

Estudio matemático no lineal relacionado a cáncer de páncreas: Comparación entre modelos semejantes

Tonalli C. Galicia-López^a, Diana Gamboa^a, Paul J. Campos-Hernández^a, Carlos E. Vázquez-López^a.

^aTecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Tijuana, (tonalli.galicia, diana.gamboa ,paul.campos, carlos.vazquez,) @tectijuana.edu.mx, Tijuana, Baja California, México.

Resumen

El cáncer de páncreas es uno de los tipos de cáncer más mortales, ya que normalmente se propaga rápidamente y rara vez se puede detectar en su etapa inicial. Por lo tanto, la terapia del cáncer de páncreas es una tarea desafiante y el pronóstico o la evaluación adecuados para la terapia del cáncer de páncreas son de importancia crítica. El modelo matemático no lineal que se estudia incorpora células de cáncer de páncreas, células estrelladas de páncreas, tres clases principales de células efectoras inmunes, células T CD8, células asesinas naturales, células T auxiliares y dos clases principales de citocinas: interleucina-2 (IL-2) e interferón- γ (IFN- γ). El aporte de este trabajo de investigación se enfoca en aplicar una herramienta matemática para interpretar el comportamiento biológico en un periodo a través de condiciones necesarias o suficientes, siendo este el método de localización de conjuntos invariantes compactos (LCCI). Las funciones localizadoras propuestas están relacionadas con las implicaciones biológicas del modelo en estudio ya que el modelo matemático describe la interacción dinámica entre el tumor y las células inmunes. Los resultados esperados de este trabajo radican en la importancia del método matemático aplicado en modelos no lineales de cáncer de páncreas; asimismo, se presentan algunas simulaciones numéricas para la validación de los resultados.

Palabras clave—cáncer, páncreas, modelo matemático no lineal, LCCI.

Abstract

Pancreatic cancer is one of the deadliest types of cancer, as it usually spreads quickly and can rarely be detected in its early stage. Therefore, pancreatic cancer therapy is a challenging task and proper prognosis or evaluation for pancreatic cancer therapy is of critical importance. The nonlinear mathematical model being studied incorporates pancreatic cancer cells, pancreatic stellate cells, three main classes of immune effector cells, CD8 T cells, natural killer cells, T helper cells and two main classes of cytokines: interleukin-2 (IL-2) and interferon- γ (IFN- γ). The contribution of this research work focuses on applying a mathematical tool to interpret biological behavior in a period through necessary or sufficient conditions, this being the method of Localization of compact invariant sets (LCCI). The proposed localization functions are related to the biological implications of the model under study since the mathematical model describes the dynamic interaction between the tumor and immune cells. The expected results of this work lie in the importance of the mathematical method applied in non-linear models of

pancreatic cancer; likewise, some numerical simulations are presented to validate the results.

Keywords—cancer, pancreas, nonlinear mathematical model, LCCI.

1. INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano glandular del sistema digestivo y endocrino de los vertebrados. En los seres humanos, se encuentra en la cavidad abdominal detrás del estómago. Es una glándula endocrina que produce varias hormonas importantes, incluidas la insulina, el glucagón, la somatostatina y el polipéptido pancreático que circulan en la sangre. El páncreas también es un órgano digestivo que secreta jugo pancreático que contiene enzimas digestivas que ayudan a la digestión y la absorción de nutrientes en el intestino delgado.

Este padecimiento es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos, ya que normalmente se propaga rápidamente y rara vez se puede detectar en su etapa inicial. Tiene un pronóstico extremadamente malo, con una tasa de supervivencia a un año de aproximadamente el 25 % y una tasa de supervivencia a cinco años inferior al 5 % [1]. La mayoría de los tumores malignos se localizan en la parte exocrina del páncreas y no presentan ningún síntoma o al menos síntomas específicos en las primeras etapas por lo que, se caracteriza por su detección tardía. En [2] se concluye que el cáncer de páncreas se caracteriza por su detección tardía debido a la ausencia de síntomas en etapas tempranas, crecimiento agresivo, infiltración intensa en el tejido adyacente, metástasis temprana, resistencia a la quimioterapia y radioterapia, y una fuerte reacción desmoplásica. Este tipo de cáncer rara vez se diagnostica en personas menores de 40 años, y la edad promedio de diagnóstico es 71 años. Como se establece en [3], los factores de riesgo asociados con el cáncer de páncreas incluyen el tabaquismo, la obesidad, la diabetes y ciertas afecciones genéticas raras que incluyen: neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y cáncer de colon hereditario sin poliposis, entre otros.

