

Análisis matemático no lineal para un modelo de células pancreáticas ante la respuesta del sistema inmune

Andrea Padilla Mejía^a, Diana Gamboa^a, Ramón Ramírez-Villalobos^a, Carlos E. Vázquez^a

^a Instituto Tecnológico de Tijuana, (andrea.padilla18, diana.gamboa, ramón.ramírez, carlos.vazquez)@tectijuana.edu.mx, Tijuana, Baja California, México

Resumen

La principal contribución de esta investigación se basa en el análisis matemático mediante la aplicación del método de localización de conjuntos compactos invariante para un modelo matemático, que describe mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales de quinto orden, que representa un esquema depredador-presa para la Diabetes Mellitus Tipo 1. Se considera el dominio ortante positivo debido a las implicaciones biológicas del modelo. El teorema iterativo se aplica una vez que se propone un conjunto de funciones racionales de localización considerando la variable asociada a las células β . La función primaria de estas células β es tratada por los macrófagos activos como parte de la respuesta inmune. Por esta razón, la diabetes se define como una enfermedad autoinmune que afecta la tasa de mortalidad debido a la destrucción de las células beta productoras de insulina en los islotes de Langerhans. En este esquema, las células beta representan la presa y los macrófagos con células T autolíticas son el depredador. El análisis matemático del modelo que considera planos invariantes conduce a condiciones en las que se alcanza la capacidad de carga máxima para las células beta antigénicas una vez que se realiza MHC-1. El método de Lyapunov se aplica considerando dos planos invariantes para obtener un dominio invariante positivo limitado (BPID). Se presentan simulaciones, así como implicaciones biológicas derivadas del análisis matemático.

Palabras clave— Células β , Diabetes Mellitus Tipo 1, Dominio de localización, modelo matemático

Abstract

The main contribution of this research is based on the mathematical analysis by applying the Localization of Compact Invariant Sets method for a mathematical model which represents a predatory-prey scheme for diabetes Type 1 Mellitus. This mathematical model is described by a set of differential equations of fifth-order. For biological implications, only the positive orthant is considered. The iterative theorem is applied once a set of rational location functions related to the variable associated with beta cells is proposed. The primary function of these beta cells is treated by active macrophages as part of the immune response. For this reason, diabetes is defined as an autoimmune disease that affects the death rate due to the destruction of insulin-producing beta cells in the islets of Langerhans. In this scheme, beta cells represent prey and macrophages with autolytic T cells are the predator. The mathematical analysis of the model that considers invariant planes leads to

conditions in which the maximum load capacity for the antigenic beta cells is reached once MHC-1 is performed. The Lyapunov method is applied to two invariant planes to obtain a limited positive invariant domain (BPID). Simulations are presented, as well as biological implications derived from mathematical analysis.

Keywords— β Cells, Type 1 Diabetes Mellitus (DM-1), Localizing domain, mathematical modelling

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad inmunológica caracterizada por una elevada concentración de azúcar en sangre (hiperglicemia) el cual es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir o usar insulina; la diabetes pertenece al grupo de Enfermedades No Transmisibles (ENT) en las cuales, se ha reportado un aumento de nuevos casos, además de la prevalencia de la enfermedad según indica la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) [1]. La Diabetes Insulinodependiente o Diabetes Mellitus Tipo-1 (DM-1), se produce en pacientes cuyo páncreas presenta una destrucción autoinmune de las células beta (células β) encargadas de la producción de insulina [2].

Para obtener información relevante a través de experimentos y pruebas clínicas sobre el comportamiento a nivel celular que tiene la diabetes, se requiere seguir protocolos y cuidados rigurosos, por lo que una estrategia que se puede implementar es el uso de un análisis matemático de un modelo de la dinámica de la DM-1 enfocado en las gammas celulares que intervienen en la respuesta inmune [3]. El estudio realizado por Freiesleben De Blasio [4], modeló la interacción de los macrófagos, antígenos y células beta en el que se demuestra como el sistema puede volverse inestable provocando el problema autoinmune que da paso a la diabetes. Este estudio ha sido modificado por Maree y Kublik [5] para obtener un estudio más cuantitativo basado en los parámetros de ratones y los estudios cualitativos antes mencionados.

El modelizado matemático mediante EDO's de primer orden se ha convertido en una herramienta indispensable para el estudio y análisis matemático derivado de una respuesta o dinámica biológica compleja, adicionalmente, en la literatura se ha reportado una comparación entre el oscilador de Van der Pol con la dinámica de la DM1, evidenciando que el modelo biológico es no lineal y es sensible a las condiciones iniciales [6]. Este antecedente permite discernir una estrategia para estudiar o analizar la DM1 mediante la implementación de técnicas de control no lineal. [7].

