hombres son el doble que para las mujeres [8, 9].

Actualmente el cáncer gástrico en México (mayormente adenocarcinomas gástricos) se ha posicionado como la tercera causa de muerte por cáncer en personas mayores de 20 años [36]. De acuerdo con la evidencia epidemiológica, México es considerado un país con incidencia intermedia para cáncer gástrico (entre 10 y 20 casos por 100,000 habitantes) [36]. La combinación de desafortunados eventos como la alta mortalidad y la baja calidad de vida de las personas que padecen este tipo de cáncer, señalan que México enfrenta un problema de salud pública que requiere investigación dirigida a proponer intervenciones de salud [80]. Entre los factores asociados con el desarrollo del cáncer gástrico en México, los que se destacan por presentar el mayor riesgo son la infección por *Helicobacter Pylori* (H. Pylori), la genética, el tabaquismo y los factores dietéticos [9, 36].

Se ha logrado identificar que en áreas rurales de México la prevalencia de H. Pylori es alta (entre el 70.1 y el 84.7%) y se considera el factor de riesgo principal para el cáncer gástrico de tipo intestinal. No obstante, las áreas con alta prevalencia de H. Pylori no son proporcionales con una alta prevalencia de cáncer gástrico, es decir, no todos los sujetos con infección por H. Pylori pueden desarrollar cáncer gástrico [36].

El estudio de la relación entre H. Pylori y el desarrollo del cáncer gástrico es un proceso complejo de investigar en México [80]. Además, existe una escasez de investigación y pocos estudios que brinden resultados para apoyar el desarrollo de políticas públicas dirigidas a la prevención y el control del cáncer gástrico [34, 80]. Por las problemáticas antes mencionadas y los conocimientos aún limitados para la aplicación de un tratamiento efectivo contra el cáncer gástrico, han motivado el diseño y el análisis de un modelo matemático descrito en el siguiente capítulo de este trabajo. En esta sección se presenta una revisión sucinta del cáncer gástrico desde su etiología y su relación con H. Pylori, sus clasificaciones estructurales, sus principales mecanismos de supervivencia utilizados y la aplicación de la inmunoterapia como tratamiento.

### 3.6.1. Etiología del cáncer gástrico

La gran mayoría de los tumores malignos del estómago son adenocarcinomas [8], desarrollados en los epitelios gástricos donde existe una proliferación descontrolada de células epiteliales. La clasificación de los adenocarcinomas gástricos puede ser difícil ya que la estructura de estos tumores puede variar según su caso [81]. La histología del adenocarcinoma gástrico se divide principalmente en dos subtipos amplios: el intestinal y el difuso [8, 81].

El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal se denomina así porque su estructura también se presenta en los cánceres primarios de colon. Diferentes estudios han demostrado que la estructura histológica del carcinoma gástrico a menudo muestra características de la mucosa intestinal [81]. El tipo intestinal surge en el antro o en la unión

antral-corporis y pueden verse en la unión gastroesofágica. El cáncer gástrico tipo antral intestinal es el más común en los países de alta incidencia [8].

El adenocarcinoma gástrico de tipo difuso difiere del tipo intestinal tanto en la estructura general y celular como en el modo de secreción [81]. El tipo difuso se caracteriza por una proliferación glandular maligna de células en forma de anillo de sello, lo que lleva a un engrosamiento y endurecimiento de la pared gástrica del estómago [6]. Los cánceres de tipo difuso son más comunes en pacientes jóvenes y pueden estar asociados con infiltrados inflamatorios de la mucosa relacionados con la infección por *H. Pylori* [8].

El tipo intestinal es la forma de cáncer gástrico visto en países con altas tasas de incidencia, y también se conoce como la forma endémica de cáncer de estómago [8]. El cáncer gástrico difuso representa alrededor del 10 % de todos los cánceres de estómago [6]. Mientras que menos del 10 % representan neoplasias malignas gástricas distintas de los adenocarcinomas [8].

Solo un 5 % a 10 % de los cánceres son causados por un defecto genético heredado, mientras que aproximadamente solo el 8 % de los cánceres de estómago podrían estar relacionados con este componente familiar [80]. Es decir, la mayoría de los cánceres gástricos, específicamente los tipos antral intestinal, no son de origen hereditario y los factores potenciales a su causa son asociados con metaplasia intestinal preexistente, gastritis atrófica, infecciones crónicas por *H. Pylori*, condición socioeconómica baja, alto consumo de sal, alta ingesta de carnes ahumadas y curadas, entre otras. En la Figura 3.15 se observan las principales causas para la formación de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal.

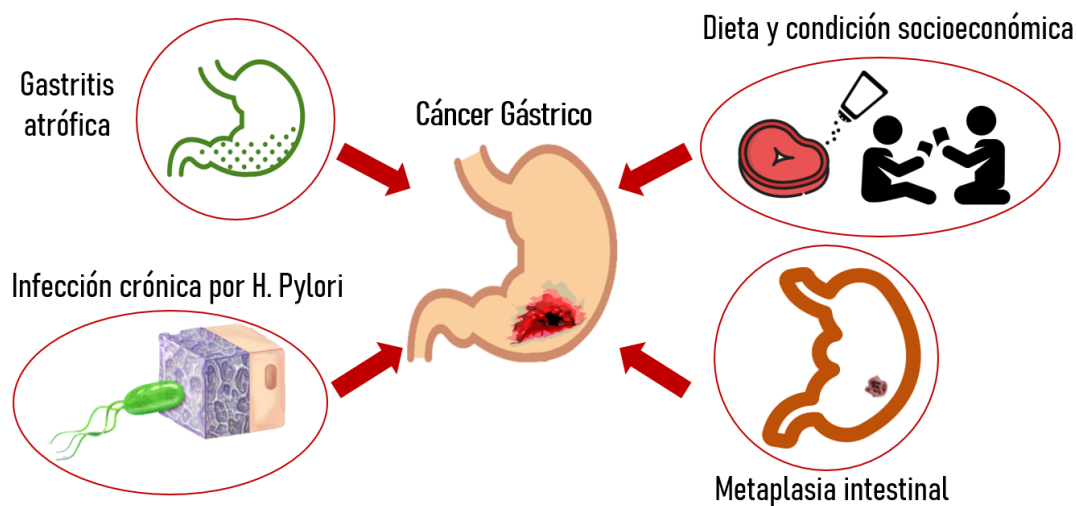


Figura 3.15: Principales causas de formación de cánceres gástricos de tipo antral intestinal.

De las causas antes mencionadas, la infección por *H. Pylori* es el factor común de incidencia por cáncer gástrico en varias regiones del mundo. *H. Pylori* es un bacilo gramnegativo espiral capaz de sobrevivir al ambiente hostil del estómago e infectar la mucosa del epitelio gástrico [8, 82]. *H. Pylori* es la especie de helicobacter gástrico más importante y está asociada a gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinomas gástricos y linfomas de linfocitos B del tejido linfóide asociado a la mucosa gástrica (MALT) [8, 12, 82, 83]. La infección por este patógeno disminuye la secreción gástrica y aumenta radicalmente la proliferación de células epiteliales gástricas, ocasionando que estas



prolifere sin control y con una gran cantidad de mutaciones que conducen al cáncer gástrico [14, 82]. Hasta ahora no se sabe con exactitud cómo se transmite esta bacteria, pero se cree que es por la falta de higiene en lavado de manos y preparación de alimentos. La infección por *H. Pylori* generalmente persiste de por vida a menos que se trate con medicamentos antimicrobianos [82].

*H. Pylori* es muy móvil gracias a los flagelos de los que están compuestas, observe la Figura 3.16 a). El papel de la infección por *H. Pylori* en la tumorigénesis es probablemente indirecto ya que la bacteria actúa como un factor que causa gastritis y úlceras gástricas [8], observe la Figura 3.16 b). El cambio de gastritis crónica hacia cáncer gástrico de tipo intestinal, sigue la misma secuencia de procesos de la progresión tumoral, es decir, atrofia, metaplasia y displasia [13].

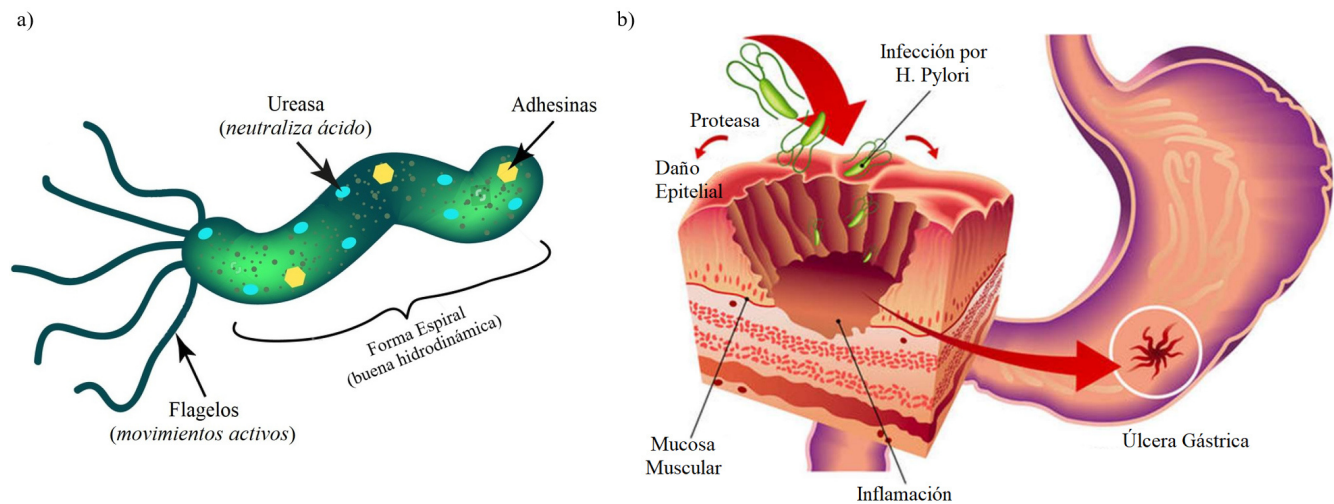


Figura 3.16: *H. Pylori* en la tumorigénesis de los cánceres gástricos. a) Estructura general de la bacteria *H. Pylori*. b) Infección del epitelio gástrico por *H. Pylori*. Recuperados y adaptados de [84, 85].

Para sobrevivir al pH ácido del estómago, *H. Pylori* secreta grandes cantidades de una enzima denominada ureasa, con la finalidad de hidrolizar la urea en amoníaco y dióxido de carbono, neutralizando así el ácido gástrico. Lo último le proporciona un ambiente local para sobrevivir mientras se mueve para llegar al epitelio gástrico [13, 84]. La colonización de la capa de moco por *H. Pylori* depende de sus flagelos y la producción de enzimas que descomponen la capa de surfactante sobre el epitelio gástrico [13]. *H. Pylori* puede atravesar el moco gástrico y adherirse a las células epiteliales gástricas gracias a múltiples proteínas de adhesión a la superficie. Las proteínas de superficie se pueden unir también a proteínas del hospedador y esto ayuda a las bacterias a evitar la detección inmunitaria [83]. De hecho, se considera que el sistema inmunitario puede contribuir al desarrollo del cáncer gástrico durante la inflamación crónica. Además, la inflamación inducida por la bacteria da como resultado patrones alterados de modificación del ADN del huésped, que está estrechamente relacionado con el riesgo de cáncer [13]. A su vez, *H. Pylori* puede promover la invasión, angiogénesis y metástasis de las células cancerosas [15].

A pesar de la noción de que *H. Pylori* evoca una fuerte respuesta inflamatoria, es probable que el sistema inmunitario sea insuficiente para eliminar la infección debido a los mecanismos de evasión del patógeno [13].

### 3.6.2. Clasificaciones del cáncer gástrico

El cáncer gástrico puede presentarse en etapas tempranas o avanzadas. El Cáncer Gástrico Temprano (CGT) es un carcinoma invasivo limitado a la mucosa o submucosa, independientemente del estado ganglionar. Esta etapa no implica la tumorigénesis del cáncer, si no que estos son cánceres gástricos que a menudo se pueden curar. Los pacientes con CGT no tratado, sobrevivirán 5 años sin tratamiento, donde el 70% ya habrá desarrollado Cáncer Gástrico Avanzado (CGA) [86]. Se considera que el tiempo promedio para que el cáncer gástrico progrese de temprano a avanzado es de 39 meses [87]. La tasa de supervivencia general en CGT a 5 años es mayor al 90% después de una gastrectomía (cirugía de remoción total o parcial del estómago) [88]. La invasión serosa y las metástasis son consideradas como un mal pronóstico y la mayoría de los pacientes mueren en estas condiciones de recurrencia dentro de los 2 años posteriores a una gastrectomía [89]. Cuando se diagnostica CGA la supervivencia no supera los 12 meses y una vez diseminado, la supervivencia a 5 años es inferior al 10% [10].

Los CGAs están relacionados con estadios avanzados de la enfermedad y que compromete la capa muscular propia del estómago y otras. Los CGAs pueden presentar varias apariencias macroscópicas, observe la Figura 3.17. Una clasificación divide a los carcinomas gástricos en cuatro tipos distintos: carcinoma polipoide (tipo I), carcinoma fungoso (tipo II), carcinoma ulcerado (tipo III) y carcinoma infiltrativo difuso (tipo IV) [11].

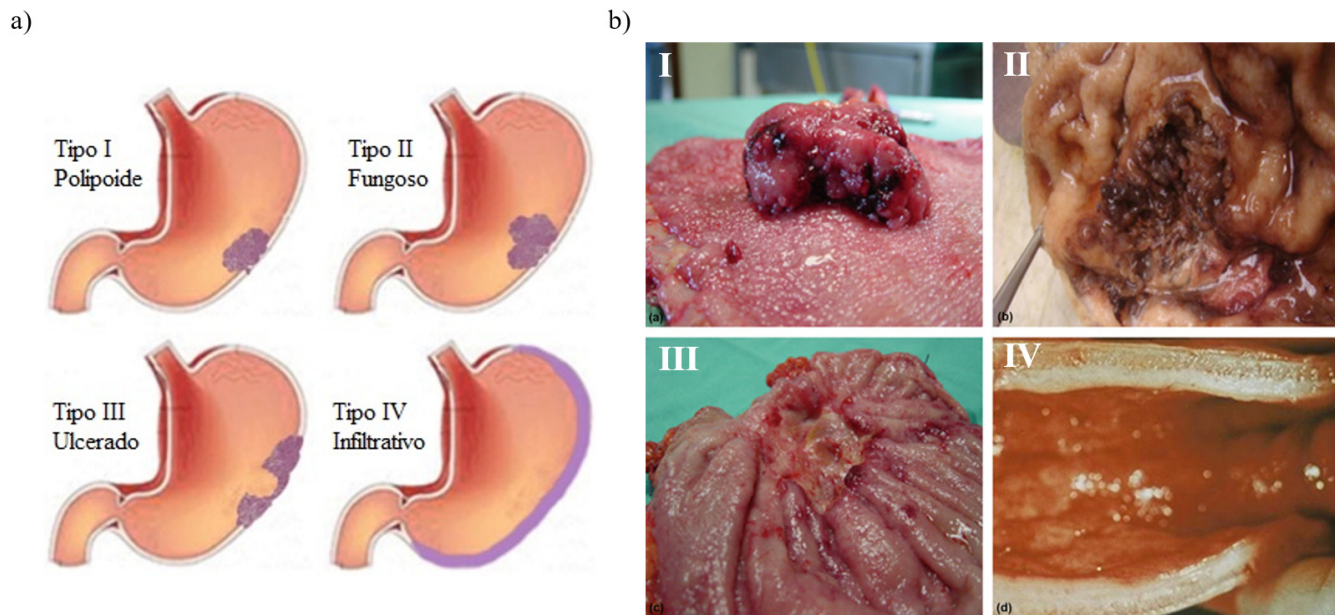


Figura 3.17: Clasificaciones para el CGA. a) Patrones de crecimiento del CGA. b) Aspecto macroscópico del cáncer gástrico avanzado según la clasificación de Borrmann (muestras quirúrgicas): (I) tipo 1 - polipoide; (II) tipo 2 - fungoso; (III) tipo 3 - ulcerado; (IV) tipo 4 - infiltrativo. Recuperado y adaptado de [11].

El antro gástrico es el sitio más común de cáncer gástrico en las poblaciones de América del Norte y Europa, de acuerdo con el resto del mundo [11]. Habitualmente, en el antro gástrico se forman los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal. Solamente el tipo intestinal está asociado con la gastritis crónica atrófica severa, metaplasia intestinal y displasia en la mucosa vecina. Macroscópicamente, este tipo de tumor adopta la forma de polipoide, fungoso o ulcerado con bordes elevados, mientras que el tipo difuso corresponde al tipo infiltrativo [90].

### 3.6.3. Mecanismos de supervivencia del cáncer gástrico

Los mecanismos de supervivencia tumoral se definen como los procesos empleados por el tumor para sobrevivir a una respuesta inmunitaria y llevar a cabo la colonización tisular (metástasis) en diferentes órganos. Como se ha descrito anteriormente, *H. Pylori* ha sido identificada como un factor de riesgo para la tumorigénesis gástrica [12, 82], por otro lado, el desarrollo del cáncer gástrico es un proceso complejo caracterizado por una inestabilidad genómica y de múltiples procesos involucrados [9]. Para fines de este trabajo de investigación, solo se enfocará en algunos de los mecanismos de supervivencia del cáncer gástrico, los cuales son explicados resumidamente a continuación.

#### 3.6.3.1. Evasión-supresión inmunitaria

En la subsección de Inmunología del tumor, se describió el proceso de inmunovigilancia para eliminar un tumor en crecimiento. Sin embargo, es evidente que el sistema inmunitario no siempre logra evitar el desarrollo del cáncer. Derivado de la heterogeneidad de los tumores y por la presión del sistema inmunitario, el tumor va seleccionando células tumorales que son resistentes a ser eliminadas por las células efectoras y escapan del reconocimiento inmune, proceso denominado escape o evasión inmune. Además, el propio ambiente microtumoral es altamente inmunosupresivo [17]. La inmunosupresión tumoral se debe a la liberación alterada del contenido citosólico granular, la presentación disminuida de antígenos tumorales, así como la inhibición de la respuesta de las células T y B [7, 91].

Los niveles de antígenos tumorales se pueden modular fácilmente en el microambiente tumoral por las competencias entre células como las Células Dendríticas Inmaduras (CDIs), los fibroblastos y las células endoteliales. Por lo tanto, muchos antígenos tumorales están regulados a la baja, lo que facilita la progresión del tumor. En estas situaciones, las células T ignoran en gran medida los niveles insuficientes de antígeno tumoral (ignorancia inmunitaria), lo que se suma a los efectos supresores de las CDIs en el microambiente tumoral. Adicionalmente, las células CDIs inhiben la maduración de las células dendríticas y la activación de las células T, lo que conlleva a la tolerancia inmunitaria [17].

En el desarrollo de cáncer gástrico, *H. Pylori* genera mecanismos de evasión que incluyen la inducción de una respuesta inmunitaria polarizada fuerte, la modulación de la fagocitosis y la función de los neutrófilos, y la inhibición de la proliferación de linfocitos. En tumores gástricos con inflamación crónica se ha encontrado que la citocina proinflamatoria IL-1 $\beta$ , puede provocar una función inmunosupresora mediante el reclutamiento de Células Supresoras Derivadas de Mieloides (MDSC, por sus siglas en inglés), relacionadas con la invasión tumoral y metástasis [13]. Se ha informado que el aumento de las Células T Reguladoras (Tregs, por sus siglas en inglés) en la circulación y el tumor gástrico, resulta en un mayor riesgo de progresión tumoral. Además, la inmunosupresión mediada por las Tregs se considera uno de los mecanismos de evasión inmunitaria cruciales en los tumores [92].

#### 3.6.3.2. Angiogénesis

Como se describió en capítulos anteriores, la hipoxia es una de las principales causas del proceso de angiogénesis. La hipoxia se ha asociado con una inmunosupresión potenciada, una respuesta terapéutica reducida, una progresión maligna y una invasión local. La hipoxia es una característica común de los tumores sólidos, como el cáncer gástrico, vinculándosele a un mal pronóstico [92]. La inducción de la angiogénesis está mediada por los factores angiogénicos

liberados por las células tumorales de los cuales, el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) se considera uno de los promotores más fuertes de la angiogénesis en los cánceres gástricos de tipo intestinal. La angiogénesis en cáncer gástrico también puede ser inducida por los macrófagos activados por las células cancerosas gástricas, al producir varios factores de crecimiento, enzimas proteolíticas y citocinas. Adicionalmente, se ha encontrado que la infección por *H. Pylori* induce una variedad de citocinas, factores angiogénicos, MMPs y moléculas de adhesión. Pacientes con cáncer gástrico infectados con *H. Pylori* muestran una mayor vascularización tumoral que los pacientes con cáncer gástrico después de la erradicación del patógeno, sugiriendo que la infección por *H. Pylori* influye en la angiogénesis [93].

### 3.6.3.3. Metástasis

Las metástasis son las causantes de la mayoría de las muertes por cáncer. El cáncer gástrico de tipo intestinal tiende a hacer metástasis en el hígado de manera hematogena, mientras que el de tipo difuso es más invasivo y la diseminación es predominantemente en el peritoneo (membrana serosa que cubre cavidades abdominales y órganos). El cáncer gástrico de tipo intestinal depende más de la angiogénesis para la formación de metástasis [93]. Las MDSCs pueden inducir directamente la progresión tumoral y metástasis mediante la producción de MMPs que facilitan la invasión tumoral [13]. Por otro lado, se ha demostrado que las células cancerosas gástricas están relacionadas con la producción de heparanasa, una enzima que participa en la remodelación tisular y la migración celular, que finalmente conduce a la invasión y metástasis [15].

El papel de *H. Pylori* en las metástasis de los cánceres gástricos es importante. Los datos de investigación sugieren que *H. Pylori* podría estimular una proliferación elevada de células epiteliales gástricas con una tasa considerable de mutación [14]. Según el estudio presentado en [15], *H. Pylori* está significativamente asociada con la expresión de la heparanasa, concluyendo que *H. Pylori* contribuye a la invasión y metástasis del cáncer gástrico. Sin embargo, los mecanismos específicos de acción del patógeno para ejecutar estos procesos no están claros.

### 3.6.3.4. Canibalismo celular

El canibalismo de células cancerosas es un fenómeno temporal en el que el conjunto de una célula más grande contiene a una más pequeña, a menudo en una gran vacuola citoplasmática, detectándose en células tumorales cultivadas o en muestras de tumor [21]. La apariencia morfológica del canibalismo es conocida comúnmente como célula-en-célula (*cell-in-cell*) porque estas células tienen un núcleo en forma de media luna que a su vez contiene otra célula más pequeña [22].

Las células tumorales pueden engullir o fagocitar otras células, incluidos los linfocitos y los eritrocitos, vivos o muertos. Este fenómeno se ha asociado a la malignidad de los tumores derivado de las lesiones metastásicas. El canibalismo aumenta en condiciones microambientales hostiles, como el bajo suministro de nutrientes y de pH. En tales condiciones, las células sanas y los linfocitos mueren o sus funciones se deterioran, lo que sugiere que tanto la acidez microambiental como el canibalismo celular pueden representar un mecanismo de escape inmunitario [21].

El canibalismo celular se ha observado en varios cánceres como el de vejiga, el de mama, el de pulmón, entre otros [21, 22]. El canibalismo de células cancerosas hacia neutrófilos apoptóticos ha sido reportado en adenocarcinomas gástricos humanos [19] y en carcinomas micropapilares gástricos [20]. Los neutrófilos apoptóticos no son funcionales

y pierden la capacidad de moverse por quimiotaxis, generar un estallido respiratorio o desgranular. Esto tendería a limitar la lesión del tejido tumoral y promover la resolución inflamatoria, por lo cual, se hipotetiza que el canibalismo de las células cancerosas gástricas hacia los neutrófilos es parte de un mecanismo de escape inmunitario [19].

En la Figura 3.18 se muestran algunos ejemplos de canibalismo de células cancerosas y células epiteliales (entosis). Específicamente en la micrografía electrónica del inciso d) de la Figura 3.18, se observa el canibalismo de células cancerosas de adenocarcinoma gástrico hacia los neutrófilos. El neutrófilo canibalizado está presente dentro de una vacuola y exhibe algunos cambios apoptóticos [19].

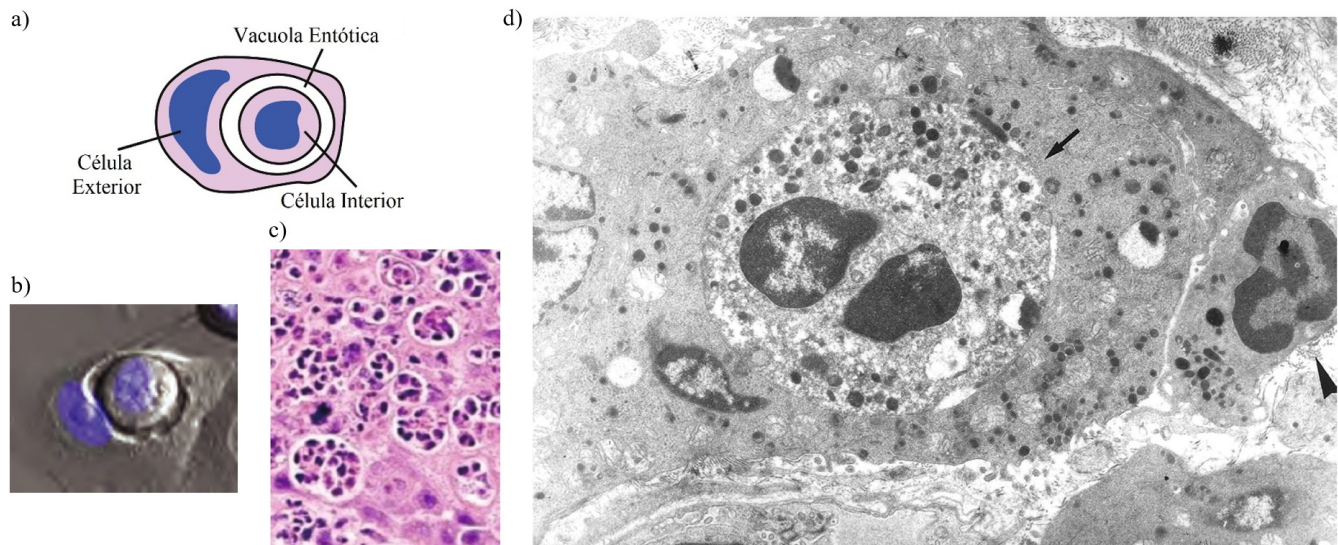


Figura 3.18: El canibalismo en células cancerosas. a) Proceso de entosis en el cual una célula epitelial viva y viable es completamente internalizada por otra, formando la estructura *cell-in-cell*. Por lo general, la célula internalizada es destruida y canibalizada por su anfitrión [94]. Este proceso es similar al de canibalismo de células cancerosas. b) Estructura de *cell-in-cell* en células vivas con núcleos teñidos de azul. c) El canibalismo de neutrófilos en un carcinoma ductal salival humano. d) Canibalismo de células cancerosas hacia neutrófilos en un adenocarcinoma gástrico. La micrografía electrónica compara un neutrófilo no apoptótico (punta de flecha) con un neutrófilo canibalizado (flecha). Imágenes recuperadas y adaptadas de a,b) [94], c) [22] y d) [19].

### 3.6.4. Inmunoterapia para el cáncer gástrico

La eficacia de los tratamientos tradicionales contra el cáncer gástrico, como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, sigue siendo limitada para muchos de los casos [8, 95]. Aunque la etapa del tumor determina la efectividad y estrategia del tratamiento, la cirugía se considera como la única terapia curativa para pacientes con cáncer gástrico temprano [95]. Otros tratamientos como las inmunoterapias han logrado mejores resultados en pacientes con otros tipos de tumor. Actualmente, se están acumulando esfuerzos de la comunidad médica y científica para generar investigación en torno a las inmunoterapias con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico avanzado [16, 18, 95].

La inmunoterapia es el tratamiento de una enfermedad al inducir, mejorar o suprimir una respuesta inmunitaria [16]. La inmunoterapia utiliza vacunas inmunitarias contra el tumor o anticuerpos antitumorales para activar el propio sistema inmunitario [95, 96]. Existen dos tipos de inmunoterapias contra el cáncer, la activa y la pasiva.



Las inmunoterapias activas utilizan componentes del propio sistema inmunitario del paciente para estimular la respuesta inmunitaria contra los tumores. Las inmunoterapias pasivas utilizan componentes del sistema inmunitario fabricados fuera del cuerpo, incluidos los anticuerpos monoclonales [16].

De los tipos de inmunoterapias activas, la Inmunoterapia Adoptiva Celular (ACI, por sus siglas en inglés) es una de las más viables para el tratamiento de tumores malignos [95]. Este tratamiento se basa en la administración de células T específicas con actividad anti-tumoral con el fin de desarrollar una respuesta inmunitaria rigurosa. Los Linfocitos de Infiltración Tumoral (TILs por sus siglas en inglés) es uno de los tipos de células que ha tenido resultados prometedores en la inmunoterapia contra el cáncer gástrico [17, 18]. Los TILs son linfocitos aislados del tumor del paciente y son amplificados vía *in vitro*, observe la Figura 3.19. Se trata de una expansión masiva de los TILs obtenidos de una pieza quirúrgica o biopsia (una cantidad limitada que generalmente no pasa de los 100,000 linfocitos) hasta conseguir una cantidad suficiente de TILs. Luego de este producto fruto de la expansión (un proceso que dura entre mes y mes y medio) [17], los TILs son inyectados en el sitio del tumor en cantidades grandes de  $10^{11}$  células [97] y se les administran niveles altos de interleucina 2 (IL-2) para promover la actividad anticancerígena [96]. Los TILs son potencialmente útiles porque ya reconocen algunos TAAs del tumor del que provienen [18].

La relación entre infección, inflamación y malignización ha sido ampliamente estudiada en el cáncer gástrico, sugiriendo que el tratamiento de inmunoterapia puede mejorar los resultados de esta enfermedad tan resistente a la quimioterapia convencional [17]. Los tumores gástricos con alta carga tumoral están compuestos de un mayor número de mutaciones que codifican neoantígenos haciéndolos más reconocibles por el sistema inmunitario. De acuerdo con [17], los pacientes con alta carga tumoral tienen una mejor supervivencia al emplear la inmunoterapia como tratamiento. Los avances de la inmunoterapia contra el cáncer gástrico han sido algo eficaces, sin embargo, se necesitan ensayos clínicos multicéntricos a gran escala para evaluar su eficacia [95]. Después de ello, el siguiente tema crítico será seleccionar el mejor modo de tratamiento [16].

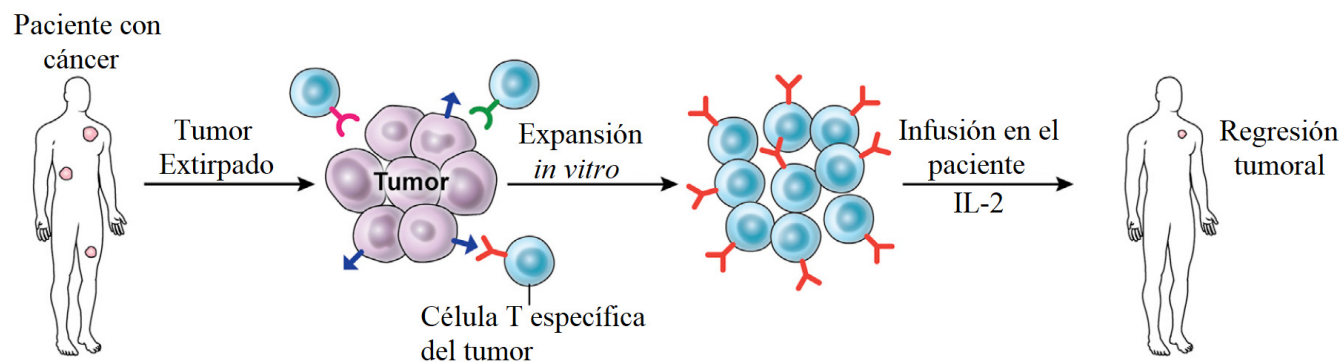


Figura 3.19: Proceso de la Inmunoterapia Adoptiva Celular. Las células T específicas del tumor se extraen de muestras tumorales resecadas, luego se expanden vía *in vitro*, seguido de una reinfusión en el paciente y la administración de IL-2 para el crecimiento de las células T. Recuperado y adaptado [96].

## Capítulo 4

# Oncología matemática

La Oncología Matemática es una rama de las Biomatemáticas que busca estudiar una gran variedad de dinámicas tumorales a través de su representación matemática y computacional, utilizando teorías y metodologías de las matemáticas aplicadas y las ciencias computacionales. Casi todos los fenómenos celulares de la oncología pueden ser modelizados para comprender la dinámica tumoral desde distintos escenarios y cuantificar la administración de dosis de algún tratamiento.

Hay muchos tipos de modelos matemáticos en la rama de la oncología matemática, entre los más utilizados se encuentran los modelos determinísticos compuestos por ecuaciones diferenciales. Especialmente los sistemas de EDOs proporcionan un marco más simple para explorar las complejas interacciones entre las células tumorales y los diferentes tipos de células inmunitarias y de tejidos sanos [24, 26].

En décadas recientes, han sido desarrollados interesantes modelos matemáticos que describen la dinámica entre el tumor y el sistema inmunitario (por ejemplo, [98, 99, 100, 101]). Particularmente, los modelos de mayor interés para este trabajo son los modelos matemáticos basados en competencias entre poblaciones de células. Gran parte de estos modelos están compuestos por EDOs que describen el crecimiento de cada población celular mediante las leyes de crecimiento tumoral aceptadas en la literatura [25, 26]. Estos modelos también emplean otros términos en sus ecuaciones mediante la aplicación de la ley de acción de masas y la función de saturación de Michaelis-Menten. En las siguientes secciones se presenta un resumen conciso de las leyes de crecimiento para poblaciones celulares, la función de saturación de Michaelis-Menten, la ley de acción de masas y las tasas de crecimiento y concentración celular utilizadas en los modelos matemáticos de la oncología matemática.

### 4.1. Leyes de crecimiento de poblaciones celulares

Desde el punto de vista del modelizado matemático de poblaciones celulares, los oncólogos matemáticos están interesados en modelizar cómo los tumores crecen, invaden, hacen metástasis y cómo pueden ser manejados clínicamente. Los modelos de crecimiento tumoral tienen sus raíces históricas en los trabajos de Benjamin Gompertz en 1825 y Verhulst en 1838 [25, 26]. Hasta ahora no existe un modelo universal que describa el crecimiento de células tumorales (sin la interacción de otras células), sin embargo, los modelos más utilizados y sus soluciones se muestran en la Tabla 4.1.

La ley de crecimiento exponencial es la ley más simple y fue propuesta en 1956 por Collins [25]. El modelo de crecimiento exponencial está fundamentado en que el crecimiento del tumor resulta de la proliferación celular exponencial (también llamado crecimiento malthusiano). Sin embargo, el crecimiento sin restricciones conduce a un tamaño infinito del tumor, lo cual no está respaldado durante períodos prolongados en la mayoría de los tumores

Tabla 4.1: Leyes de crecimiento comúnmente utilizadas para poblaciones de células cancerosas [26].

Ley de crecimiento	Ecuación	Solución
Exponencial	$\dot{T} = aT$	$T(t) = T_0 e^{at}$
Potencia	$\dot{T} = aT^b$	$T(t) = \left[ (1-b) \left( at + \frac{T_0^{(1-b)}}{1-b} \right) \right]^{1/(1-b)}$
Logística	$\dot{T} = aT(1-bT)$	$T(t) = \frac{T_0 e^{at}}{bT_0(e^{at}-1) + 1}$
Gompertz	$\dot{T} = aT \ln(1/bT)$	$T(t) = \frac{1}{b} (bT_0) e^{-at}$
von Bertalanffy	$\dot{T} = aT[(bT)^c - 1]$	$T(t) = \frac{T_0^c}{b \left( T_0^c (1 - e^{-act}) + \frac{e^{-act}}{b^c} \right)^{1/c}}$

$T$  representa el número de células tumorales,  $t$  es el tiempo,  $a$ ,  $b$  y  $c$  son parámetros. En cada caso la condición inicial está dada por  $T(0) = T_0$ .

sólidos [25]. Cabe resaltar que la ley de crecimiento de potencia es la generalización del crecimiento exponencial [26]. La ley de potencia se aplica para explicar el crecimiento del tumor desde su superficie por la activa proliferación de las células cancerosas con el fin de estimular la angiogénesis.

La ley de crecimiento logístico fue propuesta en 1838 por Verhulst para describir el crecimiento de una población, sin embargo, hasta el año 1923 fue utilizada por Thorburn Robertson para modelizar la dinámica del tumor [25]. El parámetro  $a$  de la ecuación logística representa la tasa de crecimiento intrínseco de la población de células cancerosas y  $1/b$  representa la capacidad de carga tumoral máxima [25, 26]. El modelo logístico ha sido utilizado en muchos modelos que describen la dinámica entre el tumor y el sistema inmunitario, donde ha servido como una descripción matemáticamente simple del crecimiento tumoral inmunológicamente no afectado.