Debido al alto costo de la exploración y evaluación de los métodos de terapia contra el cáncer, el modelado matemático del sistema inmunológico se considera una herramienta potencialmente poderosa en el desarrollo de regímenes de tratamiento mejorados y la predicción de la progresión de la enfermedad [4]. En los últimos años se han desarrollado diversos modelos matemáticos para describir la interacción entre las células cancerosas y el sistema inmunológico, como [5- 7]. En particular, en [1] desarrollan un modelo matemático para el crecimiento y los tratamientos del cáncer de páncreas, que se utiliza para explicar cualitativamente una variedad de datos clínicos biomédicos. Sin embargo, hasta donde se sabe, no se ha desarrollado ningún modelo matemático para predecir la supervivencia general de los pacientes con cáncer de páncreas que reciben quimioterapia o inmunoterapia u otros tratamientos basados en datos clínicos. La supervivencia general (SG) es un término estadístico que se refiere al porcentaje de personas de un grupo que están vivas después de un período de tiempo

definido. A menudo se utiliza para estimar el pronóstico del paciente. Si hay un ligero aumento en la supervivencia, se puede considerar como evidencia de un beneficio clínico significativo. De manera similar, la mediana de supervivencia general también se usa comúnmente para expresar las tasas de supervivencia, que es la cantidad de tiempo después del cual el 50% de los pacientes han muerto y el 50% ha sobrevivido.

A través de la formulación matemática del cáncer pancreático, se busca comprender la complejidad de su dinámica y aprovechar dicho conocimiento para identificar posibles terapias que permitan controlar y tratar la enfermedad. Existen diversos modelos matemáticos que se centran en la relación entre la glucosa y la insulina, siendo estos los más convenientes para su análisis. Para abordar estos modelos dinámicos no lineales, se emplean varios métodos, entre los cuales se encuentra la Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI), un enfoque que proporciona una comprensión a largo plazo de la dinámica del sistema. La aplicación de técnicas como el método directo de Lyapunov y la LCCI se introdujo en un trabajo previo [8] y se perfeccionó en una publicación subsiguiente [9], lo que ha permitido profundizar en la comprensión de las dinámicas de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. Estos métodos han demostrado ser útiles en el análisis de modelos matemáticos biológicos, siendo aplicados recientemente a diversos sistemas biológicos [10].

En este trabajo de investigación se organiza de la siguiente manera, en la sección 2 se presentan los preliminares matemáticos y se describe el modelo matemático a analizar; así mismo, se aplica el método LCCI. Posteriormente en la sección 3 se evidencia los pasos para el desarrollo. En la 4ta sección se describen las conclusiones, y trabajo a futuro. Finalmente, en la última sección se encuentran las referencias bibliográficas.

2. MODELO MATEMÁTICO

2.1 Preliminares matemáticos

El análisis matemático de un modelo no lineal puede ser complejo y depende del tipo de ecuaciones diferenciales utilizadas. En este caso, se analiza un modelo no lineal descrito mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, donde el método LCCI se utiliza con base a los siguientes teoremas [9]:

Teorema 1. Cada conjunto compacto invariante Γ de $\dot{x} = F(x)$ está contenido en el conjunto de localización

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

Teorema 2. Considere $h_m(x), m = 0,1,2, \dots$ una secuencia de funciones C^∞ . Los conjuntos

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

Con

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

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

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

contienen todos los conjuntos compactos invariantes del sistema y

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

Sea $h(x) \in C^\infty R^n$ una función tal que h no es la primera integral de $\dot{x} = F(x)$, es decir, que su primera derivada sea distinta de cero. Por lo tanto, sea función h es una función localizadora formada por las variables del sistema. El objetivo al proponer una función localizadora es definir los supremos de cada una de las variables mediante desigualdades. Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{x \in R^n | L_F h(x) = 0\}$, donde $L_F h(x)$ es la derivada Lie con respecto a F . Para el análisis se define

$$h_{inf} := \inf\{h(x) | x \in S(h)\};$$

$$h_{sup} := \sup\{h(x) | x \in S(h)\};$$

sí y sólo si, se considera el sistema no lineal expresado de la forma

$$\dot{x} = F(x) \quad (1)$$

donde $x \in R^n$, $F(x) = F(F_1(x), \dots, F_n(x))^T$ es un campo vectorial diferenciable.

2.2 Modelo matemático no lineal

El modelo en estudio se reporta en [11], este describe la interacción dinámica entre el tumor y las células inmunes; se enfoca en el tejido cercano al sitio del tumor y asumimos una población de células tumorales homogénea. De manera similar a [12,13], los supuestos biológicos específicos se presentan primero de la siguiente manera:

- (1) Las células cancerosas crecen logísticamente en ausencia de una respuesta inmune.
- (2) Tanto las células NK como las células T CD8 son capaces de matar células cancerosas.
- (3) Tanto las células NK como las células T CD8 son activadas por las células cancerosas.
- (4) Tanto las células NK como las células T CD8 eventualmente se inactivan después de cierto número de interacciones con células tumorales.

El modelo describe la interacción dinámica entre el tumor y las células inmunes. Denote las poblaciones celulares y las concentraciones de citocinas de la siguiente manera:

- $C(t)$, población de células de cáncer de páncreas (PCC).
- $P(t)$, población de células estrelladas pancreáticas (PSC).
- $T(t)$, población de células T CD8.
- $N(t)$, población de células NK.
- $H(t)$, población de células T colaboradoras.