Recientemente, se ha aplicado el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI), el Método Directo de Lyapunov, el Principio de Invariancia de LaSalle y otras teorías de estabilidad para analizar la dinámica global de modelos matemáticos de sistemas biológicos compuestos por ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden [8-10].

El presente artículo se organiza de la siguiente manera. En el Capítulo 2 se presentan los preliminares matemáticos del método de LCCI, así como el modelo que es caso de estudio. Además, se presenta los resultados de la aplicación del método de LCCI al modelo estudiado. Finalmente, en el Capítulo 3 se muestran las conclusiones de esta investigación.

2. CONTENIDO

2.1. Preliminares matemáticos

Considere un sistema dinámico de la forma

$$\dot{x} = F(x), \tag{1}$$

donde $x \in \mathbb{R}^n$, $F(x) = F(F_1(x), \dots, F_n(x))^T$ es un campo vectorial diferenciable C^∞ . Sea $h(x) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ una función continuamente diferenciable C^∞ . La función h es llamada función localizadora y se asume que no es la primera integral $F(x)$. Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{x \in \mathbb{R}^n : L_f h(x) = 0\}$, donde $L_f h(x)$ es la derivada Lie con respecto $F(x)$. Ahora, se define:

$$h_{inf} := \inf\{h(x) : x \in S(h)\}, \tag{2}$$

$$h_{sup} := \sup\{h(x) : x \in S(h)\}, \tag{3}$$

Entonces, con base a lo anterior se establece el Teorema General:

Teorema 1 (Teorema General, obtenido en [11]). Cada conjunto compacto invariante Γ de un sistema descrito en [1] está contenido en el dominio de localización

$$K(h) = \{h_{inf} \leq h(x) \leq h_{sup}\}. \tag{4}$$

Las funciones de localización se seleccionan mediante un proceso heurístico, esto significa que uno puede necesitar analizar varias funciones con el fin de encontrar un conjunto adecuado que permita cumplir Teorema 1. Si se considera la ubicación de todos los compactos conjuntos invariantes dentro del dominio $U \subset \mathbb{R}^n$, se tiene el conjunto $K(h) \cap U$, con $K(h)$ definida en el Teorema 1. Es evidente que si todos los conjuntos invariantes compactos se encuentran en los conjuntos Q_1 y Q_2 , con $Q_1, Q_2 \subset \mathbb{R}^n$, entonces se ubican en el conjunto $Q_1 \cap Q_2$ también. Además, un refinamiento del dominio de localización se realiza con la ayuda de Teorema Iterativo, el cual establece:

Teorema 2 (Teorema Iterativo, obtenido en [11]). Sea $h_m(x)$, $m = 1, 2, \dots$ una secuencia de funciones diferenciables C^∞ . Los conjuntos

$$K_1 = K_{h_1}, \tag{5}$$

$$K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1,m}, \quad m > 1, \tag{6}$$

con

$$K_{m-1,m} = \{x : h_{m,inf} \leq h_m(x) \leq h_{m,sup}\}, \tag{7}$$

$$h_{m,sup} = \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \tag{8}$$

$$h_{m,inf} = \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \tag{9}$$

contienen todos los conjuntos compactos invariantes del sistema [1] y

$$K_1 \supseteq K_2 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots \tag{10}$$

2.2. Modelo matemático

El modelo matemático que se analiza fue presentado por Magombedze, Gesham, Polite Nduru, Claver P. Bhunu, y Steady Mushayabasa en [3] y está definido como sigue:

$$\dot{x}_1 = a + (b + k)x_2 - cx_1 - gx_1x_3, \tag{11}$$

$$\dot{x}_2 = gx_1x_3 - kx_2, \tag{12}$$

$$\dot{x}_3 = lx_2 + qx_5x_4 - mx_3, \tag{13}$$

$$\dot{x}_4 = s_T + sx_2x_4 - \mu_Tx_4, \tag{14}$$

$$\dot{x}_5 = s_B - qx_5x_4 - \mu_Bx_5, \tag{15}$$

donde $x_1(t)$ representa la dinámica entre macrófagos en reposo, $x_2(t)$ representa los macrófagos activados, $x_1(t)$ representa las células antigénicas, $x_4(t)$ representa las células T autolíticas y $x_5(t)$ representa las células β . Es importante remarcar que la dinámica del sistema [11]-[15] está localizado en el ortante no negativo, dado por:

$$D = \{(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5) \in \mathbb{R}_+^5\}. \tag{16}$$

En la Tabla 1 se presenta la descripción y los valores de cada parámetro del sistema de [1]-[5].