La ley de crecimiento de Gompertz fue creada en 1825 por Benjamin Gompertz con un enfoque hacia la mortalidad humana en aquel tiempo. Para el año 1934, Casey ajustó el modelo Gompertz a los datos de crecimiento tumoral [25]. La ecuación de Gompertz que se muestra en la Tabla 4.1, es una versión simplificada donde el parámetro  $a$  simboliza la tasa de crecimiento intrínseco de la población tumoral y  $1/b$  representa la capacidad de carga tumoral máxima. La ley de Gompertz describe con éxito el crecimiento tumoral de ciertos tipos de leucemias, además ha sido aplicada satisfactoriamente para representar la quimioterapia en el tumor [25].

La ley de crecimiento de von Bertalanffy fue propuesta en 1960 por el mismo autor que lleva su nombre [25]. Esta ley está basada en principios alométricos, es decir, von Bertalanffy propuso que las tasas de crecimiento y degradación del tumor son proporcionales a la potencia del tamaño del tumor [25]. En la ecuación general de von Bertalanffy de la Tabla 4.1, el parámetro  $a$  representa la tasa de crecimiento intrínseco de la población tumoral,  $1/b$  simboliza la capacidad de carga tumoral máxima y  $c$  es una constante para ajustar la escala del tumor. Si se considera el caso en el que la proliferación tumoral escala al área de la superficie del tumor y si se asume que  $c = -1/3$ , se obtiene la ecuación clásica de von Bertalanffy

$$\dot{T} = aT \left[ (bT)^{-1/3} - 1 \right] = \alpha T^{2/3} \left( 1 - \beta T^{1/3} \right), \quad (4.1)$$

donde  $\alpha = ab^{-1/3}$  y  $\beta = b^{1/3}$ . La Ecuación (4.1) puede representar un tumor avascular en forma de esfera donde



la proliferación está limitada por los nutrientes y solo algunas células a una distancia relativamente pequeña de la superficie tienen suficientes nutrientes para dividirse [25]. El parámetro  $\alpha$  representa ahora la tasa de crecimiento intrínseco de la población tumoral y  $1/\beta^3$  es la capacidad de carga máxima.

Las simulaciones numéricas de los modelos de crecimiento tumoral de la Tabla 4.1, se presentan en la Figura 4.1. La elección de la ley de crecimiento depende principalmente del tipo de célula cancerosa, la etapa de progresión tumoral y la ubicación del tumor. Las científicas de Pillis-Radunskaya sugieren en [26], utilizar el modelo de crecimiento exponencial para describir el crecimiento tumoral en una etapa temprana, sin embargo, el modelo de crecimiento logístico que exhibe un crecimiento autolimitado suele ser más apropiado para el crecimiento en etapas posteriores. En caso de utilizar datos empíricos, el modelo de crecimiento que se deberá utilizar será el que mejor se ajuste a los datos [26]. Por ejemplo, el modelo de Gompertz ha tenido un éxito notable en la descripción de las curvas de crecimiento de varios tumores.

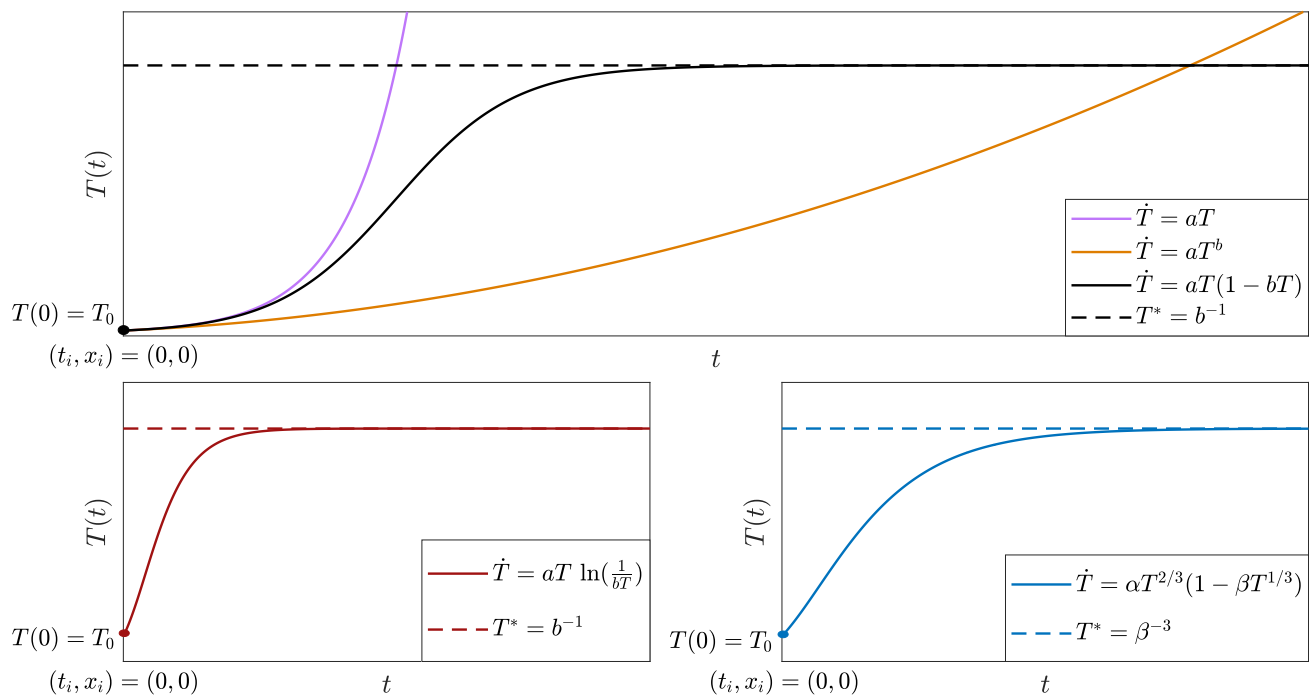


Figura 4.1: Series de tiempo de las leyes de crecimiento tumoral presentadas en la Tabla 4.1. Para representar la ley de crecimiento de potencia se considera a la superficie del tumor como la raíz cuadrada del volumen, es decir,  $\dot{T} = aT^{1/2}$ . Para simular la ley de crecimiento de von Bertalanffy, se considera el caso de un tumor avascular con proliferación tumoral en su superficie, el cual está representado mediante la ecuación  $\alpha T^{2/3} (1 - \beta T^{1/3})$ .

Los modelos logístico, Gompertz y von Bertalanffy muestran crecimientos que se categorizan como sigmoideas porque el crecimiento tumoral sigue una curva sigmoidea en forma de "S". Todas las curvas sigmoideas tienen una asíntota superior e inferior (la asíntota superior es el tamaño máximo del tumor o la capacidad de carga máxima) [25], observe la Figura 4.1. Las curvas sigmoideas están compuestas por fases de crecimiento observadas en cultivos celulares. Por ejemplo, los cultivos de células y microbios exhiben cuatro fases de crecimiento:

- **Fase I o fase de latencia:** durante esta fase las células permanecen sin actividad relevante dado que se están adaptando a las condiciones de cultivo a partir de la inoculación.
- **Fase II o fase exponencial:** en esta etapa las células están proliferando activamente, por lo cual la población crece de manera exponencial. La velocidad con la que lo hacen depende de los medios de cultivo y los tipos de células.
- **Fase III o fase estacionaria:** etapa en la que los nutrientes se agotan y la proliferación cesa. Hay actividad metabólica de síntesis y energía.
- **Fase IV o fase de muerte:** las células ya no proliferan debido a su ciclo celular, por lo cual comienzan a morir por lisis celular.

Las fases de crecimiento microbiano se ilustran en la Figura 4.2 a). Por otro lado, las células cancerosas generan mecanismos que les permiten sobrevivir y evitar la muerte celular bajo un proceso denominado senescencia celular, el cual está asociado al crecimiento de tumores. Las células senescentes dejan de proliferar y permanecen metabólicamente activas, pero pierden la capacidad de reingresar al ciclo celular activo [5]. Las fases de crecimiento tumoral en una curva sigmoidea son la Fase I (fase exponencial inicial), la Fase II (fase lineal) y la Fase III (fase de senescencia). En la Figura 4.2 b) se muestra un ejemplo del crecimiento de fibroblastos humanos con senescencia.

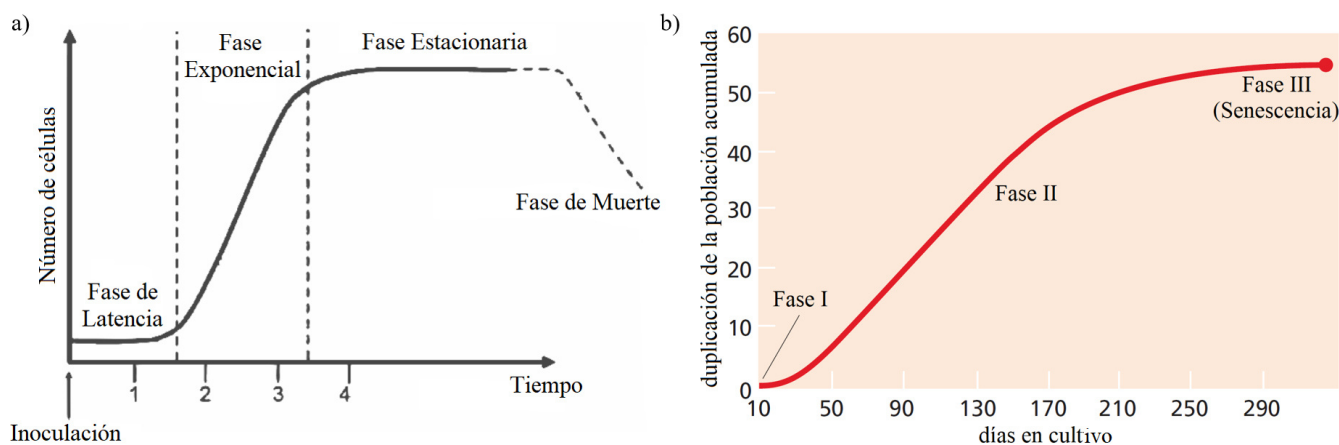


Figura 4.2: Fases de crecimiento microbiano y de curvas sigmoideas. a) Fases de crecimiento microbiano observado en cultivos. b) Fases de crecimiento de fibroblastos humanos en cultivo realizado por Leonard Hayflick. Algunas células comenzaron a proliferar después de la explantación del tejido vivo en cultivo (Fase I). Después algunas células proliferan de manera robusta durante aproximadamente 60 duplicaciones (Fase II) antes de entrar en senescencia (Fase III). Las células senescentes podrían permanecer vivas hasta por un año [5]. Recuperado y adaptado [5].

## 4.2. Función de saturación de Michaelis-Menten

En 1913, Leonor Michaelis y Maud Menten informaron sobre una función matemática que describe la velocidad de una reacción enzimática. La función representa la relación matemática entre la concentración de sustrato y la

velocidad de las reacciones enzimáticas medida por la tasa de formación del producto (también conocida como la velocidad de la reacción) [97]. Esto último se representa mediante la siguiente ecuación,

$$V(S) = V_{\text{máx}} \frac{[S]}{[S] + K_M}, \quad (4.2)$$

donde  $V_{\text{máx}}$  representa la velocidad máxima de reacción,  $K_M$  es la denominada constante de Michaelis y  $S$  es la concentración de sustrato. La Ecuación (4.2) genera una curva hiperbólica que se muestra en la Figura 4.3. A concentraciones de sustrato muy bajas, la velocidad de la reacción aumenta linealmente con la concentración de sustrato. Con concentraciones elevadas de sustrato, las moléculas enzimáticas individuales funcionan a su máxima capacidad y limitan su velocidad. Por lo tanto, a medida que está presente una concentración cada vez mayor de sustrato en la mezcla de reacción, la enzima se acerca a un estado denominado saturación. La velocidad inicial en este punto de saturación teórico se denomina velocidad máxima ( $V_{\text{máx}}$ ) [97].

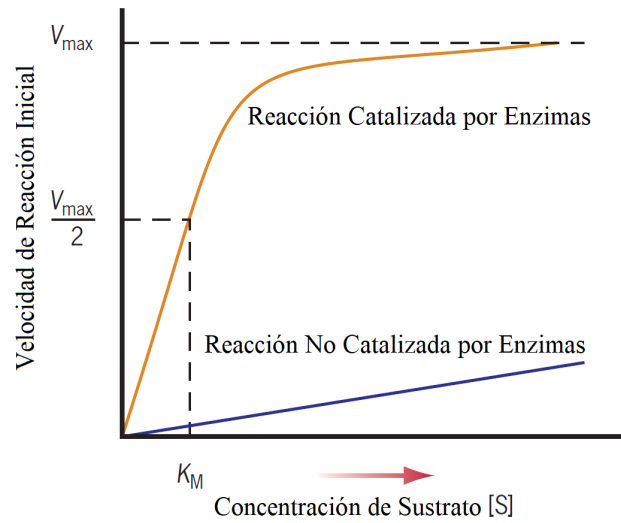


Figura 4.3: Curva hiperbólica de la relación entre la tasa (velocidad) de una reacción catalizada por enzimas y la concentración de sustrato. La concentración de sustrato a la que la reacción se encuentra a la mitad de la velocidad máxima ( $V_{\text{máx}}/2$ ), es el valor de la constante de Michaelis. Recuperado y adaptado de [97].

Como se ha descrito anteriormente, la presencia de las células tumorales estimula la producción de nuevas células efectoras y el reclutamiento de estas células efectoras al sitio del tumor [26]. La interacción entre las células cancerosas y las células inmunitarias específicas del tumor sigue la cinética de Michaelis-Menten porque la infiltración de las células inmunitarias en el tumor a menudo está restringida por la estructura cancerosa [17]. Además, existe un límite de la velocidad con la que el cuerpo puede producir las células inmunitarias, es decir, la producción de estas células se satura [26]. Dado que las células inmunitarias se activan y estimulan a través de interacciones entre proteínas (antígenos y citocinas), es probable que los niveles altos de antígenos y citocinas tengan un efecto de saturación en estas células. Por lo tanto, las células cancerosas procesadas por células efectoras reclutan a otras células efectoras a través de una dinámica de Michaelis-Menten, la cual se expresa mediante la siguiente función:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\rho T}{s + T} E, \quad (4.3)$$

donde las variables  $E$  y  $T$  representan la concentración de células efectoras y la concentración de células tumorales. El parámetro  $\rho$  es el nivel de saturación o la tasa de proliferación máxima de células efectoras y el parámetro  $s$  es el coeficiente de inclinación o la concentración de células tumorales para la media proliferación máxima de las células efectoras [26]. En la Figura 4.4 se muestra la simulación de la Ecuación (4.3) que describe efecto de saturación en las células efectoras.

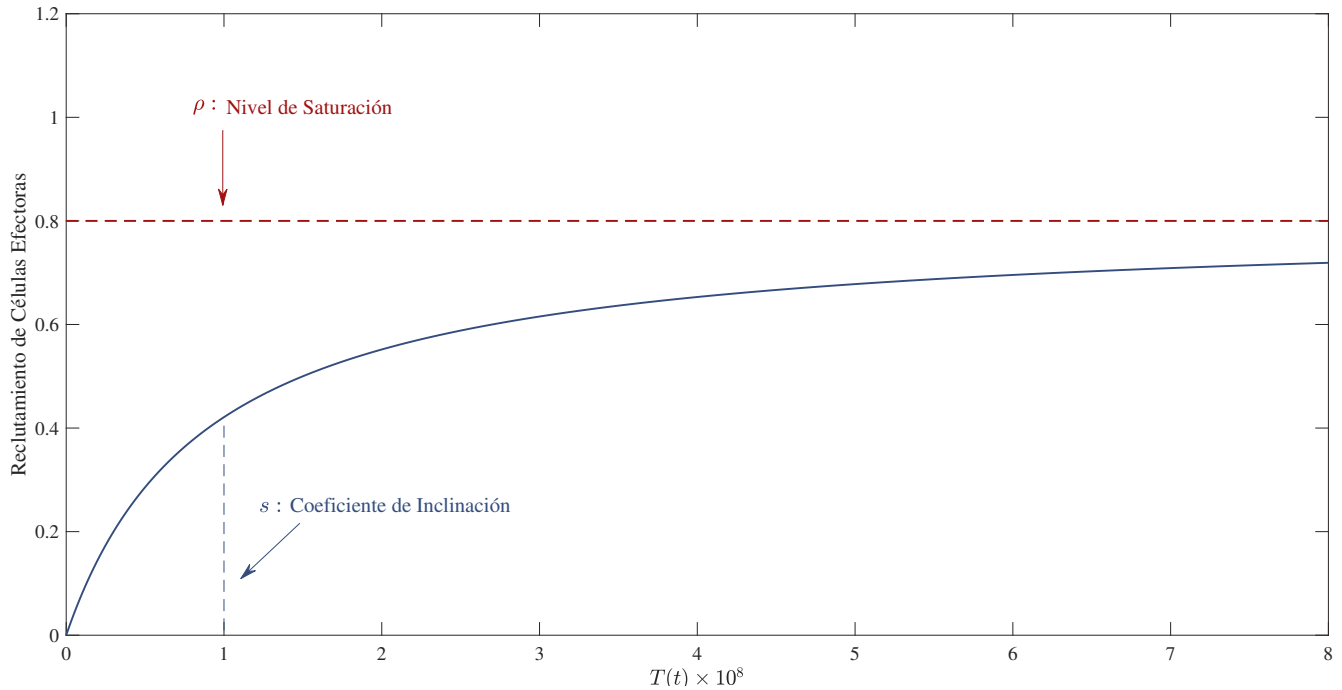


Figura 4.4: Simulación de la función de saturación para células efectoras con base en la cinemática de Michaelis-Menten [26].

### 4.3. La ley de acción de masas y los modelos de competencias

La ley de acción de masas es utilizada comúnmente para modelizar las interacciones bioquímicas y celulares mediante EDOs. Esta ley fue derivada experimentalmente y reportada por Waage y Guldberg en 1864 [102]. La ley se origina en los principios de las reacciones enzima-sustrato y establece que cuando dos o más reactivos están involucrados en una reacción, sus velocidades de reacción son proporcionales al producto de sus concentraciones.

En el contexto del modelizado de poblaciones celulares, esta ley establece que las interacciones de dos poblaciones de células ocurren proporcionalmente al número de colisiones entre ellas. Matemáticamente, si la población  $ab$  se forma a través de interacciones entre las poblaciones  $a$  y  $b$  en cualquier instante de tiempo  $t$ , entonces la ley de acción de masas se describe mediante la siguiente EDO:

$$\frac{d[ab]}{dt} = k[a][b]. \quad (4.4)$$

Gran parte de los modelos matemáticos de competencias entre células cancerosas y células inmunitarias, asumen

una dinámica de acción de masas. Por ello, los modelos de crecimiento tumoral son presentados como modelos de presa-depredador entre células cancerosas y efectoras, en los cuales se aplica la ley de acción de masas. La relación presa-depredador fue desarrollada por Lotka en 1910 y posteriormente por Volterra en 1925 [102]. Para esta relación se asumen la existencia de dos especies en un ecosistema, una de ellas la presa y la otra el depredador. Si el depredador y la presa están presentes, el contacto entre ellos proporcionará una fuente de alimento para el depredador, lo que le permitirá extender su supervivencia y posiblemente aumentar, pero hará que la población de la presa disminuya. El modelo que describe la dinámica entre las presas y los depredadores es el siguiente:

$$\frac{dx}{dt} = xa - bxy, \quad (4.5)$$

$$\frac{dy}{dt} = -cy + dxy, \quad (4.6)$$

donde  $x$  e  $y$  representan el número (o densidad) de individuos de las especies presa y depredador, los parámetros  $a$ ,  $b$ ,  $c$  y  $d$  son constantes positivas. De acuerdo con el modelo Lotka-Volterra, los niveles de población de depredadores y presas oscilan con el tiempo, y los depredadores se quedan atrás de las presas [102].

En 1994, Kuznetsov et al. [101] aplicaron los conceptos de Lotka-Volterra considerando como presas a las células tumorales y depredadores a las células efectoras, dando lugar al siguiente sistema de EDOs:

$$\frac{dE}{dt} = s + \frac{pT}{g+T}E - mET - dE, \quad (4.7)$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET, \quad (4.8)$$

donde  $E(t)$  representa la población de células efectoras,  $T(t)$  la población de células tumorales y  $s$ ,  $p$ ,  $g$ ,  $m$ ,  $d$ ,  $a$ ,  $n$  y  $b$  son parámetros positivos. La población de células tumorales  $T(t)$  tiene un crecimiento logístico donde  $b^{-1}$  es la capacidad de carga máxima del tumor y  $a$  la tasa de crecimiento tumoral. El término  $nET$  describe la muerte de células tumorales en cada encuentro con las células efectoras. En la Ecuación (4.7) el término  $s$  es el flujo constante de células efectoras,  $d$  es la tasa de muerte natural y  $-mET$  describe la inactivación de células efectoras al interactuar con las células tumorales. El término  $\frac{pT}{g+T}E$  representa la función de saturación de Michaelis-Menten que describe la respuesta inmune hacia el tumor [26, 101]. En el contexto de la dinámica presa-depredador, la tasa de interacción por una dinámica de acción de masas asume que todas las células inmunitarias tienen la misma probabilidad de interactuar con cualquier célula tumoral (asume homogeneidad espacial) [26].

El modelo de Kuznetsov describe varias características importantes en la dinámica de los tumores inmunogénicos, como patrones de crecimiento celular oscilatorio vinculados a ciertas leucemias y periodos de latencia tumoral. El estado de latencia sucede cuando el tumor permanece con poco o ningún aumento en la población de células tumorales durante un tiempo prolongado. Posteriormente, el tumor crece hasta aproximadamente  $10^6$  células, lo que se considera peligroso de acuerdo con las unidades del modelo de Kuznetsov [26, 101].

Más adelante, el modelo de Kuznetsov fue generalizado por Kirschner y Panetta en 1998 [98] con el fin de realizar predicciones para comprender la inmunoterapia contra el cáncer. Kirschner-Panetta introdujeron una tercera ecuación en el modelo Kuznetsov para representar a las moléculas citoquinas que juegan un papel importante en la comunicación de las células inmunitarias y la inmunoterapia. El modelo matemático se presenta a continuación:

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1, \quad (4.9)$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2 T (1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T}, \quad (4.10)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 C + s_2, \quad (4.11)$$

donde  $E(t)$  representa la concentración de células efectoras,  $T(t)$  la concentración de células tumorales,  $C(t)$  la concentración de moléculas efectoras y  $c, \mu_2, p_1, g_1, s_1, r_2, a, b, g_2, p_2, g_3, \mu_3$  y  $s_2$  son parámetros positivos.

La Ecuación (4.9) describe la tasa de cambio de las células efectoras. Esta población es estimulada a través de los términos  $cT$  y  $\frac{p_1 EC}{g_1 + C}$ . El término  $cT$  representa el reclutamiento debido a la presencia directa del tumor, donde el parámetro  $c$  simboliza la antigenicidad del tumor, es decir, que tan diferentes son las células tumorales de las propias [98]. El otro término de crecimiento de la forma de Michaelis-Menten representa la proliferación mediante el cual las células efectoras son estimuladas por la citoquina Interleucina-2 (IL-2). El término  $-\mu_2 E$  simboliza la muerte natural de las células efectoras. El último término  $s_1$  es un parámetro de tratamiento de IAC que representa una fuente externa de células efectoras como las células TILs.

La Ecuación (4.10) describe la tasa de cambio de las células tumorales. El crecimiento de las células cancerosas se modeliza con la ecuación logística. El segundo término es la eliminación de las células tumorales por las células efectoras a una velocidad  $a$  mediante la función de Michaelis-Menten. La constante de velocidad  $a$  representa la fuerza de la respuesta inmunitaria.

La Ecuación (4.11) describe la tasa de cambio para la concentración de IL-2. El crecimiento de la concentración de IL-2 está dada por las células efectoras estimuladas por la interacción con las células tumorales, lo cual está representado con la función de Michaelis-Menten para explicar la producción autolimitante de IL-2. El término  $-\mu_3 C$  representa la tasa de pérdida o degradación de IL-2. Finalmente,  $s_2$  es un parámetro de tratamiento que simboliza una entrada externa de IL-2 en el sistema.

El sistema (4.9)-(4.11) exhibe oscilaciones en el corto plazo en el tamaño del tumor, así como las recaídas del tumor en el largo plazo. Además, el sistema puede mostrar comportamiento caótico [98]. Los autores, utilizando análisis de estabilidad local y teoría de la bifurcación moderna, clasificaron las dinámicas de las soluciones y la estabilidad de los puntos de equilibrio libres de tumor de su modelo. El modelo de Kirschner-Panetta fue estudiado en 2012 por Starkov y Coria [55], con el fin de analizar la dinámica global del sistema mediante el método de LCCI. Calcularon cotas supremas e inferiores de las concentraciones de las poblaciones celulares y presentaron condiciones suficientes para la estabilidad asintótica global en el equilibrio libre de tumor.

Tanto el modelo de Kuznetsov como el de Kirschner-Panetta han servido de inspiración para el diseño de otros modelos matemáticos interesantes como los trabajos de dePillis-Radunskaya [27, 100, 103]. Por lo tanto, estos modelos pueden ser utilizados como base para construir otro sistema con enfoque hacia los mecanismos biológicos que caracterizan al cáncer gástrico.

## 4.4. Concentración y tasas de crecimiento celular

En un modelo matemático de cáncer es importante definir valores y unidades para los parámetros y las variables con la finalidad de calibrar el modelo propuesto. Generalmente, los científicos asignan a sus variables de estado las siguientes unidades

$$\frac{dT}{dt} = \frac{\# \text{ de células}}{\text{unidad de tiempo}}.$$

La unidad de tiempo puede ser segundos, minutos, días, meses, etc. La mayoría de los científicos estiman los valores de sus parámetros a partir de los datos disponibles, otros los hipotetizan desde el conocimiento básico del sistema. En la realidad, los parámetros pueden variar mucho de un individuo a otro, por lo que se pueden usar múltiples conjuntos de datos para obtener rangos de parámetros aceptables [100]. Gran parte de los valores de los parámetros se encuentran en estudios *in vivo* e *in vitro* que miden tasas o cantidades de estado estacionario en células [103].

Algunos parámetros tienen unidades de frecuencia, por ejemplo, varias tasas de crecimiento de células tienen unidades de  $\text{días}^{-1}$  [98, 101, 103]. Este tipo de unidad indica la cantidad de veces que ocurre el proceso que describe el parámetro en cuestión. Las reacciones intercelulares se describen mediante tasas de interacción que suelen tener unidades de  $\text{células}^{-1} \text{ por tiempo}^{-1}$  [103]. Hay parámetros que están vinculados a tejidos, como la capacidad de carga máxima de las células cancerosas y la saturación de las células efectoras, los cuales tienen unidades de volumen. Un ejemplo de una unidad de volumen es la capacidad de carga máxima de  $10^6$  células tumorales ( $1 \text{ mm}^3$  de tumor) [104]. Otros ejemplos de capacidades de carga máxima en tumores sólidos son  $1 \times 10^9$  células [98, 103],  $5 \times 10^9$  células [105],  $1 \times 10^{11}$  células [27],  $1.02 \times 10^{14}$  células [100], entre otros.

El tamaño celular se mide como masa o volumen (o diámetros), y la relación de estos dos parámetros es la densidad. La masa es el peso de una muestra (medida en gramos), mientras que la densidad celular es la relación de su peso con respecto al volumen (gramos/litro). En pocas palabras, la densidad celular se refiere al número de células por unidad de volumen [106]. Algunas equivalencias aproximadas entre los volúmenes y las masas de las células tumorales y las células inmunitarias, se muestran en la Tabla 4.2.

Comúnmente, las células del cuerpo humano tienen un diámetro de  $10 \mu\text{m}$  a  $15 \mu\text{m}$ . Algunos linfocitos tienen diámetros pequeños que oscilan entre 6 a  $9 \mu\text{m}$ , mientras que otros cuentan con diámetros grandes de 9 a  $15 \mu\text{m}$  [107]. La tasa de producción de linfocitos es de un rango del  $1\text{-}2 \times 10^9$  células por día [108], para los neutrófilos humanos es  $0.85$  a  $1.6 \times 10^9$  células por día [107] y las células dendríticas de  $0.06 \times 10^9$  células por día [109]. La tasa de producción de células cancerosas puede variar según los datos utilizados y el tipo de tumor, por ejemplo, de Pillis estima un valor de  $0.514 \times 10^9$  células por día [26].

Todos los tumores humanos son clonales, en el sentido de que todas las células neoplásicas de la masa tumoral tienen sus raíces en una célula ancestral común derivada de la tumorigénesis. Para detectar a un clon maligno, se necesitaría un umbral de detectabilidad de  $10^{-14}$  [110]. El volumen de un centímetro cúbico ( $\text{cm}^3$ ) dentro de una masa de células tumorales contiene aproximadamente  $10^9$  células. Un tumor potencialmente mortal tiene un tamaño de  $10^3 \text{ cm}^3$ . El umbral de detectabilidad clínico actual es entre  $10^7$  y  $10^9$  células tumorales [5], mientras que una concentración de aproximadamente  $10^{12}$  células tumorales ( $1 \text{ kg}$ ) culmina en la muerte del paciente [5, 110]. En la Figura 4.5 se muestran dos gráficas de los umbrales de detectabilidad tumoral con base en el número de células.

Tabla 4.2: Equivalencias entre diferentes tipos de células con su volumen y masa.

Números de células	Tipo de célula	Volumen Promedio en metros cúbicos ( $m^3$ )	Masa en gramos ( $g$ )	Volumen en litros ( $l$ )
1	Linfocito	$200 \mu m^3$ [106]	$0.25 ng$	$0.2 pl$
	Neutrófilo	$300 \mu m^3$ [106]	$0.30 ng$	$0.3 pl$
	Dendrítica	$1000-1500 \mu m^3$ [111]	$1-1.5 ng$	$1-1.5 pl$
	Cancerosa	$1000 \mu m^3$ [106]	$1 ng$ [106]	$1 pl$ [110]
$1 \times 10^6$	Linfocito	$0.2 mm^3$	$250 \mu g$ [112]	$0.2 \mu l$
	Neutrófilo	$0.3 mm^3$	$300 \mu g$	$0.3 \mu l$
	Dendrítica	$1-1.5 mm^3$	$1-1.5 mg$	$1-1.5 \mu l$
	Cancerosa	$1 mm^3$	$1 mg$	$1 \mu l$
$1 \times 10^9$	Linfocito	$0.2 cm^3$	$0.25 g$	$0.2 ml$
	Neutrófilo	$0.3 cm^3$	$0.3 g$	$0.3 ml$
	Dendrítica	$1-1.5 cm^3$	$1-1.5 g$	$1-1.5 ml$
	Cancerosa	$1 cm^3$ [110]	$1 g$ [110]	$1 ml$
$1 \times 10^{12}$	Linfocito	$0.2 dm^3$	$250 g$	$0.2 l$
	Neutrófilo	$0.3 dm^3$	$300 g$	$0.3 l$
	Dendrítica	$1-1.5 dm^3$	$1-1.5 kg$	$1-1.5 l$
	Cancerosa	$1 dm^3$	$1 kg$ [110]	$1 l$

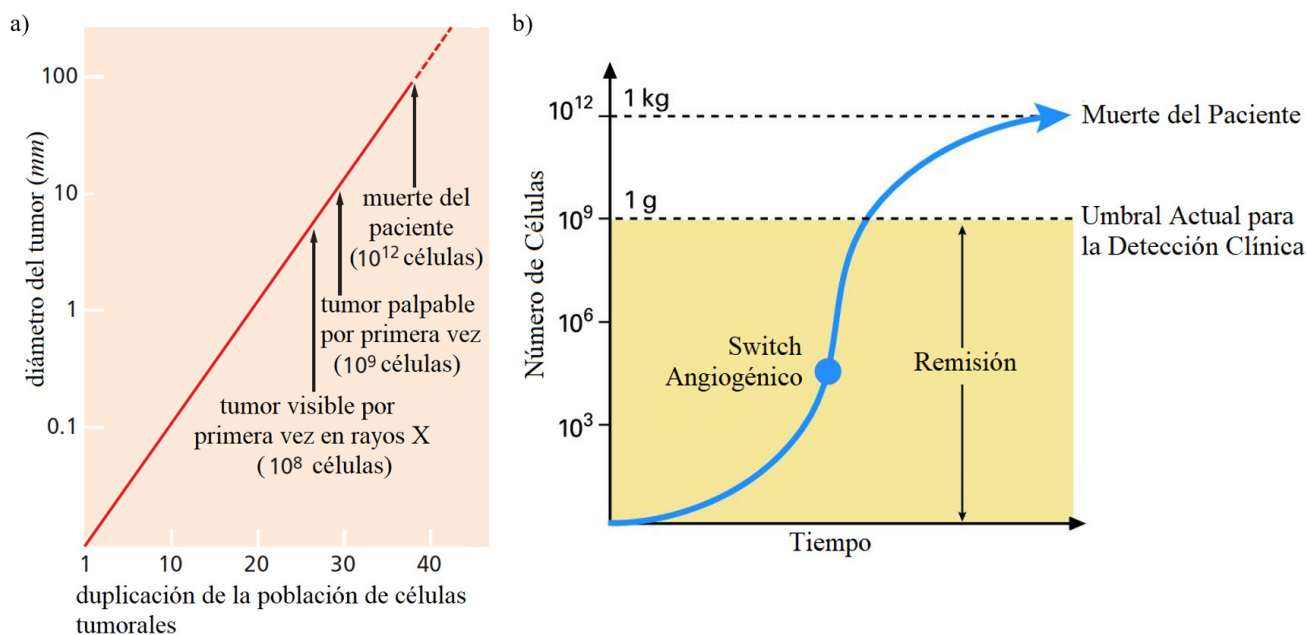


Figura 4.5: Generaciones de células tumorales formando la masa tumoral que culmina con la muerte del paciente. a) El crecimiento de un tumor, desde un tamaño detectable hasta potencialmente mortal, puede estar relacionado con el número mínimo de duplicaciones de la población celular de las células cancerosas asociadas al tumor. Las  $10^{12}$  células parecen haber surgido después de 40 ciclos de crecimiento y división exponencial desde la célula fundadora ( $10^{12} \approx 2^{40}$ ) [5]. b) Curva de crecimiento de Gompertz de un tumor sólido y su relación con la detección clínica. La transición de la nutrición limitada al proceso de neovascularización para adquirir mayores nutrientes se le denomina switch angiogénico. La remisión se muestra como la incertidumbre del número de células que va desde cero hasta el umbral clínico actual. Recuperado y adaptado de a) [5], b) [110].



# Capítulo 5

## Desarrollo y resultados

En este capítulo se propone y estudia un modelo matemático de crecimiento de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal bajo tratamiento con Inmunoterapia Adoptiva Celular (IAC). Este modelo describe las interacciones entre una población de células cancerosas gástricas y dos poblaciones de células inmunitarias llamadas células dendríticas y células T. El modelo está compuesto por un sistema de tres ODEs de primer orden y exhibe distintas dinámicas cualitativas en el espacio de fase, como puntos de equilibrio, órbitas periódicas y ciclos límite. La primera sección de este capítulo comienza con la formulación del modelo matemático mediante suposiciones biológicas, la descripción de las ecuaciones de estado, la obtención de valores cualitativos para los parámetros del modelo, la determinación de la positividad del sistema y algunas simulaciones numéricas preliminares. Después, se presentan todos los puntos de equilibrio del modelo y se realiza un análisis de la estabilidad local del sistema en el punto de equilibrio libre de tumor. Adicional a lo anterior, se presentan dos gráficos de dispersión para estudiar la estabilidad local de todos los equilibrios. Posteriormente, se utiliza el método de LCCI para definir el dominio de localización donde se encuentran todas las dinámicas que presenta el modelo. Los límites de tal dominio establecen las concentraciones máximas y mínimas de las poblaciones de células que se estudian en este trabajo. Finalmente, aplicando el método directo de Lyapunov, los límites del dominio de localización y el principio de invariancia de LaSalle, es posible definir condiciones suficientes sobre el parámetro de tratamiento de IAC para eliminar la población de células cancerosas gástricas. Adicionalmente, se presentan simulaciones numéricas para verificar los resultados analíticos obtenidos.

### 5.1. Modelo matemático

El crecimiento del tumor y su interacción con el sistema inmunitario presentan mecanismos ya conocidos que pueden ser modelizados a través de un sistema de EDOs de primer orden. Posteriormente, mediante un análisis matemático y simulaciones numéricas, se proporcionan predicciones de la enfermedad que conducen a la comprensión clínica para avanzar en el desarrollo de tratamientos como las inmunoterapias [26].