El interés en este trabajo impacta en comprender la fisiología del cáncer de páncreas para posteriormente predecir sobre su comportamiento, mediante algún modelo matemático. El modelo matemático que se analiza matemáticamente se describe a continuación:

$$\dot{C}(t) = (a_c + \mu_c P)C(1 - b_c C) - c_c NC - d_c \frac{(T/C)^l}{s + (T/C)^l} C, \quad (2)$$

$$\dot{P}(t) = \left(a_p + \frac{f_p C}{\mu_p + C} \right) P(1 - b_p P) - \lambda_p P, \quad (3)$$

$$\dot{T}(t) = a_t - b_t T - c_t TC - d_t T^2 + e_t NC + \frac{p_t HT}{g_t \frac{\tau_1}{\alpha_1} + H} + \frac{f_t \left(\frac{\alpha_2 T}{\tau_2} + \frac{\beta_2 N}{\tau_2} + \frac{\gamma_2 H}{\tau_2} \right) T}{h_t + \left(\frac{\alpha_2 T}{\tau_2} + \frac{\beta_2 N}{\tau_2} + \frac{\gamma_2 H}{\tau_2} \right)}, \quad (4)$$

$$\dot{N}(t) = a_n - b_n N - c_n NC + \frac{p_n HN}{g_n \frac{\tau_1}{\alpha_1} + H} + \frac{f_n \left(\frac{\alpha_2 T}{\tau_2} + \frac{\beta_2 N}{\tau_2} + \frac{\gamma_2 H}{\tau_2} \right) N}{h_n + \left(\frac{\alpha_2 T}{\tau_2} + \frac{\beta_2 N}{\tau_2} + \frac{\gamma_2 H}{\tau_2} \right)}, \quad (5)$$

$$\dot{H}(t) = a_h - b_h H - c_h H^2 + \frac{p_h H^2}{g_h \frac{\tau_1}{\alpha_1} + H} + \frac{f_h \left(\frac{\alpha_2 T}{\tau_2} + \frac{\beta_2 N}{\tau_2} + \frac{\gamma_2 H}{\tau_2} \right) H}{h_h + \left(\frac{\alpha_2 T}{\tau_2} + \frac{\beta_2 N}{\tau_2} + \frac{\gamma_2 H}{\tau_2} \right)}. \quad (6)$$

Este modelo matemático es un reto de analizar debido a que, como se menciona en [1], el crecimiento del cáncer de páncreas implica múltiples escalas de tiempo. En comparación con las células cancerosas y las células T, la secreción y descomposición de las citocinas se produce en un plazo de tiempo muy corto. Por lo tanto, para comprender claramente la dinámica del crecimiento del cáncer, simplificamos el modelo utilizando aproximaciones de estado casi estacionario para las concentraciones de citoquinas, ver Figura 1.

La descripción de los parámetros se presentan en [11], los cuales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de parámetros para el modelo de Xuefang Li & Jiang-Xin Xu.

Parámetro	Unidad	Valor
a_c	day^{-1}	1.95×10^{-2}
b_c	$cell^{-1}$	1.02×10^{-11}
c_c	$(cell \cdot day)^{-1}$	1.5×10^{-11}
d_c	$(cell \cdot day)^{-1}$	5×10^{-3}
μ_c	$(cell \cdot day)^{-1}$	$0.1 a_c b_p$
l	1	$2/3$
s	1	0.3

a_p	day^{-1}	$0.1 a_c$
b_p	$cell^{-1}$	1.7857×10^{-9}
f_p	day^{-1}	0.125
μ_p	$cell$	5.6×10^7
λ_p	day^{-1}	0.015
a_t	$cell \cdot day^{-1}$	3.5×10^3
b_t	day^{-1}	2×10^{-2}
c_t	$(cell \cdot day)^{-1}$	3.42×10^{-12}
d_t	$(cell \cdot day)^{-1}$	3×10^{-10}
e_t	$(cell \cdot day)^{-1}$	5×10^{-12}
p_t	day^{-1}	0.125
g_t	$ng \ ml^{-1}$	0.3
f_t	day^{-1}	0.125
h_t	$ng \ ml^{-1}$	0.3
a_n	$cell \cdot day^{-1}$	1.3×10^5
b_n	day^{-1}	1.5×10^{-2}
c_n	$(cell \cdot day)^{-1}$	1×10^{-13}
p_n	day^{-1}	0.125
g_n	$ng \ ml^{-1}$	0.3
f_n	day^{-1}	0.125
h_n	$ng \ ml^{-1}$	0.3
a_h	$cell \cdot day^{-1}$	9.6×10^{-3}
b_h	day^{-1}	1.2×10^{-3}
c_h	$(cell \cdot day)^{-1}$	5×10^{-11}
p_h	day^{-1}	0.125
g_h	$ng \ ml^{-1}$	0.3
f_h	day^{-1}	0.125
h_h	$ng \ ml^{-1}$	0.3
τ_1/α_1	$cell \ ml \ ng^{-1}$	2.2483×10^{11}
α_2/τ_2	$ng \ ml^{-1} \ cell^{-1}$	4.4691×10^{-13}
β_2/τ_2	$ng \ ml^{-1} \ cell^{-1}$	4.4691×10^{-13}
γ_2/τ_2	$ng \ ml^{-1} \ cell^{-1}$	4.4691×10^{-13}