Tabla 1: Parámetros del modelo matemático de la DM-1.

Parámetro	Definición	Valor	Unidades
a	Suministro de macrófagos	50	$\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$
b	Suministro de macrófagos inducidos	0.3	Dia^{-1}
c	Índice de muerte de macrófagos	0.1	$\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$
g	Tasa de consumo de antígeno	65×10^{-6}	Dia^{-1}
k	Desactivación de macrófagos	0.23	Dia^{-1}
l	Demanda de células beta inducidas	25×10^{-6}	Dia^{-1}
m	Tasa de descomposición de proteína de células beta	0.025	Dia^{-1}
q	Demanda de células autolíticas sobre células beta	2×10^{-6}	$\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$
s_T	Suministro de células autolíticas	20	$\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$
s	Proliferación de células T autolíticas	2×10^{-5}	Dia^{-1}
μ_T	Tasa de muerte de células T	0.02	Dia^{-1}
s_B	Suministro de células beta	20	$\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$
μ_B	Tasa de muerte de células beta	0.02	Dia^{-1}

Fuente: G. Magombedze, P. Nduru, C. P. Bhunu, S. Mushayabasa. "Mathematical Modelling of Immune Regulation of Type 1 Diabetes", Biosystems, 102(2-3), pp. 88-98, 2010.

2.3. Localización de Conjuntos Compactos Invariantes

En esta sección se muestra el método de LCCI aplicado al sistema [11]-[15] para definir su dominio de localización. Las cotas obtenidas están expresadas por desigualdades en términos de los parámetros del sistema.

El sistema [1]-[5] posee un punto de equilibrio en

$$(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, x_5^*) = \left(\frac{a}{c}, 0, 0, \frac{s_T}{\mu_T}, \frac{\mu_T s_B}{q s_T + \mu_T \mu_B} \right), \quad [17]$$

en el dominio $R_{0,+}^5$, el cual es asintóticamente estable cuando el sistema. La ausencia de coeficientes para las variables de estado x_2 y x_3 conlleva a un replanteamiento del análisis matemático el cual evidencia la existencia de planos invariantes los cuales acotan al dominio de localización.

Para el análisis de LCIS se considera los planos invariantes $x_2 = 0$ y $x_3 = 0$. Con esta consideración el sistema [1]-[5] se reduce de la siguiente forma

$$\dot{x}_1 = a - cx_1, \quad [18]$$

$$\dot{x}_4 = s_T - \mu_T x_4, \quad [19]$$

$$\dot{x}_5 = s_B - qx_5 x_4 - \mu_B x_5. \quad [20]$$

El criterio que se tomó en cuenta se debió a que biológicamente la variable x_2 representa a los macrófagos activos y la variable x_3 representa a la variable antigénicas, implicando de manera lógica que al no tener una variable activa agresiva a diferencia de las células T autolíticas, esta sería incapaz de etiquetar a las células beta.

Teorema 3. Todos los conjuntos compactos invariantes del sistema [18]-[20] están localizado dentro del dominio de localización

$$K = K_{x_1} \cap K_{x_4} \cap K_{x_5}, \quad [20]$$

donde

$$K_{x_1} = \begin{cases} x_{10} \leq x_1(t) \leq \frac{a}{c} & \text{si } x_{10} < \frac{a}{c} \\ \frac{a}{c} \leq x_1(t) \leq x_{10} & \text{si } x_{10} > \frac{a}{c}, \\ x_1(t) = \frac{a}{c} & \text{si } x_{10} = \frac{a}{c} \end{cases}, \quad [21]$$

$$K_{x_4} = \begin{cases} x_{40} \leq x_4(t) \leq \frac{s_T}{\mu_T} & \text{si } x_{40} < \frac{s_T}{\mu_T} \\ \frac{s_T}{\mu_T} \leq x_4(t) \leq x_{40} & \text{si } x_{40} > \frac{s_T}{\mu_T} \\ x_4(t) = \frac{s_T}{\mu_T} & \text{si } x_{40} = \frac{s_T}{\mu_T} \end{cases}, \quad [22]$$