En virtud de la aplicación de las biomatemáticas para comprender la dinámica entre el tumor y el sistema inmunitario, el interés de este trabajo es analizar matemáticamente la dinámica a largo plazo de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y su interacción con el sistema inmunitario bajo tratamiento de IAC. La literatura sobre modelos matemáticos que describen estas interacciones es limitada, por lo tanto, se propone un modelo matemático compuesto por un sistema de tres EDOs de primer orden capaz de reflejar la respuesta tumoral al considerar la aplicación del tratamiento de IAC. El modelo consta de tres poblaciones de células, las células de adenocarcinoma gástrico (células cancerosas gástricas), células presentadoras de antígenos (células dendríticas) y células efectoras de la respuesta inmunitaria adaptativa (células T). Además, se consideran aspectos interesantes como el canibalismo

celular y la presencia prolongada de una población de *H. Pylori* que podrían estimular el crecimiento y supervivencia del cáncer gástrico más allá de su capacidad de carga inicial. El modelo está diseñado con base en un conjunto de suposiciones biológicas que describen la dinámica entre el tumor gástrico y el sistema inmunitario, y la aplicación del tratamiento de IAC. Las suposiciones biológicas son presentadas en la siguiente subsección, así como la descripción de las ecuaciones de estado del modelo, la determinación de la positividad del sistema y algunas simulaciones numéricas preliminares.

### 5.1.1. Suposiciones biológicas

Las suposiciones sirven para reducir la complejidad de un sistema del mundo real y abstraer información de éste mediante técnicas matemáticas. Las suposiciones biológicas utilizadas en este trabajo están fundamentadas en la literatura de la biología celular y molecular del cáncer gástrico, de la inmunología tumoral y de la oncología matemática. Las suposiciones son las siguientes:

1. La escala de tiempo es por meses debido a que la población de células cancerosas gástricas crece en un periodo de meses a años.
2. Un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal presenta inmunogenicidad para inducir una respuesta inmunitaria. En ausencia de dicha respuesta, existe un crecimiento de la población de células cancerosas gástricas [16, 17], descrito por la ley de crecimiento logístico. El modelo logístico es uno de los mayormente aceptados para describir el crecimiento de una población de células cancerosas [26].
3. Existe evidencia morfológica en [19, 20] de células tumorales de adenocarcinomas gástricos avanzados que canibalizan neutrófilos. No obstante, en otros cánceres hay evidencia de canibalismo de células malignas hacia otras células inmunitarias, como las células T citotóxicas [21, 22]. En este sentido, se asume que las células cancerosas canibalizan a las células T como una forma de evadir la respuesta inmunitaria.
4. Existe una proliferación anormal de células epiteliales gástricas por la presencia de la bacteria *H. Pylori*, lo cual incrementa la tasa de mutación en estas células y contribuye al desarrollo de un adenocarcinoma gástrico. Posteriormente, *H. Pylori* estimula la proliferación de células cancerosas gástricas una vez desarrollado el adenocarcinoma [9, 14].
5. Las principales CPAs, las Células Dendríticas (CDs), permanecen en un estado homeostático, sin embargo, son activadas por el estímulo de sus receptores celulares al identificar a los TAAs de las células cancerosas [17, 78, 113]. La población de CDs crece logísticamente como respuesta a la presencia del cáncer derivado de su activación, considerando una constante de carga máxima durante la respuesta inmunitaria.
6. Después de presentar los antígenos tumorales a las células efectoras de la respuesta adaptativa, específicamente a las células T, las CDs maduras mueren por apoptosis [113].
7. Las células T se activan, viajan hacia el sitio del tumor y son capaces de matar por lisis a las células tumorales al interactuar con ellas [17, 78].

8. Existe una muerte natural de células T [26, 64].
9. Eventualmente las células T se inactivan [26, 78, 113] después de un cierto número de encuentros con las células cancerosas como consecuencia de la evasión y supresión inmunitaria del tumor [21, 22].
10. La cantidad de la población tumoral eliminada por la IAC depende de la cantidad de células T suministradas por el tratamiento.
11. En el modelo no se incluye a otras poblaciones de células, dado que se busca representar de una forma simple los principales mecanismos relacionados al crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal. Tampoco se consideran temas profundos de la biología molecular del cáncer gástrico, ni aspectos bacteriológicos como la colonización de la mucosa gástrica por *H. Pylori*.

### 5.1.2. Ecuaciones Diferenciales Ordinarias del Modelo

En esta subsección se presenta el modelo matemático de este trabajo. El modelo tiene lugar en una escala celular y detalla los mecanismos microbiológicos que ocurren durante el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal. La población de células cancerosas gástricas se denota por  $x(t)$ , la población de CDs por  $y(t)$  y la población de células T por  $z(t)$ . Las interacciones entre el sistema inmunitario y las células cancerosas gástricas está representado por el siguiente sistema de tres EDOs de primer orden:

$$\dot{x} = \underbrace{\alpha_x x(1 - \beta_x x)}_{\text{Crecimiento logístico de } x} + \underbrace{\eta_x x}_{\text{Promoción por H. Pylori}} + \underbrace{\delta_x xz}_{\text{Canibalismo celular}} - \underbrace{\gamma_x xz}_{\text{Respuesta inmunitaria}} \quad (5.1)$$

$$\dot{y} = \underbrace{\alpha_y y(1 - \beta_y y)}_{\text{Crecimiento logístico de } y} + \underbrace{\delta_y xy}_{\text{Activación de CDs}} - \underbrace{\gamma_y yz}_{\text{Muerte de CDs}} \quad (5.2)$$

$$\dot{z} = \underbrace{\delta_z yz}_{\text{Activación de células T}} - \underbrace{\gamma_z xz}_{\text{Inactivación de células T}} - \underbrace{\mu_z z}_{\text{Muerte natural}} + \underbrace{\alpha_z}_{\text{Tratamiento de IAC}} \quad (5.3)$$

donde  $\alpha_x, \beta_x, \eta_x, \delta_x, \gamma_x, \alpha_y, \beta_y, \delta_y, \gamma_y, \delta_z, \gamma_z, \mu_z$  y  $\alpha_z$  son parámetros positivos. Las condiciones iniciales generales de las Ecuaciones (5.1)–(5.3) son

$$x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0,$$

donde cada uno de estos valores iniciales pertenece a  $\mathbb{R}^+$  y los valores específicos son introducidos posteriormente cuando se presentan las soluciones numéricas del modelo. Cabe señalar que la dinámica del sistema (5.1)–(5.3) se encuentra localizada en el octante no negativo definido por:

$$\mathbb{R}_{+,0}^3 = \{x(t) \geq 0, y(t) \geq 0, z(t) \geq 0\},$$

bajo la propiedad de positividad para sistemas dinámicos establecida por De Leenheer et al. [19] y la cual será demostrada para este sistema en la siguiente sección. La Figura 5.1 proporciona al lector un esquema de las interacciones entre las variables y los términos empleados en el modelo.

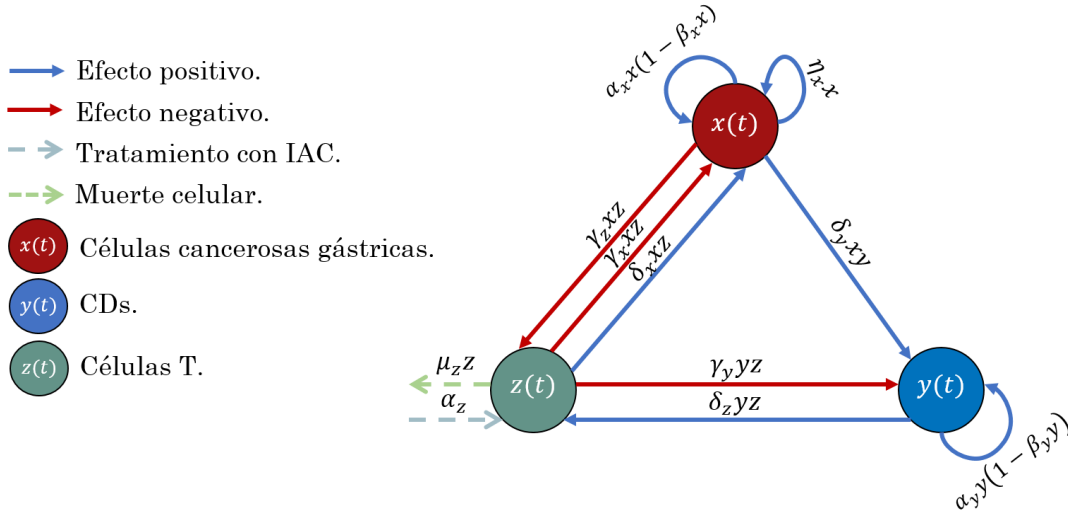


Figura 5.1: Diagrama esquemático de las interacciones entre las variables de estado y los términos empleados en el modelo. Los parámetros que aparecen en este diagrama esquemático se describen en la Tabla 5.1.

La Ecuación (5.1) define la razón de cambio de la población de células cancerosas gástricas, donde el primer término de la izquierda representa el crecimiento logístico de las células tumorales en el cual  $1/\beta_x$  es la capacidad de carga máxima y  $\alpha_x$  la tasa de crecimiento de esta población. El segundo término  $\eta_x x$  simboliza el crecimiento exponencial de la población de células tumorales por la estimulación de una población constante de H. Pylori adherida a la mucosa infectada. El tercer término  $\delta_x xz$  representa el canibalismo de las células cancerosas hacia las células T, siendo un beneficio para la supervivencia del tumor en condiciones metastásicas. Por último, en el cuarto término  $\gamma_x xz$  se considera la muerte de células cancerosas debido a una respuesta inmunitaria efectuada por las células T. Cabe resaltar que la respuesta inmunitaria se vuelve más fuerte en presencia del tratamiento de IAC.

La Ecuación (5.2) define la razón de cambio de las CDs, donde el primer término de la izquierda representa el crecimiento logístico de CDs durante la respuesta inmunitaria causada por el término de activación  $\delta_y xy$  de esta población al interactuar con las células tumorales. El crecimiento logístico es asumido por simplicidad del sistema y limitar la cantidad máxima de CDs durante la respuesta inmunitaria. El tercer término  $\gamma_y yz$  simboliza la muerte de las CDs maduras al presentar los TAAs a las células T.

La Ecuación (5.3) define la razón de cambio de las células T, donde el primer término de la izquierda  $\delta_z yz$  simboliza la activación de las células T por las CDs maduras. El segundo término  $\gamma_z xz$  representa la reducción o inactivación de células T por cada interacción con las células cancerosas gástricas, lo cual disminuye su capacidad de matar en el futuro. El tercer término  $\mu_z z$  simboliza la muerte natural de células T. El suministro externo,  $\alpha_z$ , es el parámetro de tratamiento de IAC. Las células T extraídas del sitio del tumor de un paciente son modificadas vía *in-vitro* y, posteriormente, son inyectadas en el sitio del tumor en cantidades grandes de aproximadamente  $10^{11}$  células para un tratamiento exitoso [97].

Cabe resaltar que el modelo explora el caso de un adenocarcinoma gástrico avanzado debido a las manifestaciones clínicas de los mecanismos de supervivencia tumoral en este tipo de tumores avanzados [9, 13, 14, 15, 19]. En relación con esto, se establece una población de  $10^{11}$  células cancerosas (aproximadamente 100 g) para representar el estado

de un tumor avanzado, antes de causar la muerte del paciente con  $10^{12}$  células cancerosas (aproximadamente 1 kg) [5, 110]. La dimensión de las poblaciones de células cancerosas depende del tipo de tumor, pero es razonable permitir que sea del orden de  $10^{11}$  células [27]. Por lo tanto, la dimensión por unidad para todas las poblaciones celulares del modelo es  $10^{11}$  células y la escala de tiempo considerada es en meses. La Figura 5.2 ilustra una descripción general del desarrollo de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, así como las interacciones entre las poblaciones de células del modelo propuesto.

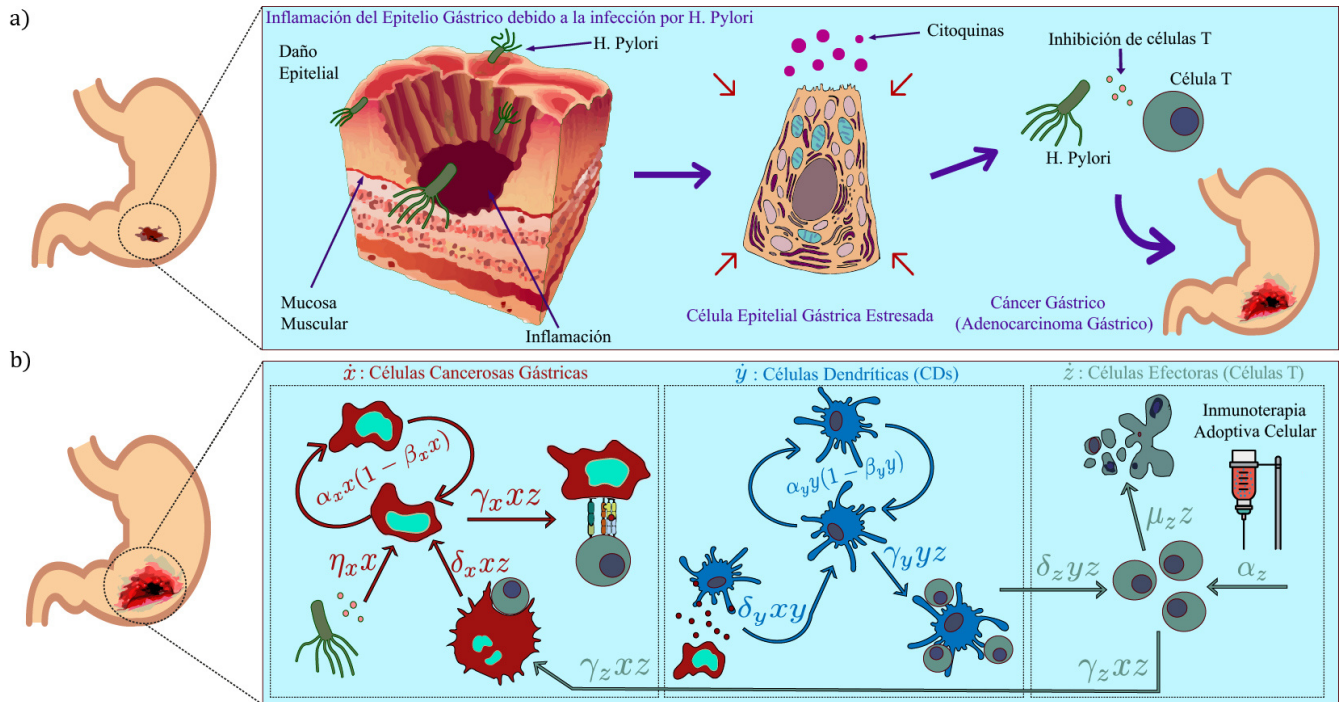


Figura 5.2: Diagrama del desarrollo de un adenocarcinoma gástrico y las interacciones celulares del modelo matemático propuesto en este trabajo. La sección a) ilustra el proceso de inflamación del epitelio gástrico derivado de la infección por *H. Pylori*. Debido al daño causado por el patógeno, las células epiteliales gástricas se estresan y liberan citoquinas para generar una respuesta inmune [12, 13]. Sin embargo, los mecanismos de evasión inmunitaria de *H. Pylori* impiden una respuesta inmune rigurosa, dando origen a un adenocarcinoma gástrico en el sitio de la infección. La sección b) muestra las interacciones entre las células cancerosas gástricas  $[x(t)]$ , las CDs  $[y(t)]$ , las células T  $[z(t)]$  y el tratamiento de IAC.

### 5.1.3. Obtención de valores cualitativos para los parámetros del modelo

Un modelo matemático de cáncer ideal es aquel que utiliza estimaciones a partir de datos empíricos para cada uno de los parámetros que se tienen en cuenta en el modelo [103]. Comúnmente, para validar los modelos se realizan simulaciones numéricas donde se comparan las curvas de crecimiento de las poblaciones celulares bajo estudio con las curvas de los datos experimentales disponibles. Esto proporciona cierta información sobre los rangos de parámetros necesarios para la consistencia con los datos experimentales y, por lo tanto, ajustar los parámetros del modelo con relación a las curvas de datos experimentales [103]. Sin embargo, a menudo no es posible obtener datos biológicos para estimar todos los parámetros de un modelo debido al costo de obtención [23, 28], a la dificultad de adquirirlos

experimentalmente [23] o la limitada disponibilidad de estos en la literatura. A pesar de estas dificultades, se han propuesto un gran porcentaje de modelos matemáticos cualitativos sin utilizar datos empíricos de ensayos biológicos, con la finalidad de capturar la complejidad del cáncer mediante la aplicación de la teoría de sistemas dinámicos, la teoría del caos, la teoría de control, entre otras teorías [23, 26]. Aunque los modelos matemáticos cuantitativos son útiles para comprender el crecimiento y el tratamiento de los tumores desde diversas perspectivas, no han sido suficientes para reproducir ciertos aspectos cualitativos de la evolución tumoral [27]. Por otro lado, los modelos cualitativos son útiles para estudiar la dinámica cualitativa del crecimiento del tumor, por ejemplo, oscilaciones vinculadas a los fenómenos de latencia y recurrencia tumoral.

No obstante, parece ser que el principal problema entorno a la complejidad del cáncer gástrico no se debe solamente a la falta de datos biológicos e incertidumbre, sino a una falta de comprensión de las interacciones celulares y las respuestas a tratamientos contra esta enfermedad [8, 18]. Es por ello que en este trabajo se optó por construir un modelo matemático cualitativo con base en las suposiciones biológicas establecidas anteriormente. Para lidiar con la falta de valores numéricos para los parámetros que se consideran en el modelo y poder ilustrar una dinámica cualitativa interesante del tumor, se utilizó una herramienta de software llamada Eureqa [114], la cual es comercializada por Nutonian, Inc.

Eureqa crea modelos matemáticos con tecnología de inteligencia artificial mediante búsqueda evolutiva para determinar ecuaciones que mejor aproximen a un conjunto de datos [114]. Eureqa proporciona diferentes tipos de ecuaciones numéricas que mejor aproximan las trayectorias del grupo de datos ingresado, desarrollando de esta manera modelos más predictivos y precisos que de la forma convencional. Por lo tanto, en vista de su utilidad y disponibilidad, se decidió utilizar esta herramienta computacional con el fin de obtener el sistema de ecuaciones (5.1)-(5.3) y de esta forma adquirir valores cualitativos para los parámetros. Es importante resaltar que Eureqa proporciona una lista de funciones con coeficientes numéricos, de modo que se pueden seleccionar las mejores ecuaciones que permitan adecuarse y parametrizarse para obtener el sistema de ecuaciones (5.1)-(5.3). Un ejemplo ilustrativo de ello se muestra en la Figura 5.3.

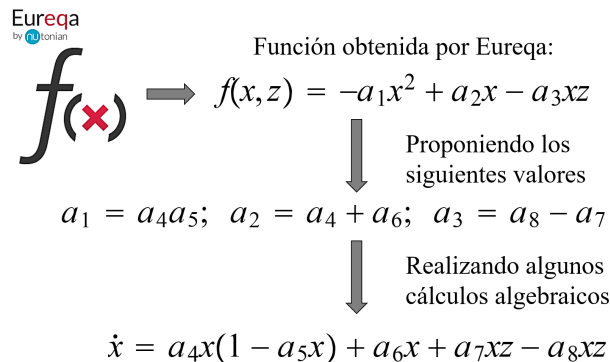


Figura 5.3: Obtención de valores numéricos para los parámetros del modelo de crecimiento tumoral gástrico utilizando Eureqa. La función  $f(x, z)$  se obtiene a través de Eureqa y los coeficientes de esta función se adecuan para representar la Ecuación (5.1) del modelo. De esta forma se obtienen valores positivos para los parámetros de la Ecuación (5.1).

Para generar las tres ecuaciones numéricas con el fin de calcular los valores paramétricos del modelo como se

muestra en el ejemplo de la Figura 5.3; es fundamental ingresar dentro de la interfaz de Eureka un conjunto de datos que describan una dinámica cualitativa (órbitas periódicas, ciclos límite, etc.). Bajo ese objetivo, se seleccionó de la literatura un modelo matemático compuesto por un sistema de tres EDOs de primer orden para extraer los datos de sus series de tiempo y transportarlos a la interfaz de Eureka. El modelo seleccionado fue reportado por Llanos-Pérez, et al. en [69], y describe cualitativamente la dinámica de una población de células cancerosas proliferantes durante las etapas avascular, vascular y metástasis denotadas por las variables  $x_1(t)$ ,  $y_1(t)$  y  $z_1(t)$  (los subíndices fueron colocados para evitar confusiones con el modelo propuesto en este trabajo); sin considerar el efecto de alguna terapia. La elección de este modelo se debe a que presenta un comportamiento dinámico interesante, como órbitas periódicas, ciclos límites, focos estables, nodos-sillas y caos. Una vez seleccionado este modelo de referencia para la extracción de datos cualitativos, fue realizado el procedimiento que se observa en la Figura 5.4.

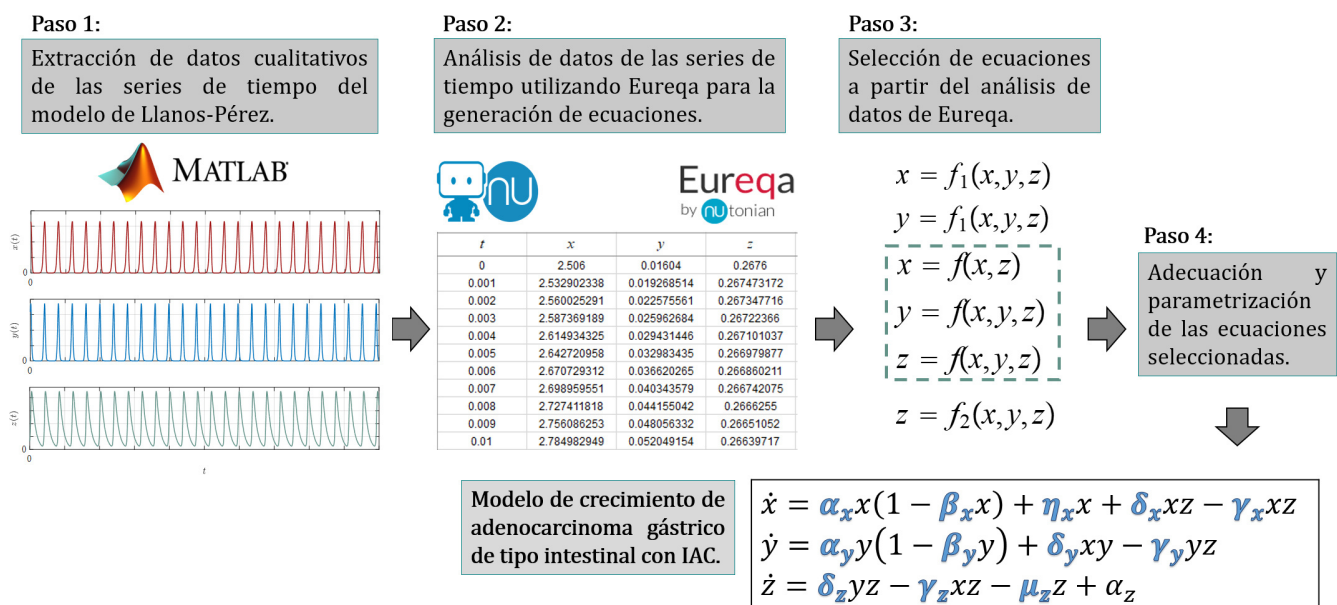


Figura 5.4: Procedimiento para la obtención de valores cualitativos para los parámetros del sistema (5.1)-(5.3).

El modelo matemático de Llanos-Pérez cuenta con un parámetro de control denotado por  $I$ . Con el valor  $I = 2$  y las condiciones iniciales  $x_1(0) = 9.9$ ,  $y_1(0) = 7.959$  y  $z_1(0) = 1.547$ , el sistema de ecuaciones de Llanos-Pérez muestra órbitas periódicas en sus series de tiempo. Los datos de las series de tiempo fueron extraídos en un archivo de Excel utilizando la función `xlswrite` en MATLAB. Cabe destacar que el archivo de Excel contiene cuatro columnas, la primera representa los tiempos de simulación ( $t$ ), mientras que la segunda, tercera y cuarta columna contienen las soluciones  $x_1(t)$ ,  $y_1(t)$  y  $z_1(t)$  del modelo de Llanos-Pérez con respecto a cada instante de  $t$ . Posteriormente, se transportaron estos datos a la interfaz de Eureka.

A partir del análisis de datos de las series de tiempo del modelo de Llanos-Pérez, dentro de Eureka se configuró el tipo de funciones que se deseaban conseguir para el modelo de este trabajo. El tipo de expresiones seleccionadas fueron constantes, sumas, restas y multiplicaciones, mientras que las funciones deseadas fueron del tipo  $x = f(x, z)$ ,  $y = f(x, y, z)$  y  $z = f(x, y, z)$ , similares al sistema de ecuaciones (5.1)-(5.3). Después, en los resultados se examinan aquellas ecuaciones que tengan las siguientes cualidades:

- Las ecuaciones que puedan adecuarse y parametrizarse para representar el sistema (5.1)-(5.3), similar al proceso realizado en la Figura 5.3.
- Las soluciones con una mejor aproximación al conjunto de datos proporcionado.
- Las soluciones con un menor porcentaje de error.

Finalmente, después de examinar los criterios anteriores para las funciones  $x = f(x, z)$ ,  $y = f(x, y, z)$  y  $z = f(x, y, z)$ , se seleccionó el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales numéricas:

$$\dot{x} = 10.2483x - 1.0248x^2 - 3.3751xz, \quad (5.4)$$

$$\dot{y} = 3.5976y - 0.52561y^2 + 0.1709xy - 1.4818yz, \quad (5.5)$$

$$\dot{z} = 1.5255yz - 0.2498xz - 0.4171z. \quad (5.6)$$

Al realizar los cálculos algebraicos correspondientes para adecuar el sistema (5.4)–(5.6), se obtiene:

$$\dot{x} = 8.0504x(1 - 0.1273x) + 2.1979x + 0.1249xz - 3.5xz, \quad (5.7)$$

$$\dot{y} = 3.5976y(1 - 0.1461y) + 0.1709xy - 1.4818yz, \quad (5.8)$$

$$\dot{z} = 1.5255yz - 0.2498xz - 0.4171z. \quad (5.9)$$

Finalmente, al parametrizar el sistema (5.7)–(5.9), se consigue el sistema (5.1)–(5.3):

$$\dot{x} = \alpha_x x(1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x xz - \gamma_x xz,$$

$$\dot{y} = \alpha_y y(1 - \beta_y y) + \delta_y xy - \gamma_y yz,$$

$$\dot{z} = \delta_z yz - \gamma_z xz - \mu_z z + \alpha_z.$$

La descripción, los valores y las unidades de los parámetros de acuerdo al procedimiento realizado en esta sección, se muestran en la Tabla 5.1. Al utilizar los valores de la Tabla 5.1, el espacio de fase del sistema (5.1)–(5.3) muestra una dinámica topológica con ciertas similitudes a la del modelo de Llanos-Pérez, sin embargo, la composición de las EDOs es diferente en ambos modelos. Dado que el modelo es cualitativo, más que cuantitativo, los valores adquiridos a través de Eureka no tienen alguna relevancia biológica porque no son completamente realistas. Por consiguiente, en este trabajo no se sugiere que el modelo propuesto produzca resultados cuantitativos que reflejen cantidades de un escenario real. Más bien, se busca que la dinámica cualitativa del modelo refleje el comportamiento cualitativo del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, particularmente los fenómenos de latencia y recurrencia tumoral que han sido reportados en estos tumores malignos [88, 115]. Cabe señalar que el valor del parámetro de tratamiento,  $\alpha_z$ , se calculará posteriormente aplicando las teorías de estabilidad de Lyapunov.



Tabla 5.1: Descripción, valores y unidades de los parámetros.

Parámetro	Descripción	Valores	Unidades
$\alpha_x$	Tasa de crecimiento de la población de células cancerosas gástricas	8.0504	$meses^{-1}$
$\beta_x$	$1/\beta_x$ es la capacidad de carga máxima de las células cancerosas gástricas	0.1273	$10^{-11} \text{ células}^{-1}$
$\eta_x$	Tasa de proliferación de las células cancerosas gástricas por la estimulación de H. Pylori	2.1979	$meses^{-1}$
$\delta_x$	Tasa de canibalización celular de las células cancerosas gástricas hacia las células T	0.1249	$\text{células}^{-1} \text{ por meses}^{-1}$
$\gamma_x$	Tasa de eliminación de las células cancerosas gástricas por las células T	3.5	$\text{células}^{-1} \text{ por meses}^{-1}$
$\alpha_y$	Tasa de proliferación de las CDs inducidas por factores de crecimiento	3.5976	$meses^{-1}$
$\beta_y$	$1/\beta_y$ es la capacidad de carga máxima de las CDs	0.1461	$10^{-11} \text{ células}^{-1}$
$\delta_y$	Tasa de activación de las CDs al capturar antígenos tumorales de las células cancerosas	0.1709	$\text{células}^{-1} \text{ por meses}^{-1}$
$\gamma_y$	Tasa de apoptosis de las CDs al presentar los antígenos tumorales a las células T	1.4818	$\text{células}^{-1} \text{ por meses}^{-1}$
$\delta_z$	Tasa de activación de las células T por su interacción con las CDs	1.5255	$\text{células}^{-1} \text{ por meses}^{-1}$
$\gamma_z$	Tasa de inactivación de las células T por su interacción con las células cancerosas gástricas	0.2498	$\text{células}^{-1} \text{ por meses}^{-1}$
$\mu_z$	Tasa de muerte natural de las células T	0.4171	$meses^{-1}$
$\alpha_z$	Parámetro de tratamiento de IAC	-	$10^{11} \text{ células/mg de dosis}$

#### 5.1.4. Prueba de positividad para sistemas no lineales

El sistema de ecuaciones acopladas (5.1)-(5.3) tiene características no lineales. Para determinar la positividad de este sistema es importante realizar una prueba de positividad con base en el Lema 1 del capítulo anterior. La importancia de esta prueba se debe a las implicaciones biológicas del modelo, ya que las soluciones biológicamente factibles deben encontrarse en el octante no negativo  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ . Con esto, al momento de aplicar el método de LCCI, las funciones localizadoras que se propongan tendrían que definirse dentro del dominio  $\mathbb{R}_{+,0}^3$  donde se restringe el campo vectorial del sistema (5.1)-(5.3).

Para la aplicación del Lema 1, se comienza con estudiar cada ecuación del sistema (5.1)-(5.3) evaluando la variable de estado en cero para determinar si la solución pertenece al conjunto  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ , tal que la función resultante de la evaluación sea mayor o igual a cero, considerándose así un sistema positivo.

Se comienza la prueba para  $x = 0$ , donde se obtiene:

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{x=0} = \alpha_x(0)(1 - \beta_x(0)) + \eta_x(0) + \delta_x(0)z - \gamma_x(0)z \geq 0, \quad (5.10)$$

por lo tanto, dado que la Ecuación 5.10 es mayor o igual a cero, implica que las soluciones  $x(t)$  son positivas.

En el caso  $y = 0$  se obtiene:

$$\left. \frac{dy}{dt} \right|_{y=0} = \alpha_y(0)(1 - \beta_y(0)) + \delta_y x(0) - \gamma_y(0)z \geq 0, \quad (5.11)$$

lo cual implica que las soluciones  $y(t)$  son positivas.

Por último, en el caso  $z = 0$  se obtiene:

$$\left. \frac{dz}{dt} \right|_{z=0} = \delta_z(0)z - \gamma_z x(0) - \mu_z(0) + \alpha_z = \alpha_z \geq 0. \quad (5.12)$$

Por la naturaleza del parámetro de tratamiento  $\alpha_z$ , se infiere que las soluciones  $z(t)$  siempre serán positivas.

Al interpretar los resultados de la prueba de positividad, se concluye que todas las soluciones del sistema se encuentran en el octante no negativo definido por:

$$\mathbb{R}_{+,0}^3 = \{x(t) \geq 0, y(t) \geq 0, z(t) \geq 0\},$$

bajo la propiedad de positividad para sistemas dinámicos establecida por De Leenheer et al. en [19]. Matemáticamente, la positividad del sistema implica que, dadas las condiciones iniciales no negativas, todas las soluciones del sistema (5.1)-(5.3) serán positivamente invariantes en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ .

### 5.1.5. Simulaciones numéricas

En esta subsección se presentan algunas simulaciones numéricas de las soluciones del sistema (5.1)-(5.3). Para lograr este objetivo, se utilizó el método numérico de Euler para resolver problemas de valores iniciales en sistemas de EDOs. Empleando las siguientes condiciones iniciales

$$x(0) = 1 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 0.1 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 0.1 \times 10^{11} \text{ células},$$

se investigó el comportamiento cualitativo en el largo plazo del sistema (5.1)-(5.3). La Figura 5.5 muestra las soluciones de la Ecuación (5.1) de las células cancerosas gástricas con diferentes valores en el parámetro  $\gamma_x$ . De igual forma, las Figuras 5.6 y 5.7 exponen las soluciones de las Ecuaciones (5.2)-(5.3) de las células inmunitarias con diferentes valores en el parámetro  $\gamma_x$ . En todas las simulaciones, se asume que el tamaño del adenocarcinoma gástrico comienza en el tiempo  $t = 0$  meses en un huésped inmunocompetente (capaz de generar una respuesta inmunitaria).

Para evidenciar distintos escenarios en los cuales la respuesta inmunitaria es más débil y rigurosa, se utilizaron diferentes valores para el parámetro  $\gamma_x$ . Este parámetro representa la tasa de eliminación de las células cancerosas gástricas por las células T (vea la Tabla 5.1). Conforme aumenta de 0 a 5 el valor de  $\gamma_x$ , la magnitud y el período de las oscilaciones se acortan hasta que el tamaño del tumor se reduce, observe la Figura 5.5. Por lo tanto, al incrementar considerablemente el valor de  $\gamma_x$ , la supervivencia del paciente puede aumentar en el largo plazo al disminuir el volumen del tumor. En caso contrario, para valores extremadamente pequeños (por ejemplo,  $\gamma_x = 0.5$ ), la masa tumoral se vuelve cercana a su capacidad de carga máxima, siendo un escenario potencialmente mortal.

Para el caso  $\gamma_x = 0.5$ , la solución  $x(t)$  de las células cancerosas gástricas se eleva significativamente, de modo que el volumen del adenocarcinoma gástrico sobrepasa el tamaño de su capacidad de carga ( $1/\beta_x$ ), observe la Figura 5.5. Por otra parte, las soluciones  $y(t)$  y  $z(t)$  de las células inmunitarias, comienzan como pequeñas espirales que finalmente convergen en un punto de equilibrio, observe las Figuras 5.6 y 5.7. Este equilibrio podría considerarse un estado crítico en la salud del paciente porque el tamaño del tumor es cercano a su capacidad de carga.

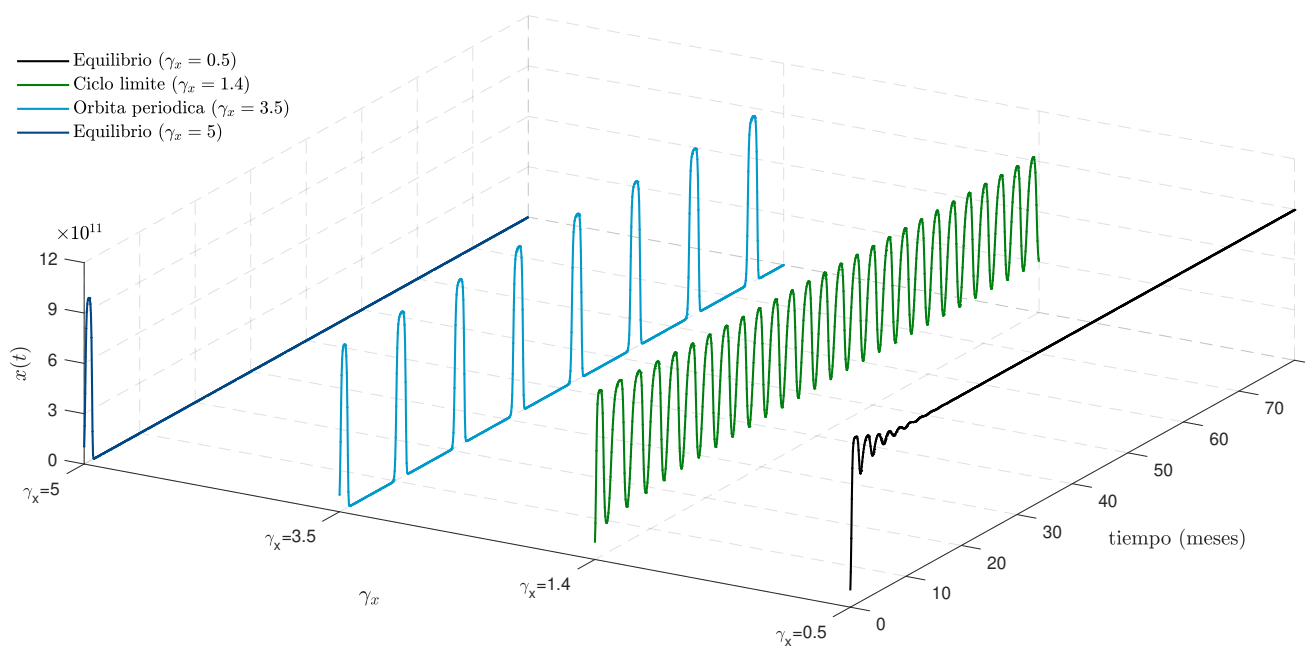


Figura 5.5: Soluciones de la Ecuación (5.1) de las células cancerosas gástricas, utilizando valores diferentes en el parámetro  $\gamma_x$ .