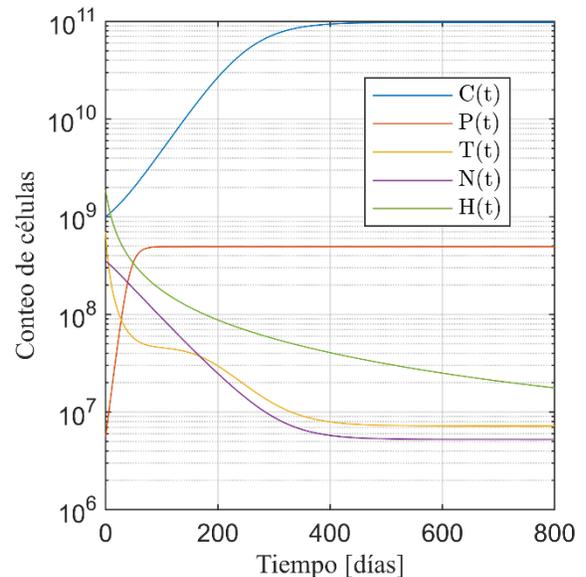


Figura 1. Sistema de ecuaciones (2)-(6) con condiciones iniciales $C(0) = 1E9, P(0) = 5.6E6, T(0) = 7E8, N(0) = 3.528E8$ y $H(0) = 1.8816E9$

3. ANÁLISIS MATEMÁTICO

En esta sección se procede con el desarrollo matemático para calcular el dominio de atracción que contiene todos los conjuntos compactos invariantes del sistema de ecuaciones representados por (2)-(6). Los dominios obtenidos se definen mediante desigualdades que dependen de los parámetros del sistema en conjunto con la proposición de funciones localizadoras.

A continuación, se procede a aplicar el método de LCCI, para ello se puntualiza las siguientes etapas:

Etapá I. Se determina una función localizadora mediante la proposición h_1 con el objetivo de encontrar una constante que permita definir un valor máximo

$$h_1 = C. \quad (7)$$

Etapá II. Posteriormente, se aplica la derivada de Lie a la función propuesta, la cual implica ser una derivada parcial para cada variable de h_1 .

$$L_f h_1 = \dot{C}. \quad (8)$$

Etapá III. Se establece el conjunto $S(h_1)$ a partir de la derivada de Lie, como se muestra $S(h_1) = \{L_f h_1 = 0\}$. Para posteriormente tener a la función localizadora restringida con el dominio $S(h_1)$, como se muestra a continuación

$$S(h_1) = \{L_f h_1 = 0\} = \{\dot{C} = 0\}. \quad (9)$$

Etapá IV. A continuación se restringe a la función h_1 mediante la ecuación (9) como se muestra

$$h_1|_{S(h_1)}. \quad (10)$$

Para obtener un valor constante supremo para la ecuación (10), se debe establecer condiciones para cancelar términos negativos. Es importante destacar que el modelo biológico se encuentra en el ortante positivo, es decir, que todas las variables se encuentran en el dominio positivo únicamente. La condición presentada en la ecuación (10) cancela las constantes negativas y por lo tanto al descartar las variables de estado negativas cuando el término constante es negativo, quedando el término constante positivo, como se muestra a continuación, definiendo un máximo valor.

$$h_1|_{S(h_1)} \leq C_{m\acute{a}x} := \frac{1}{b_c}. \quad (11)$$

Etapá V. Posteriormente, se define al conjunto de localización K_1 en términos de la función h_1 queda denotado por

$$K_1 = \left\{ C \leq h_1|_{S(h_1)} := \frac{1}{b_c} \right\}. \quad (12)$$

Etapá VI. Ahora, se procede a determinar la variable de estado restante proponiendo una función localizadora h_2

$$h_2 = P. \quad (16)$$

Etapá VII. Aplicando nuevamente la derivada de Lie, que es la derivada parcial para cada variable de h_2 .

$$L_f h_2 = \dot{P}. \quad (17)$$

Etapá VIII. Se define el conjunto $S(h_2)$ a partir de $L_f h_2$, como se muestra $S(h_2) = \{L_f h_2 = 0\}$.

Etapá IX. Posteriormente, se define al conjunto de localización K_2 en términos de la función h_1 .

$$a_c K_2 = \left\{ P \leq h_2|_{S(h_2)} \leq P_{m\acute{a}x} := \frac{1}{b_p} \right\}. \quad (18)$$

Etapá X. Ahora, se define al conjunto de localización K_3 en términos de la función h_3 .

$$h_3 = N. \quad (19)$$

Etapá XI. Aplicando nuevamente la derivada de Lie, que es la derivada parcial para cada variable de h_3 . Se define al conjunto de localización K_3 mediante el teorema iterativo.

$$K_3 \cap K_1 = \left\{ N \geq h_3|_{S(h_3)} := \frac{a_n}{b_n + c_n C_{m\acute{a}x}} \right\}. \quad (20)$$

Etapá XII. Consecuentemente, se propone la función localizadora $h_4 = H$, donde el conjunto $S(h_4) = \{L_f h_4 = 0\}$. Permite definir al conjunto de localización K_4 mediante la siguiente expresión:

$$K_4 = \left\{ H \geq h_4|_{S(h_4)} := -\frac{b_h}{2c_h} \mp \frac{b_h}{2c_h} \right\}. \quad (21)$$

