

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS
LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

TÍTULO DE LA TESIS

MODELACIÓN DE TRATAMIENTOS PARA LA METÁSTASIS ÓSEA
VÍA CONTROL ÓPTIMO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN MATEMÁTICAS APLICADAS

PRESENTA
ENRIQUE DÍAZ OCAMPO

DIRECTORES DE TESIS
DRA. SILVIA JEREZ GALIANO
DR. JORGE VELÁZQUEZ CASTRO

PUEBLA, PUE.

4 de febrero de 2019

Dedicatoria

A mi padre Braulio Díaz Sanchez.

A mi madre Concepción Ocampo Gomez.

A mis hermanos Teresa, Erick y Miguel.

A Beremís Samir, el hombre que calculaba.

*En nombre de Alah, Clemente y Misericordioso. Se equivocan los que aprecian el valor de un matemático por la mayor o menor habilidad con que efectúa las operaciones y aplica las reglas banales del cálculo. A mi manera de ver, el verdadero geómetra es el que conoce, con absoluta seguridad, el desenvolvimiento y el progreso de la Matemática a través de los siglos. Estudiar la Historia de la Matemática es rendir homenaje a los ingenios maravillosos que enaltecieron y dignificaron las antiguas civilizaciones, y que, por su labor y por su genio, pudieron revelar algunos de los profundos misterios de la Naturaleza, consiguiendo, por la ciencia, elevar y mejorar la miserable condición humana... **El hombre que calculaba, Talba Tahan 1321.***

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por haberme apoyado en cada trayecto de mi carrera. A la familia Betancourt quien me recibió quienes me acogieron en su morada velando por mi bienestar en todo momento. A mi tía Alicia Díaz Sanchez quien me brindó todo el apoyo para iniciar esta travesía.

A la Dra. Silvia Jerez por sus observaciones/consejos para la redacción de esta tesis y brindarme la oportunidad de trabajar con ella. Al Doctor Jorge Velázquez Castro, por haberme brindado sus comentarios y observaciones a este trabajo.

Al maestro Ariel Camacho por su apoyo en cuestiones técnicas de control óptimo y simulación.

A mis amigos Coco, Bruno y Tshir por motivarme en los momentos más oscuros.

Al doctor Moisés Soto Bajo por su apoyo para la demostración de los teoremas 1.2.3 y 1.2.7.

A mis amigos del CIMAT.

Finalmente al Centro de Investigaciones en Matemáticas A.C. por haberme brindado la oportunidad de ser beneficiario de la beca tesis y poder así concluir el último requisito de mi licenciatura.

Resumen

En este trabajo, se modela el crecimiento de dos poblaciones: una compuesta de células óseas y la otra de células cancerosas. Además se modela el efecto de la radioterapia sobre ellas. Se analiza una estrategia de radioterapia basada en control óptimo. El sistema de ecuaciones diferenciales describe la dinámica bioquímica entre los osteoclastos, los osteoblastos (células óseas) y las células cáncerosas de manera local en el hueso. La inclusión de una función de control en el sistema diferencial viene acompañada por un funcional de costo que representa los efectos secundarios de un tratamiento de radiación de duración T . El modelo de control continuo de radioterapia, presentado en este trabajo, fue propuesto en [19]. El objetivo general de este trabajo, es estudiar el problema de control planteado en [19], mediante un control discontinuo. Con ello, se busca describir un tratamiento fraccionado mediante una dosis fija y los periodos de descanso que tiene el paciente. Mediante simulaciones numéricas, obtenemos los posibles comportamientos de las poblaciones bajo los esquemas de radiación continua [19] y radiación por sesiones.

La relevancia en esta clase de trabajos es, que pueden aportar hipótesis, ideas o sugerencias a los investigadores de éstas áreas de medicina, y estos aportes están basados en resultados matemáticos y numéricos. Dado que, el tipo de fenómenos que se estudian, la experimentación *in vivo* e *in vitro* es compleja, el aporte de la modelación puede incitar a estudiar nuevos paradigmas.

Finalmente, para el desarrollo de los modelos que se presentan en este trabajo fue clave: la Teoría de control óptimo, y en particular el principio de máximo

de Pontryagin; además del estudio de algoritmos numéricos adecuados para la resolución de sistemas no lineales.

Introducción

Motivación

Una de las labores más importantes del matemático aplicado es formular en lenguaje matemático problemas de distintos ámbitos y fungir de traductor para que sus resultados puedan ser usados por el especialista del área. La Biología Matemática es el área de las matemáticas que modela fenómenos biológicos mediante estructuras matemáticas (procesos estocásticos, ecuaciones diferenciales, grafos, etc.). En particular, el estudio del cáncer ha sido uno de los tópicos más estudiados en esta área en el último siglo. El cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de *tumores malignos* o *neoplasias malignas*¹, además es la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones. Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes²:

1. Pulmonar (1,69 millones de defunciones).
2. Hepático (788 000 defunciones).
3. Colorrectal (744 000 defunciones).
4. Gastríco (754 000 defunciones).
5. Mamario (571 000 defunciones)

¹Fuente OMS <http://bit.ly/1il315R>

²Fuente OMS Ídem.

El cáncer se genera por la transformación de células sanas en células tumorales, en un proceso de varias etapas, que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa (lesiones patológicas que pueden progresar a cáncer) hasta llegar a los diferentes grados de tumor maligno³.

Dichas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

- (a) **Carcinógenos físicos** como las radiaciones ultravioletas e ionizantes.
- (b) **Carcinógenos químicos** como el amianto, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminante del agua).
- (c) **Carcinógenos biológicos** como determinados virus, bacterias y parásitos.

Una característica del cáncer que la distingue de otro tipo de enfermedades es que promueve el crecimiento y diseminación incontrolados de células, además puede invadir otras áreas del cuerpo, dicho proceso se denomina *metástasis*.

Los tipos más comunes de cáncer que tienen cierta afinidad con el tejido óseo son pulmonar, de mama y de próstata, ocasionando dolorosas e intratables consecuencias [10]. Cuando un cierto tipo de cáncer se propaga al tejido óseo, se le conoce como *metástasis ósea* y a las células invasoras se les conoce como metastásicas. Dichas células se aprovechan de los recursos del medio alterando la comunicación de las células del hueso mermando la salud del enfermo.

³Fuente Atlas interactif de Neuro-Oncologie <https://goo.gl/5E5Yav>

Esencialmente, en el microambiente de la matriz ósea están presentes dos tipos de células *osteoclastos* y *osteoblastos*. Estas células son las encargadas de realizar el proceso de *remodelación ósea*, siendo la primera la que absorbe la matriz ósea antigua y la segunda la encargada de la formación ósea. Este proceso es indispensable para mantener al hueso sano. El microambiente de la matriz ósea está compuesto de muchos recursos que son utilizados por los osteoclastos y osteoblastos, sin embargo, cuando un cúmulo de células cancerosas invaden el ambiente, se altera el proceso de remodelación ósea provocando lesiones óseas[9].

Lamentablemente, los tratamientos para la metástasis ósea (radioterapia, quimioterapia y farmacológicos) sólo son paliativos, esto se debe porque dado que el cáncer inicial ya se propagó a otra sección del cuerpo (en este caso los huesos), no hay garantía de que el tratamiento lo elimine por completo. Además, el estudio de la enfermedad *in vivo* implica muchas complicaciones biológicas, por ejemplo, la mayoría de pacientes con cáncer no muere por el tumor primario sino por la metástasis que se origina a partir de éste [10].

Por lo que estudiar modelos matemáticos que están basados en la efectividad de la terapia pueden arrojar información, que no puede obtenerse de manera experimental, y de este modo poder corroborar las hipótesis biológicas que se tienen de la enfermedad.

Antecedentes

El concepto de control puede describirse brevemente como el problema de obtener las características de comportamiento deseadas de un sistema mediante la recopilación de datos en línea y la procuración sistemática (asistida por computadora) de los datos como ayuda para la toma de decisiones [1].

Por lo tanto, podemos entender a la teoría del control óptimo como una rama de la matemática que en términos sencillos busca el desempeño óptimo de un sistema según ciertos criterios matemáticos.

En 1987 George W. Swan publicó su libro *Application of Optimal Control Theory in Biomedicine* cuyo propósito era presentar al lector una variedad de problemas de control óptimo enfocados a la aplicación de la biomedicina. Su enfoque era completamente teórico y no consideraba la implementación de dichas terapias óptimas a los pacientes. Este trabajo motivó a más investigadores que siguieron esta aproximación y de este modo estudiar la efectividad de tratamientos experimentales [14, 15, 18].

El modelo que presentamos aquí está basado en los trabajos [18, 19, 26]. Los cuales son de tipo descriptivo cualitativo, es decir presentan las características principales del fenómeno (ciclo de remodelación ósea, ciclo vicioso del cáncer y efectividad del tratamiento), sin embargo no brinda una información cuantitativa sobre las poblaciones celulares. Esto se debe a que entre más realista sea un modelo, se tendrá una mayor dificultad para poder estudiarlo y resolverlo.

Un problema interesante que resolveremos aquí es, si asumimos para nuestro modelo, que una terapia completa de radiación con una dosis fija dura en promedio T días, las cuales brindan al paciente t días de radiación y $T - t$ días de reposo, ¿Cuántas sesiones de radiación tendría el paciente según nuestro modelo?, ¿Qué duración tendría cada una de ellas, según nuestro modelo? ¿Cuántos días de descanso tendría el paciente? ¿Qué efectos (negativos o positivos) tendría en las poblaciones celulares modeladas?

Las herramientas que utilizaremos en este trabajo son *el principio del máximo*

de *Pontryaguin* que nos brinda las condiciones necesarias para la existencia de una función de control óptimo y finalmente, la programación de solvers de sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales basados en los métodos de Runge Kutta.

Objetivos principales

En este trabajo se quiere considerar controles óptimos discontinuos a pedazos, los cuales se conocen como controles de tipo Bang-Bang. De esta manera se considera que el tratamiento se da en dosis (idea de radioterapia) al paciente y no de manera continua (hipótesis que se asume en [18]). Los objetivos específicos son :

1. Entender el modelo matemático de la dinámica de la metástasis ósea propuesto.
2. Estudiar las técnicas de control óptimo y su tratamiento computacional, en particular de controles óptimos tipo Bang-Bang.
3. Proponer problemas de control óptimo tipo Bang-Bang para el modelo propuesto en [19] y estudiar de manera numérica las posibles soluciones de un control óptimo y comparar sus resultados con los presentados en el artículo [19].

Metodología

La estructura de la tesis es la siguiente:

- Cap.1 Se expone la biología básica del hueso, enfocándose en las etapas del ciclo de remodelación ósea, las células más importantes y su rol en el ciclo. Además se expone de manera resumida la biología del cáncer, se explica qué cánceres son los relevantes para este trabajo y el ciclo vicioso entre las células cancerosas y las células óseas. Finalmente se exponen los modelos matemáticos base que utilizaremos.
- Cap.2 Se expone una breve introducción de la teoría del control óptimo. Además se explica la herramienta del *principio de máximo de Pontryaguin* y se dan ejemplos que ayudan a entender su aplicación para controles continuos y para controles singulares. Se presenta el teorema de existencia para controles óptimos y un estudio de su aplicación. Se añade un apartado de métodos numéricos en donde se explica el método de *Forward-Backward*, así como ejemplos de su utilización.
- Cap.3 Se presenta el modelo de control continuo para el tratamiento de radioterapia desarrollado en [19], modificaremos su funcional de costo para obtener un control óptimo de tipo Bang-Bang. Además se obtiene el sistema diferencial de variables adjuntas mediante el *principio de máximo de Pontryaguin* para posteriormente hacer el estudio de la existencia de una solución óptima. Finalmente, se realizan simulaciones del problema de control óptimo discontinuo de tipo Bang-Bang que describe el tratamiento de radioterapia para la metástasis ósea y una discusión de

los resultados obtenidos es presentada.

Esta tesis incluye un apéndice del Principio de Pontryagin, un apartado de conclusiones y las referencias bibliográficas necesarias para su desarrollo.

Índice general

Resumen	I
Introducción	III
1. Marco biológico y matemático	1
1.1. Biología ósea y Metástasis	2
1.1.1. La remodelación ósea	5
1.1.2. Metástasis ósea	11
1.1.3. Enfermedades metastásicas óseas	13
1.2. Modelos matemáticos base	15
1.2.1. Modelos de remodelación ósea	15
1.2.1.1. Modelo tipo Komarova	16
1.2.1.2. Modelo tipo Komarova simplificado	28
1.2.2. Modelo de metástasis ósea	34
2. Teoría y aproximación del Problema de Control Óptimo	55
2.1. Teoría del Control Óptimo	56
2.1.1. Formulación del Problema de Control óptimo	57
2.1.2. Principio del máximo	61
2.1.3. Existencia de controles óptimos	63

2.1.4.	Controles continuos	65
2.1.5.	Controles singulares	71
2.2.	Algoritmos Numéricos	76
2.2.1.	Método de Forward-Backward	77
2.2.1.1.	Controles continuos acotados	78
2.2.1.2.	Controles Bang Bang	82
3.	Control óptimo para modelar el tratamiento de radiación	
	contra la metástasis ósea	87
3.1.	La radiación y sus efectos	87
3.2.	Modelo control óptimo continuo	90
3.3.	Modelo control óptimo singular tipo Bang-Bang	96
3.4.	Simulación	99
3.4.1.	Metástasis agresiva	100
3.4.2.	Metástasis dependiente de los OC	101
3.4.3.	Metástasis dependiente de la BMU	103
3.5.	Discusión	105
	Conclusión	108
	Apéndices	I
1	Principio del Máximo de Pontryagin	I
	Índice de Figuras	v
	Bibliografía	vi

**MODELACIÓN DE TRATAMIENTOS PARA
LA METÁSTASIS ÓSEA VIA CONTROL
ÓPTIMO**

Enrique Díaz Ocampo

4 de febrero de 2019

Capítulo 1

Marco biológico y matemático

Nuestros huesos son probablemente los órganos que más energía consumen de nuestro cuerpo. Sus tareas abarcan desde soporte hasta almacenamiento, y las células encargadas de llevar a cabo de manera local y eficiente la mayor parte de estas tareas son las células de la BMU (Unidad Multicelular Ósea). En particular, una actividad clave de estas células es el ciclo de remodelación ósea que trata de retirar el tejido viejo y sustituirlo por uno nuevo. Las células óseas más importantes que se encargan de realizar este ciclo son los osteoclastos y los osteoblastos.

Uno de los avances más importantes en el área de la Biología ósea fue el descubrimiento del mecanismo de regulación entre las células óseas a través de la vía de comunicación RANK/RANKL/OPG. El ciclo de remodelación ósea puede resumirse del siguiente modo: los osteoclastos eliminan parte del tejido óseo (reabsorción ósea) y los osteoblastos depositan la matriz ósea recién formada (formación ósea). Dado que sus tareas son complementarias, la

comunicación entre ellas es vital para poder mantener la salud del hueso. Existen una gran variedad de factores que pueden alterar la comunicación entre las células óseas, en particular la invasión de las células cancerosas al medio óseo y resulta una de ellas la que nos ocupa en este trabajo. En general, para que un cierto tipo de cáncer tenga éxito en su invasión, sus características celulares deben brindarle ventaja para poder competir por los recursos en el tejido. En el trabajo de Lipton (2004) [9] se muestran los aspectos generales de los procesos que se desarrollan en la interacción de células metastásicas y óseas, conocido como el *ciclo vicioso* de la metástasis ósea, y ha sido utilizado para la elaboración de modelos matemáticos y computacionales para estudiar fenómenos relacionados [18].

En este capítulo, en la primera parte haremos una exploración de la biología ósea enfocados en el proceso de la remodelación ósea y el ciclo vicioso de la metástasis ósea; y en la segunda parte, presentaremos los modelos base de los que se partirá para modelar los tratamientos de control para la metástasis ósea.

Biología ósea y Metástasis

El hueso es un tejido conectivo¹ mineralizado que presenta cuatro tipos de células: osteoblastos, células de revestimiento óseo, osteocitos y osteoclastos [5]. Dicho tejido se encuentra en constante actividad, durante su vida se somete a varios procesos de crecimiento (longitudinal y radial). Sus funciones principales son mecánicas (protección a los órganos y sistemas, función de

¹Tejido que generalmente sirve de conexión o enlace entre diferentes estructuras y brinda la forma, resistencia y protección a otros tejidos del organismo [2].

carga, como la columna, y función dinámica, cuando actúan como palancas) y biológicas (son depósitos de minerales, en la médula ósea se producen la formación de sangre y almacenamiento de grasa).