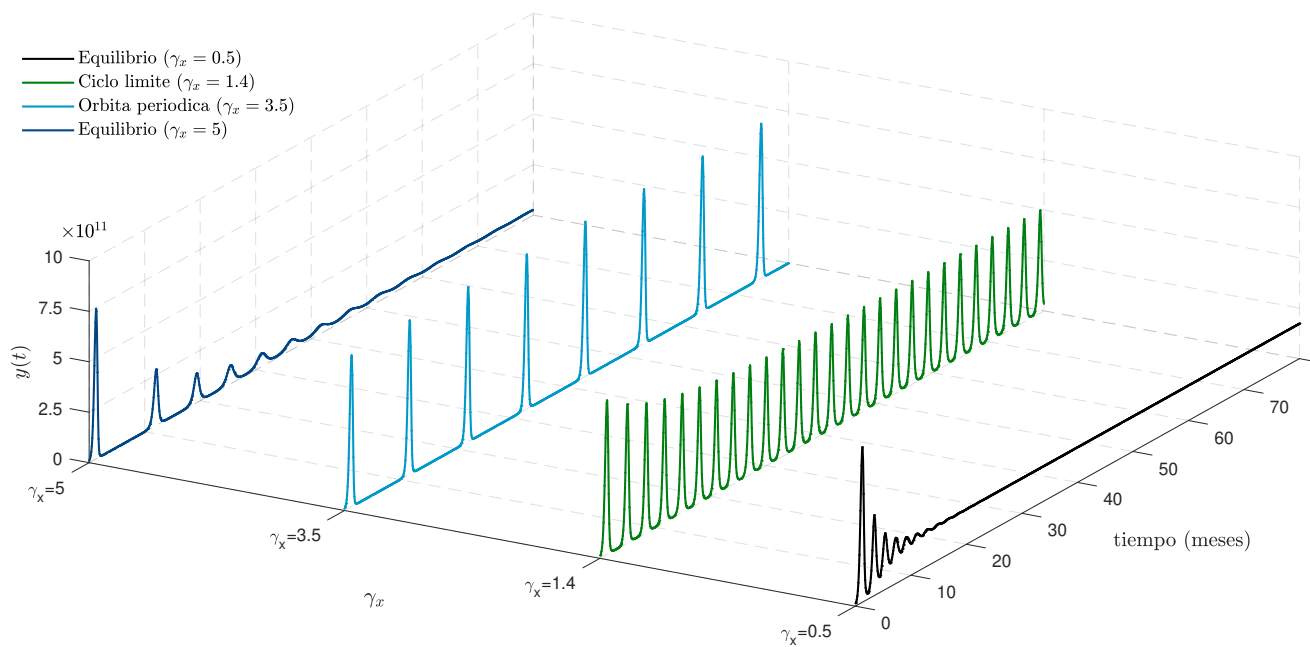


Figura 5.6: Soluciones de la Ecuación (5.2) de las CDs, utilizando valores diferentes en el parámetro  $\gamma_x$ .

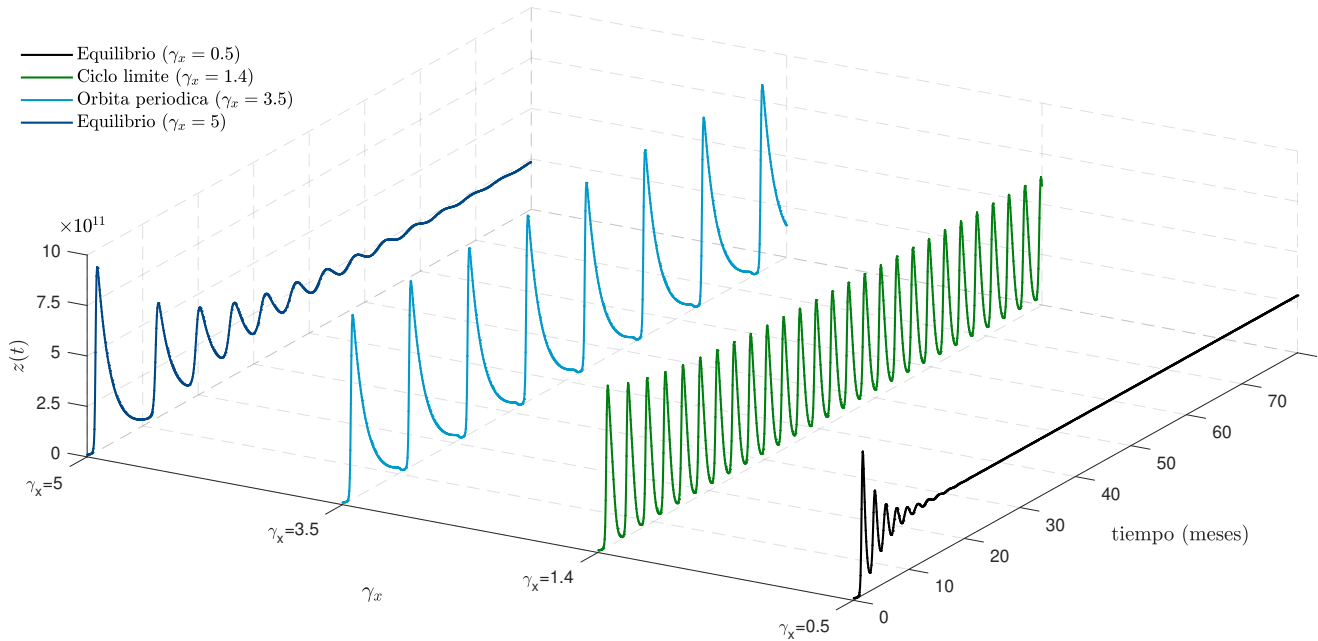


Figura 5.7: Soluciones de la Ecuación (5.3) de las células T, utilizando valores diferentes en el parámetro  $\gamma_x$ .

Para  $\gamma_x = 1.4$ , las series de tiempo ilustran un ciclo límite y con  $\gamma_x = 3.5$  muestran una órbita periódica. Las interpretaciones biológicas de estas dinámicas interesantes se deben realizar con base en evidencia reportada en la literatura. En la Figura 5.5, la órbita periódica de las células cancerosas gástricas muestra que la masa del tumor se cicla en aproximadamente 9 meses. Durante 2 o 3 meses, el tumor alcanza un valor cercano a su capacidad máxima de carga y luego desciende a casi cero en el estado conocido como latencia tumoral. Estas oscilaciones coinciden parcialmente con el tiempo observado clínicamente de recurrencias tumorales en sujetos diagnosticados con adenocarcinomas gástricos que fueron tratados con quimioterapia preoperatoria y una gastrectomía para disminuir su carga tumoral [115].

En el caso  $\gamma_x = 5$ , la solución  $x(t)$  de las células cancerosas gástricas converge casi en cero debido a una respuesta inmunitaria potente contra el tumor. Las soluciones  $y(t)$  y  $z(t)$  de las células inmunitarias tardan varios meses en converger a un estado homeostático, lo cual podría deberse a una activa inmunovigilancia contra las posibles recurrencias del tumor. Además, las células cancerosas gástricas y las células inmunitarias pueden coexistir durante bastante tiempo y esto se muestra en las oscilaciones de las Figuras 5.5, 5.6 y 5.7. Se han informado dinámicas similares en otros trabajos de modelos enfocados de forma general a tumores [27, 98, 99, 101]. Cabe mencionar, que las simulaciones presentadas en esta subsección están bajo el caso  $\alpha_z = 0$ , es decir, con ausencia de un suministro de tratamiento de IAC.

En la Tabla 5.2 se muestra el pseudocódigo empleado para solucionar de forma numérica el sistema (5.1)-(5.3) y simular las dinámicas presentadas en las Figuras 5.5, 5.6 y 5.7. Como se describió anteriormente, el método de Euler fue utilizado para solucionar el sistema (5.1)-(5.3) considerando un tamaño de paso  $\Delta t \leq 0.0001$  con el fin de disminuir los términos de error en las soluciones.

Tabla 5.2: Pseudocódigo para solucionar el sistema (5.1)-(5.3) y simular sus dinámicas mediante series de tiempo.

---

Algoritmo para calcular y simular las soluciones del sistema (5.1)-(5.3).

---

Menú:

1. Declarar todas las variables del sistema (5.1)-(5.3) y los parámetros con sus correspondientes valores mostrados en la Tabla 5.1;
2. Solamente se examina el caso cuando hay ausencia de tratamiento, es decir,  $\alpha_z = 0$ ;
3. Se selecciona el tamaño de paso  $\Delta t \leq 0.0001$  para aplicar el método de Euler, el cual se desarrolla a continuación;
4. Se establece el tiempo de simulación:  $t = 0 : \Delta t : t_f$ ;
5. Se asignan las siguientes condiciones iniciales:  
 $x(0) = 1 \times 10^{11}$ ,  $y(0) = 0.1 \times 10^{11}$ ,  $z(0) = 0.1 \times 10^{11}$ ;
6. Solución del sistema (5.1)-(5.3) por el método de Euler:  $x_{i+1} = x_i + f(x) \Delta t$ ;
7. Ilustración de los resultados mediante simulaciones de series de tiempo.

---

## 5.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local en el equilibrio libre de tumor

El cálculo y análisis de los puntos de equilibrio de un sistema dinámico permite comprender su dinámica en el largo plazo a través de un posterior análisis de estabilidad local. Un punto de equilibrio  $x_0$  es un punto donde las variables permanecen sin cambios con el tiempo, es decir, se cumple  $f(x_0) = 0$ . Mediante el cálculo de estos puntos en sistemas que describen el crecimiento tumoral y su interacción con el sistema inmunitario, se pueden identificar aquellos estados de interés, como el punto de equilibrio *libre de tumor* y el punto de equilibrio de *persistencia tumoral*. Los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) se obtienen igualando las ecuaciones a cero:

$$\alpha_x x(1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x xz - \gamma_x xz = 0, \quad (5.13)$$

$$\alpha_y y(1 - \beta_y y) + \delta_y xy - \gamma_y yz = 0, \quad (5.14)$$

$$\delta_z yz - \gamma_z xz - \mu_z z + \alpha_z = 0. \quad (5.15)$$

Si se resuelve para cada una de las variables explícitamente, se consiguen siete puntos de equilibrio denotados como  $P_i = (x_i^*, y_i^*, z_i^*)$  donde  $i = 0, 1, \dots, 6$ . En la sección **Apéndice A** se encuentran los cálculos de los puntos de equilibrio y su análisis de existencia en el octante no negativo  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ . Para los valores  $i = 0, 1, 2$  se definen los puntos de equilibrio libres de tumor:

$$P_0 = \left( 0, 0, \frac{\alpha_z}{\mu_z} \right).$$

$$P_1 = \left( 0, \frac{\delta_z + \beta_y \mu_z}{2\beta_y \delta_z} + \frac{\sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \beta_y \delta_z}, \frac{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)}{2\gamma_y \delta_z} - \frac{\alpha_y \sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \gamma_y \delta_z} \right),$$

$$P_2 = \left( 0, \frac{\delta_z + \beta_y \mu_z}{2\beta_y \delta_z} - \frac{\sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \beta_y \delta_z}, \frac{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)}{2\gamma_y \delta_z} + \frac{\alpha_y \sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \gamma_y \delta_z} \right).$$

Para los valores  $i = 3, 4$  se establecen los equilibrios libres de CDs:

$$P_3 = \left( \frac{\gamma_z (\alpha_x + \eta_x) - \alpha_x \beta_x \mu_z}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z} + \frac{\sqrt{\varphi_1}}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z}, 0, \frac{\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x) - \sqrt{\varphi_1}}{2\gamma_z (\gamma_x - \delta_x)} \right),$$

$$P_4 = \left( \frac{\gamma_z (\alpha_x + \eta_x) - \alpha_x \beta_x \mu_z}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z} - \frac{\sqrt{\varphi_1}}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z}, 0, \frac{\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x) + \sqrt{\varphi_1}}{2\gamma_z (\gamma_x - \delta_x)} \right),$$

donde

$$\varphi_1 = (\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x))^2 - 4\alpha_x \beta_x \alpha_z \gamma_z (\gamma_x - \delta_x).$$

Finalmente para  $i = 5, 6$  se definen los equilibrios de persistencia tumoral:

$$P_5 = x_5^* = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} + \frac{(\gamma_x - \delta_x) (\varphi_3 - \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x ((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$y_5^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y + \delta_y (\alpha_x + \eta_x)}{\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y} - \frac{(\alpha_x \beta_x \gamma_y + \delta_y (\gamma_x - \delta_x)) (\varphi_4 + \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y ((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$z_5^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z) + (\alpha_x + \eta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \sqrt{\varphi_2}}{2 ((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)},$$

$$P_6 = x_6^* = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} + \frac{(\gamma_x - \delta_x) (\varphi_3 + \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x ((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$y_6^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y + \delta_y (\alpha_x + \eta_x)}{\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y} - \frac{(\alpha_x \beta_x \gamma_y + \delta_y (\gamma_x - \delta_x)) (\varphi_4 - \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y ((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$z_6^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z) + (\alpha_x + \eta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) - \sqrt{\varphi_2}}{2 ((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)},$$

donde

$$\varphi_2 = ((\alpha_x + \eta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z))^2 + 4\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y \alpha_z ((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z),$$

$$\varphi_3 = \alpha_x \alpha_y \beta_y (\beta_x \mu_z + \gamma_z) - \alpha_x \delta_z (\beta_x \alpha_y + \delta_y) - \eta_x (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z),$$

$$\varphi_4 = \alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z) + (\alpha_x + \eta_x) (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z).$$

Los puntos de equilibrio libres de tumor son de especial interés para el sistema que se analiza en este trabajo debido a sus interpretaciones biológicas. En estos equilibrios la población de células cancerosas gástricas es igual a cero ( $x_0^* = 0$ ,  $x_1^* = 0$ ,  $x_2^* = 0$ ), por lo tanto, si las soluciones o trayectorias del sistema (5.1)-(5.3) son asintóticamente estables en estos equilibrios implicaría la eliminación del adenocarcinoma gástrico en algún instante de tiempo  $t$ .

La expresión general de la matriz Jacobiana del sistema (5.1)-(5.3) para el análisis de estabilidad local es la siguiente:

$$J(x, y, z) = \begin{bmatrix} \alpha_x (1 - 2\beta_x x) - z (\gamma_x - \delta_x) + \eta_x & 0 & -x (\gamma_x - \delta_x) \\ \delta_y y & \alpha_y (1 - 2\beta_y y) + \delta_y x - \gamma_y z & -\gamma_y y \\ -\gamma_z z & \delta_z z & \delta_z y - \mu_z - \gamma_z x \end{bmatrix}.$$

Con las raíces del polinomio característico de la matriz  $J(x, y, z)$  evaluada en cada punto de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3), es posible determinar su estabilidad local. El análisis analítico de estabilidad local para cada

uno de los equilibrios se encuentra en la sección **Apéndice A**. Para esta sección solamente se enfoca en el análisis del punto de equilibrio libre de tumor  $P_0$ .

En ausencia de tratamiento con IAC ( $\alpha_z = 0$ ), el equilibrio libre de tumor es el estado trivial  $P_0|_{\alpha_z=0} = (0, 0, 0)$  donde todas las poblaciones son cero y el sistema (5.1)-(5.3) es siempre un nodo silla inestable.

En otro escenario, cuando hay un suministro de tratamiento ( $\alpha_z > 0$ ) el punto de equilibrio libre de tumor es ahora  $P_0 = \left(0, 0, \frac{\alpha_z}{\mu_z}\right)$ . Los valores propios asociados con el equilibrio  $P_0$  son

$$\lambda_1 = (\alpha_x + \eta_x) - \frac{\alpha_z}{\mu_z} (\gamma_x - \delta_x), \quad (\text{V.P. 1})$$

$$\lambda_2 = -\mu_z, \quad (\text{V.P. 2})$$

$$\lambda_3 = \alpha_y - \frac{\alpha_z \gamma_y}{\mu_z}. \quad (\text{V.P. 3})$$

El equilibrio  $P_0$  será localmente asintóticamente estable si  $\lambda_1 < 0$  y  $\lambda_3 < 0$ . Para establecer una condición suficiente para la estabilidad asintótica local, se debe cumplir lo siguiente:

$$\alpha_z > \text{máx} \left\{ \frac{\mu_z (\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x}, \frac{\alpha_y \mu_z}{\gamma_y} \right\}, \quad (5.16)$$

asumiendo que la condición

$$\gamma_x > \delta_x, \quad (5.17)$$

también se satisface. La condición (5.17) implicaría que la tasa de canibalismo en las células cancerosas gástricas es menor que su tasa de muerte por la respuesta inmunitaria. Intuitivamente, la condición (5.16) implica que la administración del tratamiento de IAC es capaz de eliminar el tumor al converger la solución  $x(t)$  en  $x_0^* = 0$ .

Calcular de forma simbólica los valores propios vinculados al resto de los equilibrios, resulta ser una tarea complicada debido a su gran composición algebraica, lo cual es un problema para definir condiciones analíticas de estabilidad asintótica local sobre el parámetro  $\alpha_z$ . Por esta razón, se decidió emplear el pseudocódigo de la Tabla 5.3 para determinar la estabilidad de todos los equilibrios conforme el valor de  $\alpha_z$  aumenta de 0 a 5 y en saltos de 0.1 (51 valores para  $\alpha_z$ ). Cada valor de  $\alpha_z$  se evalúa en siete matrices Jacobianas asociadas a los siete puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3), lo cual se realizó a través de un ciclo *for*. Posteriormente, con la finalidad de visualizar estos resultados, se graficaron aquellos equilibrios que sean local asintóticamente estables mediante gráficas de dispersión que se muestran en las Figuras 5.8 y 5.9.

En la Figura 5.8, se observa que en el dominio

$$1 < \alpha_z < 1.27, \quad (5.18)$$

el equilibrio libre de CDs  $P_4 = (x_4^*, y_4^*, z_4^*)$  exhibe estabilidad local. Sin embargo, la condición de existencia del equilibrio  $P_4$  descrita en la Tabla A.2 del **Apéndice A**, no se satisface para el intervalo (5.18) dado que se obtiene el estado  $x_4^* < 0$ . Esto puede interpretarse como pérdidas en las células cancerosas gástricas al estar  $x_4^*$  en valores negativos mientras el suministro del tratamiento aumenta, convirtiéndose eventualmente en un estado libre de tumor  $P_0$  donde el sistema (5.1)-(5.3) es estable para valores que satisfacen la condición (5.16). A pesar de ello, el modelo está restringido en el dominio  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ , por lo tanto, lo anterior no tendría mucho sentido al declarar que  $x_4^* < 0$ .

Adicionalmente, se presenta en la Figura 5.9 otro gráfico de dispersión de los puntos de equilibrio que son local asintóticamente estables conforme varía el parámetro  $\gamma_x$ . Fue utilizado el mismo pseudocódigo de la Tabla 5.3 solo

que para valores diferentes de  $\gamma_x$  sin contemplar el suministro del tratamiento de IAC ( $\alpha_z = 0$ ). Al variar  $\gamma_x$  de 0 a 5, se observa que en el intervalo

$$0 \leq \gamma_x < 1.3, \quad (5.19)$$

el sistema (5.1)-(5.3) converge en el equilibrio de persistencia tumoral  $P_5|_{\alpha_z=0} = (x_5^*, y_5^*, z_5^*)$ . Lo anterior tiene sentido al considerar que, para una respuesta inmunitaria deficiente o pequeña, el tumor maligno persiste hasta lograr un tamaño mortal con el tiempo. Sin embargo, para  $\gamma_x = 4.5$  el sistema es estable localmente, lo cual podría implicar que el tumor está en una fase final de persistencia al disminuir su tamaño por el aumento considerable de la respuesta inmunitaria. Finalmente, para valores de  $\gamma_x > 4.5$ , el sistema (5.1)-(5.3) converge en el equilibrio libre de tumor  $P_2|_{\alpha_z=0} = (x_2^*, y_2^*, z_2^*)$  donde el adenocarcinoma gástrico ha sido eliminado por el sistema inmunitario. Esto coincide con la condición (A.18) calculada en la sección **Apéndice A**.

Tabla 5.3: Pseudocódigo empleado para determinar la estabilidad de los equilibrios del sistema (5.1)-(5.3) conforme varía  $\alpha_z$ .

---

Algoritmo para evaluar distintos valores de $\alpha_z$ en las matrices Jacobianas evaluadas en los puntos de equilibrio del sistema.
Menú:
1. Declarar todos los parámetros del sistema (5.1)-(5.3);
2. Escribir todos los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) separados por componentes $x_i$ , $y_i$ y $z_i$ ;
3. Se emplea el ciclo <i>for</i> para evaluar distintos valores de $\alpha_z$ , con el valor inicial 0, el valor final 10 y el tamaño de paso de 0.1:
<i>for</i> $\alpha_z = 0 : 0.1 : 10$ ;
$x_i = \dots$ ;
$y_i = \dots$ ;
$z_i = \dots$ ;
$\vdots$ ;
$\vdots$ ;
<i>end</i>
4. Se utiliza otro ciclo <i>for</i> dentro del ciclo del Paso 3 para evaluar cada equilibrio dentro de la matriz Jacobiana general:
<i>for</i> $j = 1 : 7$ ;
$J_j(x_i, y_i, z_i)$ ;
$\vdots$ ;
<i>end</i>
5. Dentro del ciclo del Paso 4 se establecen instrucciones condicionales para clasificar la estabilidad de los equilibrios:
<i>if</i> $\lambda_n < 0$ ;
<i>imprimir</i> (El equilibrio $P_i$ es local asintóticamente estable con el valor de $\alpha_z = c$ )
<i>else</i>
<i>imprimir</i> (El equilibrio $P_i$ es inestable)
6. Se emplea el ciclo <i>for</i> para graficar aquellos puntos de equilibrio estables.

---

Con los resultados presentados en esta sección, se concluye que el equilibrio libre de tumor  $P_0$  es el único estado biológicamente factible y estable localmente en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$  cuando hay un suministro de tratamiento de IAC. De las condiciones de estabilidad asociadas al equilibrio  $P_0$ , se obtiene el siguiente resultado.

**Resultado 1.** *Suponga que las condiciones (5.17) y (5.16) se satisfacen en el sistema (5.1)-(5.3) que describe el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con IAC. Entonces, el punto de equilibrio libre de tumor  $P_0 = \left(0, 0, \frac{\alpha_z}{\mu_z}\right)$  es local asintóticamente estable.*

El **Resultado 1** establece la eliminación de una carga tumoral limitada porque el análisis de estabilidad es local, es decir, en una región alrededor del punto de equilibrio  $P_0$  que no implica necesariamente una eliminación global para cualquier solución o trayectoria del sistema (5.1)-(5.3) en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ .



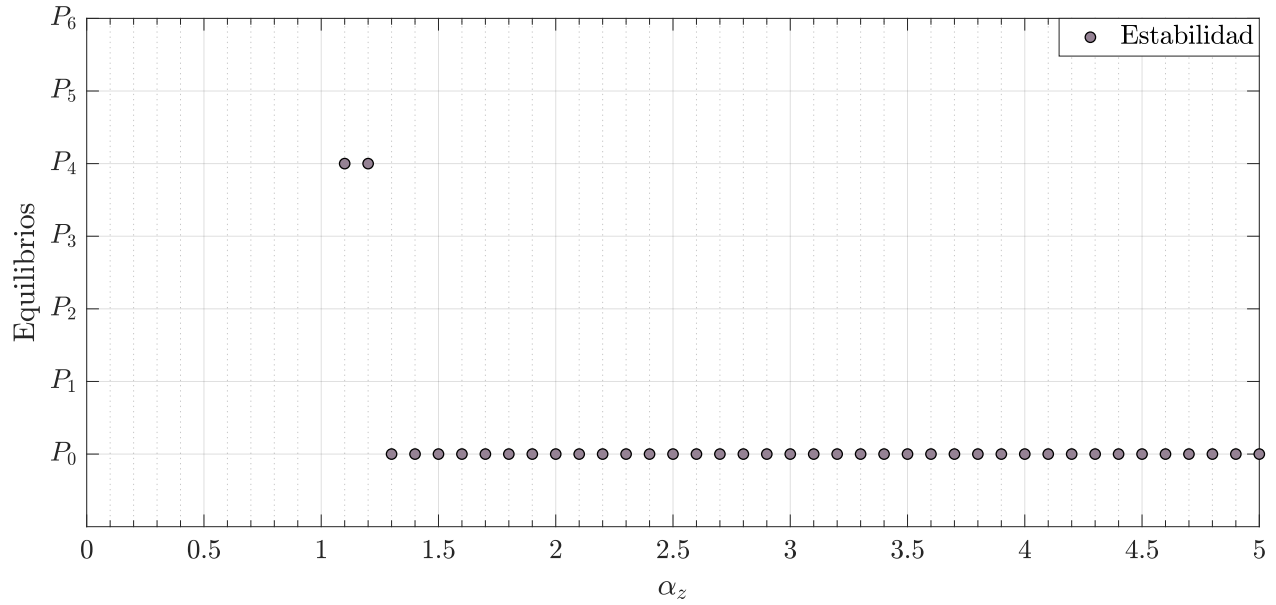


Figura 5.8: Gráfico de dispersión de estabilidad asintótica local de los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) conforme varía  $\alpha_z$ .

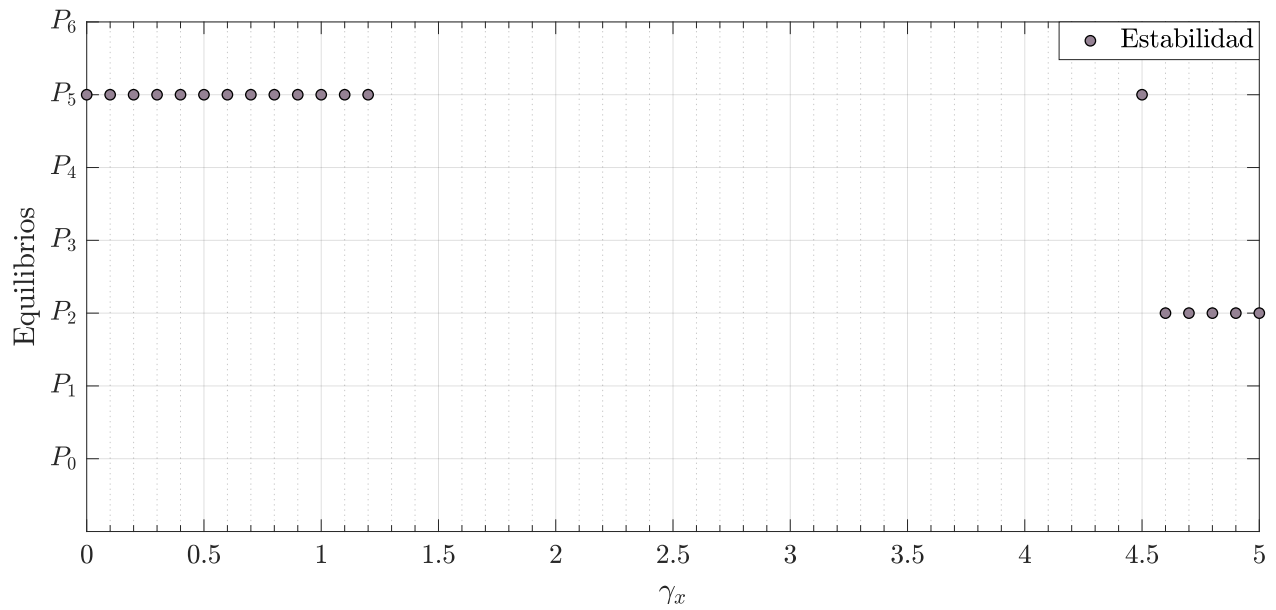


Figura 5.9: Gráfico de dispersión de estabilidad asintótica local de los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) conforme varía  $\gamma_x$ .

En apartados posteriores, se analiza la dinámica global del modelo con el método de LCCI y el método directo de Lyapunov con la finalidad de calcular una condición de estabilidad global para la eliminación del cáncer gástrico.

### 5.2.1. Simulaciones numéricas

En esta sección se muestran simulaciones numéricas de la dinámica del modelo de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal cuando la condición (5.16) de estabilidad asintótica local se satisface. Para ello, evaluando los valores de los parámetros en la condición (5.16), se tiene que

$$\alpha_z > \max \left\{ \frac{\mu_z (\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x}, \frac{\alpha_y \mu_z}{\gamma_y} \right\} = 1.2665,$$

por consiguiente, para estas simulaciones se propone  $\alpha_z = 1.27$ . En las series de tiempo de la Figura 5.8, se visualiza que las soluciones convergen hacia el punto de equilibrio libre de tumor  $P_0 = (x_0^*, y_0^*, z_0^*)$ . En el inciso a), la solución de las células cancerosas gástricas converge a cero cercano a los dos meses con el tratamiento. En el inciso b), la respuesta de las CDs activas se ve reflejada al momento de la respuesta inmunitaria contra el adenocarcinoma gástrico, posteriormente, cuando el tamaño del tumor disminuye, la respuesta de las CDs también lo hace. En el inciso c), se observa que la solución de las células T crece hasta converger en un estado homeostático derivado de la IAC. El tiempo que tarda en converger la solución  $z(t)$  podría deberse a la cantidad elevada de células T suministradas por el tratamiento [97]. Adicionalmente, se muestra la trayectoria del sistema (5.1)-(5.3) en el espacio de fase, considerando la condición (5.16). Las condiciones iniciales utilizadas para estas simulaciones son las siguientes:

$$x(0) = 1 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 0.1 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 0.1 \times 10^{11} \text{ células}.$$

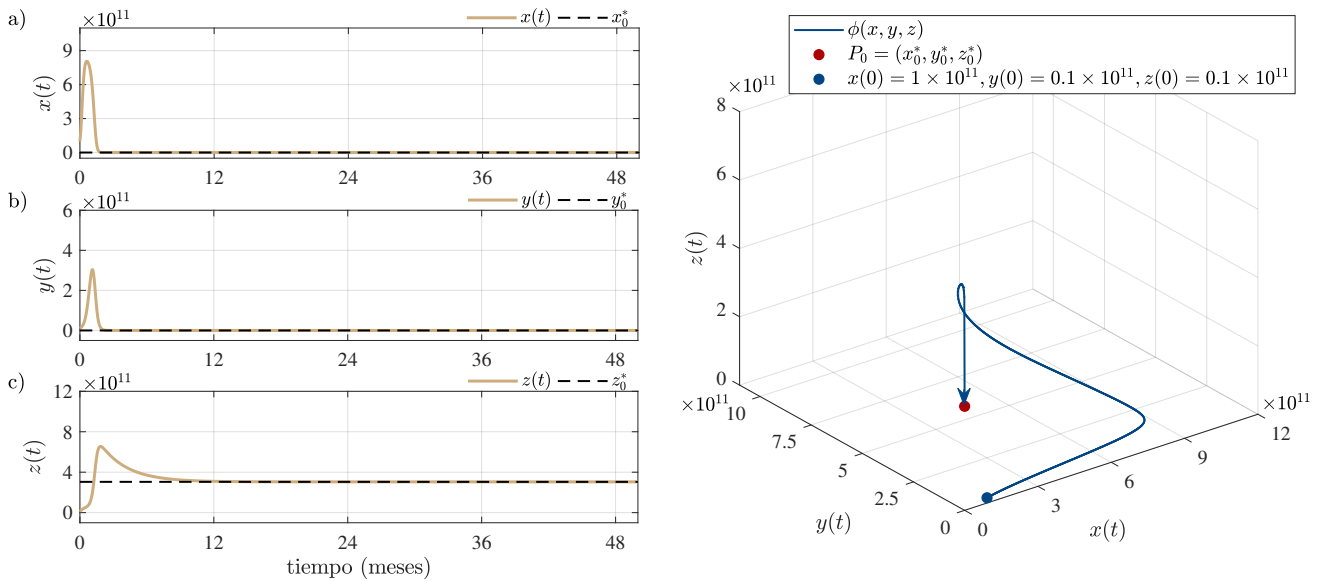


Figura 5.10: Soluciones en el tiempo y la trayectoria en el espacio de fase para el sistema (5.1)-(5.3) al considerar la condición de estabilidad asintótica local (5.17). Se observa que las soluciones del sistema convergen al equilibrio libre de tumor.

### 5.3. Localización de conjuntos compactos invariantes

Un enfoque de este trabajo es aplicar métodos matemáticos para analizar el sistema (5.1)-(5.3), particularmente el método de LCCI y la teoría de estabilidad de Lyapunov. Con el método de LCCI es posible calcular límites o cotas supremas e ínfimas que definen el dominio de localización, el cual establece una región acotada en el espacio de estados donde se ubican todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (5.1)-(5.3). En esta sección se presentan los cálculos de las cotas supremas e ínfimas del sistema (5.1)-(5.3). Las cotas están dadas por desigualdades en términos de los parámetros del sistema y son obtenidas proponiendo cuatro funciones localizadoras diferenciables. Estos límites describen las densidades máximas y mínimas de las poblaciones celulares del modelo bajo ciertas condiciones que son discutidas posteriormente.

#### 5.3.1. Dominio de localización

**Cota máxima para la población de células cancerosas gástricas.** Se propone la siguiente función localizadora

$$h_1 = x.$$

La derivada direccional de la función  $h_1$  a lo largo de  $\dot{x}$  está dada por la derivada de Lie  $L_f h_1 = \dot{x}$ , lo que es equivalente a

$$L_f h_1 = \alpha_x x(1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x x z - \gamma_x x z.$$

Ahora, se iguala  $L_f h_1 = 0$  para hacer constante el campo vectorial dado por  $\dot{x}$  y se establece el conjunto  $S(h_1) = \{L_f h_1 = 0\}$ , es decir

$$S(h_1) = \{\alpha_x x(1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x x z - \gamma_x x z = 0\}.$$

A simple vista, se identifica que la variable  $x$  es un factor común en toda la expresión  $S(h_1)$ , por lo tanto, al resolver para  $x$  se obtiene la unión de dos conjuntos

$$S(h_1) = \{\alpha_x(1 - \beta_x x) + \eta_x + \delta_x z - \gamma_x z = 0\} \cup \{x = 0\}. \quad (5.20)$$

Por el conjunto (5.20) y la positividad del sistema (5.1)-(5.3), es evidente que la cota ínfima de  $x$  es cero. Mediante cálculos algebraicos, se consigue la siguiente solución no trivial para  $x$

$$S(h_1) = \left\{ x = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \frac{\gamma_x - \delta_x}{\alpha_x \beta_x} z \right\} \cup \{x = 0\},$$

después se evalúa la función localizadora en el conjunto  $S(h_1)$

$$h_1|_{S(h_1)} = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \frac{\gamma_x - \delta_x}{\alpha_x \beta_x} z,$$

donde para determinar la cota máxima de  $x$  es importante que la condición (5.17) se cumpla para descartar el segundo término de la expresión anterior. Si la condición (5.17) se satisface, entonces se obtiene el siguiente conjunto que define el límite máximo para la población de células cancerosas gástricas

$$K_1(h_1) = \left\{ x(t) \leq x_{\text{máx}} = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} \right\}. \quad (5.21)$$

**Cota máxima para la población de células dendríticas.** Se propone la siguiente función localizadora

$$h_2 = y,$$

cuya derivada de Lie está dada por  $L_f h_2 = \dot{y}$ , lo que es equivalente a

$$L_f h_2 = \alpha_y y(1 - \beta_y y) + \delta_y xy - \gamma_y yz,$$

y de la cual se establece el conjunto  $S(h_2) = \{L_f h_2 = 0\}$ , es decir

$$S(h_2) = \{\alpha_y y(1 - \beta_y y) + \delta_y xy - \gamma_y yz = 0\}.$$

Nuevamente se identifica que la variable dependiente es un factor común en toda la expresión  $S(h_2)$ , por lo tanto, al resolver para  $y$  se obtiene la unión de dos conjuntos

$$S(h_2) = \{\alpha_y(1 - \beta_y y) + \delta_y x - \gamma_y z = 0\} \cup \{y = 0\}.$$

Mediante cálculos algebraicos, se obtiene la siguiente solución para  $y$

$$S(h_2) = \left\{ y = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y}{\alpha_y \beta_y} x - \frac{\gamma_y}{\alpha_y \beta_y} z \right\} \cup \{y = 0\},$$

después se evalúa la función localizadora en el conjunto  $S(h_2)$

$$h_2|_{S(h_2)} = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y}{\alpha_y \beta_y} x - \frac{\gamma_y}{\alpha_y \beta_y} z.$$

Al igual que en el conjunto  $K_1(h_1)$ , se descartan los términos negativos y se aplica el Teorema Iterativo con el conjunto  $K_1(h_1)$  para establecer una cota máxima para  $y$ :

$$S(h_2) \cap K_1(h_1) \subset \left\{ y(t) \leq y_{\text{máx}} = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y}{\alpha_y \beta_y} x_{\text{máx}} \right\},$$

por lo tanto, se obtiene el siguiente conjunto que define el límite máximo para la población de CDs

$$K_1(h_2) = \left\{ y(t) \leq y_{\text{máx}} = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y}{\alpha_y \beta_y} x_{\text{máx}} \right\}, \quad (5.22)$$

solo si la condición (5.17) se cumple.