Etapá XIII. Finalmente, se propone la función localizadora $h_5 = T$, donde el conjunto $S(h_5) = \{L_f h_5 = 0\}$. Permite definir al conjunto de localización K_5 mediante el teorema iterativo con K_1 . Siendo la siguiente expresión:

$$K_5 \cap K_1 = \left\{ T \geq -\frac{(b_t + c_t C_{max})}{2d_t} \mp \frac{(b_t + c_t C_{max})}{2d_t} \right\}. \quad (22)$$

Sin embargo, es importante destacar que, en este trabajo, se asume que las células NK o las células T CD8+ se inactivarán después de algunos encuentros con células cancerosas y las tasas de inactivación están representadas por $-c_n NC$ o $-c_t TC$, respectivamente. Por ejemplo, en (5), cuantos mayores sean las variables N y C, más fuerte será la interacción entre el tumor y las células NK y más células NK serán. Inactivado. En este caso, la inactivación se produce mediante al menos tres tipos de eventos biológicos, a saber, (2) las células NK se tiñen o se agotan después de atacar las células tumorales, (3) las células NK son desactivadas por puntos de control inmunológico, como los ligandos de muerte programada 1 que se inducen en las células tumorales (4) Las células NK se suprimen en un microambiente tumoral hostil que está lleno de células T regulares, células supresoras derivadas de mieloides y asociadas a tumores. Células de macrófagos, así como citocinas como IL-10, TGF- β . En el En el tercer escenario, es posible que NK no encuentre directamente células tumorales, sino que esté fuertemente inhibida por el entorno con una gran cantidad de células tumorales. Estas suposiciones y expresiones matemáticas son ampliamente.

En el caso de considerar a la variable de estado descrita por la población TGF- β como se muestra a continuación,

$$\dot{T}_\beta(t) = \alpha_3 P + \beta_3 C - \tau_3 T_\beta \quad (23)$$

Donde α_3 y β_3 , representan coeficientes relacionados a tasas de producción; siendo τ_3 una tasa de degradación. Por lo tanto, el aplicar el método LCCI, se define al conjunto de localización K_6 mediante el teorema iterativo con K_1 y K_2 .

$$K_6 \cap K_1 \cap K_2 = \left\{ T_\beta \geq \frac{\alpha_3}{\tau_3} P_{m\acute{a}x} + \frac{\beta_3}{\tau_3} C_{m\acute{a}x} \right\} \quad (24)$$

Como resultado, se interpreta que las citocinas son producidas por las células correspondientes a un ritmo constante y que sufren una descomposición natural a un ritmo constante.

Teorema 1. Aplicando funciones de localización propuestas por las variables del sistema en las ecuaciones (2)-(6), se logra establecer el dominio de interés mediante el conjunto $K = \{K_1 \cap K_2 \cap K_3 \cap K_4 \cap K_5\}$, donde $K = C_{m\acute{a}x} \cap P_{m\acute{a}x} \cap \frac{1}{N_{m\acute{a}x}} \cap \frac{1}{T_{m\acute{a}x}} \cap \frac{1}{H_{m\acute{a}x}}$. La región de localización se satisface bajo la restricción de $R_{+,0}^5$. Dado que $R_{+,0}^5 = (C(t) \geq 0, P(t) \geq 0, T(t) \geq 0, N(t) \geq 0, H(t) \geq 0)$.

Análisis comparativo con el modelo no lineal [14]

En este apartado estudiamos varios tipos de dinámicas finales para el modelo de cáncer de páncreas de 5 dimensiones sin tratamiento. Este modelo ha sido creado por Hu et al. y describe las interacciones entre las células de cáncer de páncreas (PCC); células estrelladas pancreáticas (PSC); células inmunes y dos tipos de citocinas, promotoras de tumores y supresoras de tumores. Utilizando iterativamente el teorema de localización de conjuntos invariantes compactos, derivamos límites superiores últimos para todas las poblaciones de células y establecemos la propiedad de la existencia del conjunto de atracción. A continuación, encontramos varias condiciones bajo las cuales nuestro sistema demuestra varios tipos de dinámica de convergencia. El modelo se describe a continuación:

$$\dot{C}(t) = (r_1 + \beta_1 P)C(1 - b_1 C) - \frac{\delta_1 CT}{m_1 + W}, \tag{25}$$

$$\dot{P}(t) = \left(r_2 + \frac{\beta_2 W}{k_2 + W}\right)P(1 - b_2 P) - \mu_2 P, \tag{26}$$

$$\dot{T}(t) = \frac{\beta_3 TV}{(k_3 + V)(m_3 + W)} - \mu_3 T + r_3, \tag{27}$$

$$\dot{W}(t) = \frac{\beta_4 CT}{k_4 + C} - \mu_4 W + \frac{r_4 CP}{m_4 + V}, \tag{28}$$

$$\dot{V}(t) = \frac{\beta_5 CT}{k_5 + C} - \mu_5 V. \tag{29}$$

Donde

- $C(t)$, población de células de cáncer de páncreas (PCC).
- $P(t)$, población de células estrelladas pancreáticas (PSC).
- $T(t)$, población de células T CD8 y células NK.
- $W(t)$, es la densidad de citocinas promotoras de tumores, incluidas TGF- β e IL-6.
- $V(t)$, es la densidad de citocinas supresoras de tumores, incluido IFN- γ e IL-2.