$$K_{x_5} = \{0 \leq x_5(t) \leq x_{5max} := \frac{s_B}{\mu_B}\}. \quad [23]$$

Demostración. Primeramente, analizando la ecuación diferencial lineal [18] se plantea su solución mediante el método de separación de variables. Cuya solución está dada por

$$x_1(t) = \frac{a}{c} + C_0 e^{-ct}, \quad [24]$$

Al considerar la condición inicial $x_{10} = x_1(0)$, se determina la siguiente solución particular

$$x_1(t) = \frac{a}{c} + \left(x_{10} - \frac{a}{c}\right) e^{-ct}, \quad [25]$$

por lo tanto, se define el conjunto para la función $x_1(t)$ que contiene el límite inferior y superior. La expresión matemática se presenta a continuación para tres diferentes casos

1. Si $x_{10} < \frac{a}{c}$, conlleva a $K_{x_1} = \{x_{10} \leq x_1(t) \leq \frac{a}{c}\}$.
2. Si $x_{10} > \frac{a}{c}$, conlleva a $K_{x_1} = \{\frac{a}{c} \leq x_1(t) \leq x_{10}\}$.
3. Si $x_{10} = \frac{a}{c}$, conlleva a $K_{x_1} = \{x_1(t) = \frac{a}{c}\}$.

De manera similar, se propone resolver [19] para x_4 , mediante el método de separación de variables se obtiene la siguiente solución

$$x_4(t) = \frac{s_T}{\mu_T} + C_0 e^{-\mu_T t}, \quad [26]$$

Al considerar la condición inicial $x_{40} = x_4(0)$ se determina la siguiente solución particular

$$x_4(t) = \frac{s_T}{\mu_T} + \left(x_{40} - \frac{s_T}{\mu_T}\right) e^{-\mu_T t}, \quad [27]$$

por lo tanto, se puede definir el siguiente conjunto para la función $x_4(t)$ que contiene el límite inferior y superior. La expresión matemática se presenta a continuación para tres condiciones:

1. Si $x_{40} < \frac{s_T}{\mu_T}$, conlleva a $K_{x_4} = \{x_{40} \leq x_4(t) \leq \frac{s_T}{\mu_T}\}$.
2. Si $x_{40} > \frac{s_T}{\mu_T}$, conlleva a $K_{x_4} = \{\frac{s_T}{\mu_T} \leq x_4(t) \leq x_{40}\}$.
3. Si $x_{40} = \frac{s_T}{\mu_T}$, conlleva a $K_{x_4} = \{x_4(t) = \frac{s_T}{\mu_T}\}$.

Finalmente, se propone la segunda función localizadora

$$h_1 = x_5, \quad [28]$$

y calculando la derivada de Lie se obtiene

$$L_f h_1 = s_B - qx_5 x_4 - \mu_B x_5, \quad [29]$$

Entonces, se puede obtener el conjunto $S(h_1) = \{L_f h_1 = 0\}$ dado por

$$S(h_1) = \left\{x_5 = \frac{s_B}{\mu_B} - \frac{q}{\mu_B} x_4 x_5\right\}, \quad [30]$$

y evaluado se obtiene

$$h_1|_{S(h_1)} = \frac{s_B}{\mu_B} - \frac{q}{\mu_B} x_4 x_5, \quad [31]$$

el cual se puede concluir que las soluciones no divergentes de [20] están localizadas dentro del conjunto

$$K_{x_5} = \left\{ 0 \leq x_5(t) \leq x_{5\max} := \frac{s_B}{\mu_B} \right\}. \quad [32]$$

Así, el Teorema 3 es demostrado. ■

2.4. Cálculo del dominio acotado positivamente invariante para los planos invariantes $x_2 = x_3 = 0$

Para garantizar un dominio positivamente invariante se establece la función candidata de Lyapunov para el sistema [18]-[20] como una suma cuadrática de las ecuaciones del sistema.