**Cota ínfima para la población de células T.** Se propone la siguiente función localizadora

$$h_3 = z,$$

cuya derivada de Lie está dada por  $L_f h_3 = \dot{z}$ , lo que es equivalente a

$$L_f h_3 = \delta_z yz - \gamma_z xz - \mu_z z + \alpha_z,$$

y de la cual se establece el conjunto  $S(h_3) = \{L_f h_3 = 0\}$ , es decir

$$S(h_3) = \{\delta_z yz - \gamma_z xz - \mu_z z + \alpha_z = 0\}.$$

Mediante cálculos algebraicos, se obtiene la siguiente solución para  $z$

$$S(h_3) = \left\{ z = \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x} + \frac{\delta_z yz}{\mu_z + \gamma_z x} \right\},$$

después se evalúa la función localizadora en el conjunto  $S(h_3)$

$$h_3|_{S(h_3)} = \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x} + \frac{\delta_z y z}{\mu_z + \gamma_z x}.$$

Al igual que en los conjuntos anteriores, se descarta el término que depende de la multiplicación de  $y$  por  $z$ , y se aplica el Teorema Iterativo con el conjunto  $K_1(h_1)$  para establecer la siguiente cota ínfima

$$S(h_3) \cap K_1(h_1) \subset \left\{ z_{\text{inf}} \geq \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x_{\text{máx}}} \right\},$$

por lo tanto, se obtiene el siguiente conjunto

$$K_1(h_3) = \left\{ z(t) \geq z_{\text{inf}} = \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x_{\text{máx}}} \right\}, \quad (5.23)$$

solo si la condición (5.17) se cumple.

**Cota suprema para la población de células cancerosas gástricas.** Se puede determinar la cota suprema para la población de células cancerosas mediante la aplicación del Teorema Iterativo con el conjunto  $K_1(h_3)$ , es decir,

$$K_1(h_1) \cap K_1(h_3) \subset \left\{ x(t) \leq x_{\text{sup}} = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \frac{(\gamma_x - \delta_x)}{\alpha_x \beta_x} z_{\text{inf}} \right\},$$

por lo tanto, el conjunto de localización de  $x$  está definido por

$$K_x = \left\{ 0 \leq x(t) \leq x_{\text{sup}} = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \frac{(\gamma_x - \delta_x)}{\alpha_x \beta_x} z_{\text{inf}} \right\}. \quad (5.24)$$

**Cota suprema para la población de células dendríticas.** El límite supremo para la población de CDs es resuelto de manera similar al caso anterior. Se toma el conjunto  $S(h_2)$  y se aplica el Teorema Iterativo con el conjunto  $K_1(h_3)$ , obteniendo el siguiente resultado

$$K_1(h_2) \cap K_1(h_3) \subset \left\{ y(t) \leq y_{\text{sup}} = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y}{\alpha_y \beta_y} x_{\text{máx}} - \frac{\gamma_y}{\alpha_y \beta_y} z_{\text{inf}} \right\},$$

por lo tanto, el conjunto de localización de  $y$  está definido por

$$K_y = \left\{ 0 \leq y(t) \leq y_{\text{sup}} = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y}{\alpha_y \beta_y} x_{\text{máx}} - \frac{\gamma_y}{\alpha_y \beta_y} z_{\text{inf}} \right\}, \quad (5.25)$$

solo si la condición (5.17) se mantiene.

**Cota suprema para la población de células T.** Aplicando nuevamente el Teorema Iterativo se puede establecer un límite supremo para la población de células T mediante la siguiente función localizadora

$$h_4 = \Upsilon y + z,$$

con  $\Upsilon > 0$  siendo un parámetro libre. La derivada de Lie de la función  $h_4$  está dada por  $L_f h_4 = \Upsilon \dot{y} + \dot{z}$ , lo que es equivalente a

$$L_f h_4 = \Upsilon (\alpha_y y (1 - \beta_y y) + \delta_y x y - \gamma_y y z) + (\delta_z y z - \gamma_z x z - \mu_z z + \alpha_z),$$

y de la cual se establece el conjunto  $S(h_4) = \{L_f h_4 = 0\}$ , es decir

$$S(h_4) = \left\{ \Upsilon (\alpha_y y (1 - \beta_y y) + \delta_y x y - \gamma_y y z) + (\delta_z y z - \gamma_z x z - \mu_z z + \alpha_z) = 0 \right\}.$$

Mediante cálculos algebraicos, se obtiene la siguiente expresión

$$S(h_4) = \left\{ z = \frac{1}{\mu_z} (\alpha_y \Upsilon y (1 - \beta_y y) + \delta_y \Upsilon xy - \gamma_y \Upsilon yz + \delta_z yz - \gamma_z xz + \alpha_z) \right\}.$$

Ahora, se toma nuevamente la función localizadora  $h_4$  y se resuelve para  $z$  obteniendo  $z = h_4 - \Upsilon y$ , lo que permite formular el siguiente conjunto

$$S(h_4) = \left\{ h_4 - \Upsilon y = \frac{1}{\mu_z} (\alpha_y \Upsilon y (1 - \beta_y y) + \delta_y \Upsilon xy - \gamma_y \Upsilon yz + \delta_z yz - \gamma_z xz + \alpha_z) \right\},$$

lo cual implica que

$$S(h_4) = \left\{ h_4 = \frac{1}{\mu_z} (\alpha_y \Upsilon y (1 - \beta_y y) + \delta_y \Upsilon xy - \gamma_y \Upsilon yz + \delta_z yz - \gamma_z xz + \alpha_z) + \Upsilon y \right\}.$$

Al desarrollar toda la expresión anterior se obtiene el siguiente resultado

$$S(h_4) = \left\{ h_4 = \frac{\alpha_y}{\mu_z} \Upsilon y - \frac{\alpha_y \beta_y}{\mu_z} \Upsilon y^2 + \frac{\delta_y}{\mu_z} \Upsilon xy - \frac{\gamma_y}{\mu_z} \Upsilon yz + \frac{\delta_z}{\mu_z} yz - \frac{\gamma_z}{\mu_z} xz + \frac{\alpha_z}{\mu_z} + \Upsilon y \right\},$$

se agrupan términos semejantes

$$S(h_4) = \left\{ h_4 = -\frac{\alpha_y \beta_y}{\mu_z} \Upsilon y^2 + \left( \Upsilon + \frac{\alpha_y}{\mu_z} \Upsilon + \frac{\delta_y}{\mu_z} \Upsilon x \right) y - \left( \frac{\gamma_y}{\mu_z} \Upsilon - \frac{\delta_z}{\mu_z} \right) yz - \frac{\gamma_z}{\mu_z} xz + \frac{\alpha_z}{\mu_z} \right\},$$

y se aplica la técnica algebraica llamada completando el cuadrado, la cual lleva al siguiente resultado

$$S(h_4) = \left\{ h_4 = \frac{\Upsilon (\mu_z + \alpha_y + \delta_y x)^2}{4\alpha_y \beta_y \mu_z} - \frac{\alpha_y \beta_y}{\mu_z} \Upsilon \left( y - \frac{\mu_z + \alpha_y + \delta_y x}{2\alpha_y \beta_y} \right)^2 - \left( \frac{\gamma_y}{\mu_z} \Upsilon - \frac{\delta_z}{\mu_z} \right) yz - \frac{\gamma_z}{\mu_z} xz + \frac{\alpha_z}{\mu_z} \right\}.$$

Con el fin de descartar todos los términos negativos de la expresión anterior, se define una función  $\Lambda(x, y, z)$  como

$$\Lambda(x, y, z) = \frac{\alpha_y \beta_y}{\mu_z} \Upsilon \left( y - \frac{\mu_z + \alpha_y + \delta_y x}{2\alpha_y \beta_y} \right)^2 + \left( \frac{\gamma_y}{\mu_z} \Upsilon - \frac{\delta_z}{\mu_z} \right) yz + \frac{\gamma_z}{\mu_z} xz,$$

asumiendo que se satisface la condición

$$\Upsilon \geq \frac{\delta_z}{\gamma_y}. \quad (5.26)$$

Por consiguiente, se establece lo siguiente

$$S(h_4) = \left\{ h_4 = \frac{\alpha_z}{\mu_z} + \frac{\Upsilon (\mu_z + \alpha_y + \delta_y x)^2}{4\alpha_y \beta_y \mu_z} - \Lambda(x, y, z) \right\},$$

por lo tanto, se descarta la función  $\Lambda(x, y, z)$  al ser negativa para obtener el siguiente subconjunto

$$S(h_4) \subset \left\{ h_4 \leq \frac{\alpha_z}{\mu_z} + \frac{\Upsilon (\mu_z + \alpha_y + \delta_y x)^2}{4\alpha_y \beta_y \mu_z} \right\}.$$

Ahora, se sustituye el valor de la función localizadora  $h_4$  con el fin de resolver explícitamente para  $z$ ,

$$S(h_4) \subset \left\{ z \leq \frac{\alpha_z}{\mu_z} + \frac{\Upsilon (\mu_z + \alpha_y + \delta_y x)^2}{4\alpha_y \beta_y \mu_z} - \Upsilon y \right\}.$$

Finalmente, si se descarta el término negativo del subconjunto y se aplica el Teorema Iterativo con el conjunto  $K_1(h_1)$ , se establece la cota suprema para la población de células T,

$$S(h_4) \cap K_1(h_1) \subset \left\{ z(t) \leq z_{\text{sup}} = \frac{\alpha_z}{\mu_z} + \frac{\Upsilon (\mu_z + \alpha_y + \delta_y x_{\text{máx}})^2}{4\alpha_y \beta_y \mu_z} \right\},$$

obteniendo así el siguiente conjunto de localización de  $z$

$$K_z = \left\{ z_{\text{inf}} = \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x_{\text{máx}}} \leq z(t) \leq z_{\text{sup}} = \frac{\alpha_z}{\mu_z} + \frac{\Upsilon (\mu_z + \alpha_y + \delta_y x_{\text{máx}})^2}{4\alpha_y \beta_y \mu_z} \right\}, \quad (5.27)$$

solo si las condiciones (5.17) y (5.26) se satisfacen.

Los supremos obtenidos para cada una de las variables de estado, así como el ínfimo calculado para la población de células T, definen el dominio de las densidades máximas y mínimas de las poblaciones de células descritas en el sistema (5.1)–(5.3). Es importante mencionar que la condición  $\gamma_x > \delta_x$  afecta a todos los conjuntos de localización del sistema. Con la finalidad de acotar aún más la dinámica del sistema (5.1)–(5.3), se analizaron otras funciones localizadoras como  $h = x + \Upsilon y + z$ ,  $h = \Upsilon_1 x + \Upsilon_2 y + \Upsilon_3 z$ ,  $h = xy$ ,  $h = yz$ ,  $h = xz$  y  $h = x/y$ , entre otras. Sin embargo, no se han podido establecer mejores cotas que las definidas en esta sección. Con base en los resultados que han sido mostrados en esta sección, se establece el siguiente teorema.

**Teorema: Dominio de Localización.** *Si las condiciones (5.17) y (5.26) se satisfacen, entonces todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (5.1)–(5.3) que describe el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con IAC, se encuentran dentro del siguiente dominio de localización:*

$$K_{xyz} = K_x \cap K_y \cap K_z,$$

donde

$$\begin{aligned} K_x &= \left\{ 0 \leq x(t) \leq x_{\text{sup}} = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \frac{(\gamma_x - \delta_x)}{\alpha_x \beta_x} z_{\text{inf}} \right\}, \\ K_y &= \left\{ 0 \leq y(t) \leq y_{\text{sup}} = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y}{\alpha_y \beta_y} x_{\text{máx}} - \frac{\gamma_y}{\alpha_y \beta_y} z_{\text{inf}} \right\}, \\ K_z &= \left\{ z_{\text{inf}} = \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x_{\text{máx}}} \leq z(t) \leq z_{\text{sup}} = \frac{\alpha_z}{\mu_z} + \frac{\Upsilon (\mu_z + \alpha_y + \delta_y x_{\text{máx}})^2}{4\alpha_y \beta_y \mu_z} \right\}. \end{aligned}$$

### 5.3.2. Existencia de un dominio acotado positivamente invariante en $\mathbb{R}_{+,0}^3$

En esta subsección se establecen condiciones suficientes de atracción bajo las cuales el dominio  $K_{xyz}$  es acotado positivamente invariante en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ , lo cual permite asegurar la existencia de un atractor global dentro de  $K_{xyz}$ . Este último implica que las soluciones no divergentes entrarán en el dominio de localización  $K_{xyz}$  y convergerán en el conjunto compacto invariante más grande o atractivo dentro de él, como los puntos de equilibrio, las órbitas periódicas o los ciclos límites que presenta el sistema (5.1)–(5.3). Las condiciones suficientes se obtienen por aplicar el método directo de Lyapunov y el principio de invariancia de LaSalle. Primero se propone la siguiente función candidata de Lyapunov:

$$h_5 = \Upsilon_1 x + y + z,$$

donde su derivada de Lie está dada por  $L_f h_5 = \Upsilon_1 \dot{x} + \dot{y} + \dot{z}$ , lo que es equivalente a

$$L_f h_5 = \Upsilon_1 [\alpha_x x (1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x x z - \gamma_x x z] + [\alpha_y y (1 - \beta_y y) + \delta_y x y - \gamma_y y z] + [\alpha_z - \mu_z z + \delta_z y z - \gamma_z x z].$$

Ahora, se necesitan agrupar algunos términos y aplicar técnicas algebraicas para establecer que la derivada de Lie de la función  $h_5$  sea semidefinida negativa ( $L_f h_5 \leq 0$ ). Para ello, se desarrolla toda la expresión anterior y se agrupan

términos para llegar a lo siguiente

$$L_f h_5 = -\alpha_x \beta_x \Upsilon_1 x^2 - \alpha_y \beta_y y^2 + (\alpha_x + \eta_x) \Upsilon_1 x - (\gamma_x \Upsilon_1 - \delta_x \Upsilon_1 + \gamma_z) xz + (\alpha_y + \delta_y x) y - (\gamma_y - \delta_z) yz - \mu_z z + \alpha_z. \quad (5.28)$$

De la Expresión (5.28), se analizan los términos  $-(\gamma_x \Upsilon_1 - \delta_x \Upsilon_1 + \gamma_z) xz$  y  $-(\gamma_y - \delta_z) yz$  para establecer las siguientes condiciones con el fin de asegurar la negatividad de esos términos:

$$\gamma_y > \delta_z, \quad (5.29)$$

$$\Upsilon_1 > -\frac{\gamma_z}{(\gamma_x - \delta_x)}. \quad (5.30)$$

Con la finalidad de simplificar y tener el menor número de términos positivos en la Ecuación (5.28), se aplica la técnica de completando el cuadrado en los siguientes términos:

$$-\alpha_y \beta_y y^2 + (\alpha_y + \delta_y x) y = -\alpha_y \beta_y \left( y - \frac{(\alpha_y + \delta_y x)}{2\alpha_y \beta_y} \right)^2 + \frac{(\alpha_y + \delta_y x)^2}{4\alpha_y \beta_y}. \quad (5.31)$$

Se toma el término positivo de la Expresión (5.31) y se relaciona con los siguientes términos de  $x$ :

$$-\alpha_x \beta_x \Upsilon_1 x^2 + (\alpha_x + \eta_x) \Upsilon_1 x + \frac{(\alpha_y + \delta_y x)^2}{4\alpha_y \beta_y}, \quad (5.32)$$

y se aplica nuevamente la técnica de completando el cuadrado obteniendo el siguiente resultado:

$$-\left( \alpha_x \beta_x \Upsilon_1 - \frac{\delta_y^2}{4\alpha_y \beta_y} \right) (x - A_0)^2 + \frac{(2\Upsilon_1 \beta_y (\alpha_x + \eta_x) + \delta_y) A_0}{4\beta_y} + \frac{\alpha_y}{4\beta_y}, \quad (5.33)$$

donde

$$A_0 = \frac{\alpha_y [2\Upsilon_1 \beta_y (\alpha_x + \eta_x) + \delta_y]}{4\Upsilon_1 \alpha_x \alpha_y \beta_x \beta_y - \delta_y^2}. \quad (5.34)$$

Se impone la subsecuente condición sobre el parámetro  $\Upsilon_1$  para garantizar la negatividad del primer término resultante de la igualdad (5.33) y la existencia de la Expresión (5.34):

$$\Upsilon_1 > \frac{\delta_y^2}{4\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y}, \quad (5.35)$$

entonces, se llega a lo siguiente

$$\begin{aligned} L_f h_5 = & \alpha_z + \frac{\alpha_y}{4\beta_y} + \frac{(2\Upsilon_1 \beta_y (\alpha_x + \eta_x) + \delta_y) A_0}{4\beta_y} - \left( \alpha_x \beta_x \Upsilon_1 - \frac{\delta_y^2}{4\alpha_y \beta_y} \right) (x - A_0)^2 - \alpha_y \beta_y \left( y - \frac{(\alpha_y + \delta_y x)}{2\alpha_y \beta_y} \right)^2 \dots \\ & - (\gamma_x \Upsilon_1 - \delta_x \Upsilon_1 + \gamma_z) xz - (\gamma_y - \delta_z) yz - \mu_z z. \end{aligned}$$

Con el objetivo de demostrar la atractividad del sistema (5.1)–(5.3) acotado por el dominio  $K_{xyz}$ , se hace uso del principio de invariancia de LaSalle. Se define el conjunto

$$U = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}_{+,0}^3 \mid L_f h_5 \leq 0\},$$

y se asume que todo el conjunto de soluciones del sistema (5.1)–(5.3) satisface las condiciones (5.29) y (5.35). Por fórmula de  $U$  se tiene que se satisface la siguiente condición:

$$\begin{aligned} \alpha_z + \frac{\alpha_y}{4\beta_y} + \frac{(2\Upsilon_1 \beta_y (\alpha_x + \eta_x) + \delta_y) A_0}{4\beta_y} \leq & \left( \alpha_x \beta_x \Upsilon_1 - \frac{\delta_y^2}{4\alpha_y \beta_y} \right) (x - A_0)^2 + \alpha_y \beta_y \left( y - \frac{(\alpha_y + \delta_y x)}{2\alpha_y \beta_y} \right)^2 \dots \\ & + (\gamma_x \Upsilon_1 - \delta_x \Upsilon_1 + \gamma_z) xz + (\gamma_y - \delta_z) yz + \mu_z z. \end{aligned}$$



Para un valor grande  $R$ , el dominio  $U_R = \{h_5 < R\} \cap \mathbb{R}_{+,0}^3$  contiene el dominio  $U$ . Por consiguiente, se tiene que en la frontera  $\{h_5 = R\}$  de  $U_R$  se satisface la desigualdad  $L_f h_5 < 0$ . Lo último significa que  $U_R$  es un dominio acotado y absorbente. Por el Lema 2 y el Teorema de Invariancia de LaSalle, se establece que la trayectoria que pasa por cualquier punto  $(x, y, z)^T$  en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ , su conjunto  $\omega$ -límite de  $\omega\left((x, y, z)^T\right)$  es no vacío y es un conjunto compacto invariante. Por lo tanto, se deriva lo siguiente

$$\omega\left((x, y, z)^T\right) \subset K_{xyz} \subset \mathbb{R}_{+,0}^3.$$

Con base en los resultados presentados en esta sección, se concluye con el siguiente teorema.

**Teorema: Dominio de localización positivamente invariante.** *Si las condiciones (5.29) y (5.35) se satisfacen, entonces el sistema (5.1)–(5.3) que describe el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con IAC, tiene un atractor global acotado que se localiza en el dominio de localización positivamente invariante  $K_{xyz}$ .*

El teorema anterior implica que dada una condición inicial en el octante no negativo  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ , todas las trayectorias del sistema (5.1)–(5.3) que entran al conjunto  $U_R$  tienden hacia el conjunto compacto invariante más grande localizado dentro o en los límites del dominio de localización  $K_{xyz}$  cuando  $t \geq 0$ . Biológicamente, lo anterior significa que las tres poblaciones de células descritas en el modelo, tendrán crecimientos limitados que no irán más allá de los límites del dominio de localización  $K_{xyz}$  conforme el tumor evolucione con el tiempo.

### 5.3.3. Simulaciones numéricas

En esta subsección se presentan algunas simulaciones numéricas de las soluciones del sistema (5.1)–(5.3) con los límites del dominio de localización  $K_{xyz}$ . Para lograr este objetivo, se utilizó nuevamente el pseudocódigo de la Tabla 5.2 y se añadieron las cotas descritas en el **Teorema: Dominio de Localización**. La Figura 5.11 ilustra cuatro soluciones de la Ecuación (5.1) con diferentes valores en el parámetro  $\gamma_x$ . Dadas las condiciones iniciales

$$x(0) = 1 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 0.1 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 0.1 \times 10^{11} \text{ células},$$

se observa que la solución de las células cancerosas gástricas no pasará más allá de estos límites superiores solo si las condiciones de los últimos dos teoremas se satisfacen. Para el valor  $\gamma_x = 0.5$ , se observa que el tamaño del tumor es cercano al supremo  $x_{\text{sup}}$ , lo cual podría considerarse como el tamaño máximo que pudiera llegar a tener. En los otros valores de  $\gamma_x$ , se muestra que las dinámicas se encuentran dentro del conjunto  $K_x$ . De igual forma, en las Figuras 5.12 y 5.13 se ilustra que cualquiera que sea la dinámica de las Ecuaciones (5.2)–(5.3) de las células inmunitarias, estas dinámicas se ubicarán dentro de los límites de los conjuntos  $K_y$  y  $K_z$ .

Al igual que las células cancerosas gástricas, las células inmunitarias tendrán crecimientos limitados que no pasarán más allá de sus correspondientes cotas supremas. La diferencia entre los crecimientos naturales y cancerosos se debe al tipo de proceso biológico efectuado por cada población celular. Por ejemplo, las células sanas como las células inmunitarias, controlan su propia proliferación por medio de la muerte celular programada [116]. Por otra parte, las células tumorales no controlan su crecimiento, sin embargo, conforme avanza el tiempo estas células pierden la capacidad de proliferar y entran en un estado de senescencia tumoral [5], que culmina con un crecimiento tumoral estacionario.

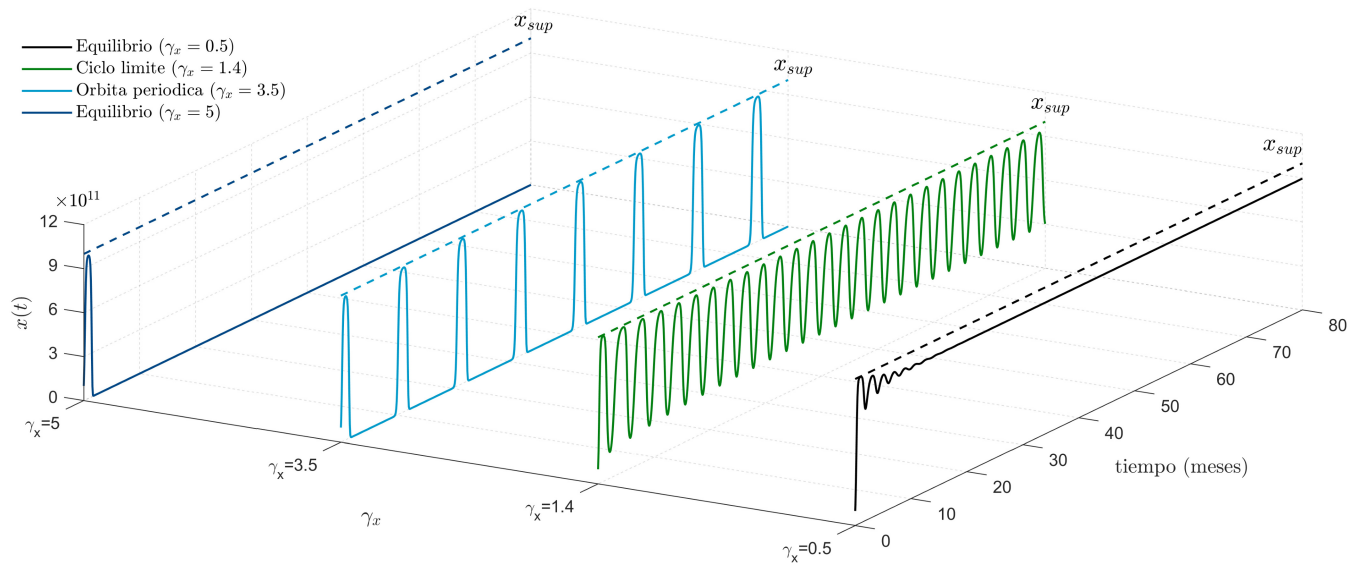


Figura 5.11: Soluciones de la Ecuación (5.1) limitadas por el conjunto  $K_x$  y para diferentes valores de  $\gamma_x$ .

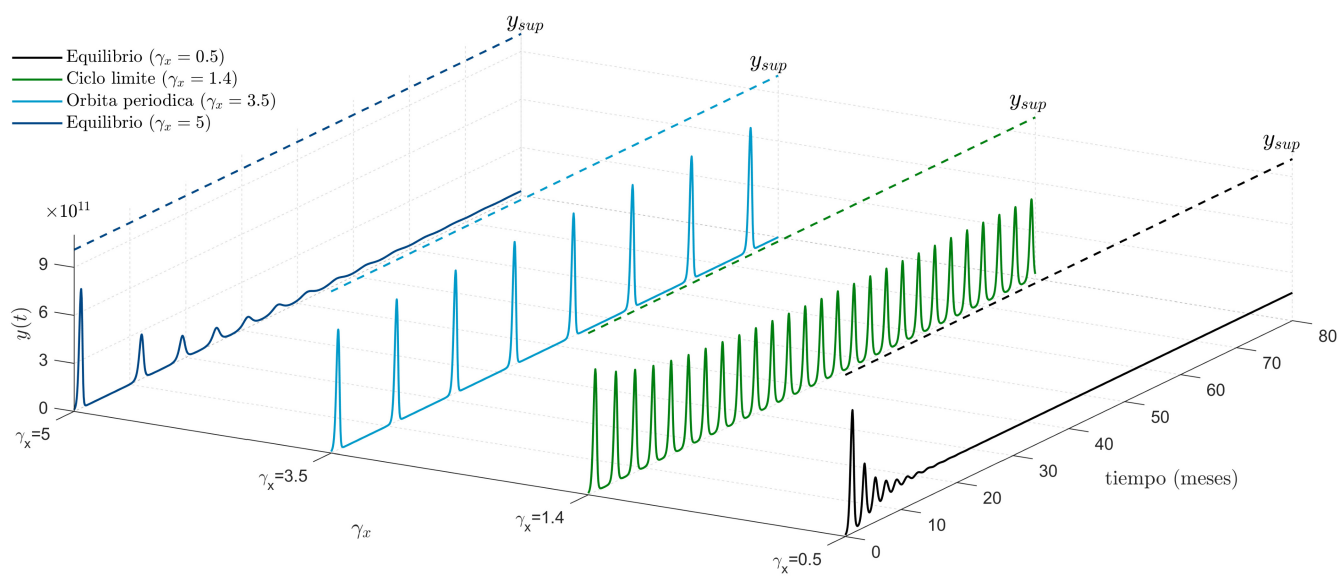


Figura 5.12: Soluciones de la Ecuación (5.2) limitadas por el conjunto  $K_y$  y para diferentes valores de  $\gamma_x$ .

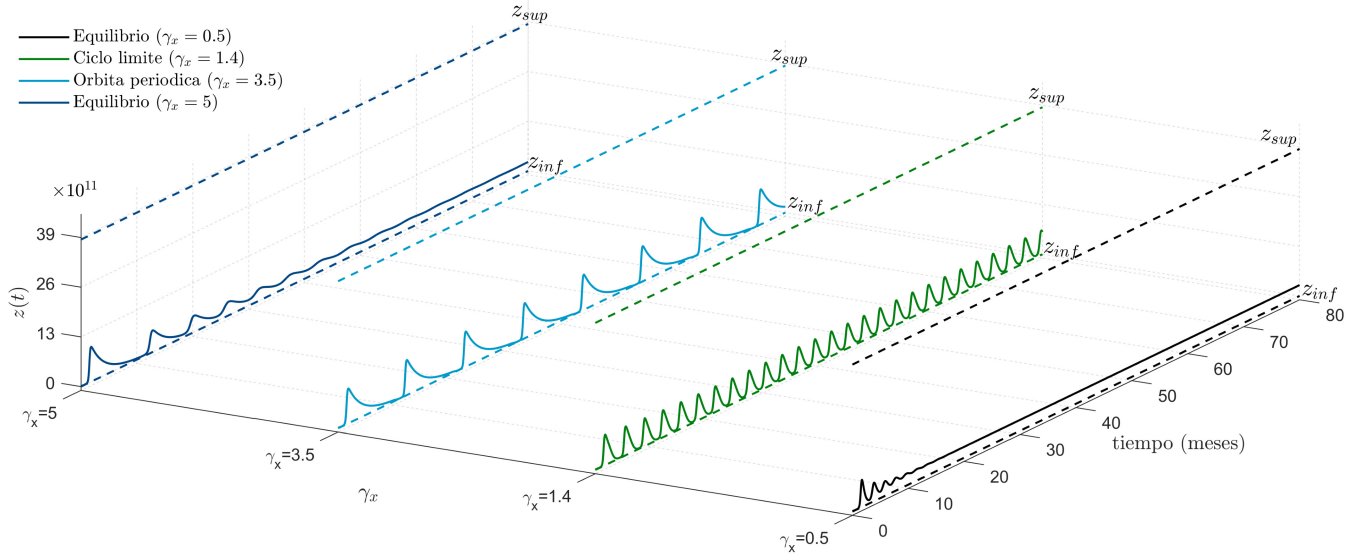


Figura 5.13: Soluciones de la Ecuación (5.3) limitadas por el conjunto  $K_z$  y para diferentes valores de  $\gamma_x$ .

Para visualizar las diferentes dinámicas del sistema (5.1)-(5.3) en el espacio de fase, se presentan las simulaciones numéricas de la Figura 5.14 con diferentes condiciones iniciales fuera del dominio de localización  $K_{xyz}$ . En las simulaciones, el dominio  $K_{xyz}$  es un poliedro donde cada una de sus caras simbolizan las cotas descritas en el **Teorema: Dominio de Localización**. Con estas simulaciones se puede comprobar que cualquier trayectoria que entra al dominio  $K_{xyz}$ , permanecerá ahí y será atraída al conjunto compacto más grande dentro de dicho dominio. Para la trayectoria del inciso b) con condiciones iniciales

$$x(0) = 0.5 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 12 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 5 \times 10^{11} \text{ células},$$

el conjunto  $\omega$ -límite está dado por el ciclo límite dentro del dominio  $K_{xyz}$ . En el caso de la trayectoria del inciso c) con las condiciones iniciales

$$x(0) = 11 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 4.6 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 4.7 \times 10^{11} \text{ células},$$

esta describe una órbita periódica localizada sobre los límites del dominio  $K_{xyz}$ . Por otro lado, la trayectoria del inciso a) con las condiciones iniciales

$$x(0) = 0.5 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 12 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 12 \times 10^{11} \text{ células},$$

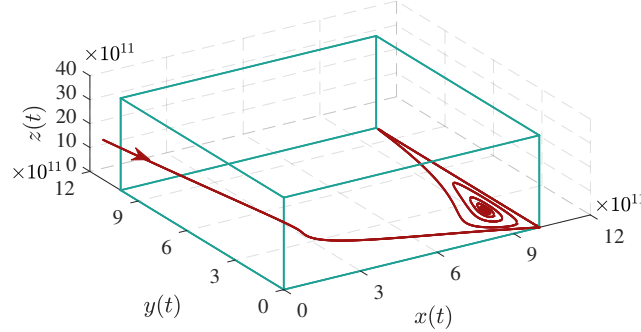
está dada por el equilibrio de persistencia tumoral  $P_5|_{\alpha_z=0} = (8.9593, 1.7405, 2.8438)$  vinculado a una deficiente respuesta inmunitaria ( $\gamma_x = 0.5$ ). Finalmente, la trayectoria del inciso d) con las condiciones iniciales

$$x(0) = 11 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 11 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 10 \times 10^{11} \text{ células},$$

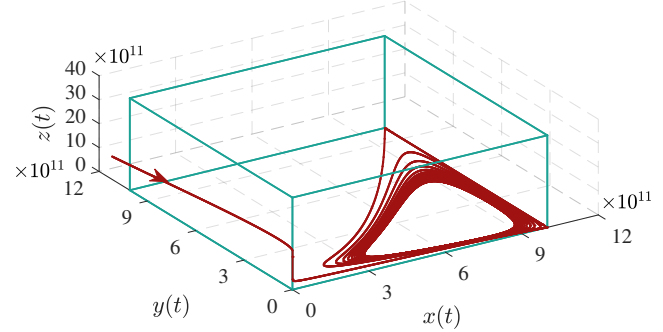
está dada por el equilibrio libre de tumor  $P_5|_{\alpha_z=0} = (0, 0.2734, 2.3309)$  vinculado a una fuerte respuesta inmunitaria ( $\gamma_x = 5$ ). Todas las condiciones iniciales utilizadas en la Figura 5.14 fueron seleccionadas para ilustrar las diferentes

dinámicas que exhibe el sistema (5.1)-(5.3) y evidenciar que se cumplen los resultados presentados a lo largo de esta sección. Cabe señalar que en las simulaciones de esta subsección no se considera el suministro de tratamiento de IAC ( $\alpha_z = 0$ ).

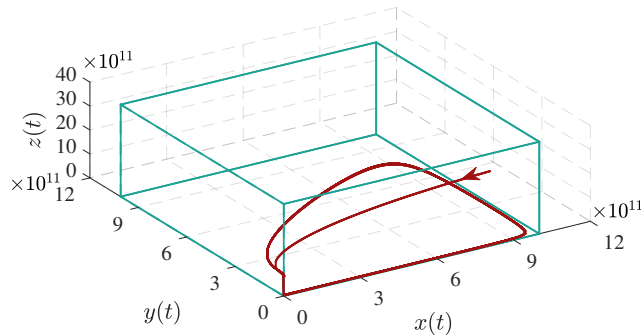
a) Punto de equilibrio ( $\gamma_x = 0.5$ )



b) Ciclo límite ( $\gamma_x = 1.4$ )



c) Órbita periódica ( $\gamma_x = 3.5$ )



d) Punto de equilibrio ( $\gamma_x = 5$ )

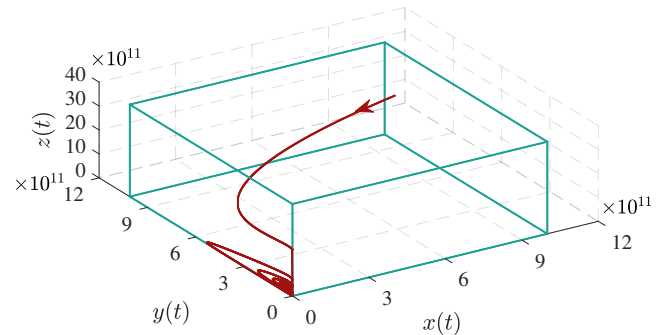


Figura 5.14: Trayectorias del sistema (5.1)-(5.3) que muestran la existencia de un dominio acotado positivamente invariante con cualquier tipo de condición inicial. a) Con las condiciones iniciales  $x(0) = 0.5 \times 10^{11}$ ,  $y(0) = 12 \times 10^{11}$  y  $z(0) = 12 \times 10^{11}$ , y con  $\gamma_x = 0.5$ , el conjunto  $\omega$ -límite del sistema (5.1)-(5.3) está dado por un punto de equilibrio dentro de  $K_{xyz}$ . b) Con las condiciones iniciales  $x(0) = 0.5 \times 10^{11}$ ,  $y(0) = 12 \times 10^{11}$  y  $z(0) = 5 \times 10^{11}$ , y con  $\gamma_x = 1.4$ , el conjunto  $\omega$ -límite del sistema (5.1)-(5.3) está dado por un ciclo límite dentro de  $K_{xyz}$ . c) Con las condiciones iniciales  $x(0) = 11 \times 10^{11}$ ,  $y(0) = 4.6 \times 10^{11}$  y  $z(0) = 4.7 \times 10^{11}$ , y con  $\gamma_x = 3.5$ , el conjunto  $\omega$ -límite del sistema (5.1)-(5.3) está dado por una órbita periódica dentro de  $K_{xyz}$ . d) Con las condiciones iniciales  $x(0) = 11 \times 10^{11}$ ,  $y(0) = 11 \times 10^{11}$  y  $z(0) = 10 \times 10^{11}$ , y con  $\gamma_x = 5$ , el conjunto  $\omega$ -límite del sistema (5.1)-(5.3) está dado por un punto de equilibrio dentro de  $K_{xyz}$ .