La composición histológica (i.e. su composición microscópica) del hueso se divide en la parte celular cuyos elementos son, células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento óseo y osteoclastos, y en una matriz extracelular (matriz ósea) que se compone de sales inorgánicas y una matriz orgánica. La matriz orgánica está compuesta de proteínas de colágeno y proteínas no colágenas llamada osteoide.

La composición macroscópica de un hueso se divide en hueso cortical o compacto y hueso trabecular o esponjoso (Fig.² 1.1). El primer tejido se encuentra en la parte externa del hueso y el segundo tejido en la parte interna. En la Tabla 1.1 se muestran sus características más importantes.



Figura 1.1: Componentes de la estructura ósea.

²Fuente <https://bit.ly/2vGBfIN>.

Componentes	
Hueso cortical (superficie externa):	Hueso trabecular (superficie interna):
Tejido denso y sólido. Provee protección a la médula ósea. Se divide en 2 superficies: Endosteal interna. Periosteal externa.	Es una red de placas tabeculares y varillas intercaladas en el compartimiento de la médula ósea.

Tabla 1.1: Componentes del tejido óseo.

La membrana superficial de tejido conectivo que rodea a la superficie externa cortical del hueso se le conoce como **periosteal externa**. En ella están contenidos vasos sanguíneos, fibras nerviosas, los osteoblastos y osteoclastos. Además en este tejido, se encuentran proteínas que ayudan a la diferenciación de las células óseas.

En la sección de hueso trabecular también se realiza un proceso de remodelación ósea. Sin embargo dicho proceso es más complejo y requiere bases sólidas en biología ósea que van mas allá del propósito del capítulo, además los modelos que se presentados en las siguientes secciones tienen como base la remodelación ósea ubicada en el periosteal externa por lo que sólo nos enfocaremos en esta parte.

En las células óseas, podemos distinguir a las células de soporte (osteoblastos y osteocitos) y las células de remodelación (osteoclastos). En las Tablas 1.2-1.3 podemos ver un desglose de sus funciones principales.

Osteoblastos (OB)	Osteoclastos (OC)
Se originan de células madre mesenquimales.	Se derivan de células precursoras provenientes del linaje monocito-macrofago.
Responsable de la síntesis/mineralización /deposición de la matriz ósea.	Son las únicas capaces de resorción ósea.
Constan sólo de un núcleo.	Constan de varios núcleos.
Pueden quedarse en la matriz ósea para madurar en osteocitos. Pueden diferenciarse en células de revestimiento óseo.	Los osteoclastos precursores tienen en su superficie RANK que enlazado con RANKL se convierten en osteoclastos activos
Producen la osteoprotegerina (OPG) que actúa para evitar el enlace RANK/RANKL	

Tabla 1.2: Actividades y características de los osteoclastos y osteoblastos.

Osteocitos	Células de revestimiento óseo
*)Están conectados mediante canales y funcionan como mecanosensores.	*)Brindan soporte metabólico a los osteocitos.
*)Indican a los OC y OB donde y cuando realizar la resorción y formación ósea.	*)Regula el paso de iones de calcio. *)Se originan de células madre mesenquimales.

Tabla 1.3: Actividades y características de los osteocitos y las células de revestimiento óseo.

La remodelación ósea

La osteogénesis, es el proceso de formación ósea. Este proceso se divide en 3 etapas: *Síntesis de la matriz orgánica extracelular*. Esta etapa es llevada a cabo por los osteoblastos maduros, y lo realizan mediante la secreción de proteínas colágenas (colágeno tipo 1) y proteínas no colágenas (osteonectina, osteopontina, etc.). La segunda etapa consiste en la *Mineralización de la matriz*, esta etapa también realizado por los osteoblastos, está dividido en

dos fases: vesicular y fibrilar ³. Por este proceso se genera un hueso nuevo. Finalmente la última etapa se conoce como *Remodelación del hueso mediante resorción y reformación ósea*, esta etapa toma lugar dentro de cavidades que necesitan ser remodeladas, denominadas como *sitio de remodelación*. Dicho trabajo es realizado por *unidades multicelulares básicas (BMU)* que consisten principalmente en un grupo de osteoclastos y osteoblastos. La remodelación ósea mantiene el correcto funcionamiento del hueso y está dividida en 6 fases, que se presentarán a continuación.

1. Fase inactiva.

Aun no se conocen los factores que desencadenan la siguiente etapa. Sin embargo, se tiene evidencia de que las células de revestimiento óseo previenen que se realice la resorción ósea desequilibrada [5].

2. Fase activa.

Los precursores de osteoclastos y osteoblastos empiezan a interaccionar provocando la *diferenciación*⁴ de los precursores de osteoclastos. Lo anterior implica que los osteoclastos maduros se adhieren a la superficie ósea mineralizada e inicia la resorción ósea.

3. Fase de resorción.

Los osteoclastos maduros disuelven la matriz mineral y orgánica de la sección a remodelar. Mediante este proceso se liberan factores de crecimiento contenidos dentro de la matriz, principalmente el factor de

³Si el lector desea ahondar en el proceso, lo remitimos a [5].

⁴Proceso por el cual las células de un linaje celular en concreto sufren modificaciones en su expresión genética, para adquirir la morfología y las funciones de un tipo específico de célula.

crecimiento transformante β (TGF- β). Cabe aclarar que la resorción ósea produce cavidades en la superficie del hueso cortical llamadas canales cilíndricos de Haversianos.

4. Fase de reversa.

En esta fase se realiza una transición entre la finalización de la resorción ósea y el principio de la formación ósea. En la cavidad realizada se encuentran células como osteocitos (que se encontraban dentro de la matriz ósea) y osteoblastos precursores que fueron reclutados para inicializar el proceso de formación.

5. Fase de formación ósea.

Una vez que los osteoclastos finalizaron la resorción ósea, los precursores de osteoblastos, sintetizan una sustancia de cementación como base para que el nuevo tejido se adhiriera a ella. Después de varios días, los osteoblastos maduros sintetizan una matriz de osteoide⁵ que rellena la cavidad, los demás osteoblastos continúan la síntesis ósea y finalizan desactivándose, cubriendo la zona remodelada. Algunos de los osteoblastos quedan atrapados en la matriz ósea, para madurar en osteocitos. Dichos osteocitos se comunican con los osteoblastos superficiales por medio de una red de canales (ver Fig. 1.2).

6. Fase de mineralización.

En esta última fase, se mineraliza el osteoide y el proceso regresa a la fase inactiva.

⁵La matriz extracelular sin mineralizar.

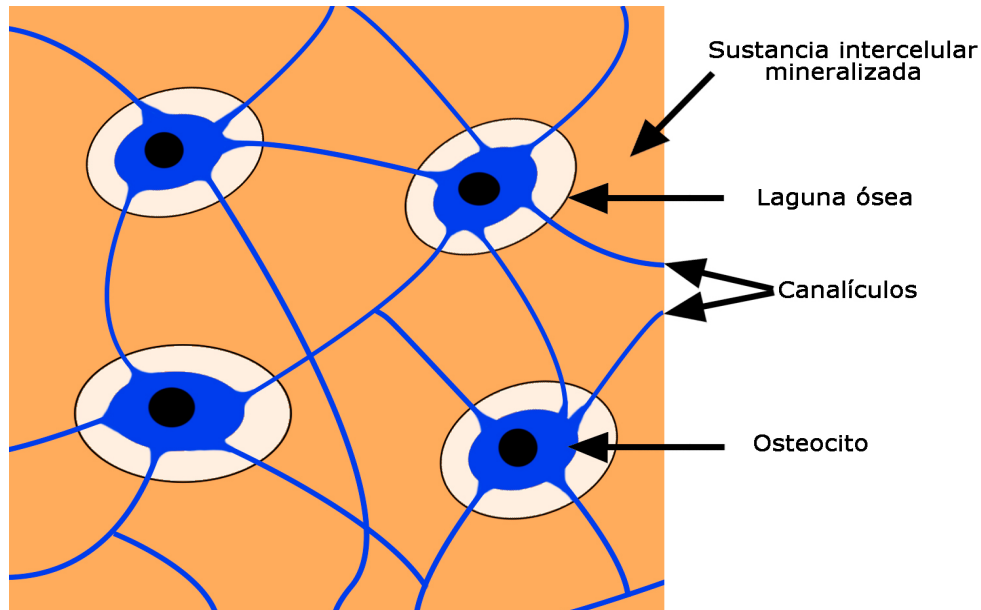


Figura 1.2: **Distribución de los osteocitos en el tejido óseo.** Fuente <https://goo.gl/8ABkFW>

EL ciclo de remodelación ósea necesita de una coordinación entre el proceso de resorción y el de formación ósea. Esto significa que los osteoclastos y los osteoblastos se comunican y sincronizan para mantener un equilibrio en los niveles de *masa ósea*⁶ y de este modo conservar una estructura funcional. Sin embargo, tal sincronización es bastante complicada; las células antes mencionadas utilizan las señalizaciones *autocrina*⁷ y *paracrina*⁸, que están controladas por los factores TGF- β , RANKL, RANK, OPG, PTH en-

⁶Medida de la cantidad de minerales (por lo general, calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso. Fuente <https://www.cancer.gov/>

⁷Forma de señalización celular en la que la célula se comunica consigo misma, al liberar un ligando (una molécula que se enlaza a una proteína) que se une a un receptor en su propia superficie.

⁸Forma de señalización celular en la que una célula produce una señal que induce cambios en las células cercanas.

tre otros [5].

A pesar de la complejidad bioquímica del ciclo de remodelación ósea, se descubrió que, la vía de comunicación RANK-RANKL-OPG regula (en su mayoría) las interacciones entre osteoclastos y osteoblastos [6, 7]. Por lo anterior, en [20], se presentó el siguiente esquema (ver Fig. 1.3), que muestra una simplificación de las interacciones bioquímicas presentes en el fenómeno de remodelación ósea. En este esquema, sólo se tienen en consideración tres estados de los osteoclastos y osteoblastos, estos son: precursores o de respuesta, activos y muertos.

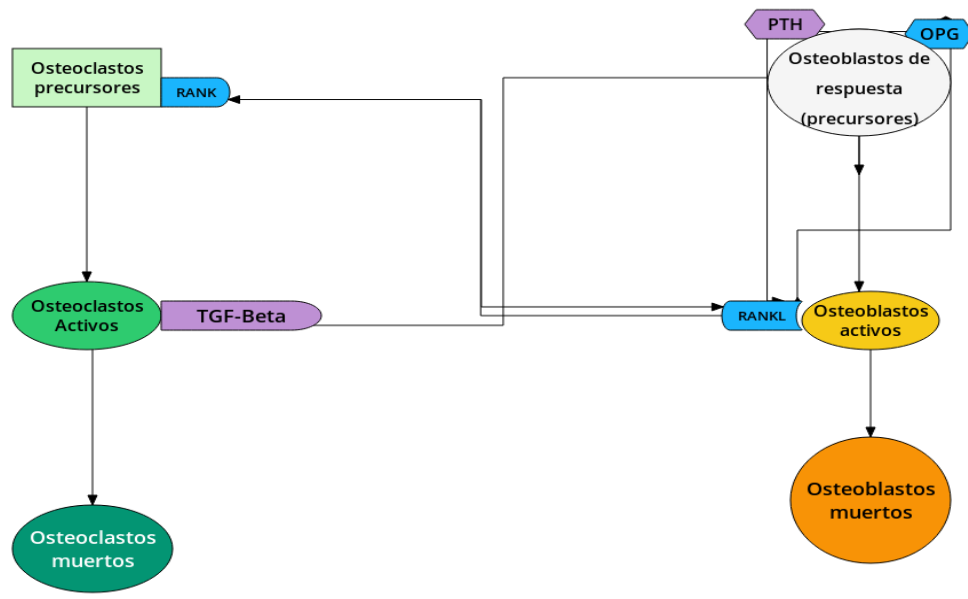


Figura 1.3: Señalización paracrina y autocrina por las vías RANK-RANKL-OPG.

A continuación se mencionan los pasos que sigue la señalización paracrina y autocrina por las vías RANK-RANKL-OPG:

1. Los osteoclastos precursores expresan el receptor activador para el factor nuclear κB (*RANK*), que se localiza en su superficie. Lo anterior favorece en la activación de osteoblastos activos.
2. Los osteoblastos activos producen la molécula RANKL. Cuando RANK se enlaza con RANKL tenemos a los osteoclastos activos y se libera el factor de crecimiento transformante β (*TGF- β*).
3. La molécula *TGF- β* estimula la apoptosis⁹ de los osteoclastos e inhibe la proliferación de los osteoblastos activos. Además estimula a los osteoblastos de respuesta.
4. Los osteoblastos de respuesta segregan osteoprotegerina (*OPG*), que inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos (inhibe *RANKL*).
5. Los osteoblastos de respuesta segregan la hormona paratiroidea (PTH), que se encarga de inhibir OPG y estimula RANKL. Por lo anterior, se puede repetir el proceso.

Como se vió en esta sección, el equilibrio en el tejido óseo requiere de varios factores, por lo que el lector puede deducir, que una alteración en algún factor mermaría el funcionamiento del tejido así como su salud. En la siguiente sección, nos enfocaremos a exponer los principios básicos de la propagación del cáncer, así como la repercusión de ciertos tipos de cánceres cuando invaden el tejido óseo.

⁹La muerte celular programada.

Metástasis ósea

El éxito de la invasión del cáncer a otros tejidos, depende, en primera instancia de la afinidad de las células cancerosas del tumor principal al medio a invadir así como de los recursos que dispone este medio.

La matriz ósea contiene una gran cantidad de factores de crecimiento que son liberados en el proceso normal de remodelación, por lo que es un microambiente fértil para la colonización y proliferación para algunos tipos de cánceres avanzados. De acuerdo con la Sociedad Americana del cáncer (2015), el cáncer de próstata [11] y de mama [12] son los más propensos para extenderse a los huesos. Sólo en el 2014, la mortalidad por cáncer a nivel global fue del 14.6 % y el 90 % de dichas muertes fue por metástasis [13].

El proceso de proliferación del cáncer consta de cinco etapas [10] (ver Fig. 1.4):

1. **Invasión:** Las células cancerosas atraviesan la barrera de la membrana basal¹⁰.
2. **Intravasación:** Las células cancerosas se mueven a través de las paredes de los vasos sanguíneos¹¹ o linfáticos hacia el vaso mismo.
3. **Transporte:** Las células cancerosas viajan por los vasos sanguíneos hasta adherirse a algún tejido de soporte. Cuando un grupo de células cancerosas se adhieren a alguna capilaridad se acomodan en forma de microtrombos (microcoágulos).

¹⁰Capa extracelular utilizada como sostén al órgano.

¹¹Estructura tubular que conduce la sangre impulsada por la acción del corazón.

4. **Extravasación:** Las células de los microtombos se mueven a través de las paredes del vaso sanguíneo hasta encontrar el tejido de algún órgano.
5. **Formación de micrometastasis:** Utilizando los sistemas de proliferación celular del medio, las células cancerosas se replican hasta formar una masa de tumor.
6. **Colonización:** En esta etapa compiten las células cancerosas por los recursos del medio para poder propagarse.

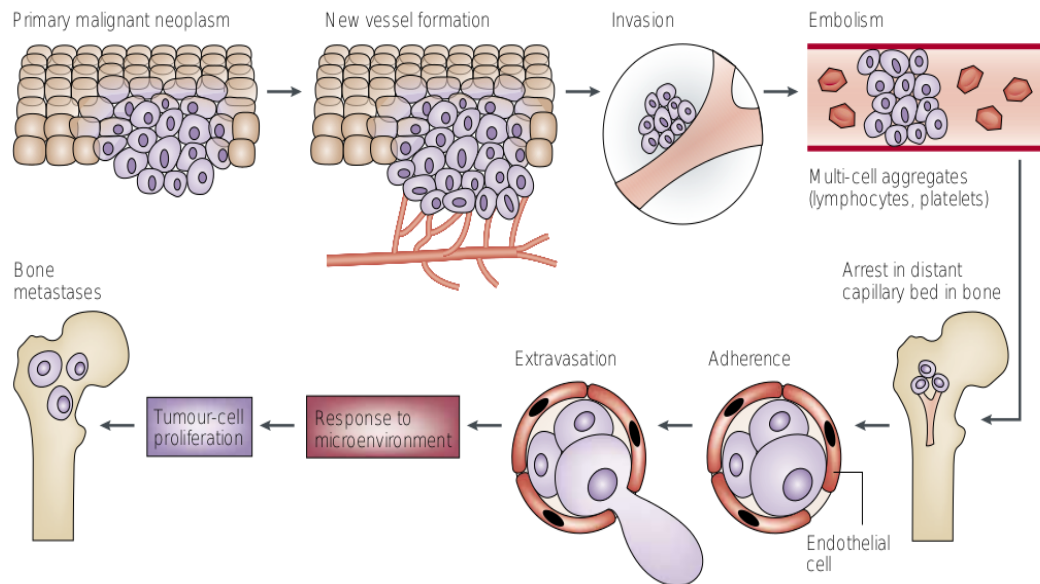


Figura 1.4: **Etapas de la proliferación del cáncer.** Fuente [Mundy, 2002]

Una vez que las células cancerosas han colonizado la matriz ósea, estas producen sus propios factores de crecimiento que pueden estimular de manera

directa o indirecta las actividades de los osteoclastos y osteoblastos¹², interrumpiendo la remodelación ósea normal. En la siguiente sección hablaremos sobre las lesiones ocasionadas por esta interferencia.