$$V = \frac{1}{2}(x_1^2 + x_4^2 + x_5^2), \quad [33]$$

cuya derivada temporal a lo largo de las trayectorias de [18]-[20] y agrupando términos se obtiene

$$\dot{V} = -c \left(x_1 - \frac{a}{2c}\right)^2 - \mu_T \left(x_4 - \frac{s_T}{2\mu_T}\right)^2 - \mu_B \left(x_5 - \frac{s_B}{2\mu_B}\right)^2 + \varphi, \quad [34]$$

con

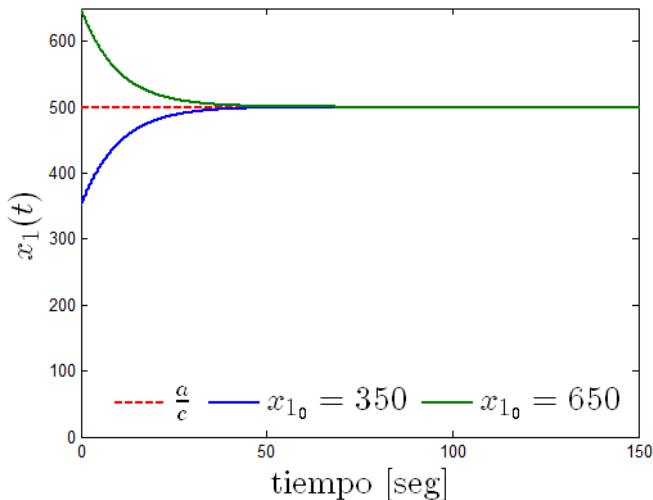
$$\varphi = \frac{a^2}{4c} + \frac{s_T^2}{4\mu_T} + \frac{s_B^2}{4\mu_B} - qx_5^2x_4. \quad [35]$$

Se puede ver que $\dot{V} < 0$ y que el dominio está acotado en $R_{+,0}^3$ con lo que se tiene estabilidad asintótica en planos invariantes.

2.5. Simulaciones

Para ilustrar los resultados obtenidos acerca del análisis LCCI para el sistema [18]-[20], se realizaron simulaciones numéricas. Se consideró los valores de parámetros presentados en la Tabla 1. En la Fig. 1 se muestra la dinámica de x_1 , considerando planos invariantes de las variables $x_2 = x_3 = 0$ y dos condiciones iniciales diferentes ($x_{1_0} = 350$ y $x_{1_0} = 650$).

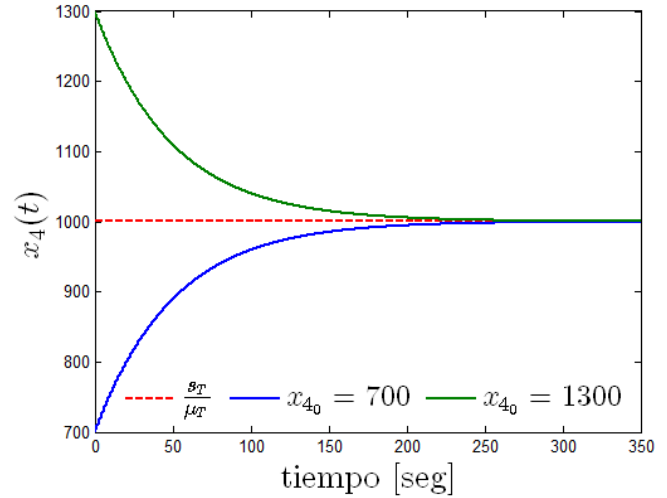
Fig. 1. Dinámica del estado x_1 .



En la Fig. 1 se puede observar que para cualquier condición inicial diferente de a/c la dinámica converge de manera exponencial a dicho valor, satisfaciendo [21].

En la Fig. 2 se muestra la dinámica de x_4 , considerando planos invariantes de las variables $x_2 = x_3 = 0$ y dos condiciones iniciales diferentes ($x_{4_0} = 700$ y $x_{4_0} = 1300$).

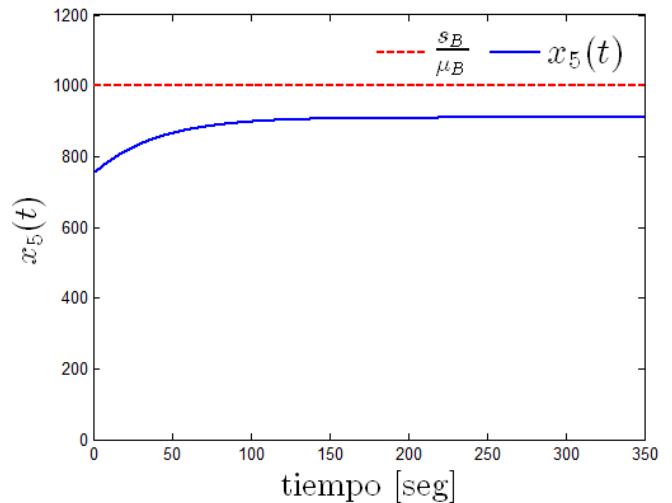
Fig. 2. Dinámica del estado x_4 .