## 5.4. Condiciones para la eliminación de células cancerosas gástricas y estabilidad global

El objetivo principal de esta sección es presentar condiciones suficientes de atracción al punto de equilibrio libre de tumor  $P_0$  y lograr estabilidad global en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ . Los resultados obtenidos previamente y la teoría de estabilidad de Lyapunov, son aplicados con el fin de establecer las condiciones que permitan asegurar la eliminación de la población de células cancerosas gástricas mediante la administración de IAC. Las condiciones se establecen en forma de una desigualdad simple impuesta sobre el parámetro de tratamiento  $\alpha_z$ . Con esto, se busca que todas las soluciones de

la Ecuación (5.1) se dirijan al plano invariante libre de tumor dado por  $x = 0$ . Este análisis comienza proponiendo la siguiente función candidata de Lyapunov,

$$h_6 = x,$$

cuya derivada de Lie está dada por,

$$L_f h_6 = \alpha_x x (1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x x z - \gamma_x x z,$$

y al reagrupar términos semejantes se tiene

$$L_f h_6 = -\alpha_x \beta_x x^2 + x (\alpha_x + \eta_x) - x z (\gamma_x - \delta_x). \quad (5.36)$$

Ahora, se busca un límite superior no positivo con  $L_f h_6 \leq 0$  que permita cumplir las condiciones de Lyapunov para la estabilidad asintótica global del sistema (5.1)-(5.3). Se puede encontrar una solución para este problema evaluando las cotas del **Teorema: Dominio de Localización**. Observe que la condición (5.17) está presente en el tercer término de la Expresión (5.36), por lo tanto, se considera lo siguiente

$$L_f h_6 \leq -\alpha_x \beta_x x^2 + x (\alpha_x + \eta_x) - x z (\gamma_x - \delta_x) \leq 0. \quad (5.37)$$

Para cumplir con la desigualdad (5.37), se establece el siguiente límite superior para la función  $L_f h_6$ :

$$L_f h_6 \leq x [(\alpha_x + \eta_x) - z_{\inf} (\gamma_x - \delta_x)] \leq 0. \quad (5.38)$$

El término  $-\alpha_x \beta_x x^2$  fue descartado porque el valor mínimo que puede tomar la variable  $x$  para satisfacer la desigualdad (5.37) es cero. Para determinar la solución no trivial en la desigualdad (5.38), la siguiente restricción debe cumplirse,

$$(\alpha_x + \eta_x) - z_{\inf} (\gamma_x - \delta_x) < 0. \quad (5.39)$$

Reescribiendo la desigualdad (5.39), se obtiene

$$(\alpha_x + \eta_x) - \left( \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x_{\text{máx}}} \right) (\gamma_x - \delta_x) < 0.$$

Después, si se considera el valor máximo de la población de células cancerosas gástricas, se logra lo siguiente,

$$(\alpha_x + \eta_x) - \left( \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_z}{\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x)} \right) (\gamma_x - \delta_x) < 0. \quad (5.40)$$

Mediante cálculos algebraicos se resuelve para el parámetro de tratamiento  $\alpha_z$  y se determina la siguiente condición:

$$\alpha_z > \frac{\mu_z (\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x} + \frac{\gamma_z (\alpha_x + \eta_x)^2}{\alpha_x \beta_x (\gamma_x - \delta_x)}, \quad (5.41)$$

solo si la condición (5.17) se satisface.

La condición (5.41) implica que el tratamiento de IAC es capaz de eliminar la población de células cancerosas gástricas solo si la respuesta inmunitaria es mayor que la actividad caníbal de las células tumorales. Si las condiciones (5.17) y (5.41) se cumplen, con el principio de invariancia de LaSalle se concluye que cualquier solución  $x(t)$  derivada de una condición inicial  $x(0)$ , se dirigirá al conjunto compacto más grande (en este caso, al equilibrio libre de tumor  $P_0$ ). Por lo tanto, todas las soluciones irán al plano invariante libre de tumor  $x = 0$  donde

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_0^* = 0.$$

Con los resultados obtenidos, se establece el siguiente teorema.

**Teorema 2.** *Si las condiciones (5.17) y (5.41) se satisfacen, entonces el plano  $x^* = 0$  es asintóticamente estable en el dominio  $K_{xyz}$ , lo cual implica la eliminación tumoral por el tratamiento de IAC en el sistema (5.1)–(5.3) que describe el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal.*

Adicionalmente, si la condición (5.41) se mantiene, esta desigualdad es una condición de inexistencia de conjuntos compactos invariantes en el conjunto  $\mathbf{R}_{+,0}^3 \cap \{x > 0\}$  del sistema (5.1)–(5.3). Retomando el límite superior de la población de células cancerosas gástricas,

$$x_{\text{sup}} = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \frac{(\gamma_x - \delta_x)}{\alpha_x \beta_x} z_{\text{inf}},$$

donde al sustituir los valores de las cotas  $z_{\text{inf}}$  y  $x_{\text{máx}}$ , se obtiene

$$x_{\text{sup}} = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \frac{\alpha_z (\gamma_x - \delta_x)}{(\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x))}.$$

Entonces, si la condición (5.41) se satisface, el resultado en la cota suprema de la población de células cancerosas es  $x_{\text{sup}} \leq 0$ , por lo tanto, los límites  $x_{\text{inf}}$  y  $x_{\text{sup}}$  serán muy cercanos o iguales, es decir, sobre el plano libre de tumor  $x = 0$ . Biológicamente esto quiere decir que la condición (5.41) no permite la existencia de una dinámica de persistencia tumoral, por ejemplo, la latencia tumoral (oscilaciones). Matemáticamente, esto implica que todos los tipos de conjuntos compactos invariantes (puntos de equilibrio, ciclos límite, órbitas periódicas y atractores caóticos) que pueda exhibir el sistema (5.1)–(5.3), serán dinámicas libres de tumores. Con base en estos resultados, se concluye con lo siguiente.

**Resultado 2.** *Si la condición (5.41) se satisface, entonces todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (5.1)–(5.3) que describe el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con IAC, están localizados en el dominio  $\mathbf{R}_{+,0}^3 \cap \{x = 0\}$ .*

### 5.4.1. Simulaciones numéricas

En esta subsección se ilustran los resultados obtenidos del **Teorema 2** mediante simulaciones numéricas. Con las cotas superiores e inferiores del dominio  $K_{xyz}$  y sustituyendo los valores de los parámetros, se consigue la siguiente condición de estabilidad asintótica global para la eliminación del cáncer gástrico,

$$\alpha_z > \frac{\mu_z (\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x} + \frac{\gamma_z (\alpha_x + \eta_x)^2}{\alpha_x \beta_x (\gamma_x - \delta_x)} = 8.8516.$$

Por lo tanto, para fines de simulación se propone  $\alpha_z = 8.9$ . De igual forma, para cumplir con la condición (5.17), se propone  $\gamma_x = 3.5$ . Las condiciones iniciales para cada ecuación del sistema (5.1)–(5.3) son las siguientes:

$$x(0) = 9 \times 10^{11} \text{ células}, \quad y(0) = 9 \times 10^{11} \text{ células}, \quad z(0) = 0.5 \times 10^{11} \text{ células}.$$

En el espacio de fase de la Figura 5.15, se observa que la trayectoria del sistema (5.1)–(5.3) converge al punto de equilibrio libre de tumor  $P_0 = (x_0^*, y_0^*, z_0^*)$ , lo que implica la estabilidad asintótica global del sistema. En las series de tiempo de la Figura 5.15, también se visualiza que las soluciones convergen hacia el equilibrio  $P_0$  con la condición

(5.41). En el inciso a), la solución de las células cancerosas gástricas llega al estado  $x_0^* = 0$  en el primer mes con el tratamiento de inmunoterapia. En el inciso b), se observa que la solución de la población de CDs converge a  $y_0^* = 0$  después de presentar los antígenos tumorales a las células T. El inciso c) muestra que la solución de la población de células T crece hasta converger en un estado homeostático.

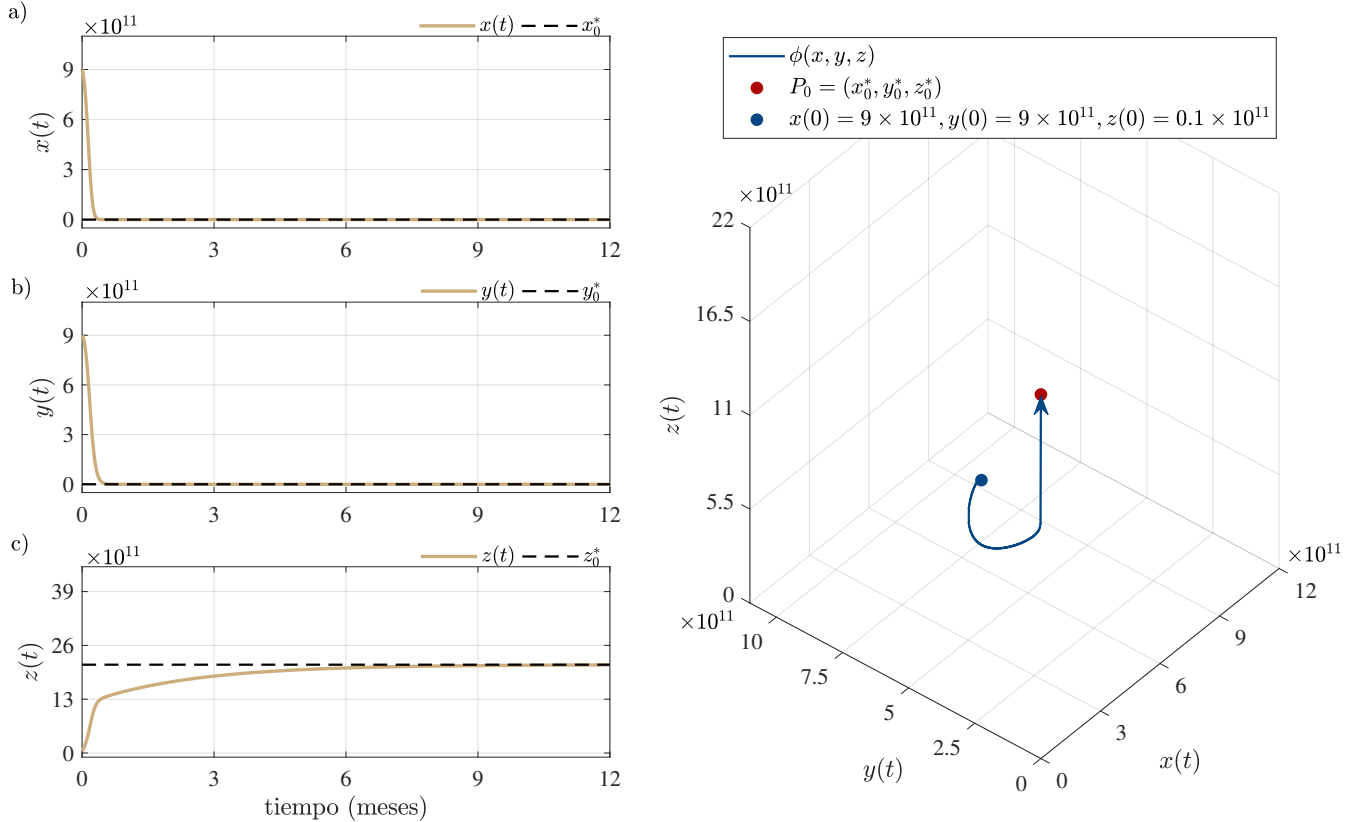


Figura 5.15: Series tiempo y espacio de fase para el sistema (5.1)-(5.3) al considerar la condición (5.41).

Adicionalmente, se realizó un diagrama a bloques en Simulink<sup>®</sup> para verificar y comparar con las simulaciones de la Figura 5.15. La estructura general del diagrama se muestra en la Figura 5.16, donde el subsistema llamado *Ecuaciones del modelo* contiene otra estructura interna la cual se presenta en la Figura 5.17. En la Figura 5.17 se observa el sistema de Ecuaciones (5.1)-(5.3) desarrollado a bloques, así como otro subsistema que contiene a la condición de estabilidad asintótica global (5.41). El diagrama interno del subsistema de la condición (5.41) se muestra en la Figura 5.18. El diagrama general presentado en la Figura 5.16, se utilizó un *switch* para manipular el suministro de tratamiento al sistema (5.1)-(5.3). Las simulaciones obtenidas al ejecutar estos diagramas de bloques se describen a continuación. La Figura 5.19 muestra las oscilaciones del sistema (5.1)-(5.3) cuando no hay un suministro de tratamiento. Tales soluciones coinciden con las soluciones presentadas en las Figuras 5.5, 5.6 y 5.7, para las cuales el sistema exhibe una órbita periódica al tomar  $\gamma_x = 3.5$ . Finalmente, en la Figura 5.20 se observan las soluciones del sistema (5.1)-(5.3) convergiendo al equilibrio libre de tumor  $P_0$  al considerar la condición (5.41). Estos últimos resultados coinciden con los mostrados en la Figura 5.15. Cabe resaltar que las dimensiones en las simulaciones de las Figuras 5.19 y 5.20, son de  $10^{11}$  células y la escala de tiempo en meses.

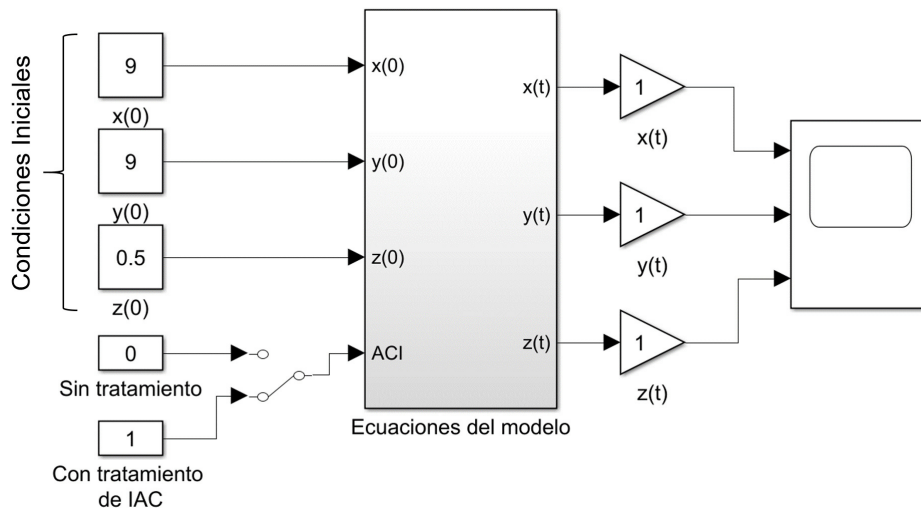


Figura 5.16: Diagrama de bloques general del sistema (5.1)-(5.3).

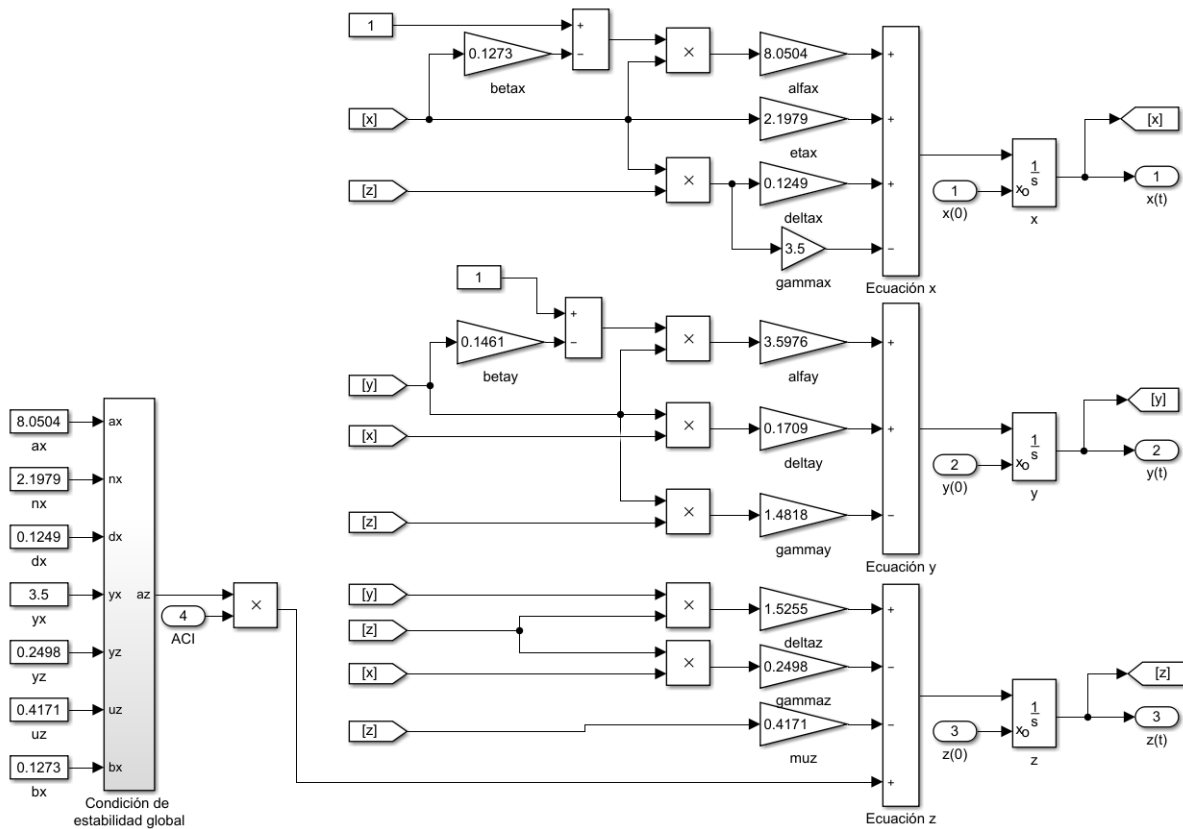


Figura 5.17: Estructura del subsistema que describe las ecuaciones del sistema (5.1)-(5.3).



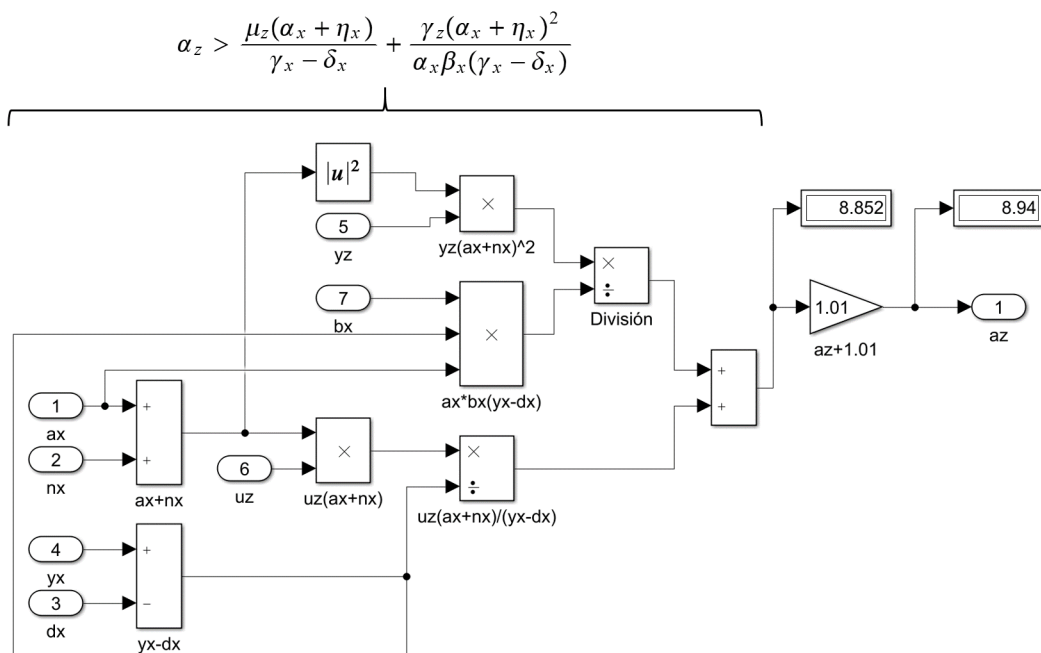


Figura 5.18: Estructura del subsistema que contiene a la condición (5.41).

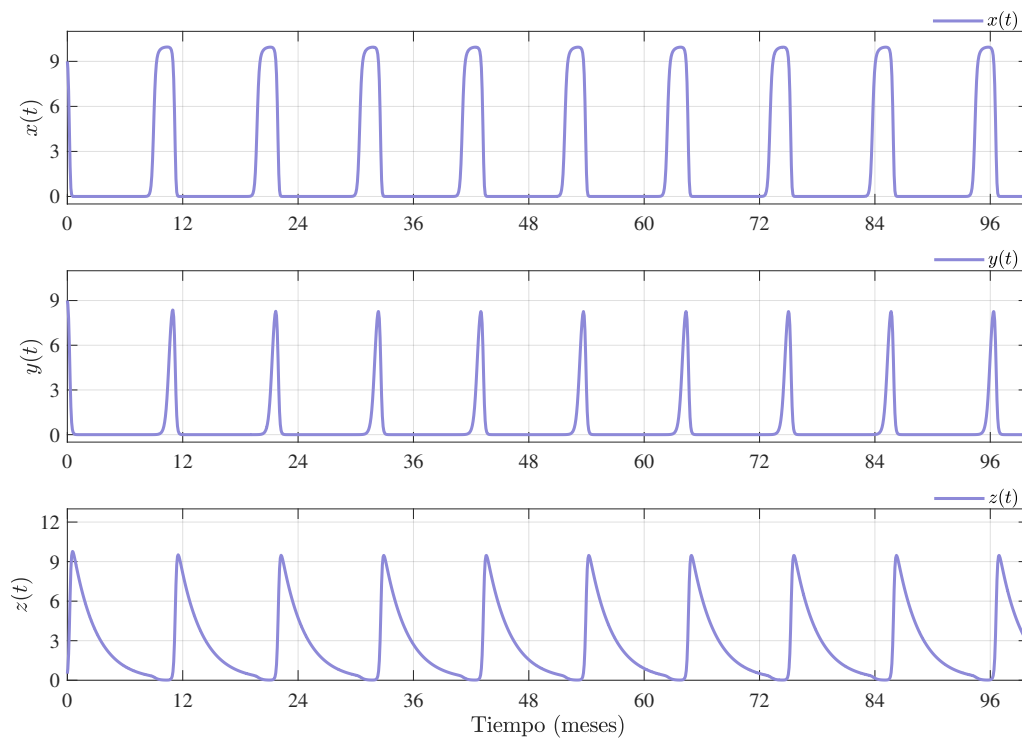


Figura 5.19: Soluciones del sistema (5.1)-(5.3) para  $\alpha_z = 0$  mediante diagramas de bloques en Simulink<sup>©</sup>.

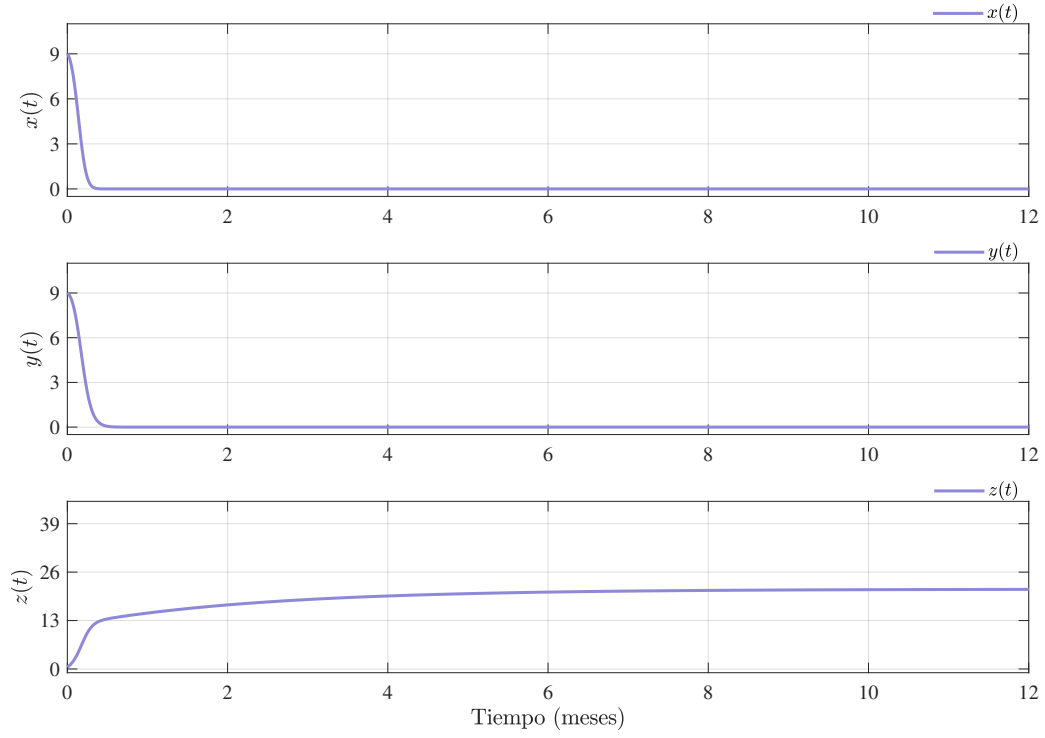


Figura 5.20: Soluciones del sistema (5.1)-(5.3) con la condición (5.41) mediante diagramas de bloques en Simulink<sup>©</sup>.

## Capítulo 6

# Discusiones y conclusiones

La inmunoterapia es considerada una buena alternativa para el tratamiento contra varios tipos de cáncer y actualmente ha generado un importante interés para su aplicación en pacientes con cáncer gástrico. A pesar de ello, el conocimiento de las interacciones entre el tumor gástrico y el sistema inmunitario, así como otros mecanismos biológicos relacionados, sigue siendo limitado. Hoy en día la Oncología Matemática procedente de las Biomatemáticas, se ha convertido en un área fundamental para comprender fenómenos oncológicos complejos y sus interacciones con el sistema inmunitario. Por medio de modelos matemáticos determinísticos se puede proporcionar información valiosa vinculada al crecimiento tumoral y las relaciones entre células cancerosas e inmunitarias.

Los modelos matemáticos no solo son estrategias prácticas para lograr una visión cualitativa y cuantitativa más simple del cáncer, también son cruciales para comprender la dinámica entre el tumor y el sistema inmunitario, y avanzar en la investigación de tratamientos contra esta enfermedad. Por lo tanto, explorar distintos escenarios y tipos de cáncer con modelos matemáticos es solo un primer paso para comprender la evolución tumoral en diferentes pacientes, que eventualmente conducirán al desarrollo y evaluación de tratamientos adecuados con la mayor disminución de carga tumoral y el menor porcentaje de efectos secundarios. Los modelos se han desarrollado a partir de diferentes escalas, enfoques, teorías matemáticas y herramientas computacionales.

En este trabajo se propone y se estudia un modelo matemático cualitativo compuesto por el sistema de Ecuaciones (5.1)-(5.3) que describe el crecimiento de un adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, abarcando aspectos importantes como la infección por *H. Pylori* y el canibalismo celular. Además, se exploran los efectos de un tratamiento de IAC al incorporar el parámetro  $\alpha_z$  en la Ecuación (5.3) de la población de células T. El parámetro de tratamiento de IAC,  $\alpha_z$ , se agregó al modelo para calcular una concentración suficiente de tratamiento que permita asegurar la eliminación del adenocarcinoma gástrico en algún tiempo  $t$ . Los otros parámetros considerados en el modelo fueron estimados con el software Eureka al seleccionar tres ecuaciones numéricas que pudieran adecuarse algebraicamente y parametrizarse para representar el sistema (5.1)-(5.3).

Con los valores de los parámetros presentados en la Tabla 5.1 y  $\alpha_z = 0$ , el sistema (5.1)-(5.3) exhibe oscilaciones y estados estacionarios para diferentes cantidades del parámetro  $\gamma_x$ , el cual representa la tasa de eliminación de células cancerosas gástricas por las células T. Las poblaciones de células que describe el modelo pueden coexistir durante bastante tiempo y esto se muestra en las dinámicas oscilatorias de las Figuras 5.5, 5.6 y 5.7.

En la Figura 5.5 de la Ecuación (5.1), se observa que a medida que aumenta el valor de  $\gamma_x$ , la magnitud y el período de las oscilaciones se acortan, hasta que el tamaño del tumor se vuelve pequeño, lo cual tiene congruencia con otros modelos reportados en la literatura (por ejemplo, [69, 98]). La Figura 5.5 señala que con el valor  $\gamma_x = 3.5$ , la masa tumoral gástrica se cicla en un periodo de aproximadamente 9 meses. Esto implica que el adenocarcinoma gástrico tiene un tamaño diminuto y permanece por aproximadamente 9 meses en un estado estacionario conocido

como latencia tumoral. Sin embargo, durante 2 o 3 meses ocurre una recurrencia tumoral cuando el adenocarcinoma crece y alcanza un tamaño peligroso muy cercano a su capacidad de carga máxima. Aunque las tasas de recurrencia tumoral en cáncer gástrico varían del 14 al 60% [115], las oscilaciones de la Figura 5.5 coinciden parcialmente con los tiempos de las recurrencias observadas en pacientes con adenocarcinomas gástricos que fueron tratados con quimioterapia preoperatoria y una gastrectomía [115]. El fenómeno de recurrencia tumoral tiene implicaciones devastadoras en cáncer gástrico temprano y avanzado [88, 89], debido a que la tasa de supervivencia en el largo plazo disminuye significativamente.

Para analizar la dinámica del sistema (5.1)-(5.3), se calcularon sus puntos de equilibrio donde se determinaron tres equilibrios libres de tumor ( $P_0$ ,  $P_1$  y  $P_2$ ), dos equilibrios libres de CDs ( $P_3$  y  $P_4$ ) y dos equilibrios de persistencia tumoral ( $P_5$  y  $P_6$ ). En ausencia de tratamiento ( $\alpha_z = 0$ ) todos los equilibrios son inestables. Sin embargo, de acuerdo con el gráfico de dispersión de la Figura 5.9, para  $0 \leq \gamma_x < 1.3$ , el sistema es local asintóticamente estable en el equilibrio de persistencia tumoral  $P_5|_{\alpha_z=0}$ , mientras que para  $\gamma_x > 4.5$  es local asintóticamente estable en el equilibrio libre de tumor  $P_2|_{\alpha_z=0}$ . La interpretación de estos resultados es interesante porque se corrobora la importancia de la respuesta inmunitaria contra la erradicación del tumor al aumentar considerablemente el valor del parámetro  $\gamma_x$ .

Mediante el método indirecto de Lyapunov, se establecieron condiciones suficientes para asegurar la estabilidad asintótica local del punto de equilibrio libre de tumor  $P_0$  cuando hay un suministro de IAC ( $\alpha_z > 0$ ). La condición principal (5.16) se obtuvo como una desigualdad sobre el parámetro  $\alpha_z$  en función de otros parámetros del modelo, es decir,

$$\alpha_z > \max \left\{ \frac{\mu_z (\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x}, \frac{\alpha_y \mu_z}{\gamma_y} \right\}.$$

Si las condiciones (5.16) y (5.17) se satisfacen, esto implica la eliminación del adenocarcinoma gástrico en una etapa inicial. Esto puede interpretarse como el nivel de dosis adecuado de IAC para disminuir una carga tumoral inicial del adenocarcinoma gástrico. La Figura 5.8 ilustra la eliminación de las células cancerosas en aproximadamente dos meses cuando se cumple la condición (5.16). Por otro lado, establecer condiciones analíticas de estabilidad local para el resto de los equilibrios biológicamente válidos resulta ser un reto debido a su gran composición algebraica. El gráfico de dispersión de la Figura 5.8 establece que los equilibrios  $P_2$ ,  $P_3$  y  $P_5$  son inestables cuando  $\alpha_z > 0$ . El equilibrio libre de CDs,  $P_4$ , es local asintóticamente estable para  $1 < \alpha_z < 1.27$ , sin embargo, para ese intervalo de valores no se cumple su condición de existencia presentada en la Tabla A.2.

Uno de los principales enfoques de este trabajo fue aplicar el método de LCCI debido a la utilidad de esta metodología para estudiar la dinámica entre el tumor y el sistema inmunitario, y la implementación de tratamientos [30, 31, 55, 57, 59]. Se definieron las cotas que componen el dominio de localización  $K_{xyz}$  donde se ubican todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (5.1)-(5.3). La importancia de estos límites se debe al crecimiento controlado que tendrán las poblaciones de células donde las soluciones no diverjan, solo si las condiciones del **Teorema: Dominio de Localización** se cumplen. Además, con el método directo de Lyapunov y el principio de invariancia de LaSalle se establecieron condiciones suficientes para asegurar la existencia de un dominio acotado positivamente invariante en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ . Lo último implica la existencia de un atractor global ubicado dentro o en los límites del dominio de localización  $K_{xyz}$ . Finalmente, a través del método directo de Lyapunov se determinaron condiciones suficientes para la atracción de cualquier solución al plano invariante libre de tumor  $x = 0$ ; la atracción de este conjunto está directamente vinculado con el parámetro de tratamiento  $\alpha_z$ . Por lo tanto, si la condición de

estabilidad asintótica global (5.41),

$$\alpha_z > \frac{\mu_z(\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x} + \frac{\gamma_z(\alpha_x + \eta_x)^2}{\alpha_x \beta_x (\gamma_x - \delta_x)},$$

se satisface, entonces cualquier trayectoria se dirigirá al conjunto compacto invariante más grande, es decir, al equilibrio libre de tumor  $P_0$ . En resumen, la condición (5.41) puede asegurar la atracción global de la solución  $x(t)$  al plano  $x = 0$ , lo cual implica la eliminación del adenocarcinoma gástrico.

Al evaluar los valores de los parámetros, la condición de estabilidad global es mayor que la condición de estabilidad local. Por lo tanto, la condición de estabilidad global le ofrece al sistema (5.1)-(5.3) una convergencia más rápida al equilibrio libre de tumor  $P_0$ . Con estos resultados se puede inferir que al suministrar una dosis mayor de IAC es teóricamente posible disminuir toda la carga tumoral del adenocarcinoma gástrico. Esto fue comprobado con la simulación de la Figura 5.15 que muestra la respuesta del sistema (5.1)-(5.3) al tratamiento. La solución de las células cancerosas gástricas converge a cero en menos del primer mes con el tratamiento. La respuesta de las CDs activas se ve reflejada solamente al momento de la respuesta inmunitaria contra el tumor. La activación (maduración) de las CDs conlleva a aumentar su inmunogenicidad y su capacidad para presentar los antígenos tumorales a las células T. En cambio, las células T activadas crecen hasta converger en un estado homeostático definido por  $z_0^*$ . El retardo que presenta la solución de las células T para converger en el estado  $z_0^*$  podría ser consecuencia del tratamiento. Para el tratamiento de IAC, las células T se expanden vía *in vitro* y se infunden en el paciente con cáncer en espera de que *in vivo* produzcan un fenómeno antitumoral rápido y eficiente, a la vez que estas células T se mantienen activas por un periodo de tiempo [17].

De todas las condiciones derivadas de este estudio, la condición (5.17)

$$\gamma_x > \delta_x,$$

es una de las más importantes para la existencia y estabilidad de algunos equilibrios, así como para la existencia del dominio de localización  $K_{xyz}$ . Esta condición implica que la tasa de muerte de las células cancerosas gástricas es mayor que su tasa de canibalismo al engullir a las células T. Por lo tanto, en este estudio se concluye que para controlar el crecimiento del cáncer gástrico, la actividad caníbal de las células cancerosas gástricas debe ser menor en comparación con la respuesta inmunitaria contra el tumor. En la actualidad el fenómeno de canibalismo tumoral está generando mayor interés en la comunidad científica por su posible implicación en la supervivencia de algunos tumores malignos al evadir la respuesta inmunitaria. Se teoriza que la actividad caníbal en las células cancerosas podría ser una forma de neutralizar la respuesta inmunitaria al engullir a las células efectoras [21, 22]. El canibalismo celular ha sido encontrado en altos niveles en células de melanoma metastásico [22], y en algunos casos de células cancerosas gástricas que canibalizan neutrófilos infiltrantes [19]. A pesar de ello, aún es necesario más investigación respecto a la actividad caníbal de las células cancerosas gástricas hacia otras células inmunitarias.