Enfermedades metastásicas óseas

En su afán por proliferar, las células cancerosas envían sustancias señalizadoras que distorsionan la comunicación entre las células BMU. Esta interferencia causa enfermedades muy serias al paciente como osteoporosis, osteopetrosis, enfermedad de Paget, osteoartritis entre otras. En este trabajo estamos interesados en las lesiones ocasionadas por la métastasis ósea. Estas lesiones están en función del tipo de célula ósea con la que interactúa la célula cancerosa.

* **Lesión ósteolítica:** Se caracteriza por un aumento considerable de reabsorción del hueso. El cual es causado por la liberación de factores de activación para los osteoclastos tales como el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP). Estos factores son secretados por las células cancerosas en el ambiente óseo. Se sabe que este tipo de daño proviene de un ciclo vicioso (ver Fig. 1.5).

** **Lesión osteoblástica:** Esta enfermedad es causada por la secreción de ciertas sustancias por las células cancerosas que estimula la formación del hueso ocasionando la pérdida de sincronización espacial y temporal entre la formación y eliminación de la matriz ósea. El factor más conocido que es la proteína endotelina-1, que activa la proliferación,

¹²Recordemos que los osteoclastos y osteoblastos componen las unidades multicelulares básicas o BMU por sus siglas en inglés.

diferenciación y activación de los osteoblastos. Para este tipo de daño existen hipótesis del ciclo que lo lleva a cabo pero aun no se tiene nada en específico.

Las lesiones anteriores pueden aparecer presentarse en el paciente en diferentes periodos de tiempo. A esto se le conoce como *lesión metastásica mixta*, el tratamiento usual es recuperar una regulación normal de las BMU. Existen estudios que muestran que neutralizando el PTHrP mediante anticuerpos o usando tratamientos de OPG puede prevenirse la destrucción ósea [9].

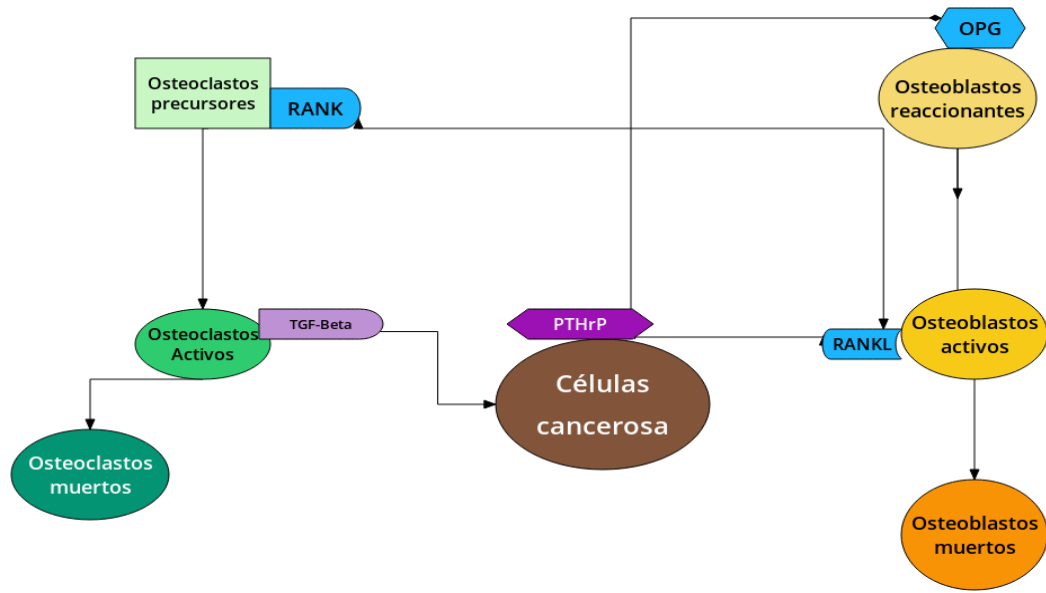


Figura 1.5: **Ciclo vicioso de metástasis ósea.** Las células cancerosas se aprovechan de $TGF-\beta$ para reproducirse.

Ciclo vicioso de la metástasis osteolítica

1. La célula cancerosa llega al tejido óseo.

2. La célula cancerosa se ve favorecida por TGF-Beta para su reproducción y crea una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP).
3. PTHrP inhibe la producción de OPG por lo que los osteoclastos pueden reproducirse libremente.
4. En la resorción ósea se produce más TGF- β y se repite el proceso.

Modelos matemáticos base

En esta sección se presentan los modelos base para nuestro trabajo. Se inicia presentando los modelos diferenciales no lineales que describen el proceso de la remodelación ósea [20, 26], y que después son extendidos para el caso de la metástasis ósea [18]. Se presentan los resultados teóricos y se muestran simulaciones reportadas en estos trabajos.

Modelos de remodelación ósea

Algunos de los modelos matemáticos enfocados en el fenómeno del ciclo de la remodelación ósea, que ocupan ecuaciones diferenciales son [20, 21, 33, 23, 24, 25, 26]. Debido a la complejidad del ciclo de remodelación ósea, se tienen dos familias de modelos diferenciales (ver Tabla 1.4). El modelo representativo de la primer familia, es el modelo de Lemaire [21] caracterizado por ser lineal y estudiar poblaciones a escala celular y molecular. La segunda familia tiene como representante un modelo no lineal realizado por Komarova

et. al ([20]) donde las no linealidades están dadas por una *ley de potencias*¹³, la cual es ampliamente usada en modelos biológicos altamente no lineales y debido a su sencillez, permiten realizar estudios analíticos y computacionales estándares.

En la siguiente sección se presentará el modelo de Komarova que es base para el propósito de la tesis.

Lemaire	Komarova
Modelo lineal de interacción varias poblaciones (osteoclastos activos,precursores, etc.) (osteoblastos activos,precursores, etc.)	Modelo no lineal de interacción de 2 poblaciones (osteoclastos y osteoblastos)
Se aproxima mediante ley de masas.	Se aproxima mediante ley de potencias.
Gran cantidad de parámetros.	Menor cantidad de parámetros.

Tabla 1.4: Modelos pioneros de la remodelación ósea

Modelo tipo Komarova

En [20] se propuso un modelo mediante ecuaciones diferenciales para describir la dinámica de las poblaciones de la BMU y la evolución temporal de la masa ósea en un sitio de remodelación. Haciendo énfasis en dos tipos de células óseas: osteoclastos y osteoblastos, por ser, en su mayoría, las responsables del ciclo de remodelación ósea.

El modelo consiste en tres ecuaciones diferenciales ordinarias, donde dos son no lineales, porque describen el comportamiento dinámico de las poblaciones

¹³En [27], Savageau lo desarrolla y aplica para el estudio de sistemas bioquímicos no lineales.

de los osteoclastos y osteoblastos, y la tercera que es lineal, describe la evolución de la masa ósea.

Para facilitar la exposición del modelo, se presentará primero, las variables, las hipótesis y los parámetros para las ecuaciones diferenciales no lineales, posteriormente se continuará con la exposición de la ecuación diferencial lineal (con sus respectivas hipótesis y parámetros). Finalizaremos esta sección con un estudio de los puntos de equilibrio del modelo.

Las variables del modelo son:

- (a) u representa al número de células de osteoclastos al tiempo t .
- (b) v representa al número de células de osteoblastos al tiempo t .
- (c) z representa la cantidad de masa ósea al tiempo t .
- (d) t representa el tiempo en número de días.

Las hipótesis utilizadas para deducir las ecuaciones diferenciales no lineales son:

1. La interacción entre las células es a través de agentes bioquímicos. Estos son liberados o activados por ellas mismas y actúan de manera paracrina y autocrina.
2. Se asume que el efecto de los agentes sobre las tasas de producción se puede modelar mediante una aproximación por leyes de potencias.
3. Los osteoblastos y osteoclastos producen factores capaces de activar/inhibir a sus semejantes o al otro tipo, con un efecto local.

4. Los agentes autocrinos y paracrinos solo contribuyen en las tasas de producción. Las tasas de eliminación son proporcionales a las respectivas poblaciones.
5. La concentración de agentes depende del número de células donadoras. De este modo, los exponentes¹⁴ g_{ij} describirán la efectividad neta de los factores autocrinos y paracrinos.
6. El sistema es aislado y no hay efectos externos.

En el modelo se asume que las tasas de producción de cada población ya tienen contemplado el reclutamiento de células precursoras y la formación de células maduras. En el caso de las tasas de eliminación, se tiene en cuenta la muerte celular, la diferenciación de osteoclastos en osteocitos y la desactivación de los osteoclastos. Por lo anterior, los parámetros de las ecuaciones diferenciales no lineales son:

- (d) α_1, α_2 como las tasas de formación de los osteoclastos y osteoblastos respectivamente (ambas positivas).
- (e) β_1, β_2 como las tasas de eliminación de los osteoclastos y osteoblastos respectivamente (ambas positivas).
- (f) Los parámetros g_{ij} son:

* g_{11} : Regulación autocrina de osteoclastos.

* g_{12} : Regulación paracrina de osteoblastos.

¹⁴Los parámetros g_{ij} que se presentan en el modelo no tienen una única representación biológica, sino que representan una gran cantidad de reacciones bioquímicas.

* g_{21} : Regulación paracrina de osteoclastos.

* g_{22} : Regulación autocrina de osteoblastos.

Además pueden tomar valores positivos (estimulan a la población), valores negativos (inhiben a la población) o cero (no interactúan con la población).

Bajo estas condiciones, se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$u' = \alpha_1 u^{g_{11}} v^{g_{21}} - \beta_1 u, \quad (1.1)$$

$$v' = \alpha_2 u^{g_{12}} v^{g_{22}} - \beta_2 v. \quad (1.2)$$

Las hipótesis para la tercera ecuación diferencial son las siguientes:

- (i) Las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos en estado de equilibrio (denotadas por u^* y v^* respectivamente, ver el punto de equilibrio (1.10)) consisten de células no-activas capaces de participar en la señalización.
- (ii) Niveles superiores al equilibrio se deben a la proliferación y activación de las células. Estos niveles se denotan con las letras y_1 , y_2 para osteoclastos y osteoblastos respectivamente.
- (iii) El superavit de las poblaciones (osteoclastos y osteoblastos) contribuye a la reabsorción /formación (según sea el caso) de la masa ósea.
- (iv) Se asume que la tasa de reabsorción (k_1) /formación (k_2) ósea per capita es constante y mide la cantidad de masa ósea que es reabsorbida / formada por un osteoclasto/osteoblasto por día.

Para poder exponer la tercera ecuación diferencial, requerimos de las siguientes ecuaciones que describen el superavit de cada población:

$$y_1 = \begin{cases} u - u^* & \text{si } u > u^*, \\ 0 & \text{si } u \leq u^*. \end{cases} \quad (1.3)$$

$$y_2 = \begin{cases} v - v^* & \text{si } v > v^*, \\ 0 & \text{si } v \leq v^*. \end{cases} \quad (1.4)$$

Dado que z es la cantidad de masa ósea al tiempo t , entonces el cambio instantáneo de la masa ósea z es:

$$z' = -k_1 y_1 + k_2 y_2. \quad (1.5)$$

Es necesario destacar que en el artículo de Komarova [20], se expone que hay 3 casos no relevantes para su modelo:

- (i) $g_{ij} > 0$ para $i, j = 1, 2$.
- (ii) $g_{12} = 0$ y $g_{11} > 0$.
- (iii) $g_{21} = 0$ y $g_{22} > 0$.

En el caso del inciso (i) no se estudiará en este trabajo porque biológicamente representa que tanto las comunicaciones paracrinas y como las comunicaciones autocrinas contribuyen al crecimiento de ambas poblaciones, lo cual no refleja la comunicación vía RANK-RANKL-OPG. Los incisos (ii) y (iii) no serán estudiados en este trabajo porque representan una comunicación unidireccional de una población a otra (en (ii) los osteoclastos interaccionan con

los osteoblastos pero no al revés, y para (iii) ocurre una situación análoga). Las soluciones del sistema están garantizadas por el Teorema de existencia y unicidad y el Teorema de intervalo maximal:

Teorema 1.2.1. *Considere el siguiente problema de valor inicial:*

$$\frac{dY}{dt} = F(Y), \quad Y(0) = Y_0, \quad (1.6)$$

y $Y_0 \in E$, con E un subconjunto abierto de $\mathbb{R}^n$ y asumimos que $F \in C^1(E)$. Entonces existe una solución para el problema de valor inicial y esta solución es única. En otras palabras, existe $a > 0$ y una única función $Y : (-a, a) \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que cumple (1.6).

Teorema 1.2.2. *Sea E un subconjunto abierto de $\mathbb{R}^n$ y asuma que $f \in C^1(E)$. Entonces para cada punto $Y_0 \in E$, existe un intervalo maximal J en el cual el problema de valor inicial (1.6) tiene una única solución $Y(t)$; es decir, si el problema de valor inicial tiene solución $X(t)$ en un intervalo I entonces $I \subset J$ y $Y(t) = X(t)$ para toda $t \in I$. Además el intervalo maximal es abierto, es decir, $J = (\alpha, \beta)$ con α, β no necesariamente finitos.*

La demostración para estos teoremas puede encontrarse en [45]. Ahora definamos al conjunto

$$\Omega^* = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 | x > 0, y > 0\}. \quad (1.7)$$

EL conjunto Ω^* es de interés biológico ya que las soluciones tienen sentido cuando ambas son positivas (el caso donde alguna de ellas no esté presente no será estudiado en este trabajo). Sin embargo, es necesario demostrar que

dada una condición inicial en Ω^* , dicha solución correspondiente permanece en Ω^* . El siguiente Teorema garantiza dicha propiedad.

Teorema 1.2.3. *Denotemos con (u, v) a la solución del sistema (1.1) (1.2) con condición inicial en $(u(0), v(0)) = (u_0, v_0) \in \Omega^*$. Entonces la solución $(u(t), v(t)) \in \Omega^*$ para todo $t > 0 \in (\alpha, \beta)$ i.e. para todo t positivo en el intervalo maximal.*

Demostración. Tomemos una condición inicial $(u_0, v_0) \in \Omega^*$. Procedamos por reducción al absurdo. Suponga que para algún $t > 0$ se tiene que $u(t) = 0$ o $v(t) = 0$. Definamos el conjunto:

$$A^* = \{t \in [0, \beta) | u(t) = 0 \text{ o } v(t) = 0\}.$$

Como A^* es no vacío por hipótesis y acotado inferiormente por 0, entonces tiene ínfimo en $\mathbb{R}$. Denotemos con t^* el ínfimo de A^* . Veamos que $t^* > 0$. Por un lado como u y v son continuas, existe $\delta > 0$ tal que $u(t), v(t) > 0$ para todo $0 \leq t < \delta$. Por otro lado $t^* > \delta$ ya que t^* es la mayor de las cotas inferiores.

Veamos que $t^* \in A^*$. Como para toda n en los naturales, existe $t_n \in A^*$ tal que $t^* \leq t_n < t^* + \frac{1}{n}$. Podemos construir una subsucesión $\{n_m\}_{m=1}^{\infty}$ estrictamente creciente tal que $\lim_{m \rightarrow \infty} (t_{n_m}) = t^*$ y los t_{n_m} anulen a sólo una de las componentes de la solución (por ejemplo $u(t_{n_m}) = 0$). Luego por la continuidad de u se tiene que:

$$0 = \lim_{m \rightarrow \infty} (u(t_{n_m})) = u(t^*),$$

es decir $t^* \in A^*$. Ahora tenemos el caso cuando $u(t^*) = 0$ y el caso cuando $v(t^*) = 0$.