Los valores de los parámetros para este modelo se enlistan en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros del modelo representado por (25)-(29).

Parámetro	Unidad	Valor
r_1	day^{-1}	1.95×10^{-2}
b_1	$cell^{-1}$	1.02×10^{-11}
β_1	$(cell \cdot day)^{-1}$	$1.95 \times 1.7857 \times 10^{-12}$

m_1	$pg \cdot ml^{-1}$	10^8
δ_1	$pg \cdot ml^{-1} cell^{-1} \cdot day^{-1}$	0.96
r_2	day^{-1}	1.95×10^{-3}
β_2	day^{-1}	0.125
k_2	$pg \cdot ml^{-1}$	5.6×10^{10}
b_2	$cell^{-1}$	1.7857×10^{-9}
μ_2	day^{-1}	0.015
β_3	$pg \cdot ml^{-1} \cdot day^{-1}$	1.245×10^2
k_3	$pg \cdot ml^{-1}$	2×10^{10}
m_3	$pg \cdot ml^{-1}$	10^6
r_3	$cell \cdot day^{-1}$	3.5×10^3
μ_3	day^{-1}	2×10^{-2}
β_4	$pg \cdot ml^{-1} \cdot cell^{-1} \cdot day^{-1}$	5.85
k_4	$cell$	10^6
μ_4	day^{-4}	3.4×10^{-2}
r_4	$pg^2 \cdot ml^{-2} \cdot cell^{-2} \cdot day^{-1}$	1.25×10^4
m_4	$pg \cdot ml^{-1}$	8.9×10^{10}
β_5	$pg \cdot ml^{-1} \cdot cell^{-1} \cdot day^{-1}$	7.3
k_5	$cell$	10^6
μ_5	day^{-1}	3.4×10^{-2}

Así mismo, al aplicar el método LCCI se observa que existe plano invariante para C en la ecuación (25) cuando difiere de la ecuación (2), así como P en la ecuación (26) a diferencia de (3). En la Tabla 3, se presenta los resultados directos por aplicar el método LCCI.

Tabla 3. Proposición de funciones localizadoras sin consideración del plano invariante en C y P.

Función Localizadora	Conjunto de Localización
$h_7 = C$	$K_7 = \left\{C \leq h_7 _{S(h_7)} := \frac{1}{b_1}\right\}$
$h_8 = P$	$K_8 = \left\{P \leq h_8 _{S(h_8)} := \frac{1}{b_2}\right\}$
$h_9 = T$	$K_9 = \left\{T \geq h_9 _{S(h_9)} := \frac{r_3}{\mu_3}\right\}$
$h_{10} = W$	$K_{10} = \left\{W \geq \frac{1}{\mu_4} \left(\frac{\beta_4 C_{m\acute{a}x} T_{m\acute{a}x}}{k_4 + C_{m\acute{a}x}}\right)\right\}$
$h_{11} = V$	$K_{11} = \left\{V \leq \frac{1}{\mu_5} \left(\frac{\beta_5 C_{m\acute{a}x} T_{m\acute{a}x}}{k_5 + C_{m\acute{a}x}}\right)\right\}$

Como resultado de los análisis matemáticos, se concluye el siguiente teorema:

Teorema 2. Aplicando funciones de localización propuestas por las variables del sistema en las ecuaciones (25)-(29), se

logra establecer el dominio de interés mediante el conjunto $K = \{K_7 \cap K_8 \cap K_9 \cap K_{10} \cap K_{11}\}$, donde $K = C_{m\acute{a}x} \cap P_{m\acute{a}x} \cap \frac{1}{T_{m\acute{a}x}} \cap \frac{1}{W_{m\acute{a}x}} \cap V_{m\acute{a}x}$. La regi3n de localizaci3n se satisface bajo la restricci3n de $R_{+,0}^5$. Dado que $R_{+,0}^5 = (C(t) \geq 0, P(t) \geq 0, T(t) \geq 0, W(t) \geq 0, V(t) \geq 0)$.

Es importante destacar que, considerando su plano invariante, el sistema no lineal carece de comportamiento no lineal, por lo que aplicando an\alisis lineal se resuelve de manera directa.

3.1 Simulaciones

A continuaci3n, se simula la din\amica para el conjunto de ecuaciones (25)-(29) como se muestra en la Figura 2. La validaci3n de los resultados obtenidos se realizar\a mediante una simulaci3n computacional basada en MatLab, en particular se aplica la funci3n ODE45 el cual aplica la aproximaci3n num\erica Runge-Kutta de cuarto y quinto orden.