En la Fig. 2 se puede observar que para cualquier condición inicial diferente de s_T/μ_T la dinámica converge de manera exponencial a dicho valor, satisfaciendo [22].

En la Fig. 3 se muestra la dinámica de x_5 , considerando planos invariantes de las variables $x_2 = x_3 = 0$ y condición inicial $x_{5_0} = 750$.

Fig. 2. Dinámica del estado x_5 .



En la Fig. 3 se muestra que la trayectoria de x_5 se mantiene dentro del dominio de localización K_{x_5} .

En las Fig. 1- 3, se muestran que las trayectorias del sistema [18]-[20] cumplen con el Teorema 3, es decir, la dinámica del sistema se mantiene en el conjunto K .

3. CONCLUSIONES

En esta investigación se muestra la metodología para calcular los límites superiores de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden mediante la Localización de Conjuntos Compactos Invariantes. El sistema [11]-[15] posee un punto de equilibrio en el ortante positivo y es asintóticamente estable.

El dominio acotado positivamente invariante es importante debido a que delimita una región que contiene la dinámica compleja del sistema [11]-[15], donde una trayectoria que entre a dicho dominio permanecerá en él para todo tiempo. Es por ello la existencia de planos invariantes $x_2 = x_3 = 0$ delimitan al sistema [11]-[15] y al mismo tiempo permite una solución al sistema basado en un determinado coeficiente.

Biológicamente, la existencia de los coeficientes x_{10} y x_{40} no ha sido analizado a profundidad en esta investigación. La variable $x_5(t)$ representa a las células betas, y es una de las variables que satisface al Teorema 3 sin importar si el sistema no lineal es considerado con planos invariantes. Este indicador representa un parteaguas para continuar con el enfoque de estas células que son un principal factor para la proliferación de proinsulina que pasa a convertirse a insulina.

Como trabajo futuro se plantea el diseño de un controlador adaptativo por modos deslizantes para analizar al sistema [11]-[15] considerando parámetros de incertidumbre de la Tabla 1.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está soportado por el proyecto TecNM TIJ-PYR-2019-5636, "Análisis matemático para modelos relacionados con diabetes mellitus insulino dependiente aplicando controladores y observadores no lineales".

En esta investigación se muestra una metodología para calcular los límites superiores.

REFERENCIAS

- [1] WHO, "Informe mundial sobre la diabetes", World Health Organization, Tech. Rep., 2016.
- [2] D. Gardner and D. Shoback, "Endocrinología básica y clínica, 9th ed. McGraw-Hill, 2012.
- [3] Magomedze, Gesham, Polite Nduru, Claver P. Bhunu, and Steady Mushayabasa, "Mathematical Modelling of Immune Regulation of Type 1 Diabetes", Biosystems 102, no. 2-3, 2010.
- [4] Freiesleben De Blasio, B., Poicot, P.F, Karlsen, A.E, Nerup, J., "Onset of type1 diabetes: a dynamical instability", Diabetes 48, pp. 1677-1685,1999.

- [5] Mar'ee, A.F.M, Kublik, R., "Modelling the onset of type1 diabetes: can impaired macrophage phagocytosis make the difference between health and disease? Philos ", Trans. R. Soc. A 364, pp. 1267-1282, 2006.
- [6] Wu, J., Li, C., Chen, W., Lin, C., and Chen, T, "Application of Van der Pol oscillator screening for peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus", Journal of Biomedical Science and Engineering, 6(12), pp. 1143, 2013.
- [7] [Besançon, G. "Nonlinear Observers and Applications", Part of the Lecture Notes in Control and Information Sciences book series, 363, Primera Edición Springer, 2007.
- [8] Valle, P. A., Coria, L. N., Gamboa, D., and Plata, C, "Bounding the Dynamics of a Chaotic-Cancer Mathematical Model", Mathematical Problems in Engineering. 14 pages, 2018.
- [9] Starkov, K. E, "On dynamic tumor eradication conditions under combined chemical/anti-angiogenic therapies", Physics Letters A, 382 (6), pp. 387-393, 2018.
- [10] Krishchenko, A. P., and Starkov, K. E, "The four-dimensional Kirschner-Panetta type cancer model: How to obtain tumor eradication?", Math. Biosci. Eng, 15(5), pp. 1243-1254, 2018.
- [11] Krishchenko, A. P, "Localization of invariant compact sets of dynamical systems", Differ Equ, 41(12), pp. 1669-1676, 2005.