Suponga que $u(t^*) = 0$, entonces para toda $t \in [0, t^*)$ tenemos que

$$u(t), v(t) > 0,$$

por lo que

$$\int_0^t \left(\frac{u'(s)}{u(s)} \right) ds = \int_0^t (\alpha_1 u(s)^{g_{11}-1} v(s)^{g_{21}} - \beta_1) ds.$$

Por un lado tenemos

$$\int_0^t \left(\frac{u'(s)}{u(s)} \right) ds = \log(u(t)) - \log(u_0).$$

Por el otro lado tenemos

$$\int_0^t (\alpha_1 u(s)^{g_{11}-1} v(s)^{g_{21}} - \beta_1) ds > \int_0^t (-\beta_1) ds = -\beta_1 * t.$$

Luego

$$\log(u(t)) > \log(u_0) - \beta_1 * t.$$

Por lo tanto

$$u(t) > u_0 e^{-\beta_1 * t}.$$

Pero dado que $u(t^*) = 0$, se tiene que

$$0 = u(t^*) > u_0 e^{-\beta_1 * t^*} > 0.$$

Lo cual es una contradicción.

De manera análoga puede verse que $v(t^*) = 0$ también es una contradicción. Finalmente podemos concluir que A^* debe ser vacío, es decir, no existe ningún $t > 0 \in [0, \beta)$ tal que anule u o v . $\square$

Corolario 1.2.1. *Denotemos con (u, v) a la solución del sistema (1.1) (1.2) con condición inicial en $(u(0), v(0)) = (u_0, v_0) \in \Omega^*$. Entonces para todo $t \in [0, \beta)$ las soluciones del sistema son de la forma*

$$u(t) = u_0 \exp \left(\int_0^t (\alpha_1 u(s)^{g_{11}-1} v(s)^{g_{21}} - \beta_1) ds \right), \quad (1.8)$$

$$v(t) = v_0 \exp \left(\int_0^t (\alpha_2 v(s)^{g_{22}-1} u(s)^{g_{12}} - \beta_2) ds \right). \quad (1.9)$$

Demostración. Por el teorema (1.2.3) y por las ecuaciones (1.1) y (1.2). $\square$

Para poder estudiar el comportamiento de las soluciones del sistema (1.1) y (1.2) se estudian los puntos de equilibrio del sistema¹⁵ y su estabilidad. El punto de equilibrio de interés (si es que existe en Ω^*) es:

$$(u^*, v^*) = \left(\left(\frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{1-g_{22}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}}, \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1-g_{11}}{\gamma}} \right), \quad (1.10)$$

donde

$$\gamma = g_{12}g_{21} - (1 - g_{11})(1 - g_{22}). \quad (1.11)$$

Para realizar el análisis de estabilidad en el punto de equilibrio, los autores de [20] estudiaron la linealización del modelo por medio de series de Taylor,

¹⁵Las soluciones constantes de las ecuaciones (1.1) y (1.2).

donde el Jacobiano del sistema es:

$$J(u, v) = \begin{pmatrix} \alpha_1 g_{11} u^{g_{11}-1} v^{g_{21}} - \beta_1 & \alpha_1 g_{21} u^{g_{11}} v^{g_{21}-1} \\ \alpha_2 g_{12} u^{g_{12}-1} v^{g_{22}} & \alpha_2 g_{22} u^{g_{12}} v^{g_{22}-1} - \beta_2 \end{pmatrix}. \quad (1.12)$$

Al evaluar el punto de equilibrio (1.10) en el Jacobiano (1.12), tenemos:

$$J(u^*, v^*) = \begin{pmatrix} \beta_1(g_{11} - 1) & \beta_1 g_{12} \frac{u^*}{v^*} \\ \beta_2 g_{21} \frac{v^*}{u^*} & \beta_2(g_{22} - 1) \end{pmatrix}, \quad (1.13)$$

y de este modo podemos calcular la traza, el determinante y el discriminante del sistema (i.e. de la matriz (1.13)), obteniendo:

$$tr(J(u^*, v^*)) = \beta_1(g_{11} - 1) + \beta_2(g_{22} - 1), \quad (1.14)$$

$$det(J(u^*, v^*)) = \beta_1 \beta_2 (g_{11} - 1)(g_{22} - 1) - \beta_1 \beta_2 g_{12} g_{21}, \quad (1.15)$$

$$\begin{aligned} \Delta &= tr(J(u^*, v^*))^2 - 4 * det(J(u^*, v^*)) \\ &= [\beta_1(g_{11} - 1) + \beta_2(g_{22} - 1)]^2 - 4(\beta_1 \beta_2 (g_{11} - 1)(g_{22} - 1) - \beta_1 \beta_2 g_{12} g_{21}). \end{aligned} \quad (1.16)$$

Los siguientes incisos son afirmaciones hechas en [20] y resumen los posibles escenarios del comportamiento de las soluciones:

- (i) Si $det(J) < 0$, entonces el punto de equilibrio es un punto silla inestable.
- (ii) Si $tr(J) > 0$, entonces el punto de equilibrio es un nodo inestable o foco inestable. La condición $\Delta < 0$ divide las regiones de los focos de aquellas de los nodos.

(iii) Cuando $\text{tr}(J) = 0$, entonces las soluciones son periódicas de la forma:

$$u, v = A \sin(\Omega t + \phi). \quad (1.17)$$

Donde $\Omega = 2\pi(\beta_1\beta_2[(1-g_{11})(1-g_{22})-g_{12}g_{21}])^{-0.5}$, A y ϕ son parámetros que están en función de las condiciones iniciales.

Si bien los incisos (i) y (ii) son resultados de la teoría del análisis de estabilidad de puntos de equilibrio¹⁶, para el inciso (iii) no se expuso dicha demostración en [20], sin embargo, si realizó un estudio en el espacio parametral del modelo, encontrándose que para unos parámetros específicos de efectividad paracrina y autocrina, la simulación numérica de las soluciones tienen un comportamiento posiblemente periódico. Este comportamiento en la solución, concuerda con observaciones experimentales [28].

La Fig. 1.6 presenta una simulación de una solución periódica del sistema y es necesario exponer las siguientes observaciones:

- 1 Para la estimación de los parámetros iniciales (ver Tabla 1.5), los autores utilizaron datos experimentales obtenidos de análisis de la histomorfometría ósea¹⁷ en una sección del hueso.
- 2 Los autores de [20] simularon la variación porcentual de la masa ósea y no la masa ósea en sí, lo anterior se justifica porque se puede prescindir de las unidades de la masa ósea y solo estudiar su dinámica porcentual.
- 3 En [4], se estimó que un osteoclasto reabsorbe hueso a una tasa de

¹⁶Si el lector no está familiarizado con estos conceptos, puede consultar [43, 44].

¹⁷Técnica de análisis cuantitativo de los diversos componentes que integran el tejido óseo.

10 micromoles por día ($\mu m/día$), si bien en los trabajos de [20, 26] se utilizaron las unidades de células para los parámetros α_1 y α_2 (ajustadas segun los valores de g_{ij}) para mantener un equilibrio dimensional, en [18] utilizaron las medidas de micromoles por día. Debido a esto, en este trabajo se utilizarán las unidades de micromoles por día para uniformizar las unidades en todos los modelos expuestos.

Coeeficientes	Valor	Unidades
α_1	3.0	$(\mu m)^{-g_{11}-g_{21}} \text{ día}^{-1}$
α_2	4.0	$(\mu m)^{-g_{12}-g_{22}} \text{ día}^{-1}$
β_1	0.2	día^{-1}
β_2	0.02	día^{-1}
g_{11}	1.1	<i>sin dimensión</i>
g_{12}	1.0	<i>sin dimensión</i>
g_{21}	-0.5	<i>sin dimensión</i>
g_{22}	0.0	<i>sin dimensión</i>
k_1	0.093	$\% \mu m \text{ día}^{-1}$
k_2	0.0008	$\% \mu m \text{ día}^{-1}$
Poblaciones iniciales y masa ósea inicial		
$u(0) = 1.0$	$v(0) = 12.50$	$z(0) = 100.00$

Tabla 1.5: Parámetros y condiciones iniciales del modelo tipo Komarova

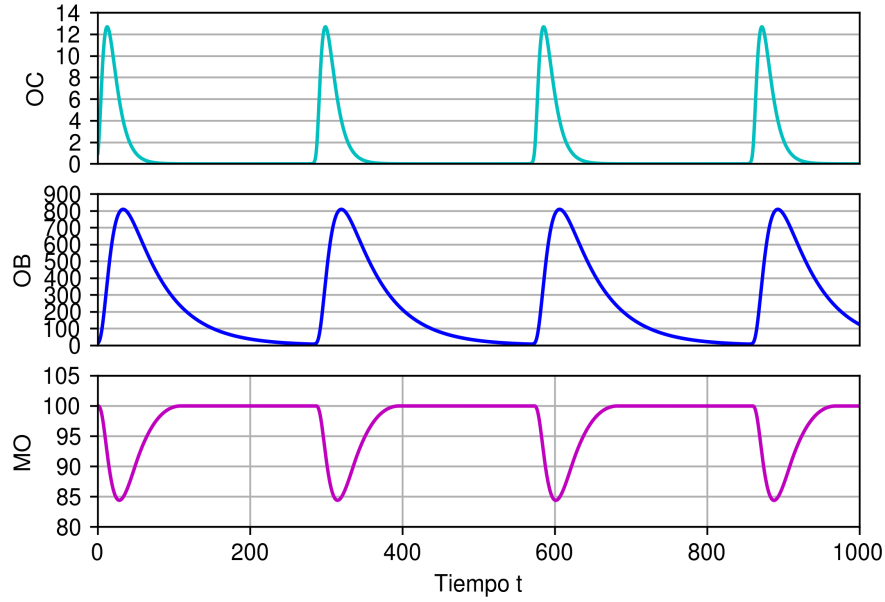


Figura 1.6: **Simulación del modelo Komarova**

Modelo tipo Komarova simplificado

En la sección anterior se presentó los resultados del estudio de la estabilidad lineal para el modelo no lineal de Komarova realizados en [20]. Además se mostró el comportamiento oscilatorio de una solución, para un caso particular en los parámetros. En esta sección se expondrá los resultados teóricos de [26] que brindan las condiciones necesarias y suficientes para existencia y unicidad de soluciones periódicas para una versión mas sencilla del modelo de Komarova.

En [26] se propone un modelo tipo Komarova, para el cual asume que:

- I. La población de osteoclastos consiste de osteoclastos activos y precur-

sores. La población de osteoblastos consiste de osteoblastos activos y de respuesta.

- II. La señalización autocrina de los osteoblastos y osteoblastos es proporcional a sus poblaciones.
- III. La efectividad de la señalización paracrina por vía RANK/RANKL/OPG es modelada por ley de potencias.
- IV. El término de mortalidad en el modelo es lineal dado que los osteoblastos y osteoclastos mueren de forma natural.
- V. La población está aislada y no hay efectos externos.

Las variables y los parámetros de este modelo son análogas al modelo de Komarova, salvo el caso de las regulaciones autocrinas de ambas poblaciones, ya que se asumen iguales a uno, de tal modo que se simplifica el modelo y se enfoca solamente en la regulaciones paracrinas. Bajo estas condiciones, obtenemos el siguiente modelo:

$$u' = \alpha_1 u v^{\gamma_1} - \beta_1 u, \quad (1.18)$$

$$v' = \alpha_2 u^{\gamma_2} v - \beta_2 v. \quad (1.19)$$

Donde variación de la masa ósea se sigue describiendo con la ecuación (1.5) con sus hipótesis respectivas.

Es necesario aclarar que la diferencia sustancial entre el modelo Komarova expuesto en [20] y el modelo Komarova simplificado expuesto en [26], es

que el primero no limitó el valor de las señalizaciones paracrinas y autocrinas permitiendo que entre las dos poblaciones ocurra estimulación, inhibición o no interacción, y mediante simulaciones numéricas estudia estas interacciones. En el segundo caso, se enfoca en las interacciones paracrinas entre las poblaciones, en particular, el efecto inhibitor de la comunicación paracrina de los osteoblastos en los osteoclastos.

Sea $t_0 = 0$ el tiempo inicial del sistema y $(u(t_0), v(t_0)) = (u_0, v_0) \in \Omega^*$ es la condición inicial del sistema. Debido al Teorema de existencia y unicidad (ver Teorema 1.2.1) el sistema tiene solución en una vecindad de t_0 , sin embargo, es necesario probar que la solución se mantiene en Ω^* para todo tiempo t en el que esté definida. El siguiente Teorema garantiza dicha propiedad:

Teorema 1.2.4. *Si (u, v) es la solución del sistema (1.18) -(1.19) con condición inicial $(u_0, v_0) \in \Omega^*$ en $t_0 = 0$, entonces $(u(t), v(t)) \in \Omega^*$ para todo t en el que esté definida la solución.*

Demostración. Por el Teorema (1.2.3) y sustituyendo los valores $g_{11} = g_{22} = 1$. □

Ahora nos enfocaremos en el estudio de las soluciones de las ecuaciones (1.18) y (1.19), las cuales por el Corolario (1.2.1), se pueden expresar de manera implícita obteniendo:

$$u(t) = u(t_0)e^{\int_{t_0}^t \alpha_1 v^{\gamma_1} - \beta_1 ds}, \quad (1.20)$$

$$v(t) = v(t_0)e^{\int_{t_0}^t \alpha_1 u^{\gamma_2} - \beta_2 ds}, \quad (1.21)$$

las soluciones son únicas para cualquier valor de γ_1 y γ_2 , pero dependiendo

del signo de estos parámetros, el punto $(0, 0)$ puede ser un punto de equilibrio o no. El siguiente Teorema del trabajo [26], expone esta situación:

Teorema 1.2.5. *El punto*

$$(u^*, v^*) = \left(\left(\frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}}, \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \right), \quad (1.22)$$

es punto de equilibrio del sistema (1.18)-(1.19), para toda $\gamma_1, \gamma_2 \in \mathbb{R}$, siempre que no sean cero¹⁸. Por otro lado, el punto $(0, 0)$ será punto de equilibrio del sistema si y solo si $\gamma_i \in (0, \infty)$ para $i = 1, 2$.

Para clasificar los puntos de equilibrio, utilizaremos la siguiente linealización¹⁹ deducida de (1.12):

$$J(u, v) = \begin{pmatrix} \alpha_1 v^{\gamma_1} - \beta_1 & \alpha_1 \gamma_1 u v^{\gamma_1-1} \\ \alpha_2 \gamma_2 u^{\gamma_2-1} v & \alpha_2 u^{\gamma_2} - \beta_2 \end{pmatrix}. \quad (1.23)$$

Del Jacobiano (1.23) deducimos que $(0, 0)$ es un nodo estable. Para el caso del punto (1.22), mediante la ecuación del discriminante del Jacobiano del modelo de Komarova (1.16), podemos deducir que los eigenvalores de su Jacobiano respectivo tendrán parte real cero siempre que se cumpla el siguiente criterio:

$$\gamma_1 \gamma_2 \leq 0, \quad (1.24)$$

¹⁸El caso donde alguna de ellas es cero o ambas, no será discutido en este trabajo, ya que no reflejan la comunicación RANK-RANKL-OPG.

¹⁹Cabe aclarar que esta linealización está bien definida para los valores establecidos en el teorema (1.2.5) salvo en el punto $(0, 0)$, ya que se requiere que $\gamma_i > 1$ para $i = 1, 2$.

obteniendo entonces soluciones periódicas para el sistema lineal asociado, sin embargo, esto no asegura que el sistema no lineal tenga este comportamiento. Mediante el resultado analítico que se obtuvo en [26] se asegura la periodicidad de las soluciones para el sistema no lineal:

Teorema 1.2.6. *El modelo (1.18)-(1.19) bajo condiciones iniciales positivas y verificando la desigualdad (1.24) tiene una única solución positiva y periódica que oscila alrededor del punto de equilibrio (1.22).*

Es importante observar que, en este trabajo estamos interesados en uno de los dos posibles casos de la desigualdad (1.24), este caso es:

$$\gamma_1 < 0, \quad \gamma_2 > 0, \quad (1.25)$$

dicha elección tiene una justificación biológica, ya que los osteoblastos producen OPG que inhibe la formación de osteoclastos (por lo que se asume que γ_1 sea negativo) y RANKL que estimula la diferenciación de los osteoclastos (i.e. γ_2 se asumiría positivo).

La Figura 1.7 muestra una simulación realizada con los parámetros de las Tablas 1.6 y 1.7, que corrobora el comportamiento oscilatorio de las soluciones para el modelo simplificado.