Una limitación importante del modelo son las EDOs que describen los crecimientos de las células inmunitarias. Generalmente debe haber efectos de saturación en la activación de las células inmunitarias para lograr una visión más realista del cáncer gástrico. Por lo tanto, como trabajo futuro se incluirá la función de saturación de Michaelis-Menten para describir el crecimiento de las células T y las CDs. Otra limitación son los valores de los parámetros presentados en la Tabla 5.1. Con este conjunto de valores, el sistema (5.1)-(5.3) exhibe una órbita periódica que

permite describir aspectos cualitativos como la latencia y la recurrencia tumoral observadas clínicamente en estos tumores. Como trabajo futuro se planea investigar y estimar valores paramétricos que describan una dinámica cuantitativa que reflejen cantidades en un escenario real. Al mismo tiempo, se modificará el modelo para dar un enfoque a la colonización de la mucosa gástrica por *H. Pylori*. Se podría suponer que el parámetro de *H. Pylori*,  $\eta_x$ , no es estático si no que cambia en relación con la inmunidad del huésped, lo cual aumentaría la complejidad del modelo. También sería interesante incluir una población de neutrófilos infiltrantes dado que han sido vinculados en el canibalismo de las células cancerosas gástricas. Adicionalmente, se buscará analizar otras propiedades del modelo como la existencia y unicidad de sus soluciones, y se realizará un análisis de bifurcaciones para determinar formalmente aquellos valores de  $\gamma_x$  que influyen en la evolución tumoral. Finalmente, es conveniente probar diferentes tratamientos y realizar combinaciones de ellos para asesorar en ensayos clínicos del cáncer gástrico.

Los resultados teóricos obtenidos en este estudio proporcionan información cualitativa que ayuda a comprender las interacciones entre el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y el sistema inmunitario, sin embargo, algunas oportunidades de mejora y limitaciones se discutieron en el párrafo anterior. Con esto último, se considerarán algunas mejoras necesarias al modelo que se verán reflejadas en futuros trabajos de investigación. Se espera que el enfoque presentado en este trabajo de investigación sea una guía inicial para comprender el efecto de la inmunoterapia en la evolución del cáncer gástrico.

# Apéndice A

## Cálculo y análisis de puntos de equilibrio

Los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) se obtienen igualando sus ecuaciones a cero:

$$\alpha_x x(1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x xz - \gamma_x xz = 0, \quad (\text{A.1})$$

$$\alpha_y y(1 - \beta_y y) + \delta_y xy - \gamma_y yz = 0, \quad (\text{A.2})$$

$$\delta_z yz - \gamma_z xz - \mu_z z + \alpha_z = 0. \quad (\text{A.3})$$

Si se resuelve para cada una de las variables, se consiguen tres ceroclinas de los ejes  $x$ ,  $y$  y  $z$ . Las ceroclinas se definen de la siguiente manera:

$$\text{Ceroclina de } x (C_1): \quad x = 0 \quad \text{ó} \quad x = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \left( \frac{\gamma_x - \delta_x}{\alpha_x \beta_x} \right) z,$$

$$\text{Ceroclina de } y (C_2): \quad y = 0 \quad \text{ó} \quad y = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y x - \gamma_y z}{\alpha_y \beta_y},$$

$$\text{Ceroclina de } z (C_3): \quad z = \frac{\alpha_z}{\mu_z - \delta_z y + \gamma_z x}.$$

Las ceroclinas  $C_1$  y  $C_2$  son planos en el espacio, mientras que la ceroclina  $C_3$  es una superficie curva. Analizar geoméricamente las ceroclinas permite tener una idea de la localización de los equilibrios y determinar sus valores cuando no es posible calcularlos de forma analítica. Los valores analíticos de los equilibrios del sistema (5.1)-(5.3) son calculados intersectando las ecuaciones de las ceroclinas, obteniendo como resultado siete puntos de equilibrio denotados como  $P_i = (x_i^*, y_i^*, z_i^*)$  donde  $i = 0, 1, \dots, 6$ . Para  $i = 0, 1, 2$  se definen los puntos de equilibrio libres de tumor ( $x_0^* = 0$ ,  $x_1^* = 0$ ,  $x_2^* = 0$ ), para  $i = 3, 4$  se establecen los equilibrios libres de CDs ( $y_3^* = 0$ ,  $y_4^* = 0$ ), y finalmente para  $i = 5, 6$  se definen los equilibrios de persistencia tumoral. En la siguiente sección se muestran los cálculos de estos equilibrios.

### A.1. Cálculos de los puntos de equilibrio

#### A.1.1. Puntos de equilibrio libres de tumor

En los puntos de equilibrio libres de tumor, la población de células cancerosas es igual a cero, pero las células inmunitarias sobreviven. Para que un paciente se considere “curado”, las soluciones del sistema (5.1)-(5.3) deben estar en su subespacio estable donde se encuentre el punto de equilibrio libre de tumor [27]. Para el calcular el primer equilibrio libre de tumor del sistema (5.1)-(5.3), se toma el caso de una ausencia de células cancerosas gástricas ( $x^* = 0$ ) y de CDs activas ( $y^* = 0$ ), por consiguiente el valor de las células T es:

$$z^* = \frac{\alpha_z}{-\delta_z y^* + \mu_z + \gamma_z x^*} = \frac{\alpha_z}{\mu_z}.$$

Por lo tanto, el primer equilibrio libre de tumor,  $P_0 = (x_0^*, y_0^*, z_0^*)$ , es:

$$P_0 = \left(0, 0, \frac{\alpha_z}{\mu_z}\right).$$

Para el cálculo de los equilibrios  $P_1$  y  $P_2$ , se debe considerar solamente el caso  $x^* = 0$ , donde se obtiene el siguiente sistema:

$$y = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y x^* - \gamma_y z}{\alpha_y \beta_y} = \frac{1}{\beta_y} - \frac{\gamma_y z}{\alpha_y \beta_y}, \quad (\text{A.4})$$

$$z = \frac{\alpha_z}{-\delta_z y + \mu_z + \gamma_z x^*} = \frac{\alpha_z}{-\delta_z y + \mu_z}. \quad (\text{A.5})$$

Al sustituir la Ecuación (A.5) en la Ecuación (A.4), se consigue la siguiente expresión,

$$y = \frac{1}{\beta_y} - \frac{\gamma_y}{\alpha_y \beta_y} \left( \frac{\alpha_z}{-\delta_z y + \mu_z} \right). \quad (\text{A.6})$$

Ahora, al tener toda la Ecuación (A.6) en términos de  $y$ , se resuelve para dicha variable aplicando las reglas del álgebra y la técnica de completando al cuadrado, obteniendo el siguiente resultado:

$$y^* = \frac{\delta_z + \beta_y \mu_z}{2\beta_y \delta_z} \pm \frac{\sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \beta_y \delta_z}. \quad (\text{A.7})$$

Después, para determinar el valor de  $z$  se sustituye la Ecuación (A.7) en la Ecuación (A.5),

$$z = \frac{\alpha_z}{-\delta_z y^* + \mu_z} = \frac{\alpha_z}{-\delta_z \left( \frac{\delta_z + \beta_y \mu_z}{2\beta_y \delta_z} \pm \frac{\sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \beta_y \delta_z} \right) + \mu_z}.$$

De manera similar a la Ecuación (A.6), se resuelve para  $z$  aplicando técnicas algebraicas obteniendo

$$z^* = \frac{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)}{2\gamma_y \delta_z} \mp \frac{\alpha_y \sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \gamma_y \delta_z}. \quad (\text{A.8})$$

Por lo tanto, los dos puntos de equilibrio libres de tumor,  $P_1 = (x_1^*, y_1^*, z_1^*)$  y  $P_2 = (x_2^*, y_2^*, z_2^*)$ , son:

$$P_1 = \left( 0, \frac{\delta_z + \beta_y \mu_z}{2\beta_y \delta_z} + \frac{\sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \beta_y \delta_z}, \frac{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)}{2\gamma_y \delta_z} - \frac{\alpha_y \sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \gamma_y \delta_z} \right),$$

$$P_2 = \left( 0, \frac{\delta_z + \beta_y \mu_z}{2\beta_y \delta_z} - \frac{\sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \beta_y \delta_z}, \frac{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)}{2\gamma_y \delta_z} + \frac{\alpha_y \sqrt{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)^2 + 4\alpha_z \gamma_y \beta_y \delta_z}}{2\sqrt{\alpha_y} \gamma_y \delta_z} \right).$$

### A.1.2. Puntos de equilibrio libres de CDs

Para el sistema (5.1)-(5.3), se clasifican como puntos de equilibrio libres de CDs a los puntos donde la población de CDs es igual a cero. La relevancia de estos equilibrios podría deberse a que el número de CDs presentes en el



tejido de canceroso gástrico es relativamente bajo en algunos casos [95]. Si el equilibrio de la población de CDs es igual a cero ( $y^* = 0$ ), se tiene el siguiente sistema:

$$x = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \left( \frac{\gamma_x - \delta_x}{\alpha_x \beta_x} \right) z, \quad (\text{A.9})$$

$$z = \frac{\alpha_z}{-\delta_z y^* + \mu_z + \gamma_z x} = \frac{\alpha_z}{\mu_z + \gamma_z x}. \quad (\text{A.10})$$

Si se sustituye la Ecuación (A.10) en la Ecuación (A.9) y se aplican algunas técnicas algebraicas, se llega a la siguiente expresión:

$$\left( \frac{\alpha_x \beta_x \gamma_z}{\delta_x - \gamma_x} \right) x^2 + \left( \frac{\alpha_x \beta_x \mu_z - \gamma_z (\alpha_x + \eta_x)}{\delta_x - \gamma_x} \right) x = \alpha_z + \frac{\mu_z (\alpha_x + \eta_x)}{\delta_x - \gamma_x}.$$

Ahora, si en la expresión anterior se aplica la técnica de completando al cuadrado y se resuelve para la variable  $x$ , se consigue el equilibrio

$$x^* = \frac{\gamma_z (\alpha_x + \eta_x) - \alpha_x \beta_x \mu_z}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z} \pm \frac{\sqrt{(\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x))^2 - 4\alpha_x \beta_x \alpha_z \gamma_z (\gamma_x - \delta_x)}}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z}. \quad (\text{A.11})$$

Para determinar el valor del equilibrio  $z^*$ , solo se sustituye la Ecuación (A.11) en la Ecuación (A.10) y se ejecutan cálculos algebraicos logrando el siguiente resultado,

$$z^* = \frac{\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x) \mp \sqrt{(\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x))^2 - 4\alpha_x \beta_x \alpha_z \gamma_z (\gamma_x - \delta_x)}}{2\gamma_z (\gamma_x - \delta_x)}. \quad (\text{A.12})$$

Por lo tanto, los dos puntos de equilibrio libres de CDs,  $P_3 = (x_3^*, y_3^*, z_3^*)$  y  $P_4 = (x_4^*, y_4^*, z_4^*)$ , son:

$$P_3 = \left( \frac{\gamma_z (\alpha_x + \eta_x) - \alpha_x \beta_x \mu_z}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z} + \frac{\sqrt{\varphi_1}}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z}, 0, \frac{\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x) - \sqrt{\varphi_1}}{2\gamma_z (\gamma_x - \delta_x)} \right),$$

$$P_4 = \left( \frac{\gamma_z (\alpha_x + \eta_x) - \alpha_x \beta_x \mu_z}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z} - \frac{\sqrt{\varphi_1}}{2\alpha_x \beta_x \gamma_z}, 0, \frac{\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x) + \sqrt{\varphi_1}}{2\gamma_z (\gamma_x - \delta_x)} \right),$$

donde  $\varphi_1 = (\alpha_x \beta_x \mu_z + \gamma_z (\alpha_x + \eta_x))^2 - 4\alpha_x \beta_x \alpha_z \gamma_z (\gamma_x - \delta_x)$ .

### A.1.3. Puntos de equilibrio de persistencia tumoral

Los puntos de equilibrio de persistencia tumoral son aquellos donde las células inmunitarias y las células cancerosas coexisten con poblaciones distintas a cero [27]. A pesar de existir una inmunovigilancia, los tumores malignos son persistentes a ella y pueden seguir evolucionando con el tiempo. Para los cálculos de los equilibrios de persistencia tumoral del sistema (5.1)-(5.3), se considera el siguiente sistema de ecuaciones:

$$x = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} - \left( \frac{\gamma_x - \delta_x}{\alpha_x \beta_x} \right) z, \quad (\text{A.13})$$

$$y = \frac{1}{\beta_y} + \frac{\delta_y x - \gamma_y z}{\alpha_y \beta_y}, \quad (\text{A.14})$$

$$z = \frac{\alpha_z}{-\delta_z y + \mu_z + \gamma_z x}. \quad (\text{A.15})$$

La Ecuación (A.15) representa una relación entre el parámetro de tratamiento y los términos  $-\delta_z y + \mu_z + \gamma_z x$ , lo cual incrementa la dificultad de calcular analíticamente los puntos de equilibrio de persistencia tumoral. Sin

embargo, se decidió utilizar una herramienta de software que permitiría calcular estos equilibrios de forma simbólica y a la vez para verificar los equilibrios calculados anteriormente de forma analítica. En la Tabla A.1, se muestra el pseudocódigo empleado para este objetivo.

Tabla A.1: Pseudocódigo utilizado para calcular los puntos de equilibrio del modelo de crecimiento de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con IAC.

---

Algoritmo para calcular los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3).

---

Menú:

1. Declarar todas las variables y los parámetros del sistema (5.1)-(5.3);
2. Se escribe el sistema de ecuaciones (5.1)-(5.3) igualado a cero:
 
$$Dx = \alpha_x x(1 - \beta_x x) + \eta_x x + \delta_x xz - \gamma_x xz = 0;$$

$$Dy = \alpha_y y(1 - \beta_y y) + \delta_y xy - \gamma_y yz = 0;$$

$$Dz = \delta_z yz - \gamma_z xz - \mu_z z + \alpha_z = 0;$$
3. Se utiliza el solucionador de sistemas de ecuaciones llamado *solve*:
 
$$[x_i^*, y_i^*, z_i^*] = \text{solve}([Dx \ Dy \ Dz], [x \ y \ z]);$$
4. Utilizar la instrucción *simplify* para simplificar los términos extensos de los puntos de equilibrios calculados de forma simbólica.

---

Con base en el pseudocódigo de la Tabla A.1, los puntos de equilibrio de persistencia tumoral,  $P_5 = (x_5^*, y_5^*, z_5^*)$  y  $P_6 = (x_6^*, y_6^*, z_6^*)$ , son los siguientes:

$$P_5 = x_5^* = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} + \frac{(\gamma_x - \delta_x)(\varphi_3 - \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x ((\gamma_x - \delta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$y_5^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y + \delta_y (\alpha_x + \eta_x)}{\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y} - \frac{(\alpha_x \beta_x \gamma_y + \delta_y (\gamma_x - \delta_x))(\varphi_4 + \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y ((\gamma_x - \delta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$z_5^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z) + (\alpha_x + \eta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \sqrt{\varphi_2}}{2((\gamma_x - \delta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)},$$

$$P_6 = x_6^* = \frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x \beta_x} + \frac{(\gamma_x - \delta_x)(\varphi_3 + \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x ((\gamma_x - \delta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$y_6^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y + \delta_y (\alpha_x + \eta_x)}{\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y} - \frac{(\alpha_x \beta_x \gamma_y + \delta_y (\gamma_x - \delta_x))(\varphi_4 - \sqrt{\varphi_2})}{2\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y ((\gamma_x - \delta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)}, \dots$$

$$z_6^* = \frac{\alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z) + (\alpha_x + \eta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) - \sqrt{\varphi_2}}{2((\gamma_x - \delta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z)},$$

donde

$$\varphi_2 = ((\alpha_x + \eta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z))^2 + 4\alpha_x \beta_x \alpha_y \beta_y \alpha_z ((\gamma_x - \delta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \delta_z),$$

$$\varphi_3 = \alpha_x \alpha_y \beta_y (\beta_x \mu_z + \gamma_z) - \alpha_x \delta_z (\beta_x \alpha_y + \delta_y) - \eta_x (\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z),$$

$$\varphi_4 = \alpha_x \beta_x \alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z) + (\alpha_x + \eta_x)(\delta_y \delta_z - \alpha_y \beta_y \gamma_z).$$

## A.2. Condiciones de existencia para los puntos de equilibrio

En algunos modelos matemáticos de cáncer resulta interesante establecer condiciones sobre los parámetros del modelo para definir si los equilibrios son positivos o negativos. Por el sentido biológico del sistema es claro que todos los puntos de equilibrio deberían ser positivos, sin embargo, numéricamente se encontró que, dependiendo de

los valores de los parámetros presentados en la Tabla 5.1, se pueden conseguir equilibrios fuera del octante positivo  $\mathbb{R}_{+,0}^3$  que no son biológicamente factibles. Por lo último, es importante establecer condiciones para la existencia de equilibrios reales positivos.

### A.2.1. Caso $\alpha_z = 0$

Para el caso en el cual hay una ausencia de tratamiento, es decir,  $\alpha_z = 0$ , los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) son:

$$\begin{aligned}
P_0|_{\alpha_z=0} &= (0, 0, 0), \\
P_1|_{\alpha_z=0} &= \left(0, \frac{1}{\beta_y}, 0\right), \\
P_2|_{\alpha_z=0} &= \left(0, \frac{\mu_z}{\delta_z}, \frac{\alpha_y(\delta_z - \beta_y\mu_z)}{\gamma_y\delta_z}\right), \\
P_3|_{\alpha_z=0} &= \left(\frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x\beta_x}, 0, 0\right), \\
P_4|_{\alpha_z=0} &= \left(-\frac{\mu_z}{\gamma_z}, 0, \frac{\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x\beta_x\mu_z}{\gamma_z(\gamma_x - \delta_x)}\right), \\
P_5|_{\alpha_z=0} = x_5^* &= \frac{\gamma_y\delta_z(\alpha_x + \eta_x) + (\gamma_x - \delta_x)(\alpha_y\beta_y\mu_z - \alpha_y\delta_z)}{(\gamma_x - \delta_x)(\delta_y\delta_z - \alpha_y\beta_y\gamma_z) + \alpha_x\beta_x\gamma_y\delta_z}, \\
y_5^* &= \frac{(\gamma_x - \delta_x)(\delta_y\mu_z - \alpha_y\gamma_z) + \gamma_y\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x\beta_x\gamma_y\mu_z}{(\gamma_x - \delta_x)(\delta_y\delta_z - \alpha_y\beta_y\gamma_z) + \alpha_x\beta_x\gamma_y\delta_z}, \\
z_5^* &= \frac{(\alpha_x + \eta_x)(\delta_y\delta_z - \alpha_y\beta_y\gamma_z) + \alpha_x\beta_x\alpha_y(\delta_z - \beta_y\mu_z)}{(\gamma_x - \delta_x)(\delta_y\delta_z - \alpha_y\beta_y\gamma_z) + \alpha_x\beta_x\gamma_y\delta_z}, \\
P_6|_{\alpha_z=0} &= \left(\frac{\alpha_x + \eta_x}{\alpha_x\beta_x}, \frac{\alpha_x\beta_x\alpha_y + \delta_y(\alpha_x + \eta_x)}{\alpha_x\beta_x\alpha_y\beta_y}, 0\right).
\end{aligned}$$

El primer equilibrio es el estado trivial  $P_0 = (0, 0, 0)$  en el cual no hay existencia de poblaciones celulares. Al evaluar los valores de los parámetros de la Tabla 5.1, el resto de los equilibrios son reales positivos con excepción del punto  $P_4$  que presenta una cantidad negativa en el estado  $x_4^*$ . Los únicos puntos de equilibrio que siempre serán positivos sin importar los valores de los parámetros son  $P_1, P_3$  y  $P_6$ . Por otra parte, el equilibrio libre de tumor  $P_2$  será positivo si

$$\delta_z > \beta_y\mu_z, \quad (\text{A.16})$$

se cumple. Mientras que el equilibrio de persistencia tumoral  $P_5$  existe si el denominador de todos sus estados es

$$(\gamma_x - \delta_x)(\delta_y\delta_z - \alpha_y\beta_y\gamma_z) + \alpha_x\beta_x\gamma_y\delta_z > 0,$$

lo que implica que

$$\gamma_x > \frac{\delta_z(\delta_x\delta_y - \alpha_x\beta_x\gamma_y) - \delta_x\alpha_y\beta_y\gamma_z}{\delta_y\delta_z - \alpha_y\beta_y\gamma_z},$$

asumiendo que también se cumple

$$\delta_y\delta_z > \alpha_y\beta_y\gamma_z. \quad (\text{A.17})$$

### A.2.2. Caso $\alpha_z > 0$

Cuando hay un suministro de tratamiento de IAC, es decir,  $\alpha_z > 0$ , se tienen los equilibrios descritos en la sección anterior. La mayoría de los puntos de equilibrio están compuestos por raíces reales conjugadas. En el caso de los equilibrios  $P_1$  y  $P_6$ , estos tienden a ser negativos en algunos de sus componentes conforme aumenta el valor de  $\alpha_z$ , por lo tanto, se requieren valores paramétricos negativos para definir condiciones de existencia en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$ , lo cual carece de sentido biológico.

Para los equilibrios  $P_0$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  y  $P_5$ , se definen condiciones de existencia estableciendo que cada componente sea mayor a cero y que los radicandos de las raíces sean positivos para evitar equilibrios complejos. Estas condiciones se imponen sobre el parámetro de tratamiento  $\alpha_z$  y se presentan en la Tabla A.2. Es interesante observar las condiciones de existencia asociadas a la componente  $x_5^*$  del equilibrio  $P_5$  de persistencia tumoral. Si dichas condiciones se mantienen, el estado tumoral  $x_5^*$  existe y es positivo. Sin embargo, si la condición

$$\alpha_z < \frac{(\alpha_x + \eta_x)\omega_1}{\alpha_y\beta_y(\gamma_x - \delta_x)^2},$$

no se cumple, la población de células cancerosas gástricas comenzará a sufrir pérdidas al tender a valores negativos.

Tabla A.2: Condiciones de existencia en  $\mathbb{R}_{+,0}^3$  para los equilibrios  $P_j = (x_j^*, y_j^*, z_j^*)$  donde  $j = 0, 2, 3, 4, 5$ .

Punto de equilibrio	Componente del equilibrio	Condición de existencia sobre el parámetro $\alpha_z$	Condiciones secundarias
$P_0 = (x_0^*, y_0^*, z_0^*)$	$z_0^* > 0$	$\alpha_z > 0$ .	-
$P_2 = (x_2^*, y_2^*, z_2^*)$	$y_2^* > 0$	$\alpha_z < \frac{\alpha_y\mu_z}{\gamma_y}$ .	-
	$z_2^* > 0$	$\alpha_z > 0$ .	-
$P_3 = (x_3^*, y_3^*, z_3^*)$	$x_3^* > 0$	$\alpha_z \leq \frac{(\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) - \alpha_x\beta_x\mu_z)^2}{4\alpha_x\beta_x\gamma_z(\gamma_x - \delta_x)}$ .	$\gamma_x > \delta_x$ , $\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) \neq \alpha_x\beta_x\mu_z$ .
	$z_3^* > 0$	$\alpha_z \leq \frac{(\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x\beta_x\mu_z)^2}{4\alpha_x\beta_x\gamma_z(\gamma_x - \delta_x)}$ .	$\gamma_x > \delta_x$ .
	$\sqrt{A}$ ; $A > 0$	$\alpha_z \leq \frac{(\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x\beta_x\mu_z)^2}{4\alpha_x\beta_x\gamma_z(\gamma_x - \delta_x)}$ .	$\gamma_x > \delta_x$ .
$P_4 = (x_4^*, y_4^*, z_4^*)$	$x_4^* > 0$	$\alpha_z > \frac{\mu_z(\alpha_x + \eta_x)}{(\gamma_x - \delta_x)}$ , $\alpha_z \leq \frac{(\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x\beta_x\mu_z)^2}{4\alpha_x\beta_x\gamma_z(\gamma_x - \delta_x)}$ .	$\gamma_x > \delta_x$ .
	$\sqrt{A}$ ; $A > 0$	$\alpha_z \leq \frac{(\gamma_z(\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x\beta_x\mu_z)^2}{4\alpha_x\beta_x\gamma_z(\gamma_x - \delta_x)}$ .	$\gamma_x > \delta_x$ .
$P_5 = (x_5^*, y_5^*, z_5^*)$	$x_5^* > 0$	$\alpha_z < \frac{(\alpha_x + \eta_x)\omega_1}{\alpha_y\beta_y(\gamma_x - \delta_x)^2}$ .	$\gamma_x > \delta_x$ , $\delta_z > \beta_y\mu_z$ , $\frac{\gamma_y\delta_z(\alpha_x + \eta_x)}{(\gamma_x - \delta_x)(\delta_z - \beta_y\mu_z)} > \alpha_y$ .
	$y_5^* > 0$	$\alpha_z < \frac{(\delta_y(\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x\beta_x\alpha_y)\omega_2}{(\delta_y(\gamma_x - \delta_x) + \alpha_x\beta_x\gamma_y)^2}$ .	$\gamma_x > \delta_x$ , $\delta_y\mu_z > \alpha_y\gamma_z$ , $\delta_y\delta_z > \alpha_y\beta_y\gamma_z$ .
	$z_5^* > 0$	$\alpha_z > 0$ .	$\gamma_x > \delta_x$ , $\delta_y\delta_z > \alpha_y\beta_y\gamma_z$ .

$$\omega_1 = \gamma_y\delta_z(\alpha_x + \eta_x) - \alpha_y(\gamma_x - \delta_x)(\delta_z - \beta_y\mu_z); \quad \omega_2 = \alpha_x\gamma_y(\beta_x\mu_z + \gamma_z) + (\gamma_x - \delta_x)(\delta_y\mu_z - \alpha_y\gamma_z) + \gamma_y\gamma_z\eta_x.$$

Para comprobar los resultados analíticos presentados en la Tabla A.2, se utilizó una herramienta de software. Primero se sustituyeron los valores de los parámetros en las condiciones de la Tabla A.2 para determinar los valores numéricos que debe cumplir el parámetro  $\alpha_z$ . Posteriormente, se realizó un programa en software para evaluar distintos valores de  $\alpha_z$  que vayan de 0 hasta 10 con saltos de 0.1. El pseudocódigo empleado se muestra en la Tabla A.3 y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Para  $\alpha_z > 0$ , los equilibrios  $P_1$  y  $P_6$  son negativos en las componentes  $z_1^*$  y  $z_6^*$ .
- Para  $\alpha_z \in [0.1, 1.2]$ , el equilibrio  $P_4$  es negativo en la componente  $x_4^*$ .
- Para  $\alpha_z > 1$ , el equilibrio  $P_2$  es negativo en la componente  $y_2^*$ .
- Para  $\alpha_z > 2$ , el equilibrio  $P_5$  es negativo en la componente  $y_5^*$ .
- Para  $\alpha_z > 2.5$ , los equilibrios  $P_3$  y  $P_4$  son complejos.
- Para  $\alpha_z > 9.2$ , el equilibrio  $P_5$  es negativo en la componente  $x_5^*$ .

Tabla A.3: Pseudocódigo empleado para evaluar diferentes valores de  $\alpha_z$  en los equilibrios.

---

Algoritmo para evaluar distintos valores de $\alpha_z$ en los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3).
Menú:
1. Declarar todos los parámetros del sistema (5.1)-(5.3);
2. Escribir todos los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) separados por componentes $x_i$ , $y_i$ y $z_i$ ;
3. Se utiliza el ciclo <i>for</i> para evaluar distintos valores de $\alpha_z$ , con el valor inicial 0, el valor final 10 y el tamaño de paso de 0.1:
<i>for</i> $\alpha_z = 0 : 0.1 : 10$ ;
:
:
<i>end</i>
4. Imprimir todos los resultados en una ventana emergente.

---

### A.3. Análisis de estabilidad local

Para analizar la dinámica en el largo plazo del sistema (5.1)-(5.3), se examina la estabilidad local de los puntos de equilibrio  $P_j = (x_j^*, y_j^*, z_j^*)$  donde  $j = 0, 2, 3, 4, 5$ , mediante el análisis de signos de los valores propios de su matriz Jacobiana asociada. La expresión general de la matriz Jacobiana del campo vectorial dado por el sistema (5.1)-(5.3) es:

$$J(x, y, z) = \begin{bmatrix} \alpha_x(1 - 2\beta_x x) - z(\gamma_x - \delta_x) + \eta_x & 0 & -x(\gamma_x - \delta_x) \\ \delta_y y & \alpha_y(1 - 2\beta_y y) + \delta_y x - \gamma_y z & -\gamma_y y \\ -\gamma_z z & \delta_z z & \delta_z y - \mu_z - \gamma_z x \end{bmatrix}.$$

Con las raíces del polinomio característico de la matriz  $J(x, y, z)$  evaluada en cada punto de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3), es posible determinar la dirección de las soluciones del sistema alrededor de cada equilibrio y por ende su estabilidad.

### A.3.1. Caso $\alpha_z = 0$

El análisis de estabilidad local en ausencia de tratamiento, es decir,  $\alpha_z = 0$ , se comienza evaluando el equilibrio  $P_0|_{\alpha_z=0}$  en la matriz Jacobiana  $J(x, y, z)$  y se calculan los siguientes valores propios:

$$\lambda_1 = \alpha_x + \eta_x, \quad (\text{V.P. 1})$$

$$\lambda_2 = -\mu_z, \quad (\text{V.P. 2})$$

$$\lambda_3 = \alpha_y. \quad (\text{V.P. 3})$$

Los valores propios (V.P. 1)-(V.P. 3) indican que el sistema (5.1)-(5.3) siempre será un nodo-silla inestable en el equilibrio  $P_0|_{\alpha_z=0}$  sin importar los valores de los parámetros. Para el caso del punto de equilibrio libre de tumor  $P_2|_{\alpha_z=0}$ , los valores propios de la matriz Jacobiana evaluada en dicho equilibrio son:

$$\lambda_1 = (\alpha_x + \eta_x) - \frac{\alpha_y (\gamma_x - \delta_x) (\delta_z - \beta_y \mu_z)}{\gamma_y \delta_z}, \quad (\text{V.P. 4})$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2\delta_z} \left( -\alpha_y \beta_y \mu_z + \sqrt{\alpha_y \mu_z (\alpha_y \mu_z \beta_y^2 - 4\delta_z (\delta_z - \mu_z \beta_y))} \right), \quad (\text{V.P. 5})$$

$$\lambda_3 = \frac{1}{2\delta_z} \left( -\alpha_y \beta_y \mu_z - \sqrt{\alpha_y \mu_z (\alpha_y \mu_z \beta_y^2 - 4\delta_z (\delta_z - \mu_z \beta_y))} \right). \quad (\text{V.P. 6})$$

Al sustituir los valores de los parámetros en los valores propios (V.P. 4)-(V.P. 6), se concluye que el sistema (5.1)-(5.3) en el equilibrio  $P_2|_{\alpha_z=0}$  es inestable. Los valores propios  $\lambda_{2,3}$  son complejos con parte real negativa. Por lo tanto, el equilibrio  $P_2|_{\alpha_z=0}$  será estable si se cumplen las siguientes condiciones sobre los parámetros  $\gamma_x$  y  $\mu_z$ :

$$\gamma_x > \frac{\gamma_y \delta_z (\alpha_x + \eta_x)}{\alpha_y (\delta_z - \beta_y \mu_z)} + \delta_x, \quad (\text{A.18})$$

$$\mu_z < \frac{4\delta_z^2}{\beta_y (\alpha_y \beta_y + 4\delta_z)}, \quad (\text{A.19})$$

asumiendo que la condición (A.16) también se satisface. La condición (A.18) se calculó al establecer  $\lambda_1 < 0$ , mientras que la condición (A.19) se obtuvo al imponer que el radicando de las raíces de los valores propios  $\lambda_{2,3}$  sea negativo para garantizar la estabilidad del equilibrio  $P_2|_{\alpha_z=0}$ . Por otro lado, los valores propios relacionados al equilibrio  $P_3|_{\alpha_z=0}$  son:

$$\lambda_1 = -\alpha_x - \eta_x, \quad (\text{V.P. 7})$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{\alpha_x \beta_x} (\alpha_x \delta_y + \delta_y \eta_x + \alpha_x \alpha_y \beta_x), \quad (\text{V.P. 8})$$

$$\lambda_3 = -\frac{1}{\alpha_x \beta_x} (\alpha_x \gamma_z + \gamma_z \eta_x + \alpha_x \beta_x \mu_z), \quad (\text{V.P. 9})$$

con los cuales se concluye que el sistema (5.1)-(5.3) siempre se comportará como un nodo-silla inestable dado que  $\text{Re}\lambda_2 > 0$ . Para el caso del equilibrio  $P_4|_{\alpha_z=0}$ , sus valores propios asociados son:

$$\lambda_1 = \frac{1}{2\gamma_z} \left( \alpha_x \beta_x \mu_z + \sqrt{\alpha_x \beta_x \mu_z^2 (\alpha_x \beta_x - 4\gamma_z) - 4\gamma_z^2 \mu_z (\alpha_x + \eta_x)} \right), \quad (\text{V.P. 10})$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2\gamma_z} \left( \alpha_x \beta_x \mu_z - \sqrt{\alpha_x \beta_x \mu_z^2 (\alpha_x \beta_x - 4\gamma_z) - 4\gamma_z^2 \mu_z (\alpha_x + \eta_x)} \right), \quad (\text{V.P. 11})$$

$$\lambda_3 = -\frac{((\gamma_x - \delta_x) (\delta_y \mu_z - \alpha_y \gamma_z) + \gamma_y \gamma_z (\alpha_x + \eta_x) + \alpha_x \beta_x \gamma_y \mu_z)}{\gamma_z (\gamma_x - \delta_x)}. \quad (\text{V.P. 12})$$

Al sustituir los valores de los parámetros en los valores propios (V.P. 10)-(V.P. 12), se concluye que las soluciones del sistema (5.1)-(5.3) se comportarán como un nodo foco inestable en el equilibrio  $P_4|_{\alpha_z=0}$ .

Finalmente, para el caso del equilibrio de persistencia tumoral  $P_5|_{\alpha_z=0}$  es complicado determinar de forma simbólica su estabilidad debido a su gran composición algebraica, sin embargo, se obtuvieron los valores propios al evaluar directamente los valores de los parámetros en la matriz Jacobiana. Los valores propios resultantes fueron:

$$\lambda_1 = -3.1444, \quad (\text{V.P. 13})$$

$$\lambda_2 = 0.4144 + 1.52i, \quad (\text{V.P. 14})$$

$$\lambda_3 = 0.4144 - 1.52i. \quad (\text{V.P. 15})$$

Con los valores propios (V.P. 13)-(V.P. 15), se establece que el sistema en el equilibrio  $P_5|_{\alpha_z=0}$  es un nodo foco inestable. Con los resultados de estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema (5.1)-(5.3) cuando  $\alpha_z = 0$ , se concluye el siguiente resultado.

**Resultado 3.** *Suponga que las condiciones (A.16), (A.18) y (A.19) se satisfacen en el sistema (5.1)-(5.3) de crecimiento de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con IAC. Entonces, el punto de equilibrio libre de tumor  $P_2|_{\alpha_z=0} = \left(0, \frac{\mu_z}{\delta_z}, \frac{\alpha_y(\delta_z - \beta_y\mu_z)}{\gamma_y\delta_z}\right)$  es local asintóticamente estable cuando  $\alpha_z = 0$ .*

### A.3.2. Caso $\alpha_z > 0$

Para el análisis de estabilidad local con suministro de tratamiento, es decir,  $\alpha_z > 0$ , se comienza evaluando el equilibrio  $P_0$  en la matriz Jacobiana  $J(x, y, z)$  y se calculan los siguientes valores propios:

$$\lambda_1 = (\alpha_x + \eta_x) - \frac{\alpha_z}{\mu_z}(\gamma_x - \delta_x), \quad (\text{V.P. 16})$$

$$\lambda_2 = -\mu_z, \quad (\text{V.P. 17})$$

$$\lambda_3 = \alpha_y - \frac{\alpha_z\gamma_y}{\mu_z}. \quad (\text{V.P. 18})$$

El sistema (5.1)-(5.3) será estable en el equilibrio  $P_0$  si  $\lambda_{1,3} < 0$ , por lo tanto, al resolver para el parámetro de tratamiento  $\alpha_z$  en ambos valores propios, se obtienen las siguientes condiciones

$$\alpha_z > \frac{\mu_z(\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x}, \quad (\text{A.20})$$

$$\alpha_z > \frac{\alpha_y\mu_z}{\gamma_y}, \quad (\text{A.21})$$

si y solo si

$$\gamma_x > \delta_x, \quad (\text{5.17})$$

se cumple. La condición (5.17) implicaría que la tasa de canibalismo en las células cancerosas gástricas es menor que su tasa de muerte por la respuesta inmunitaria. Para establecer una condición suficiente para la estabilidad asintótica local del sistema (5.1)-(5.3) en el equilibrio  $P_0$ , se debe cumplir entonces lo siguiente:

$$\alpha_z > \max \left\{ \frac{\mu_z(\alpha_x + \eta_x)}{\gamma_x - \delta_x}, \frac{\alpha_y\mu_z}{\gamma_y} \right\}, \quad (\text{5.16})$$

asumiendo que la condición (5.16) también se satisface. Intuitivamente, esto implica que la administración del tratamiento de IAC es capaz de eliminar el tumor al converger la solución  $x(t)$  en  $x_0^* = 0$ .