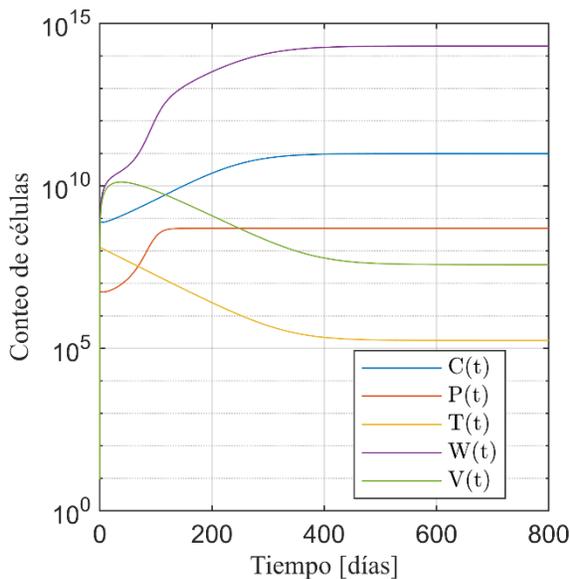


Figura 2. Sistema de ecuaciones (25)-(29) considerando las condiciones iniciales $C(0) = 1E9, P(0) = 5.6E6, T(0) = 1.3E8, W(0) = 5E4$ y $V(0) = 9.4$.

El an\alisis de estabilidad relacionados a los puntos de equilibrio se puede consultar en [11], para el conjunto de ecuaciones (2)-(6); as\i mismo, en [14] se puede consultar para el conjunto de ecuaciones (25)-(29). Es importante destacar que ambos trabajos utilizan modelos matem\aticos para abordar el c\ancer pancre\atico, pero en [14] adopta un enfoque m\as detallado con un modelo 5D; mientras que, en [11] se centra en la inmunoterapia y presenta un modelo de pron3stico. Adicionalmente, en [14] se podr\ia incorporar avances m\as recientes en la comprensi3n del c\ancer pancre\atico.

A modo de comparaci3n, en la Figura 3 se muestra el crecimiento de PCC de ambos modelos. Pese a la diferencia en el crecimiento inicial, ambos modelos presentan un

comportamiento log\istico acotado pese a tener enfoques distintos.

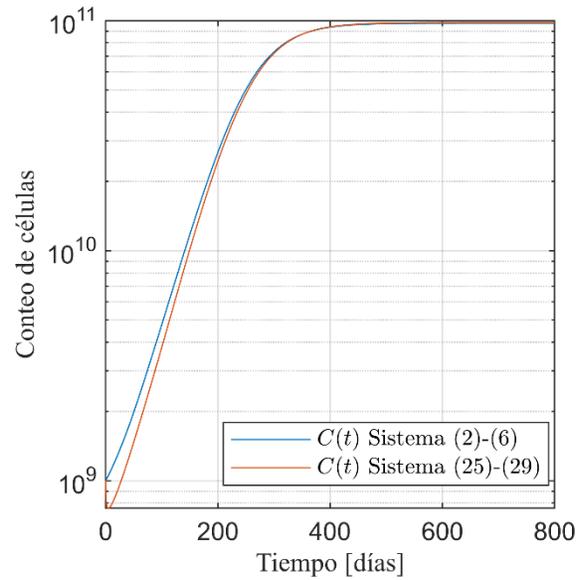


Figura 3. Comparaci3n de $C(t)$ de ambos modelos no lineales.

En general, ambos trabajos contribuyen al campo de modelado matem\atico del c\ancer pancre\atico, sin embargo, se centran en aspectos diferentes de la enfermedad y utilizan enfoques distintos para abordar sus respectivos objetivos. Por lo que el m\etodo LCCI evidencia que las adecuaciones con las que el modelado matem\atico de c\ancer de p\ancreas relaciona un plano invariante implica que, su an\alisis matem\atico se aproxima al de un comportamiento matem\atico lineal. Es por ello que la contribuci3n de este trabajo es evidenciar el aspecto complejo de las biomatem\aticas al proponer un pre\ambulo matem\atico para su an\alisis no lineal.

4. CONCLUSIONES

En este art\iculo examinamos la din\amica global de las ecuaciones estructurales que describen el modelo de c\ancer de p\ancreas derivado en un entorno donde no se utiliza la inmunoterapia. Estas ecuaciones son simplificadas en [11] y se comparan con [14], considerando los par\ametros iniciales en [15]. En este trabajo, se centra en estudios de la din\amica \faltima de estas ecuaciones, que son importantes para predecir la salud del paciente. En particular, describimos los rangos de valores de los par\ametros del modelo en los que el sistema inmunol3gico intacto puede desempe\ñar con \xe9xito su papel de tumor.

Estas ecuaciones se emplean en [15] para introducir modelos m\as complejos que contienen t\erminos correspondientes a la aplicaci3n de diferentes tipos de tratamientos. Utilizando una exploraci3n num\erica, los autores del trabajo [15] llevaron a cabo un an\alisis de la sensibilidad local de los par\ametros y un an\alisis comparativo de los resultados de los efectos de varios tipos de inmunoterapia en los PCC. El prop3sito y la novedad de este art\iculo consiste en la investigaci3n an\alitica de la din\amica \faltima de las estructuras.

Tomando como base la Ecuación (1), que se basa en el método de LCCI y su versión iterativa [8,9], permite obtener una secuencia de politopos anidados que encierran y se acercan al conjunto de atracción con el procedimiento computacional de localización y describen así su posición cada vez con mayor precisión.