Coeficientes	Valor	Unidades
α_1	0.3	$(\mu m)^{-\gamma_1} \text{día}^{-1}$
α_2	0.1	$(\mu m)^{-\gamma_2} \text{día}^{-1}$
β_1	0.2	día^{-1}
β_2	0.02	día^{-1}
γ_1	-0.3	<i>sin dimensión</i>
γ_2	0.5	<i>sin dimensión</i>
k_1	0.093	$\% \mu m \text{ día}^{-1}$
k_2	0.00032	$\% \mu m \text{ día}^{-1}$

Tabla 1.6: Parámetros del modelo de Komarova simplificado

Poblaciones iniciales y masa ósea inicial		
$u(0) = 10.0$	$v(0) = 1.0$	$z(0) = 95.50$

Tabla 1.7: Condiciones iniciales del modelo de Komarova simplificado

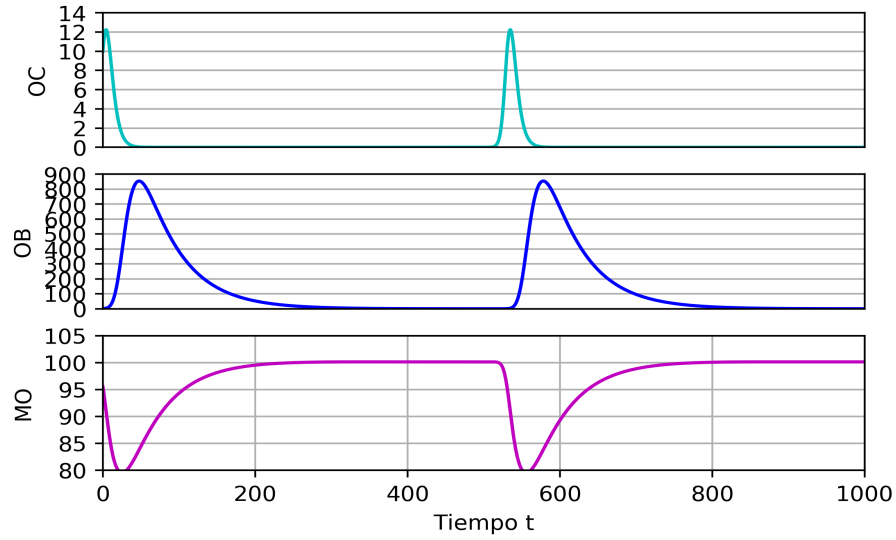


Figura 1.7: Simulación del modelo Komarova simplificado.

Modelo de metástasis ósea

Los experimentos que se realizan para estudiar la metástasis *in vivo* e *in vitro* resultan ser difíciles y muy limitados [29], por lo que los modelos matemáticos y computacionales surgen como herramientas para entender su dinámica y poder corroborar ciertas hipótesis biológicas que se tienen de dicho padecimiento. Algunos trabajos utilizando modelos para el estudio del cáncer son [16, 17]. En el trabajo [18] se estudia la dinámica del *círculo vicioso* de la metástasis en los huesos, cuyo modelo presentado es una extensión del modelo Komarova simplificado (1.18)-(1.19) y que es llamado modelo OC-OB-CC. Este modelo busca describir de manera temporal la dinámica de los osteoblastos, osteoclastos y las células cancerosas. En este trabajo, se demuestra la existencia y unicidad de la solución y se realiza el estudio de

los puntos de equilibrio y su estabilidad.

A continuación presentaremos las hipótesis del modelo:

- H1 No hay influencia externa en las poblaciones de osteoclastos, osteoblastos y células cancerosas; es decir, el sistema OC-OB-CC es aislado.
- H2 La degradación de osteoclastos y osteoblastos es normal y por lo tanto se considera lineal.
- H3 La señalización paracrina entre osteoclastos y osteoblastos regula el crecimiento de ambas poblaciones y se asume que puede modelarse mediante ley de potencias.
- H4 Las células cancerosas (CC) tienen un crecimiento logístico, el cual es un comportamiento natural cuando hay recursos limitados.
- H5 Las células cancerosas (CC) y los osteoblastos (OB) pueden tener una *relación mutualista* (ambos se benefician para desarrollarse) o *relación competitiva* (compiten por recursos perjudicándose entre ellas), dependiendo del daño óseo considerado.
- H6 Los osteoclastos (OC) y las células cancerosas (CC) tienen una relación de mutualismo.
- H7 La muerte de las células cancerosas es debida a factores inherentes al microambiente óseo y se asume que es proporcional a la población de células cancerosas.

Las variables y los parámetros del modelo son:

1. u, v, w representan el número de osteoclastos, osteoblastos y células cancerosas respectivamente.
2. Las tasas de producción y las tasas de apoptosis de las tres poblaciones celulares están denotadas por α_i y β_i para $i = 1$ (OC), 2 (OB), 3 (CC). Los exponentes γ_1, γ_2 son los mismos que en el modelo de Komarova simplificado y cumplen la desigualdad (1.25).
3. El coeficiente positivo K es la capacidad de carga de las células cancerosas en el ambiente óseo.
4. Las constantes σ_j para $j = 1, 4$ representan la relación de mutualismo o competencia entre las poblaciones celulares óseas y cancerosas.

* Para el caso de mutualismo se tiene : $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3 > 0$.

** Para el caso de competencia se tiene: $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3 < 0$.

5. Para el parámetro σ_4 se trata de manera diferente:

Si $\sigma_4 > 0$, dado que $\gamma_1 < 0$, el aporte de los osteoblastos a la población del cáncer es

$$\sigma_4 v^{\gamma_1} w = \sigma_4 \frac{w}{v^{-\gamma_1}}, \quad (1.26)$$

esta ecuación muestra que cuando la población de osteoblastos crece, menor es el aporte que le brinda a la población del cáncer y si la población de osteoblastos decrece, la población del cáncer se beneficiará. Si $\sigma_4 < 0$, entonces el lado derecho de la ecuación (1.26) es negativo por lo que si la población de osteoblastos decrece, se perjudica de mayor manera a la población de células cancerosas y si la población

de osteoblastos crece menor repercusión tendrá la población de células cancerosas.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las hipótesis H5-H7 basadas en observaciones experimentales consideraremos positivos los parámetros σ_1 y σ_3 , y en el caso de σ_2, σ_4 pueden considerarse positivos o negativos (se analizaron ambos casos en el trabajo [18]). Por último, el término $(\sigma_3 u^{\gamma_2} + \sigma_4 v^{\gamma_1})$ representa la contribución de las poblaciones óseas al desarrollo del tumor. Observe que está regulado por la señalización paracrina de las poblaciones de los osteoclastos y los osteoblastos. Dicha simplificación facilita el análisis de las ecuaciones del sistema. Por todo lo anterior el modelo OC-OB-CC es:

$$\left. \begin{aligned} u' &= \alpha_1 uv^{\gamma_1} - \beta_1 u + \sigma_1 uw \\ v' &= \alpha_2 u^{\gamma_2} v - \beta_2 v + \sigma_2 vw \\ w' &= \alpha_3 \left(1 - \frac{w}{K}\right) w + (\sigma_3 u^{\gamma_2} + \sigma_4 v^{\gamma_1}) w - \beta_3 w \end{aligned} \right\} \quad \text{Modelo OC-OB-CC} \quad (1.27)$$

Modelo OC-OB-CC adimensional

Para poder estudiar el modelo, definimos las siguientes variables adimensionales:

$$\bar{u}(\tau) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_2}\right)^{-\frac{1}{\gamma_2}} u(t) ; \bar{v}(\tau) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_1}\right)^{-\frac{1}{\gamma_1}} v(t) ; \bar{w}(\tau) = \frac{w(t)}{K} ; \tau = \alpha_3 t. \quad (1.28)$$

Despejando las variables originales se tiene:

$$u(t) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}} \bar{u}(\tau) ; v(t) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \bar{v}(\tau) ; w = K \bar{w} ; t = \frac{\tau}{\alpha_3}. \quad (1.29)$$

De esta forma calculamos las derivadas con respecto a t usando regla de la cadena:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= \left(\frac{du}{d\tau}\right) \left(\frac{d\tau}{dt}\right) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}} \left(\frac{d\bar{u}}{d\tau}\right) \left(\frac{d(t\alpha_3)}{dt}\right) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}} \bar{u}' \alpha_3, \\ \frac{dv}{dt} &= \left(\frac{dv}{d\tau}\right) \left(\frac{d\tau}{dt}\right) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \left(\frac{d\bar{v}}{d\tau}\right) \left(\frac{d(t\alpha_3)}{dt}\right) = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \bar{v}' \alpha_3, \\ \frac{dw}{dt} &= \left(\frac{dw}{d\tau}\right) \left(\frac{d\tau}{dt}\right) = K \left(\frac{d\bar{w}}{d\tau}\right) \left(\frac{d(t\alpha_3)}{dt}\right) = K \bar{w}' \alpha_3. \end{aligned}$$

Sustituimos en el modelo OC-OB-CC y obtenemos el siguiente modelo adimensional equivalente:

$$\left. \begin{aligned} \bar{u}' &= \bar{u} (\bar{v}^{\gamma_1} + a_1 \bar{w} - b_1), \\ \bar{v}' &= \bar{v} (\bar{u}^{\gamma_2} + a_2 \bar{w} - b_2), \\ \bar{w}' &= \bar{w} (1 - \bar{w} + a_3 \bar{u}^{\gamma_2} + a_4 \bar{v}^{\gamma_1} - b_3). \end{aligned} \right\} \quad \text{Modelo adimensional} \quad (1.30)$$

En donde los nuevos parámetros son:

$$a_1 = \frac{K\sigma_1}{\alpha_3}; \quad a_2 = \frac{K\sigma_2}{\alpha_3}; \quad a_3 = \frac{\sigma_3}{\alpha_2}; \quad a_4 = \frac{\sigma_4}{\alpha_1}; \quad b_i = \frac{\beta_i}{\alpha_3}; \quad i = 1, 2, 3.$$

Observe que adimensionar el sistema nos permitió tener una cantidad menor de parámetros (el modelo OC-OB-CC tiene trece parámetros y el modelo adimensional tiene nueve parámetros). Los signos de los nuevos parámetros están en función de los anteriores por lo que: $a_1, a_3, b_i > 0$ para $i = 1, 2, 3$ y a_2, a_4 pueden ser positivos o negativos.

Definamos ahora el conjunto de interés biológico $\Omega = \{(x, y, z) \mid x, y > 0, z \geq 0\}$. Fue definido de esta forma porque las variables del modelo sólo tienen sentido biológico cuando son positivas o nulas.

Por otro lado, las funciones del lado derecho del modelo adimensional (1.30), son $C^1(\Omega)$ y por lo tanto para cualquier condición inicial contenida en Ω por el teorema (1.2.1) existe una única solución en una vecindad de t_0 . De manera análoga lo anterior se cumple para el modelo OC-OB-CC.

Además de la existencia y unicidad de la solución, es necesario estudiar si las soluciones permanecen en el conjunto de interés biológico Ω ; para esto necesitamos denotar $\bar{\Omega} = \{(u, v, w) \in \mathbb{R}^3 \mid u, v > 0, w = 0\}$. A continuación presentamos el Teorema que garantiza dicha propiedad:

Teorema 1.2.7. *Sea $(\bar{u}, \bar{v}, \bar{w})$ la solución del sistema (1.30) con dato inicial $(\bar{u}_0, \bar{v}_0, \bar{w}_0) \in \Omega$. Entonces:*

- (a) *Si $(\bar{u}_0, \bar{v}_0, \bar{w}_0) \in \Omega \setminus \bar{\Omega}$ (es decir en el interior de Ω), entonces $(\bar{u}(\tau), \bar{v}(\tau), \bar{w}(\tau)) \in \Omega \setminus \bar{\Omega}$ para todo $\tau > 0$ en donde esté definida la solución.*
- (b) *Si $(\bar{u}_0, \bar{v}_0, \bar{w}_0) \in \bar{\Omega}$, entonces $(\bar{u}(\tau), \bar{v}(\tau), \bar{w}(\tau)) \in \bar{\Omega}$ para todo $\tau > 0$ en*

donde esté definida la solución.

Demostración. Tomemos una condición inicial $(\bar{u}_0, \bar{v}_0, \bar{w}_0)$ en el interior de Ω . Procedamos por reducción al absurdo. Suponga que para algún $\tau \in [0, \beta)$ (donde β es el extremo derecho del intervalo maximal de solución) se tiene que $\bar{u}(\tau) = 0$ o $\bar{v}(\tau) = 0$ o $\bar{w}(\tau) = 0$. Definamos el conjunto:

$$A = \{\tau \in [0, \beta) \mid \bar{u}(\tau) = 0 \text{ o } \bar{v}(\tau) = 0 \text{ o } \bar{w}(\tau) = 0\}.$$

Observe que A es no vacío por hipótesis y acotado inferiormente por 0, entonces tiene ínfimo en el conjunto de los reales. Denotemos con τ^* el ínfimo de A . Veamos que $\tau^* > 0$, por un lado como la solución $(\bar{u}, \bar{v}, \bar{w})$ es continua, entonces existe $\delta > 0$ tal que $\bar{u}(\tau), \bar{v}(\tau), \bar{w}(\tau) > 0$ para todo $0 \leq \tau < \delta$ y por otro lado $\tau^* \geq \delta > 0$ ya que es la mayor de las cotas inferiores.

Vamos a demostrar que $\tau^* \in A$. Como para toda n en los naturales existirá $t_n \in A$ tal que $\tau^* \leq t_n < \tau^* + \frac{1}{n}$, por tanto $\bar{u}(t_n) = 0$ o $\bar{v}(t_n) = 0$ o $\bar{w}(t_n) = 0$. Podemos construir una subsucesión $\{n_m\}_{m=1}^{\infty}$ estrictamente creciente tal que los τ_{n_m} anulen a sólo una de las componentes de la solución (por ejemplo $\bar{u}(\tau_{n_m}) = 0$). Entonces $\lim_{m \rightarrow \infty} (\tau_{n_m}) = \tau^*$. Finalmente por la continuidad de $\bar{u}$ se tiene que:

$$\bar{u}(\tau^*) = \lim_{m \rightarrow \infty} (\bar{u}(\tau_{n_m})) = 0,$$

luego $\tau^* \in A$.

Por lo tanto tenemos 3 posibles casos:

(i) $\bar{u}(\tau^*) = 0$.

$$(ii) \quad \bar{v}(\tau^*) = 0.$$

$$(iii) \quad \bar{w}(\tau^*) = 0.$$

Nótese que si $0 \leq \tau < \tau^*$ entonces $\bar{u}(\tau), \bar{v}(\tau), \bar{w}(\tau) > 0$. Por lo que:

Caso (i). Se tiene que

$$\int_0^\tau \left(\frac{\bar{u}'(s)}{\bar{u}(s)} \right) ds = \int_0^\tau (\bar{v}^{\gamma_1}(s) + a_1 \bar{w}(s) - b_1) ds.$$

Por un lado, se tiene que,

$$\int_0^\tau \left(\frac{\bar{u}'(s)}{\bar{u}(s)} \right) ds = \log(\bar{u}(\tau)) - \log(\bar{u}_0).$$

Por otro lado, se tiene que,

$$\int_0^\tau (\bar{v}^{\gamma_1}(s) + a_1 \bar{w}(s) - b_1) ds > \int_0^\tau -b_1 ds = -b_1 * \tau.$$

Así,

$$\log(\bar{u}(\tau)) > \log(\bar{u}_0) - b_1 \tau.$$

Luego

$$\bar{u}(\tau) > \bar{u}_0 e^{-b_1 \tau} > 0.$$

Finalmente como $\bar{u}$ es continua entonces

$$0 = \bar{u}(\tau^*) > \bar{u}_0 e^{-b_1 \tau^*},$$

que es una contradicción.

Caso (ii). Se tiene que

$$\int_0^\tau \left(\frac{\bar{v}'(s)}{\bar{v}(s)} \right) ds = \int_0^\tau (\bar{u}^{\gamma_2}(s) + a_2 \bar{w}(s) - b_2) ds.$$

Por un lado, se tiene que,

$$\int_0^\tau \left(\frac{\bar{v}'(s)}{\bar{v}(s)} \right) ds = \log(\bar{v}(\tau)) - \log(\bar{v}_0).$$

Por otro lado, como $\bar{w} \in C^1([0, \beta))$ y $[0, \tau^*] \subset [0, \beta]$, entonces $\bar{w}$ es continua en $[0, \tau^*]$, luego por el Teorema de Weierstrass, $\bar{w}$ está acotada en $[0, \tau^*]$. Sea $M > 0$ dicha cota. Entonces

$$\int_0^\tau (\bar{u}^{\gamma_2}(s) + a_2 \bar{w}(s) - b_2) ds > \int_0^\tau (-|a_2| * M - b_2) ds = (-|a_2| * M - b_2) * \tau.$$

Así,

$$\log(\bar{v}(\tau)) > \log(\bar{v}_0) + (-|a_2| * M - b_2) * \tau.$$

Luego

$$\bar{v}(\tau) > \bar{v}_0 e^{(-|a_2| * M - b_2) * \tau} > 0.$$

Finalmente como $\bar{v}$ es continua entonces

$$0 = \bar{v}(\tau^*) = \lim_{\tau \rightarrow \tau^* -} (\bar{v}(\tau)) = \lim_{\tau \rightarrow \tau^* -} (\bar{v}_0 e^{(-|a_2| * M - b_2) * \tau}) = \bar{v}_0 e^{(-|a_2| * M - b_2) * \tau^*} > 0,$$

que es una contradicción.