Como se explicó en la sección 5.2 de este trabajo, analizar analíticamente la estabilidad local del resto de los equilibrios resulta ser una tarea complicada debido a su gran composición algebraica. Por lo tanto, se decidió construir el pseudocódigo presentado en la Tabla 5.3 para simular mediante gráficos de dispersión la estabilidad asintótica local de los equilibrios conforme aumenta el valor de  $\alpha_z$ . Los resultados obtenidos fueron discutidos en esa sección.



# Apéndice B

## Glosario y siglas

### B.1. Glosario

**Ácidos Nucleicos:** macromoléculas presentes en todas las células y virus. Los ácidos nucleicos más famosos son el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y el Ácido Ribonucleico (ARN). El ADN codifica la información que la célula necesita para fabricar proteínas. El ARN participa en la síntesis de proteínas.

**Alteraciones Epigenéticas:** Alteraciones en los cambios causados por la activación y desactivación de los genes causando una modificación en la estructura química del ADN que no altera su secuencia de codificación.

**Anticuerpos:** Proteínas elaboradas por las células plasmáticas (tipo de glóbulo blanco) en respuesta a un antígeno.

**Apoptosis:** Tipo de muerte celular en la que una serie de procesos moleculares en la célula conducen a su muerte. Este es un método que el cuerpo usa para deshacerse de células innecesarias o anormales.

**Capa Celular Externa del Embrión Temprano:** Un embrión es un estadio temprano de desarrollo de los seres vivos, en humanos es la fusión del espermatozoide con el ovocito. El embrión temprano está compuesto por células llamadas blastómeros. Después de un proceso de diferenciación celular (gastrulación), el embrión forma tres tipos de capas celulares: endodermo (capa interna), mesodermo (capa mediana) y ectodermo (capa externa). El ectodermo está relacionado con las células y tejidos de la epidermis, cabello, uñas, ojos y el sistema nervioso.

**Carcinomas Micropapilares Gástricos:** Variante rara y agresiva del adenocarcinoma gástrico que se caracteriza por una alta incidencia de metástasis ganglionares.

**Células endoteliales:** Células que se encuentran en el revestimiento interno de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el corazón.

**Células supresoras derivadas de mieloides:** Población heterogénea de células mieloides inmaduras con capacidad inmunosupresora, que poseen características intermedias entre monocitos y granulocitos.

**Células T Reguladoras:** Tipos de células inmunitarias que impiden la acción de algunos otros tipos de linfocitos para que el sistema inmunitario no se vuelva sobreactivo.

**Ciclo Celular:** Proceso de regulación del crecimiento y desarrollo que una célula experimenta entre su formación y su reproducción para crear nuevas células.

**Citólisis:** Proceso en el cual la membrana celular se descompone y se pierde el material genético, causando la muerte de las células.

**Diferenciación Celular:** Proceso durante el cual las células jóvenes, inmaduras (no especializadas) adoptan las características individuales y alcanzan su forma y función maduras (especializadas).

**Endotelio Maduro:** Tejido celular con múltiples funciones que tapiza el interior de los vasos sanguíneos.

**Entosis:** Invasión homotípica de células tumorales o epiteliales al citoplasma de sus células vecinas, provocada por el desprendimiento de la matriz extracelular.

**Estroma:** Tejido conjuntivo que constituye a la matriz extracelular y sirve de soporte del tejido que cumple la función de un órgano.

**Expansión Clonal:** Proceso de activación y proliferación de células.

**Extravasar:** Proceso celular altamente complejo utilizado por las células para moverse de un sitio a otro. Este término es utilizado para describir el movimiento de las células de un vaso sanguíneo al tejido durante la inflamación o metástasis.

**Factores Antiangiogénicos:** Conjunto de proteínas producidas por las células para inhibir o reducir la formación de nuevos vasos sanguíneos.

**Factores Proangiogénicos:** Conjunto de proteínas producidas por las células que actúan sobre las células endoteliales vecinas para producir nuevos vasos sanguíneos. Las células tumorales producen factores proangiogénicos denominados Factores Angiogénicos Tumorales durante la inducción de la angiogénesis.

**Fagocitosis:** Proceso por el cual un fagocito rodea y destruye sustancias extrañas y elimina las células muertas.

**Fenotipo:** Características físicas, bioquímicas y del comportamiento que se pueden observar. Celularmente, un fenotipo es una expresión del genotipo (información genética en forma de ADN) en función del ambiente bioquímico.

**Fibroblastos Asociados con el Cáncer (FAC):** Células del tejido conjuntivo que elaboran y segregan proteínas de colágeno. Los FAC impulsan la angiogénesis y coevolucionan con las células cancerosas.

**Gastritis Atrófica:** Enfermedad preneoplásica sobre la que puede aparecer displasia y adenocarcinoma gástrico. Produce inflamación crónica de la mucosa gástrica y adelgazamiento de ésta.

**Genes Supresores de Tumores:** Genes que dirigen la producción de proteínas que son parte del sistema que regula la división celular. Cuando ocurre una mutación, el gen supresor de tumor ya no es capaz de desempeñar su trabajo, y como resultado un crecimiento celular descontrolado puede ocurrir.

**Granzima B:** Enzima proteolítica capaz de inducir apoptosis o autodestrucción de la célula diana.

**Inestabilidad Genómica:** Aumento en la tendencia de presentar mutaciones en el ADN u otros cambios genéticos que aparecen durante la división celular. Esta inestabilidad ocurre en muchos tipos de cáncer.

**Inmunoglobulina:** Proteína elaborada por las células B y las células plasmáticas que ayuda al cuerpo a combatir infecciones. En ciertos tipos de cáncer, se pueden encontrar altas cantidades de inmunoglobulinas.

**Inoculación:** Introducir en un organismo una sustancia con microorganismos (gérmenes o patógenos) que crecerán y se reproducirán.

**Interferón  $\alpha$  y  $\gamma$ :** Tipos de citocinas producidas por las células infectadas por virus para inhibir la replicación viral en las células no infectadas. También activan las células T citotóxicas y las células NK, e inhiben el crecimiento de tumores.

**Interleucina 2:** La interleucina (IL) es un tipo de citocina que sirve como una molécula de señalización. La IL-2 es secretada por las células Th y coestimula la producción de células Th, las células T citotóxicas y las células B. También activa las células NK.

**Lisis:** Deterioro de una célula debido a una lesión en su membrana plasmática. Esta puede ser por medios químicos o físicos.

**Melanocitos:** Células de la piel y los ojos que producen y contienen un pigmento llamado melanina.

**Membrana Basal:** Capa de matriz extracelular de sostén que se encuentra en la base de los tejidos epiteliales.

**Metaloproteinasas de Matriz Extracelular (MMPs):** Tipo de proteasas (enzimas) responsables de la degradación de las proteínas (proteólisis) en la matriz extracelular.

**Metaplasia Intestinal:** Condición de pérdida de las glándulas gástricas y reemplazamiento de las células epiteliales gástricas por otros tipos celulares.

**Paracrina:** La comunicación paracrina es una forma de señalización bioquímica utilizada por las células para alterar su comportamiento o la diferenciación celular.

**Péptidos:** Uno o más aminoácidos unidos por enlaces químicos llamados peptídicos.

**Perforina:** Tipo de proteína citotóxica que crea canales en la membrana de la célula infectada para permitir el ingreso de sustancias tóxicas liberadas por los gránulos de células efectoras y de esta forma causar citólisis.

**Pericitos:** Células que producen componentes de la membrana basal y se enrollan alrededor de las células endoteliales.

**Quimiocina:** Tipo de citocina capaz de inducir quimiotaxis para atraer a neutrófilos y otros leucocitos a regiones de inflamación o respuesta inmunitaria.

**Transcripción:** Proceso por el cual se genera una copia de ARN a partir de la secuencia de un gen.

**Úlceras Pépticas:** Llagas que afectan a la mucosa gástrica o de la sección superior del intestino delgado. Casi todas las úlceras pépticas son causadas por la infección por *H. Pylori*.

**Ureasa:** Enzima responsable de la degradación de la urea en amoníaco y dióxido de carbono. La urea es la sustancia resultante del procesamiento de proteínas y compuestos del hígado.

## B.2. Siglas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
CDs	Células Dendríticas
CD4	Cúmulo de Diferenciación 4
CD8	Cúmulo de Diferenciación 8
CDIs	Células Dendríticas Inmaduras
CGA	Cáncer Gástrico Avanzado
CGT	Cáncer Gástrico Temprano
CMH-I	Complejos Mayores de Histocompatibilidad de clase I
CMH-II	Complejos Mayores de Histocompatibilidad de clase II
CPAs	Células Presentadoras de Antígenos
CSCs	<i>Cancer Stem Cells</i>
CTLs	<i>Cytotoxic T Cells</i>
EDOs	Ecuaciones Diferenciales Ordinarias
ECM	<i>Extracellular Matrix</i>
FAT	Factores Angiogénicos Tumorales
GST	Genes Supresores de Tumores
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IAC	Immunoterapia Adoptiva Celular
IFN	Interferón
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
LCCI	Localización de Conjuntos Compactos Invariantes
MALT	<i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i>
MDSC	Células Supresoras Derivadas de Mieloides
MMPs	<i>Matrix Metalloproteinases</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
TAA	<i>Tumour-Associated Antigens</i>
TILs	<i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

# Apéndice C

## Publicaciones y participaciones

### Publicaciones en revistas arbitradas

Martínez L.F., Gamboa D., Valle P.A. *Mathematical Model of a Gastric Adenocarcinoma with Immunotherapy: Global Dynamics and Tumor Clearance Conditions*, Spora: A Journal of Biomathematics (Sometido).

### Publicaciones en memorias de congresos

Martínez L.F., Gamboa D., Coria L.N., Valle P.A. *Modelizado matemático cualitativo del cáncer gástrico*. Congreso Mexicano de Robótica (COMROB) 2020, Octubre 29 a 31 en Tijuana, México: 48-53.

### Participaciones en simposios y seminarios

1. Martínez L.F., Gamboa D., Valle P.A. *In silico modelling for the treatment of gastric cancer*. Annual Symposium on Biomathematics and Ecology Education and Research (e-BEER) 2020, Noviembre 13 a 15 en la Illinois State University.
2. Martínez L.F. *Modelizado matemático del cáncer gástrico bajo tratamiento con inmunoterapia*. Seminario de Investigación del Posgrado en Ciencias de la Ingeniería del Instituto Tecnológico de Tijuana, Diciembre 8 de 2020.

### Participaciones en escuelas y cursos de biomatemáticas

1. *9na. Escuela de verano de matemáticas* llevada a cabo del 24 al 28 de Junio de 2019 en el Instituto de Matemáticas, Unidad Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Tema de escuela: Eco-epidemiología.
2. *Escuela de Modelación y Control aplicado a procesos biológicos* llevada a cabo del 13 al 15 de Noviembre de 2019 en el Centro de Investigación en Matemáticas (CIMAT), Unidad Guanajuato.
3. *10ma. Escuela de verano virtual de matemáticas* llevada a cabo del 15 al 19 de Junio de 2020 por el Instituto de Matemáticas, Unidad Juriquilla, UNAM. Tema de escuela: Aprendizaje automático en biología de sistemas.
4. Curso virtual: *Fundamentos de la modelación matemática: Un acercamiento a la epidemiología matemática*, llevado a cabo el 25, 30 de Junio y 2 de Julio de 2020 por la Sociedad Mexicana de Computación Científica y sus Aplicaciones, y por el Depto. de Matemáticas de la Facultad de Ciencias de la UNAM.

# Referencias

- [1] **World Health Organization**, *Cancer*, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, 2018, Último acceso: 06/05/2019.
- [2] **World Health Organization**, *Cancer Today*, [gco.iarc.fr/today/](http://gco.iarc.fr/today/), 2019, Último acceso: 07/05/2019.
- [3] **Reynoso, N. and Torres, J.**, *Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020*, Rev. Latinoam. Med. Conducta/Lat. Am. J. Behav. Med., Vol. 8, No. 1, pp. 9–15, 2017.
- [4] **Instituto Nacional de Estadística y Geografía**, *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero)*, *Datos Nacionales*, [www.beta.inegi.org.mx](http://www.beta.inegi.org.mx), 2018.
- [5] **Weinberg, R.**, *The biology of cancer*, Vol. 1, Garland science New York, 2nd edn., 2014.
- [6] **NIH National Cancer Institute**, *NCI Dictionary of Cancer Terms*, <https://www.cancer.gov>, 2015, Último acceso: 05/09/2019.
- [7] **Tannock, I., Hill, R., Bristow, R. and Harrington, L.**, *The Basic Science of Oncology*, McGraw-Hill Education, 2013.
- [8] **Blanke, C. D., Rödel, C. and Talamonti, M. S.**, *Gastrointestinal Oncology: A Practical Guide*, Springer Science & Business Media, 2010.
- [9] **Nagini, S.**, *Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention*, Wld. J. Gastrointest. Oncol., Vol. 4, No. 7, pp. 156, 2012, doi: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v4.i7.156>.
- [10] **Orditura, M., Galizia, G., Sforza, V., Gambardella, V., Fabozzi, A., Laterza, M. M., Andreozzi, F., Ventriglia, J., Savastano, B., Mabilia, A. et al.**, *Treatment of gastric cancer*, Wld. J. of GE, Vol. 20, No. 7, pp. 1635, 2014, doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1635>.
- [11] **Mcmanus, L. M. and Mitchell, R. N.**, *Pathobiology of human disease: a dynamic encyclopedia of disease mechanisms*, Elsevier, 2014.
- [12] **Wroblewski, L. E. and Peek, R. M.**, *Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: mechanisms*, GR Clinics, Vol. 42, No. 2, pp. 285–298, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.006>.
- [13] **Lee, K., Hwang, H. and Nam, K. T.**, *Immune response and the tumor microenvironment: how they communicate to regulate gastric cancer*, Gut and liver, Vol. 8, No. 2, pp. 131–139, 2014, doi: <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.2.131>.
- [14] **Chen, Y.-C., Wang, Y., Li, J.-Y., Xu, W.-R. and Zhang, Y.-L.**, *H pylori stimulates proliferation of gastric cancer cells through activating mitogen-activated protein kinase cascade*, Wld. J. of GE, Vol. 12, No. 37, pp. 5972, 2006, doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i37.5972>.

- [15] **Liu, L.-P., Sheng, X.-P., Shuai, T.-K., Zhao, Y.-X., Li, B. and Li, Y.-M.**, *Helicobacter pylori promotes invasion and metastasis of gastric cancer by enhancing heparanase expression*, Wld. J. of GE, Vol. 24, No. 40, pp. 4565, 2018, doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i40.4565>.
- [16] **Yang, L., Wang, Y. and Wang, H.**, *Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer*, Oncol. Lett., Vol. 18, No. 6, pp. 5681–5690, 2019, doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10935>.
- [17] **Antón, A., Anel, A., Martínez, L., Pardo, J. and Pazo, R.**, *Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer*, Amazing Books, 2018.
- [18] **Matsueda, S. and Graham, D. Y.**, *Immunotherapy in gastric cancer*, Wld. J. of GE, Vol. 20, No. 7, pp. 1657–1666, 2014, doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1657>.
- [19] **Caruso, R., Muda, A., Bersiga, A., Rigoli, L. and Inferrera, C.**, *Morphological evidence of neutrophil-tumor cell phagocytosis (cannibalism) in human gastric adenocarcinomas*, Ultrastructural pathology, Vol. 26, No. 5, pp. 315–321, 2002, doi: <https://doi.org/10.1080/01913120290104593>.
- [20] **Barresi, V., Branca, G., Ieni, A., Rigoli, L., Tuccari, G. and Caruso, R. A.**, *Phagocytosis (cannibalism) of apoptotic neutrophils by tumor cells in gastric micropapillary carcinomas*, Wld. J. of GE, Vol. 21, No. 18, pp. 5548, 2015, doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5548>.
- [21] **Lozupone, F. and Fais, S.**, *Cancer Cell Cannibalism: A Primeval Option to Survive.*, Curr. Mol. Med., Vol. 15, No. 9, pp. 836–841, 2015.
- [22] **Fais, S. and Overholtzer, M.**, *Cell-in-cell phenomena in cancer*, Nat. Rev. Cancer, Vol. 18, No. 12, pp. 758–766, 2018, doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0073-9>.
- [23] **Zhang, P. and Brusic, V.**, *Mathematical modeling for novel cancer drug discovery and development*, Expert Opin. on Drug Discov., Vol. 9, No. 10, pp. 1133–1150, 2014, doi: <https://doi.org/10.1517/17460441.2014.941351>.
- [24] **D’Onofrio, A., Cerrai, P. and Gandolfi, A.**, *New challenges for cancer systems biomedicine*, Springer, 2012.
- [25] **Wodarz, D. and Komarova, N.**, *Dynamics of cancer: mathematical foundations of oncology*, World Scientific, 2014.
- [26] **Eladdadi, A., Kim, P. and Mallet, D.**, *Mathematical models of tumor-immune system dynamics*, Vol. 107, Springer, 2014.
- [27] **de Pillis, L. G. and Radunskaya, A.**, *A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach*, Comput. Math. Methods in Med., Vol. 3, No. 2, pp. 79–100, 2001, doi: <https://doi.org/10.1080/10273660108833067>.

- [28] **Burton, A., Billingham, L. J. and Bryan, S.**, *Cost-effectiveness in clinical trials: using multiple imputation to deal with incomplete cost data*, *Clinical Trials*, Vol. 4, No. 2, pp. 154–161, 2007, doi: <https://doi.org/10.1177/1740774507076914>.
- [29] **Méry, B., Rancoule, C., Guy, J.-B., Espenel, S., Wozny, A.-S., Battiston-Montagne, P., Ardail, D., Beuve, M., Alphonse, G., Rodriguez-Lafrasse, C. et al.**, *Preclinical models in HNSCC: A comprehensive review*, *Oral Oncol.*, Vol. 65, pp. 51–56, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.010>.
- [30] **Valle, P., Coria, L., Gamboa, D. and Plata, C.**, *Bounding the Dynamics of a Chaotic-Cancer Mathematical Model*, *Math. Probl. Eng.*, Vol. 2018, pp. 14, 2018, doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9787015>.
- [31] **Valle, P., Coria, L. and Salazar, Y.**, *Tumor clearance analysis on a cancer chemo-immunotherapy mathematical model*, *Bull. of Math. Bio.*, p. 30, 2019, doi: <https://doi.org/10.1007/s11538-019-00636-7>.
- [32] **Khalil, H.**, *Nonlinear systems*, Prentice-Hall, 3rd edn., 2001.
- [33] **Krishchenko, A. and Starkov, K.**, *Localization of compact invariant sets of the Lorenz system*, *Phys. Lett. A*, Vol. 353, No. 5, pp. 383–388, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2005.12.104>.
- [34] **Cruz, J. N. Z., Apolinar, L. M., Flores, M. L. A., Muleiro, R. A. C., González, A. G., Aburto, V. H. B. and González, N. C.**, *Mortalidad de cáncer gástrico en México 2005-2015: perfil epidemiológico*, *Arch. Med.*, Vol. 13, No. 4, pp. 4, 2017.
- [35] **Meza, J. and Montano, A.**, *Gastric cancer in Mexico: Improvement, but still a long way to go*, *Rev. Gastroenterol. Méx.*, Vol. 81, No. 2, pp. 63, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2016.02.003>.
- [36] **Icaza-Chávez, M., Tanimoto, M., Huerta-Iga, F., Remes-Troche, J., Carmona-Sánchez, R., Ángeles-Ángeles, A., Bosques-Padilla, F., Blancas-Valencia, J., Grajales-Figueroa, G., Hernández-Mondragón, O. et al.**, *Consenso mexicano sobre detección y tratamiento del cáncer gástrico incipiente*, *Rev. Gastroenterol. Méx.*, Vol. 85, No. 1, pp. 69–85, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2019.10.001>.
- [37] **Banerjee, S.**, *Mathematical modeling: models, analysis and applications*, Chapman and Hall/CRC, 2014.
- [38] **Hernández, G. and Velasco Hernández, J. X.**, *El manantial escondido, un acercamiento a la biología teórica y matemática.*, Fondo de Cultura Económica, 1999.
- [39] **Hirsch, M., Smale, S. and Devaney, R.**, *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos*, Academic press, 3rd edn., 2012.
- [40] **Perko, L.**, *Differential equations and dynamical systems*, Vol. 7, Springer Science & Business Media, 3rd edn., 2013.



- [41] **Valle, P.**, Estudio de la dinámica global de modelos matemáticos que describen la evolución de un tumor cancerígeno y sus mecanismos de evasión del sistema inmunológico., phdthesis, Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital del Instituto Politécnico Nacional, 2016.
- [42] **Gamboa, D.**, Estudio de la dinámica de algunos modelos multidimensionales con crecimiento de tumores cancerígenos sin o con parámetros de control, phdthesis, Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital del Instituto Politécnico Nacional, 2015.
- [43] **Jiménez, L.**, Estudio de la dinámica final en algunos modelos de crecimiento de cáncer, phdthesis, Centro de Investigación y Desarrollo de Tecnología Digital del Instituto Politécnico Nacional, 2019.
- [44] **De Leenheer, P.** and **Aeyels, D.**, *Stability properties of equilibria of classes of cooperative systems*, IEEE Trans. on Automat. Contr., Vol. 46, No. 12, pp. 1996–2001, 2001, doi: <https://doi.org/10.1109/9.975508>.
- [45] **Krishchenko, A.**, *Localization of invariant compact sets of dynamical systems*, Differ. Eqs., Vol. 41, No. 12, pp. 1669–1676, 2005, doi: <https://doi.org/10.1007/s10625-006-0003-6>.
- [46] **Zabihi, M.**, **Kiranyaz, S.**, **Jäntti, V.**, **Lipping, T.** and **Gabbouj, M.**, *Patient-Specific Seizure Detection Using Nonlinear Dynamics and Nullclines*, IEEE J. Biomed. Health Inform., Vol. 24, No. 2, pp. 543–555, 2019, doi: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2906400>.
- [47] **Aslanov, V. S.**, Rigid body dynamics for space applications, Butterworth-Heinemann, 2017.
- [48] **Strogatz, S. H.**, Nonlinear dynamics and chaos: with applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering, Perseus Books Publishing, 1994.
- [49] **Chen, G.** and **Ueta, T.**, *Yet another chaotic attractor*, Int. J. Bifurcat. and Chaos, Vol. 9, No. 07, pp. 1465–1466, 1999, doi: <https://doi.org/10.1142/S0218127499001024>.
- [50] **Krishchenko, A.** and **Starkov, K.**, *Localization of compact invariant sets of nonlinear systems with applications to the Lanford system*, Int. J. Bifurcat. and Chaos, Vol. 16, No. 11, pp. 3249–3256, 2006, doi: <https://doi.org/10.1142/S0218127406016768>.
- [51] **Starkov, K.**, *Estimation of the domain containing all compact invariant sets of the optically injected laser system*, Int. J. Bifurcat. and Chaos, Vol. 17, No. 11, pp. 4213–4217, 2007, doi: <https://doi.org/10.1142/S0218127407019755>.
- [52] **Krishchenko, A.** and **Starkov, K.**, *Localization of compact invariant sets of nonlinear time-varying systems*, Int. J. Bifurcat. and Chaos, Vol. 18, No. 05, pp. 1599–1604, 2008, doi: <https://doi.org/10.1142/S021812740802121X>.
- [53] **Coria, L.** and **Starkov, K.**, *Bounding a domain containing all compact invariant sets of the permanent-magnet motor system*, Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul., Vol. 14, No. 11, pp. 3879–3888, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2008.09.001>.

- [54] **Starkov, K.**, *Compact invariant sets of the Bianchi VIII and Bianchi IX Hamiltonian systems*, Phys. Lett. A, Vol. 375, No. 36, pp. 3184–3187, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2011.06.064>.
- [55] **Starkov, K.** and **Coria, L.**, *Global dynamics of the Kirschner–Panetta model for the tumor immunotherapy*, Nonlinear Anal. Real Wld. Appl., Vol. 14, No. 3, pp. 1425–1433, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2012.10.006>.
- [56] **Starkov, K.** and **Krishchenko, A.**, *On the global dynamics of one cancer tumour growth model*, Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul., Vol. 19, No. 5, pp. 1486–1495, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2013.09.023>.
- [57] **Valle, P.**, **Starkov, K.** and **Coria, L.**, *Global stability and tumor clearance conditions for a cancer chemotherapy system*, Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul., Vol. 40, pp. 206–215, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2016.04.025>.
- [58] **Korobeinikov, A.**, **Starkov, K.** and **Valle, P.**, *Modeling cancer evolution: evolutionary escape under immune system control*, J. Phys. Conf. Ser., Vol. 811, No. 1, pp. 012004, 2017, doi: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/811/1/012004>.
- [59] **Krishchenko, A. P.** and **Starkov, K. E.**, *The four-dimensional Kirschner–Panetta type cancer model: How to obtain tumor eradication?*, Math. Biosci. & Eng., Vol. 15, No. 5, pp. 1243, 2018, doi: <https://doi.org/10.3934/mbe.2018057>.
- [60] **Åström, K. J.** and **Murray, R. M.**, *Feedback systems: an introduction for scientists and engineers*, Princeton university press, 2010.
- [61] **National Cancer Institute**, *Cancer Statistics*, <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>, 2018, Último acceso: 19/09/2019.
- [62] **Luque, J.** and **Herraez, A.**, *Texto Ilustrado De Biología Molecular E Ingeniería Genética: Conceptos, Técnicas Y Aplicaciones En Ciencias De La Salud*, Harcourt Brace De Espana Sa, 1st edn., 2001.
- [63] **Jiménez, L.**, *Biología Celular y Molecular*, Prentice Hall, 1st edn., 2003.
- [64] **Tortora, G.** and **Derrickson, B.**, *Principios de Anatomía y Fisiología*, Editorial Médica Panamericana, 13th edn., 2013.
- [65] **Sciencephotolibary**, *Sciencephotolibary*, <https://www.sciencephoto.com/>, 2019, Último acceso: 22/11/2019.
- [66] **Debbie’s Dream Foundation**, *Types of Stomach Cancer*, [https://debbiesdream.org/stomach\\_cancer\\_101/types-of-stomach-cancer/](https://debbiesdream.org/stomach_cancer_101/types-of-stomach-cancer/), 2018, Último acceso: 13/10/2020.
- [67] **Boston University School of Public Health**, *The Biology of Cancer, Characteristics of Cancer Cells*, [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/PH709\\_Cancer](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/PH709_Cancer), 2016, Último acceso: 22/10/2019.

- [68] **Marieb, E.** and **Hoehn, K.**, *Human Anatomy & Physiology*, Pearson, 9th edn., 2012.
- [69] **Llanos-Pérez, J.**, **Betancourt-Mar, J.**, **Cocho, G.**, **Mansilla, R.** and **Nieto-Villar, J. M.**, *Phase transitions in tumor growth: III vascular and metastasis behavior*, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Vol. 462, pp. 560–568, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2016.06.086>.
- [70] **Rezaeilouyeh, H.** and **Mahoor, M. H.**, *Automatic Gleason grading of prostate cancer using shearlet transform and multiple kernel learning*, *J. of Imaging*, Vol. 2, No. 3, pp. 25, 2016, doi: <https://doi.org/10.3390/jimaging2030025>.
- [71] **Montuenga, L.**, **Esteban, F.** and **Calvo, A.**, *Técnicas en Histología y Biología Celular*, Elsevier, 2nd edn., 2014.
- [72] **World Health Organization**, *Cancer prevention*, <https://www.who.int/cancer/prevention/en/>, 2019, Último acceso: 20/09/2019.
- [73] **Lytle, N. K.**, **Barber, A. G.** and **Reya, T.**, *Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance*, *Nat. Rev. Cancer*, Vol. 18, No. 11, pp. 669–680, 2018, doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0056-x>.
- [74] **Jackson, T.**, **Komarova, N.** and **Swanson, K.**, *Mathematical oncology: using mathematics to enable cancer discoveries*, *Am. Math. Mon.*, Vol. 121, No. 9, pp. 840–856, 2014, doi: <https://doi.org/10.4169/amer.math.monthly.121.09.840>.
- [75] **Chen, L.**, **Endler, A.** and **Shibasaki, F.**, *Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors*, *Exp. & Mol. Med.*, Vol. 41, No. 12, pp. 849, 2009, doi: <https://doi.org/10.3858/emmm.2009.41.12.103>.
- [76] **Barrett, K.**, **Barman, S.**, **Boitano, S.** and **Brooks, H.**, *GANONG. Fisiología médica*, McGraw-Hill, 25th edn., 2016.
- [77] **Li, X.**, **Wang, X.** and **Ito, A.**, *Tailoring inorganic nanoadjuvants towards next-generation vaccines*, *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 47, No. 13, pp. 4954–4980, 2018.
- [78] **Chen, D. S.** and **Mellman, I.**, *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*, *Immunity*, Vol. 39, No. 1, pp. 1–10, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>.
- [79] **Reinus, J.** and **Simon, D.**, *Gastrointestinal Anatomy and Physiology: The Essentials*, Wiley-Blackwell, 1st edn., 2014.
- [80] **Sampieri, C. L.** and **Mora, M.**, *Gastric cancer research in Mexico: a public health priority*, *Wld. J. of GE*, Vol. 20, No. 16, pp. 4491–4502, 2014, doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4491>.
- [81] **Lauren, P.**, *The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification*, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, Vol. 64, No. 1, pp. 31–49, 1965, doi: <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>.

- [82] **Correa, P.**, *Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis*, Am. J. Surg. Pathol., Vol. 19, pp. S37–43, 1995, doi: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v4.i7.156>.
- [83] **Murray, P. R., Rosenthal, K. S. and Pfaller, M. A.**, Microbiología médica, Elsevier Health Sciences, 2017.
- [84] **Cervantes-García, E.**, *Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad*, ALAPAC/ ML, Vol. 63, No. 2, pp. 100–9, 2016, doi: <https://doi.org/10.1142/S0218127499001024>.
- [85] **Shutterstock**, *The structure of Helicobacter pylori*, <https://www.shutterstock.com/>, 2020, Último acceso: 28/09/2020.
- [86] **Ballantyne, K., Morris, D., Jones, J., Gregson, R. and Hardcastle, J.**, *Accuracy of identification of early gastric cancer*, Br. J. Surg., Vol. 74, No. 7, pp. 618–619, 1987, doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800740728>.
- [87] **Tsukuma, H., Oshima, A., Narahara, H. and Morii, T.**, *Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study*, Gut, Vol. 47, No. 5, pp. 618–621, 2000, doi: <https://doi.org/10.1136/gut.47.5.618>.
- [88] **Jiao, J., Guo, P., Hu, S., He, Q., Liu, S., Han, H., Maimaiti, A. and Yu, W.**, *Laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer and the risk factors of lymph node metastasis*, J. Minim. Access Surg., Vol. 16, No. 2, pp. 138, 2020, doi: [https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS\\_296\\_18](https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_296_18).
- [89] **Shiraishi, N., Sato, K., Yasuda, K., Inomata, M. and Kitano, S.**, *Multivariate prognostic study on large gastric cancer*, J. Surg. Oncol., Vol. 96, No. 1, pp. 14–18, 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/jso.20631>.
- [90] **Espejo Romero, H. and Navarrete Siancas, J.**, *Clasificación de los adenocarcinomas de estómago*, Rev. Gastroenterol. Perú, Vol. 23, No. 3, pp. 199–212, 2003.
- [91] **Balamurugan, K.**, *HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer*, Int. J. Cancer, Vol. 138, No. 5, pp. 1058–1066, 2016, doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29519>.
- [92] **Deng, B., Zhu, J.-M., Wang, Y., Liu, T.-T., Ding, Y.-B., Xiao, W.-M., Lu, G.-T., Bo, P. and Shen, X.-Z.**, *Intratumor hypoxia promotes immune tolerance by inducing regulatory T cells via TGF- $\beta$ 1 in gastric cancer*, PloS one, Vol. 8, No. 5, pp. e63777, 2013, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063777>.
- [93] **Kitadai, Y.**, *Angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer*, J. Oncol., Vol. 2010, 2010, doi: <https://doi.org/10.1155/2010/468725>.
- [94] **Durgan, J. and Florey, O.**, *Cancer cell cannibalism: Multiple triggers emerge for entosis*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res., Vol. 1865, No. 6, pp. 831–841, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.03.004>.
- [95] **Song, Z., Wu, Y., Yang, J., Yang, D. and Fang, X.**, *Progress in the treatment of advanced gastric cancer*, Tumor Biology, Vol. 39, No. 7, pp. 1–7, 2017, doi: <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>.

- [96] **Kishton, R. J., Sukumar, M. and Restifo, N. P.**, *Metabolic regulation of T cell longevity and function in tumor immunotherapy*, Cell Metab., Vol. 26, No. 1, pp. 94–109, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.016>.
- [97] **Karp, G., Iwasa, J. and Marshall, W.**, *Karp's Cell and Molecular Biology*, John Wiley & Sons, 2020.
- [98] **Kirschner, D. and Panetta, J.**, *Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction*, J. of Math. Bio., Vol. 37, No. 3, pp. 235–252, 1998, doi: <https://doi.org/10.1007/s002850050127>.
- [99] **Itik, M. and Banks, S. P.**, *Chaos in a three-dimensional cancer model*, Int. J. Bifurcat. and Chaos, Vol. 20, No. 01, pp. 71–79, 2010, doi: <https://doi.org/10.1142/S0218127410025417>.
- [100] **de Pillis, L., Gu, W. and Radunskaya, A.**, *Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations*, J. of Theor. Bio., Vol. 238, No. 4, pp. 841–862, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>.
- [101] **Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A. and Perelson, A. S.**, *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis*, Bull. of Math. Bio., Vol. 56, No. 2, pp. 295–321, 1994, doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(05\)80260-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(05)80260-5).
- [102] **Robeva, R., Kirkwood, J. R., Davies, R. L., Farhy, L., Kovatchev, B., Straume, M. and Johnson, M. L.**, *An invitation to biomathematics*, Academic press, 2007.
- [103] **de Pillis, L., Renee Fister, K., Gu, W., Collins, C., Daub, M., Gross, D., Moore, J. and Preskill, B.**, *Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy*, Comput. Math. Methods in Med., Vol. 10, No. 3, pp. 165–184, 2009, doi: <https://doi.org/10.1080/17486700802216301>.
- [104] **Ledzewicz, U., Amini, B. and Schättler, H.**, *Dynamics and control of a mathematical model for metronomic chemotherapy*, Math. Biosci. & Eng., Vol. 12, No. 6, pp. 1257, 2015, doi: <https://doi.org/10.3934/mbe.2015.12.1257>.
- [105] **Sharma, S. and Samanta, G.**, *Dynamical behaviour of a tumor-immune system with chemotherapy and optimal control*, J. of Nonlinear Dyn., Vol. 2013, 2013, doi: <http://doi.org/10.1155/2013/608598>.
- [106] **Milo, R. and Phillips, R.**, *Cell biology by the numbers*, Garland Science, 2015.
- [107] **Kaushansky, K., Lichtman, M., Prchal, J., Levi, M., Press, O., Burns, L. and Caligiuri, M.**, *Williams Hematology*, 9th Edition, Mc Graw Hill, 2016.
- [108] **De Boer, R. J., Homann, D. and Perelson, A. S.**, *Different dynamics of CD4+ and CD8+ T cell responses during and after acute lymphocytic choriomeningitis virus infection*, The J. Immunol., Vol. 171, No. 8, pp. 3928–3935, 2003, doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.3928>.
- [109] **Hao, W., Schlesinger, L. S. and Friedman, A.**, *Modeling granulomas in response to infection in the lung*, PLoS One, Vol. 11, No. 3, pp. 1–26, 2016, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148738>.

- [110] **Frangioni, J. V.**, *New technologies for human cancer imaging*, J. of Clin. Oncol., Vol. 26, No. 24, pp. 4012, 2008, doi: <http://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3065>.
- [111] **Sallusto, F., Cella, M., Danieli, C. and Lanzavecchia, A.**, *Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products.*, J. Exp. Med., Vol. 182, No. 2, pp. 389–400, 1995, doi: <http://doi.org/10.1084/jem.182.2.389>.
- [112] **Hall, J.**, *Quantitative aspects of the recirculation of lymphocytes; an analysis of data from experiments on sheep*, Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci., Vol. 52, No. 1, pp. 76–85, 1967, doi: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1967.sp001887>.
- [113] **Granucci, F. and Zanoni, I.**, *The dendritic cell life cycle*, Cell cycle, Vol. 8, No. 23, pp. 3816–3821, 2009, doi: <https://doi.org/10.4161/cc.8.23.9998>.
- [114] **Nutonian**, *Eureqa: The A.I.-Powered Modeling Engine*, <https://www.nutonian.com/products/eureqa/>, 2020, Último acceso: 26/03/2020.
- [115] **Mokadem, I., Dijksterhuis, W., van Putten, M., Heuthorst, L., de Vos-Geelen, J., Mohammad, N. H., Nieuwenhuijzen, G., van Laarhoven, H. and Verhoeven, R.**, *Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study*, Gastric Cancer, Vol. 22, No. 6, pp. 1263–1273, 2019, doi: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00956-6>.
- [116] **Stein, G. and Pardee, A.**, *Cell Cycle and Growth Control: Biomolecular Regulation and Cancer*, Wiley-Liss, 2nd edn., 2004.