Vale la pena recordar que, muchos artículos se dedicaron al análisis basado en el método LCCI de diversos modelos de crecimiento del cáncer bajo diferentes tipos de tratamiento, [16]. Además, los procedimientos iterativos para calcular límites de localización mejorados para poblaciones celulares y para determinar las condiciones de erradicación del cáncer se describieron previamente en detalle en [17]. Observamos que las ecuaciones de dinámica en el artículo [1] no son lipschitzianas en el plano libre de PCC y la propiedad de unicidad de una solución se pierde en este plano. Para cualquier condición inicial en este plano, una de las trayectorias posibles es repelida hacia adentro del orante positivo, mientras que otra trayectoria con la misma condición inicial permanece en el plano libre de PCC y, por lo tanto, este modelo no describe la dinámica del crecimiento de muy pequeños tumores. Por el contrario, el sistema de ecuaciones (25)-(29) posee la propiedad de unicidad de una solución en el ortante no negativo. El proceso de autocuración del sistema inmunológico intacto contra el desarrollo de tumores se lleva a cabo mediante mecanismos de inmuno-vigilancia [18]. Por lo tanto, los estudios de la dinámica de los tumores muy pequeños, incluido el problema de encontrar las condiciones para su autocuración en ausencia de tratamiento, son matemática y biológicamente importantes.

4.1 Observaciones generales

Este trabajo de investigación tiene participación y colaboración con el proyecto de investigación científica titulado 'Análisis biomatemático aplicado en modelos no lineales relacionados con la Diabetes Mellitus Insulinodependiente', el cual está registrado en TecNM. Así mismo se participa con el Cuerpo Académico ITTIJ-CA-11.

5. REFERENCIAS

[1] Y. Louzoun, C. Xue, G. B. Lesinski, y A. Friedman, "A mathematical model for pancreatic cancer growth and treatments," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 351, pp. 74-82, 2014.

[2] H. Habisch, S. Zhou, M. Siech, y M. G. Bachem, "Interaction of stellate cells with pancreatic carcinoma cells," *Cancers*, vol. 2, no. 3, pp. 1661-1682, 2010.

[3] I. Chen, B. V. Jensen, S. E. Bojesen, A. Z. Johansen, N. A. Schultz, C. P. Hansen, y J. S. Johansen, "Cancer Science & Therapy."

[4] J. M. Chrobak y H. Herrero, "A mathematical model of induced cancer-adaptive immune system competition," *Journal of Biological Systems*, vol. 19, no. 3, pp. 521-532, 2011.

[5] P. Dogra, J. R. Ramirez, M. J. Peláez, Z. Wang, V. Cristini, G. Parasher, y M. Rawat, "Mathematical modeling to address

challenges in pancreatic cancer," *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 20, no. 5, pp. 367-376, 2020.

[6] A. Galante, K. Tamada, y D. Levy, "B7-H1 and a mathematical model for cytotoxic T cell and tumor cell interaction," *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 74, pp. 91-102, 2012.

[7] A. Radunskaya y S. Hook, "Modeling the kinetics of the immune response," in *New Challenges for Cancer Systems Biomedicine*, pp. 267-282, 2012.

[8] K.E. Starkov, A.P. Krishchenko, "Localization of periodic orbits of polynomial systems by ellipsoidal estimates", *Chaos, Solitons & Fractals*, 23(3), pp.981-988, 2005.

[9] A.P. Krishchenko, K.E. Starkov, "Localization of compact invariant sets of the Lorenz system". *Physics Letters A*, 353(5), pp. 383-388, 2006.

[10] D. Gamboa, L.N. Coria, P.A. Valle, "Ultimate Bounds for a Diabetes Mathematical Model Considering Glucose Homeostasis". *Axioms*, 11(7), 320, 2022.

[11] X. Li y J. X. Xu, "A mathematical prognosis model for pancreatic cancer patients receiving immunotherapy," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 406, pp. 42-51, 2016.

[12] X. Li y J. X. Xu, "A mathematical model of immune response to tumor invasion incorporated with danger model," *Journal of Biological Systems*, vol. 23, no. 3, pp. 505-526, 2015.

[13] L. G. de Pillis, K. R. Fister, W. Gu, T. Head, K. Maples, T. Neal, ..., y K. Kozai, "Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors," *Journal of Biological Systems*, vol. 16, no. 1, pp. 51-80, 2008.

[14] A.P. Krishchenko, K.E. Starkov, "5D model of pancreatic cancer: Key features of ultimate dynamics." *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 103, p. 105997, 2021.

[15] X. Hu, G. Ke, and S. R. J. Jang, "Modeling pancreatic cancer dynamics with immunotherapy," *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 81, no. 6, pp. 1885-1915, 2019.

[16] P. A. Valle, L. N. Coria, and K. D. Carballo, "Chemoimmunotherapy for the treatment of prostate cancer: Insights from mathematical modelling," *Applied Mathematical Modelling*, vol. 90, pp. 682-702, 2021.

[17] K. E. Starkov and G. A. Garfias, "Dynamics of the tumor-immune-virus interactions: Convergence conditions to tumor-only or tumor-free equilibrium points," *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 16, no. 1, pp. 421-437, 2019.

[18] P. Nandi and S. Roy, "Tumor biology: An introduction," in *Cancer Diagnostics and Therapeutics: Current Trends, Challenges, and Future Perspectives*, Singapore: Springer Singapore, 2022, pp. 43-55.