Caso (iii) Por el caso (ii) tenemos que $\bar{v}(\tau) > 0$ si $\tau \in [0, \tau^*]$. Por el Teorema de Weierstrass existe $m = \min\{\bar{v}(\tau) | \tau \in [0, \tau^*]\}$. Como m es mínimo,

entonces existe $\tau_1 \in [0, \tau^*]$ tal que $m = \bar{v}(\tau_1) > 0$. Así, si $\tau \in [0, \tau^*]$ se tiene que $\bar{v}(\tau) \geq m > 0$. Entonces dado que $\gamma_1 < 0$, tenemos que

$$0 < (\bar{v}(\tau))^{\gamma_1} \leq m^{\gamma_1},$$

si $\tau \in [0, \tau^*]$. Luego

$$a_4(\bar{v}(\tau))^{\gamma_1} \geq -|a_4|m^{\gamma_1}.$$

Ahora procediendo de manera similar a los otros dos casos tenemos que si $\tau \in [0, \tau^*)$,

$$\int_0^\tau \left(\frac{\bar{w}'(s)}{\bar{w}(s)} \right) ds = \int_0^\tau (1 - \bar{w}(s) + a_3(\bar{u}(s))^{\gamma_2} + a_4(\bar{v}(s))^{\gamma_2} - b_3) ds.$$

Por un lado

$$\int_0^\tau \left(\frac{\bar{w}'(s)}{\bar{w}(s)} \right) ds = \log(\bar{w}(\tau)) - \log(w_0). \quad (1.31)$$

Por otro lado

$$\int_0^\tau (1 - \bar{w}(s) + a_3(\bar{u}(s))^{\gamma_2} + a_4(\bar{v}(s))^{\gamma_2} - b_3) ds > \int_0^\tau (1 - M - |a_4|m^{\gamma_1} - b_3) ds. \quad (1.32)$$

De este modo tenemos

$$\log(\bar{w}(\tau)) > \log(w_0) + (1 - M - |a_4|m^{\gamma_1} - b_3) * \tau. \quad (1.33)$$

Así

$$w(\tau) > \bar{w}_0 \exp((1 - M - |a_4|m^{\gamma_1} - b_3) * \tau.) \quad (1.34)$$

Pero como $0 = \bar{w}(\tau^*)$, entonces

$$0 = \bar{w}(\tau^*) > \bar{w}_0 \exp((1 - M - |a_4|m^{\gamma_1} - b_3) * \tau^*.) \quad (1.35)$$

Lo cual es una contradicción.

De este modo no hay ningún $\tau^* > 0$ tal que anule alguna de las funciones $\bar{u}, \bar{v}, \bar{w}$. Esta contradicción surgió por haber supuesto que el conjunto A es no vacío.

La demostración en el caso de $(\bar{u}(\tau_0), \bar{v}(\tau_0), \bar{w}(\tau_0)) \in \bar{\Omega}$, es análoga a la realizada en el Teorema (1.2.4). $\square$

Es importante denotar que el Teorema anterior puede utilizarse para demostrar que la solución del modelo OC-OB-CC también pertenece a Ω .

Corolario 1.2.2. *Sea (u, v, w) la solución del sistema (1.27) con dato inicial $(u_0, v_0, w_0) \in \Omega$, y suponga que existe $M > 0$ tal que la función w está acotada por M . Entonces:*

- (a) *Si $(u_0, v_0, w_0) \in \Omega \setminus \bar{\Omega}$ (es decir en el interior de Ω), entonces $(u(t), v(t), w(t)) \in \Omega \setminus \bar{\Omega}$ para todo $t > 0$ en donde esté definida la solución.*
- (b) *Si $(u_0, v_0, w_0) \in \bar{\Omega}$, entonces $(u(t), v(t), w(t)) \in \bar{\Omega}$ para todo $t > 0$ en donde esté definida la solución.*

Demostración. Utilizando el cambio de variable (1.29) y por el Teorema (1.2.7) se tiene la demostración en ambos casos. $\square$

Estados de Equilibrio

El modelo OC-OB-CC puede presentar uno o dos puntos de equilibrio [18], según los valores de los parámetros:

Equilibrio libre de cáncer:

Dicho equilibrio se encuentra cuando no hay presencia de células cancerosas i.e. $\bar{w} = 0$, por lo que las ecuaciones del modelo adimensional dan lugar a:

$$\left. \begin{aligned} 0 &= \bar{u} (\bar{v}^{\gamma_1} - b_1), \\ 0 &= \bar{v} (\bar{u}^{\gamma_2} - b_2). \end{aligned} \right\}$$

El caso $\bar{u} = 0$ o $\bar{v} = 0$ no es de nuestro interés por la relación mutualista de los osteoblastos y los osteoclastos, es decir, no pertenece a Ω . De este modo tenemos:

$$\left. \begin{aligned} \bar{u}^* &= (b_2)^{\frac{1}{\gamma_2}} \\ \bar{v}^* &= (b_1)^{\frac{1}{\gamma_1}} \\ \bar{w}^* &= 0 \end{aligned} \right\} \text{Equilibrio libre de cáncer adimensional.}$$

Deshaciendo el cambio de variable podemos obtener el punto de equilibrio del sistema original:

$$\begin{aligned} \bar{u}^* &= \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_2}\right)^{-\frac{1}{\gamma_2}} u^* \Rightarrow \left(\frac{\beta_2}{\alpha_3}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}} = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_2}\right)^{-\frac{1}{\gamma_2}} u^* \Rightarrow u^* = \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{\gamma_2}}, \\ \bar{v}^* &= \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_1}\right)^{-\frac{1}{\gamma_1}} v^* \Rightarrow \left(\frac{\beta_1}{\alpha_3}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}} = \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_1}\right)^{-\frac{1}{\gamma_1}} v^* \Rightarrow v^* = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{\gamma_1}}, \end{aligned}$$

$\bar{w}^* = \frac{w^*}{K} \Rightarrow w^* = 0$. Así denotamos:

$$\left. \begin{aligned} u_F^* &= \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}}, \\ v_F^* &= \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}}, \\ w_F^* &= 0. \end{aligned} \right\} \text{Equilibrio libre de Cáncer.}$$

Denotemos con $E_F = (u_F^*, v_F^*, w_F^*)$ y u_F^*, v_F^* son positivos; el lector puede observar que dicho punto de equilibrio coincide con el punto de equilibrio del modelo de Komarova simplificado (1.22).

Equilibrio invasión de cáncer

Dicho equilibrio se encuentra cuando las 3 poblaciones coexisten al mismo tiempo, por lo que descartando los casos $\bar{u} = 0$ ó $\bar{v} = 0$ ó $\bar{w} = 0$, tenemos:

$$0 = \bar{v}^{\gamma_1} + a_1 \bar{w} - b_1,$$

$$0 = \bar{u}^{\gamma_2} + a_2 \bar{w} - b_2,$$

$$0 = 1 - \bar{w} + a_3 \bar{u}^{\gamma_2} + a_4 \bar{v}^{\gamma_1} - b_3.$$

Si multiplicamos la primer ecuación por $-a_4$ y la segunda por $-a_3$ para sumarmas con la tercera tendremos una ecuación que solo dependa de $\bar{w}$. Teniendo el valor de $\bar{w}$ podemos despejar $\bar{u}$ y $\bar{v}$ para obtener el punto de equilibrio (siempre y cuando $1 + a_4 a_1 + a_3 a_2$ sea distinto de cero y los cocientes sean positivos.):

$$\left. \begin{aligned} \bar{u}^* &= \left(\frac{b_2 - a_2 + b_3 a_2 + b_2 a_4 a_1 - a_4 a_2 b_1}{1 + a_4 a_1 + a_3 a_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}} \\ \bar{v}^* &= \left(\frac{b_1 - a_1 + b_3 a_1 + b_1 a_3 a_2 - a_3 a_1 b_2}{1 + a_4 a_1 + a_3 a_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \\ \bar{w}^* &= \frac{-1 + b_3 - a_4 b_1 - a_3 b_2}{-1 - a_4 a_1 - a_3 a_2} \end{aligned} \right\}$$

Este punto de equilibrio lo llamaremos **Equilibrio invasión de cáncer adimensional**. Deshaciendo nuevamente el cambio de variable y usando por comodidad las variables: $r = \frac{a_3}{K}$ y $d = \alpha_1 \alpha_2 r + \alpha_1 \sigma_2 \sigma_3 + \alpha_2 \sigma_1 \sigma_4$. Podemos obtener el punto de equilibrio del sistema original.

$$\left. \begin{aligned} u_C^* &= \left(\frac{\alpha_1(r\beta_2 + \beta_3\sigma_2 - \alpha_3\sigma_2) - \sigma_4(\beta_1\sigma_2 - \beta_2\sigma_1)}{d} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}} \\ v_C^* &= \left(\frac{\alpha_2(r\beta_1 + \beta_3\sigma_1 - \sigma_1\alpha_3) - \sigma_3(\beta_1\sigma_2 - \beta_2\sigma_1)}{d} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}} \\ w_C^* &= \frac{\alpha_1\alpha_2\alpha_3 - \alpha_1\alpha_2\beta_3 + \alpha_1\sigma_3\beta_2 + \alpha_2\sigma_4\beta_1}{d} \end{aligned} \right\} \quad (1.36)$$

El punto de equilibrio anterior lo llamaremos **Equilibrio invasión de Cáncer** y lo denotaremos con $E_C = (u_C^*, v_C^*, w_C^*)$. Es necesario realizar ciertas observaciones a estos puntos de equilibrio.

- 1 El punto de equilibrio libre de cáncer siempre estará en la región Ω .
- 2 Si $d = 0$, entonces no existe el punto de equilibrio.
- 3 En [18] no se estudió para que casos, los puntos de equilibrio están en la región Ω , sin embargo es claro que si u_C^* o v_C^* son cero o w_C^* es negativo, entonces el punto de equilibrio no estaría en la región de Ω .

Análisis de Estabilidad

Para estudiar la estabilidad en ambos estados, usaremos el análisis estandar que consiste en linealizar el sistema adimensional (de manera análoga como en el modelo Komarova) alrededor de los puntos de equilibrio calculando la matriz Jacobiana del sistema y obteniendo su polinomio característico asociado a dicha matriz. Lo denotaremos como $P_J(s)$.

Sean $f, g, h : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ funciones $C^1[\Omega]$ dadas por:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{u}}{d\tau} &= f(\bar{u}, \bar{v}, \bar{w}) = \bar{u}(\bar{v}^{\gamma_1} + a_1\bar{w} - b_1), \\ \frac{d\bar{v}}{d\tau} &= g(\bar{u}, \bar{v}, \bar{w}) = \bar{v}(\bar{u}^{\gamma_2} + a_2\bar{w} - b_2), \\ \frac{d\bar{w}}{d\tau} &= h(\bar{u}, \bar{v}, \bar{w}) = \bar{w}(1 - \bar{w} + a_3\bar{u}^{\gamma_2} + a_4\bar{v}^{\gamma_1} - b_3).\end{aligned}$$

Calculando para las 3 funciones sus respectivas derivadas parciales en el punto $(\bar{u}^*, \bar{v}^*, \bar{w}^*)$ tenemos que $J(\bar{u}^*, \bar{v}^*, \bar{w}^*) =$

$$\begin{bmatrix} (\bar{v}^*)^{\gamma_1} + a_1\bar{w}^* - b_1 & \gamma_1(\bar{v}^*)^{\gamma_1-1}(\bar{u}^*) & a_1\bar{u}^* \\ \gamma_2(\bar{u}^*)^{\gamma_2-1}(\bar{v}^*) & (\bar{u}^*)^{\gamma_2} + a_2\bar{w}^* - b_2 & a_2\bar{v}^* \\ a_3\gamma_2(\bar{u}^*)^{\gamma_2-1}\bar{w}^* & a_4\gamma_1(\bar{v}^*)^{\gamma_1-1}\bar{w}^* & 1 - 2\bar{w}^* + a_3(\bar{u}^*)^{\gamma_2} + a_4(\bar{v}^*)^{\gamma_1} - b_3 \end{bmatrix}.$$

En el trabajo [18, 35] se prueban los siguientes resultados teóricos:

Teorema 1.2.8. *El sistema OC-OB-CC con condición inicial en Ω y que cumple la propiedad (1.25) tiene una solución de equilibrio libre de cáncer $E_F := (u_F^*, v_F^*, w_F^*)$ localmente estable si:*

$$\frac{\beta_2\sigma_3}{\alpha_2} + \frac{\beta_1\sigma_4}{\sigma_1} < \beta_3 - \alpha_3. \quad (1.37)$$

Además, el sistema OC-OB-CC tiene una única solución periódica que oscila

alrededor de :

$$E_F = \left(\left(\frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1}{\gamma_2}}, \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{\gamma_1}}, 0 \right). \quad (1.38)$$

En la Tabla 1.8 se explica sentido biológico de este resultado matemático:

Debilitar la población de Cáncer	
Relación mutualista/nula OB-CC ($\sigma_4 \leq 0$)	Relación competitiva OB-CC ($\sigma_4 > 0$)
Aumentar producción de OB ($\uparrow \alpha_2$).	Aumentar muertes de CC ($\uparrow \beta_3$).
Debilitar mutualismo OC-CC ($\downarrow \sigma_3$).	Disminuir la producción de CC ($\downarrow \alpha_3$).

Tabla 1.8: Interpretación biológica de E.L.C

En la Fig. 1.8 puede observarse una simulación numérica en este caso; la Tabla 1.10 muestra el valor de los parámetros usados en esta simulación. Es claro que el sistema presenta características similares al modelo propuesto por Jerez y Chen [26]. En la Fig. 1.9 se muestra un escenario en donde el cáncer no pudo colonizar.

Teorema 1.2.9. *El sistema OC-OB-CC con cualquier condición inicial $(u_0, v_0, w_0) \in \Omega$, que cumpla la propiedad (1.25) y asumiendo que el punto de equilibrio esté bien definido y sea un elemento del interior de Ω , tiene una solución de equilibrio invasión de cáncer $E_C := (u_C^*, v_C^*, w_C^*)$ localmente asintóticamente estable, si se cumplen condiciones:*

$$(i) \quad \sigma_2 < 0$$

$$(ii) \quad \sigma_4 = 0$$

$$(iii) \quad \frac{\beta_3 - \alpha_3}{\sigma_3} < \frac{\beta_2}{\alpha_2},$$

$$(iv) \quad \frac{|\sigma_2|}{\alpha_2} < \frac{\alpha_3}{\sigma_3},$$

$$(v) \quad w_C^* \left(1 - \frac{\alpha_3}{|\sigma_2|\gamma_1} \right) < \frac{\beta_1}{\sigma_1}.$$

Si $\sigma_2 > 0$, entonces E_C es inestable.

En el caso en donde el cáncer tenga una invasión exitosa, las tres últimas desigualdades expuestas anteriormente tienen una interpretación en términos biológicos:

Invasión exitosa del Cáncer	
La producción de cáncer debe ser alta	$\uparrow \alpha_3$
El cáncer debe controlar la producción de osteoclastos	$\downarrow \sigma_1$
Los osteoblastos deben competir contra el cáncer	$\uparrow \sigma_2$

Tabla 1.9: Interpretación biológica de E.L.C

En las Fig. 1.10 -1.11, se presentan las simulaciones de las soluciones para el caso de invasión de cáncer, mostrando una lesión osteolítica y una lesión mixta respectivamente. La Tabla 1.12 muestra los parámetros utilizados para estas simulaciones.

Simulaciones numéricas

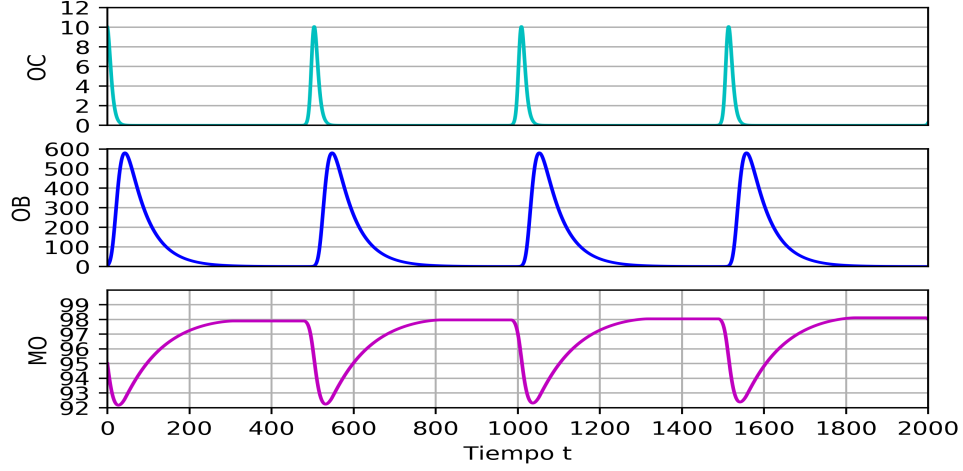


Figura 1.8: Simulación del modelo OC-OB-CC.

Coeficientes	Valor	Unidades
α_1	0.3	$(\mu m)^{-\gamma_1} \text{ día}^{-1}$
α_2	0.1	$(\mu m)^{-\gamma_2} \text{ día}^{-1}$
β_1	0.2	día^{-1}
β_2	0.02	día^{-1}
γ_1	-0.3	<i>sin dimensión</i>
γ_2	0.5	<i>sin dimensión</i>
k_1	0.07	$\% \mu m \text{ día}^{-1}$
k_2	0.0022	$\% \mu m \text{ día}^{-1}$

Tabla 1.10: Parámetros del BMU para una persona sana.

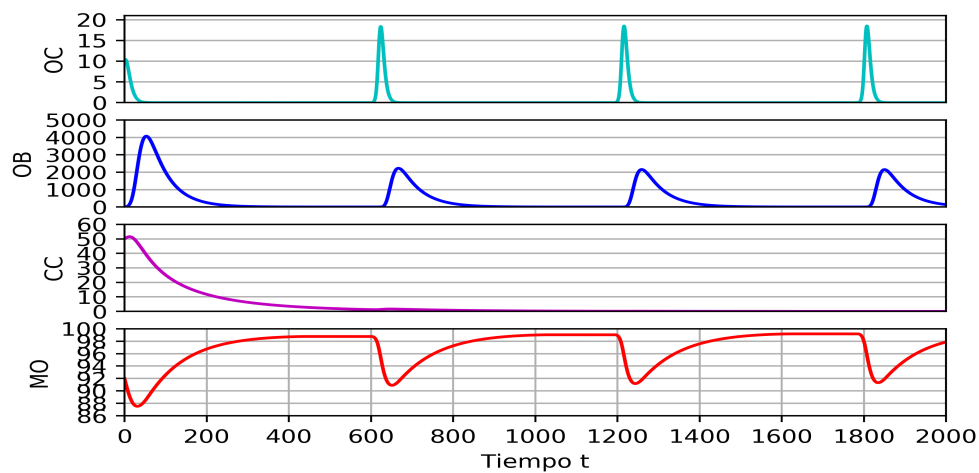


Figura 1.9: Simulación del modelo OC-OB-CC (libre de cáncer).

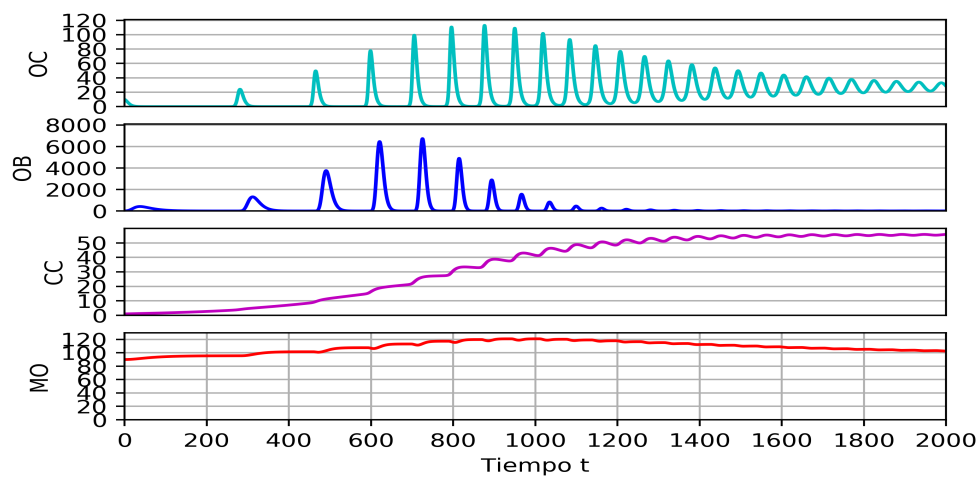


Figura 1.10: Simulación de la invasión de cáncer (lesión osteolítica).

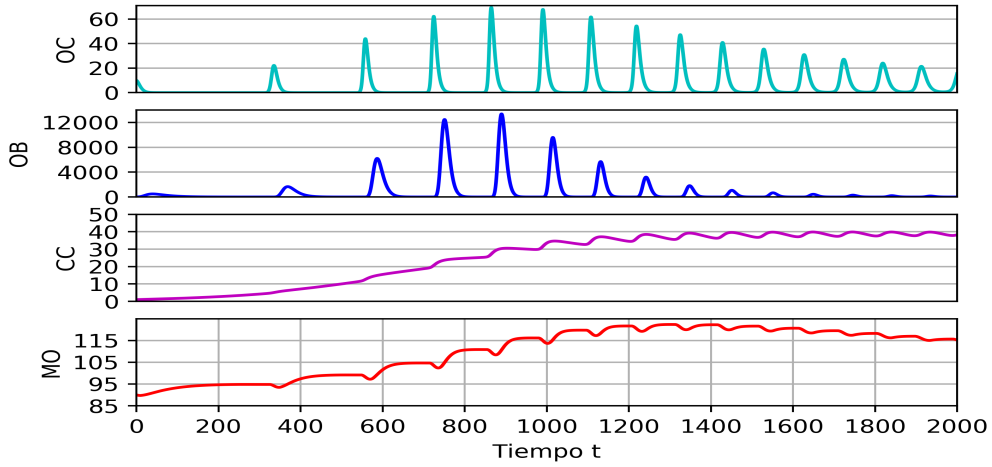


Figura 1.11: Simulación de la invasión de cáncer (lesión mixta).

Coeficientes	Libre de cáncer	Invasión de cáncer		Unidades
		Lesión mixta	Lesión osteolítica	
α_3	0.045	0.055	0.055	$día^{-1}$
β_3	0.05	0.05	0.05	$día^{-1}$
σ_1	0.001	0.001	0.0005	$(\mu m)^{-1} día^{-1}$
σ_2	-0.00005	-0.005	-0.009	$(\mu m)^{-1} día^{-1}$
σ_3	0.005	0.001	0.001	$(\mu m)^{-\gamma_2} día^{-1}$
σ_4	0.0	0.0	0.0	$(\mu m)^{-\gamma_1} día^{-1}$
k_1	0.08	0.023	0.02	$\% \mu m día^{-1}$
k_2	0.0015	0.023	0.003	$\% \mu m día^{-1}$

Tabla 1.11: Parámetros de la simulaciones del modelo OC-OB-CC.

Capítulo 2

Teoría y aproximación del Problema de Control Óptimo

La modelación matemática que utiliza ecuaciones diferenciales es una herramienta que permite hacer descripciones o predicciones de un fenómeno. Lamentablemente durante varios años estuvo limitada a estos aspectos. En 1962 un grupo de matemáticos rusos liderados por Lev Pontryagin publicaron “*The mathematical Theory of Optimal Process*” cuya finalidad era presentar un principio matemático para poder resolver una gran cantidad de problemas físicos en donde podían ser controlados de cierto modo (L. S. Pontriagin, V. G. Boltyanskii, R.V. Gamkrelidze y E. F. Mishchenko, 1962).[39]

De manera general, podemos entender la teoría del control óptimo como una teoría matemática enfocada a problemas de optimización (minimizar o maximizar un funcional de costo dado) definidos en sistemas dinámicos¹, por medio de la búsqueda de una función de control óptimo que guíe la conducta

¹Sistemas regidos por un conjunto de ecuaciones diferenciales y su condición inicial.

temporal de un sistema dinámico hacia un fin específico.

El siguiente capítulo presentará los resultados teóricos básicos para poder entender y aplicar los resultados de la teoría de control óptimo, utilizados en el modelo objetivo. Dicho material está basado en las siguientes referencias. [39, 40, 41, 42]

Teoría del Control Óptimo

La formulación matemática de un gran número de procesos físicos controlables ajenos al enfoque del análisis clásico variacional tiene como nombre el *Principio del Máximo*. Los procesos físicos controlables de interés son aquellos que pueden ser descritos con un sistema de ecuaciones diferenciales donde cada ecuación es una función de los estados del sistema y de los controles (ambas funciones reales del tiempo en un intervalo real dado).

Dichas ecuaciones controlan el valor de una funcional integral definida sobre un intervalo de tiempo, cuyo integrando también es función de los estados y los controles, que mide de cierta manera el costo-beneficio del uso de nuestro control.

El problema a resolver es: “Dada una condición terminal, queremos encontrar un control (que llamaremos *control óptimo*) que desplace a nuestro objeto de interés de la condición inicial a la terminal y minimice (maximice) el integral funcional donde los extremos del intervalo de tiempo no son fijos pero si la condición inicial y final”.

En la mayoría de los problemas aplicados, los controles están sujetos a ciertas restricciones. Dichas restricciones asociadas a los controles definen un con-

junto U llamado la *región de control* con la propiedad de ser cerrado. Debido a esta condición los candidatos a controles óptimos pueden estar definidos en la frontera de U , siendo lo anterior la característica de los problemas no clásicos del cálculo variacional, para mayor detalle consultar [39].

Un ejemplo de un problema no clásico del cálculo de variaciones es el problema de *tiempo óptimo* caracterizado por 3 aspectos: la integral del funcional es la resta de los extremos del intervalo de tiempo; las funciones asociadas a las ecuaciones diferenciales son lineales de los estados del sistema y controles con coeficientes reales; y finalmente la región de control es un poliedro cerrado convexo (L. S. Pontriagin, V. G. Boltyanskii, R.V. Gamkrelidze y E. F. Mishchenko,1962).[39]

Formulación del Problema de Control óptimo

Sean $t_0 \in \mathbb{R}$ y $n, r \in \mathbb{N}$. Considere el problema de resolver el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales autónomo:

$$\frac{dx}{dt}(t) = g(x, u), \quad (2.1)$$

donde $g : \Omega \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$, con $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ el dominio natural del sistema, $u \in U \subset \mathbb{R}^r$, además:

$$x := (x_1, \dots, x_n)^T, \quad u := (u_1, \dots, u_r)^T,$$

$$\frac{dx_i}{dt}(t) = g_i(x_1(t), \dots, x_n(t), u_1, \dots, u_r).$$

El sistema está sujeto a (s.a): $x_0 := (x_1(t_0), \dots, x_n(t_0)) \in \mathbb{R}^n$.

Además suponga que g , $\frac{\partial g_i}{\partial x_j}$ y $\frac{\partial g_i}{\partial u_k}$ son continuas en $\Omega \times U$ para $i = 1, \dots, n$, $j = 1, \dots, n$ y $k = 1, \dots, r$ (i.e $g \in C^1[\Omega \times U]$).

Tomemos $t_1 \in \mathbb{R}$ con $t_1 > t_0$. Por la estructura de (2.1) podemos sustituir el vector u por alguna función vectorial de variable real pero condicionándola de tal modo que el sistema tenga solución. Esto da pie a la definición de *control*.

Definición 2.1.1. Sea una función $u : [t_0, t_1] \rightarrow U$ continua a trozos y $U \subset \mathbb{R}^r$ cerrado. Dicha función se llamará *control* si cumple lo siguiente:

1. Existen los límites

$$\lim_{t \rightarrow t_0^+} u(t), \quad \lim_{t \rightarrow t_1^-} u(t). \quad (2.2)$$

2. Si c es un punto de discontinuidad de u , entonces el límite por la derecha existe, i.e.

$$\lim_{t \rightarrow c^+} u(t) = u(c). \quad (2.3)$$

3. Existe una función $\phi : [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que:

1. $\forall t \in [t_0, t_1] : \phi(t) \in \Omega$,
2. $\forall^* t \in [t_0, t_1] : \frac{d\phi(t)}{dt} = g(\phi, u)$.

A la solución ϕ la llamaremos *trayectoria*. Al conjunto U lo llamaremos *región de control*. Nombraremos a la ecuación diferencial (2.1) como *ecuación del movimiento del sistema* y a las imágenes $\phi_i(t)$ las llamaremos *estado del sistema al tiempo t* . Finalmente a los puntos $(t_0, \phi(t_0))$, $(t_1, \phi(t_1))$ y $(t_0, \phi(t_0), t_1, \phi(t_1))$ los llamaremos *punto inicial de la trayectoria*, *punto final de la trayectoria* y *extremo de la trayectoria* respectivamente.

Sea la *función de costo* $f : [t_0, t_1] \times \Omega \times U \rightarrow \mathbb{R}$, $f \in C^1[\Omega \times U]$.

El problema de control óptimo consiste en minimizar el *funcional de costo* como sigue:

$$\min \left\{ \int_{t_0}^{t_1} f(t, x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_r(t)) dt \mid u \text{ admisible} \right\} \quad (2.4)$$

$$\text{s.a. } u(t) \in U \quad \forall t \in [t_0, t_1],$$

$$x_1 := (x_1(t_1), \dots, x_n(t_1)) \in \Omega.$$

Definición 2.1.2. Diremos que un control u es admisible, si existe una trayectoria ϕ correspondiente a u tal que:

1. La función de costo es Riemann integrable en $[t_0, t_1]$.
2. $\forall t \in [t_0, t_1] : u(t) \in U$.
3. $(t_0, \phi(t_0), t_1, \phi(t_1))$ es punto extremo de la trayectoria. Una trayectoria correspondiente a un control admisible será llamada trayectoria admisible.

Definición 2.1.3. A la pareja de funciones (x_0, u) tales que u es control admisible y x_0 es la condición inicial de la trayectoria correspondiente a u se le llamará par admisible.

Definición 2.1.4. Diremos que un control admisible es un control óptimo si minimiza el funcional de costo. A la trayectoria asociada al control óptimo la llamaremos trayectoria óptima.

Observaciones

1. La formulación anterior está enfocada hacia la resolución del problema de modelación en esta tesis, para una formulación más general del problema de control ver capítulo dos [40].
2. En el P.C.O, la función de control es sensible a las variaciones en el valor del tiempo final pero no presenta esta sensibilidad en cambios del tiempo inicial. Si el lector desea ahondar sobre esta propiedad puede ver el capítulo uno [41].
3. Dado que la ecuación del movimiento del sistema (2.1) es autónomo, podemos realizar una transición a lo largo del eje t sin cambiar las propiedades de los controles y sin alterar el valor del funcional de costo. Si el lector desea ahondar sobre esta propiedad puede ver el capítulo uno[39].
4. Una manera de considerar controles continuos es: Si de algún modo conocemos los puntos de discontinuidad del control, por ejemplo $\theta_1, \dots, \theta_m$ ², entonces realizando una partición a nuestro intervalo de tiempo $[t_0, t_1]$, obteniendo los intervalos $[t_0, \theta_1], \dots, [\theta_m, t_1]$. Las condiciones iniciales en cada subintervalo serían $x(t_0), x(\theta_1), \dots, x(\theta_m)$ y de este modo en cada uno de ellos tendríamos un control continuo.
4. La notación $\forall^*$ hace referencia a *para casi todos*. Eso significa que existe una cantidad numerable de puntos que no cumplen la condición especificada.
5. Para fines de nuestro modelo $n = 3$ y $r = 1$. La región de control es

²Dichos puntos dependen del tipo de problema a modelar.

$[0, 1]$.

Principio del máximo

La técnica principal para resolver un P.C.O. es resolver un conjunto de condiciones necesarias que el control óptimo y su correspondiente trayectoria deben satisfacer. A manera de resumen, Pontryagin [39] introdujo la idea de variables adjuntas para enlazar la ecuación diferencial con el funcional objetivo. El resultado que obtuvo se le conoce como el principio del Máximo.

Teorema 2.1.1. [*Principio del Máximo de Pontryagin*] Si $u^* : [t_0, t_1] \rightarrow U$ es un control óptimo para el P.C.O. (2.1) y $x^* : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ es la trayectoria óptima asociada, entonces existe una variable adjunta $\lambda : [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}^n$ diferenciable a trozos tal que:

$$H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)).$$

Para cada control u admisible en cada tiempo t , se define el Hamiltoniano H^3 como:

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) := f(t, x(t), u(t)) + \langle \lambda(t), g(t, x(t), u(t)) \rangle, \quad (2.5)$$

$\langle, \rangle$ es el producto punto de $\mathbb{R}^n$ usual.

$$\frac{d\lambda_i(t)}{dt} = - \frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x_i} \quad i = 1, n, \quad (2.6)$$

³En física el Hamiltoniano en términos generales es la suma de la energía cinética y la energía potencial de un sistema. Sin embargo en este trabajo se manejará solamente como un funcional auxiliar para resolver el P.C.O.

$$(\lambda_1(t_1), \dots, \lambda_n(t_1)) = (0, \dots, 0). \quad (2.7)$$

A la condición de que $\frac{\partial H}{\partial u}|_{u=u^*} = (0, \dots, 0)$ se llama *condición de optimalidad*. Las ecuaciones de (2.6) se llaman *sistema de ecuaciones adjuntas* y a (2.7) la llamaremos *condición de transversalidad*. La demostración de este teorema puede verse en [39] Cap. 2. En el apéndice *Principio de Pontryagin* I se presenta un desarrollo usando herramientas de cálculo variacional en el que se deducen estas condiciones necesarias.

Observaciones al principio del máximo

La versión presentada del principio del máximo tiene como hipótesis implícita que la región de control no está acotada. La versión que maneja los controles acotados es prácticamente análoga (tanto en resultados como en demostración) a la mostrada aquí. El autor decidió presentar la primer versión ya que facilita la comprensión al lector, para más detalles puede ver capítulo 8 [41].

Si requerimos exponer la forma del control cuando tenemos una región de control acotada, dado que el control que trabajaremos es unidimensional entonces tendremos:

1. Si el problema es de maximizar y $u \in [a, b]$, entonces

$$u(t) = \begin{cases} a & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} < 0, \\ a \leq u^* \leq b & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} = 0, \\ b & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} > 0. \end{cases} \quad (2.8)$$

2. Si el problema es de minimizar y $u \in [a, b]$, entonces

$$u(t) = \begin{cases} b & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} < 0, \\ a \leq u^* \leq b & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} = 0, \\ a & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u} > 0. \end{cases} \quad (2.9)$$

Donde u^* denota la caracterización del control que se obtiene mediante la condición de optimalidad y la abreviación *si* significa sí y solo sí. Estas características serán útiles para resolver la ecuación de movimiento y la adjunta. En la sección de controles continuos y singulares explicaremos como hacer uso de ellas.

Existencia de controles óptimos

Una manera clásica de estudiar la existencia de una solución para el P.C.O. es usando las herramientas usuales para cada tipo de los siguientes problemas: Mayer, Lagrange y Bolza (Wendel H. Fleming and Raymond W. Rishel, 1975) [40]. El primero consiste en minimizar una función Ψ real cuya variable es un punto extremo de una trayectoria, el segundo consiste en minimizar un funcional integral, el cual se presenta en este trabajo y el tercero es la combinación de los dos casos anteriores, es decir, minimizamos la suma de una función más un funcional integral.

Para asegurar existencia de la solución, se requieren no sólo condiciones sobre el control sino también sobre el funcional de costo y la ecuación de movimiento. El Teorema 4.1 del Cap. 3 de [40], brinda las condiciones suficientes para garantizar la existencia de un control óptimo. Para esto, definamos primero

a $S = \{(t_0, t_1, x_0, x_1)\}$ como el conjunto de puntos extremos de la trayectoria x y $\mathbb{F} = \{(x_0, u)\}$ el conjunto de parejas admisibles⁴.

Teorema 2.1.2. *Suponga que el P.C.O. satisface :*

H1 La función g de (2.1) cumple que:

(a) g es continua y existen $C_1, C_2 > 0$ tales que cumplen:

(b) $\|g(t, x, u)\| \leq C_1(1 + \|x\| + |u|)$.

(c) $\|g(t, \bar{x}, u) - g(t, x, u)\| \leq C_2(\|\bar{x} - x\|)(1 + |u|)$.

$\forall t \in [t_0, t_1], x, \bar{x} \in \mathbb{R}^3$ y $u \in U$.

H2 $\mathbb{F} \neq \emptyset$.

H3 La región de control U es cerrada y convexa.

H4 S es compacto.

H5 g puede descomponerse como suma de funciones y ser lineal en u , i.e.

$$g(t, x, u) = \alpha(t, x) + \beta(t, x)u.$$

*H6 $f(t, x, *)$ es convexo en U y $f(t, x, u) \geq c_1|u|^n - c_2$ para algun $c_1, c_2 > 0$ y $n \in \mathbb{N}$.*

Entonces existe $(x_0^, u^*) \in \mathbb{F}$ que minimizan $J(x_0, u)$ en $\mathbb{F}$.*⁵

⁴Si bien las parejas admisibles son la trayectoria $x(t)$ y el control $u(t)$, en [40] lo presentan con la condición inicial, debido a la unicidad de la solución del sistema de movimiento.

⁵La demostración del teorema puede verse en [40].

Observaciones del Teorema 2.1.2

- 1 El espacio de controles donde trabaja el teorema es el de las funciones Lebesgue integrables en $[t_0, t_1]$ y sus trayectorias son funciones absolutamente continuas. Este punto se tratará en las secciones siguientes debido a que se busca ejemplificar las dificultades inherentes del espacio de controles continuos a trozos en $[t_0, t_1]$ y trayectorias Riemann-integrables.
- 2 La hipótesis $H2$ puede tratarse como implícita para cualquier problema de existencia, es decir, si buscamos un mínimo en un conjunto, pedir que no sea vacío es evidente. En el caso donde no existe una solución para el P.C.O. en el espacio utilizado, es posible aproximarse a una solución del P.C.O. tanto como se desee mediante alguna sucesión minimizadora, ver [40]. Si el lector desea ahondar en el tema lo remitimos a la misma referencia.
- 3 Las hipótesis $H3-H6$ están adaptadas para el tipo de sistemas de ecuaciones que aquí se trabajan, una formulación más general de ellas puede encontrarse en [40].

Controles continuos

En esta sección mediante un ejemplo de [41] mostraremos como utilizar el principio del máximo y obtendremos las soluciones explícitas (control, trayectoria y variable adjunta). Además comentaremos algunos aspectos de la propuesta del funcional de control basado en trabajo de Lenhart [41].

Ejemplo 1: Modelo poblacional con crecimiento exponencial. En particular, queremos usar un control que aumente tanto como sea posible el crecimiento de una población aislada con crecimiento exponencial bajo un costo limitado. En la siguiente tabla presentaremos las variables y los parámetros del modelo.

Variable	Descripción	Rango
$x(t)$	No. individuos al tiempo t .	$[0, \infty)$
$u(t)$	No. individuos debido al control al tiempo t	$[0, u_{max}]$

Parámetro	Descripción	Rango
t	Tiempo en días.	$[0, T]$
A	Parámetro de peso.	$[0, \infty)$
B	Parámetro de peso.	$[0, \infty)$
C	Tasa de reproducción de la población.	$(0, \infty)$

Tabla 2.1: Variables y parámetros de un modelo de población simple tipo Malthusiano modificado [41].

El modelo que trabajaremos tiene la siguiente estructura:

$$\left. \begin{aligned} & \max \left\{ \int_0^T (Ax(t) - Bu(t)^2) dt \mid u \text{ admisible} \right\} \\ & \text{s.a. } u(t) \in [0, u_{max}], \\ & \quad x' = Cx(t) + u(t), \quad x(t) \in \mathbb{R}, \\ & \quad x(0) = x_0. \end{aligned} \right\} \quad (2.10)$$

Es decir, para el problema (2.10) se considera lo siguiente:

1. Consiste de un control y un estado, ambos unidimensionales.
2. Solo existe condición inicial para el estado (i.e. el punto final de la trayectoria es libre).

3. La utilidad de los parámetros de peso, A y B, es darle más importancia a una u otra variable dentro del funcional objetivo.
4. Por la forma del integrando del funcional (es una función no lineal en u) es posible caracterizar al control óptimo, que dependa del tiempo, del estado y de la variable adjunta (mediante la condición de optimalidad). En el caso cuando el integrando es una función lineal se obtiene un control discontinua de tipo Bang-Bang, este caso se trabajará en la siguiente sección.

Ahora podemos aplicar el Teorema 2.1.1. Si bien el control está acotado, la caracterización de u se calcula de la misma manera. De este modo obtenemos el Hamiltoniano asociado al problema (2.10) a partir de (2.5), es decir:

$$\left. \begin{aligned} H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) &= Ax(t) - Bu(t)^2 + Cx(t)\lambda(t) + u(t)\lambda(t) \\ \frac{d\lambda(t)}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial x} = -A - C\lambda(t), \\ \lambda(T) &= 0, \\ 0 = \frac{\partial H}{\partial u}|_{u=u^*} &= -2Bu^*(t) + \lambda(t) \Rightarrow u^*(t) = \frac{\lambda(t)}{2B}. \end{aligned} \right\} \quad (2.11)$$

Para ejemplificar el problema (2.11) tomamos los siguientes valores $A = 2$, $B = 3$, $C = 1$, $T = 2 = u_{max}$, $x_0 = 5$. Como el problema (2.10) es de maximizar, propondremos una solución de la forma (2.8). Observe que en nuestro caso, la ecuación diferencial adjunta sólo depende de λ . Por lo que puede resolverse fácilmente multiplicando ambos lados por un factor integrante [43]. El resultado es:

$$\lambda(t) = 2e^{2-t} - 2. \quad (2.12)$$

Para construir la solución siguiendo (2.8), realizamos los siguientes cálculos:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial H}{\partial u} < 0 &\Rightarrow -6u(t) + \lambda(t) < 0 \\
 &\Rightarrow \lambda(t) < 0 \\
 &\Rightarrow 2e^{2-t} - 2 < 0 \\
 &\Rightarrow 2 < t,
 \end{aligned}$$

en otras palabras, nuestro control será la función idénticamente cero cuando el tiempo t rebase a dos, lo cual no pasará pues $t \in [0, 2]$.

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial H}{\partial u} > 0 &\Rightarrow -6u(t) + \lambda(t) > 0 \\
 &\Rightarrow -12 + \lambda(t) > 0 \\
 &\Rightarrow -12 + 2e^{2-t} - 2 > 0 \\
 &\Rightarrow 2 - \ln(7) > t,
 \end{aligned}$$

es decir, nuestro control será la función idénticamente dos cuando el tiempo t sea menor que $2 - \ln(7)$, por lo tanto ya podemos resolver la ecuación del movimiento para $t \in [0, 2 - \ln(7))$,

$$x' = x(t) + 2, \quad x(0) = 5, \quad (2.13)$$

así tenemos la primera parte de la pareja óptima:

$$\left. \begin{aligned} u(t) &= 2 \\ x(t) &= -2e^{-t} + 7 \\ \lambda(t) &= 2e^{2-t} - 2 \end{aligned} \right\} \quad \text{si } t \in [0, 2 - \ln(7)). \quad (2.14)$$

Ahora resolveremos el tercer caso mediante la caracterización de u :

$$\begin{aligned}\frac{\partial H}{\partial u} = 0 &\Rightarrow 0 \leq u^* \leq 2 \\ &\Rightarrow 0 \leq \frac{\lambda(t)}{6} \leq 2 \\ &\Rightarrow 0 \leq \frac{2e^{2-t} - 2}{6} \leq 2 \\ &\Rightarrow 2 - \ln(7) \leq t \leq 2,\end{aligned}$$

de este modo, si $t \in [2 - \ln 7, 2]$, entonces nuestro control es

$$u(t) = \frac{\lambda(t)}{6} = \frac{2e^{2-t} - 2}{6}. \quad (2.15)$$

Para poder resolver la ecuación del movimiento en este caso, requerimos de una condición inicial. Dado que nuestra trayectoria es una función continua, entonces podemos calcular su límite en $t = 2 - \ln(7)$:

$$\lim_{t \rightarrow 2 - \ln(7)} x(t) = 7 - \frac{14}{e^2},$$

así obtenemos:

$$x' = x(t) + \frac{2e^{2-t} - 2}{6}, \quad x(2 - \ln(7)) = 7 - \frac{14}{e^2}, \quad (2.16)$$

y resolviéndola por factor integrante tenemos:

$$\left. \begin{aligned} u(t) &= \frac{2e^{2-t} - 2}{6} \\ x(t) &= -\frac{e^{2-t}}{6} + \left(\frac{329e^2 - 588}{6e^4} \right) e^t + \frac{1}{3} \\ \lambda(t) &= 2e^{2-t} - 2 \end{aligned} \right\} \quad \text{si } t \in [2 - \ln(7), 2] \quad (2.17)$$

Donde u no presenta una discontinuidad en $t = 2 - \ln(7)$ ya que:

$$u(2 - \ln(7)) = \frac{2e^{2-(2-\ln(7))} - 2}{6} = \frac{2e^{\ln(7)} - 2}{6} = \frac{2 * 7 - 2}{6} = 2.$$

A continuación se presentan las gráficas de la solución.

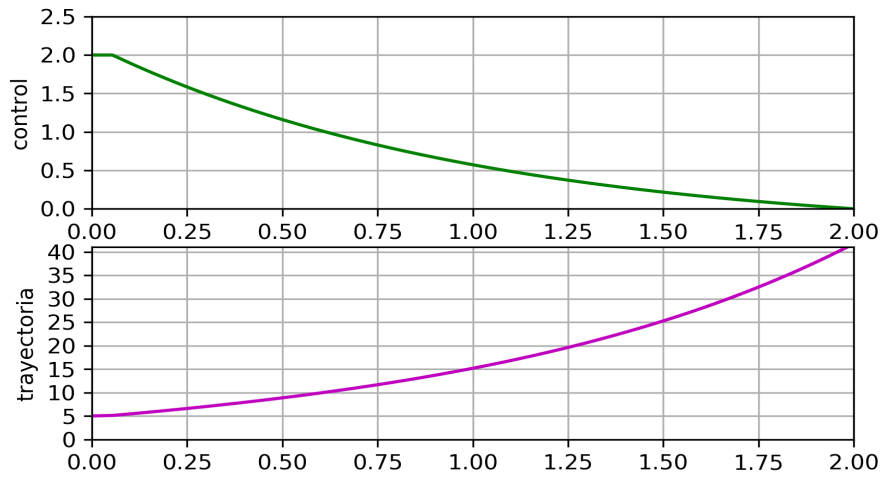


Figura 2.1: Pareja óptima del problema (2.10)

Observaciones al gráfico de la pareja óptima

- * Los controles acotados pueden tener hasta tres comportamientos en un intervalo de tiempo. En nuestro caso, el comportamiento fue tomar su máximo valor y después tomar el valor de su caracterización hasta el final del intervalo. En este ejemplo pudimos calcular de manera analítica el valor de t cuando realiza dicho cambio, sin embargo en la mayoría de

los casos se realizan estimaciones de t . En *controles singulares* tienen un rol mucho más importante.

Controles singulares

En el apartado anterior discutimos como aplicar el principio del máximo cuando era posible obtener una caracterización del control óptimo. Dicha caracterización depende del tipo de funcional que ocupemos. En esta sección discutiremos como aplicar el principio del máximo cuando no es posible caracterizar al control.

Un control que sea continuo a trozos en su dominio y su trayectoria respectiva sea C^1 se conoce como control de tipo Bang-Bang y es un caso particular de los controles singulares. En esta sección, de manera general se abordarán los controles singulares o discontinuos y en particular se caracterizarán los controles singulares de tipo Bang-Bang.

Cuando en el P.C.O. el lado derecho de (2.1) y el funcional de costo son funciones lineales respecto al control, entonces al aplicarse la condición de optimalidad resulta que no se obtiene una expresión analítica del candidato a control óptimo. A continuación ejemplificamos esto aplicando el principio del máximo al siguiente problema de control óptimo:

$$\min \left\{ \int_{t_0}^{t_1} f_1(t, x(t)) + u(t)f_2(t, x(t))dt \mid u \text{ admisible} \right\} \quad (2.18)$$

$$s.a \quad u(t) \in [u_{min}, u_{max}]$$

$$x' = g_1(t, x(t)) + u(t)g_2(t, x(t)),$$

$$x(t_0) = x_0, \quad x(t_1) \in \mathbb{R}.$$

Observe que para este tipo de problemas, el Hamiltoniano tiene la siguiente forma.

$$H(t, x, u, \lambda) = (f_1 + \lambda g_1) + u(f_2 + \lambda g_2). \quad (2.19)$$

De (2.19) tenemos que la condición de optimalidad es de la forma:

$$\frac{\partial H}{\partial u} \Big|_{u=u^*} = 0 \Leftrightarrow f_2(t, x(t)) + \lambda(t)g_2(t, x(t)) = 0, \quad (2.20)$$

la expresión (2.20) presenta 2 problemas:

1. No permite encontrar una caracterización del candidato a control óptimo.
2. Los puntos que anulan (2.20) son independientes del tipo de control que se elija.

No obstante dado que el Hamiltoniano es esencialmente una función real podemos estudiarla mediante los cambios de signo de (2.20). De lo anterior se define la siguiente función:

Definición 2.1.5. *La función de conmutación $\psi : [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}$ está definida por:*

$$\psi(t) = H_u = f_2(t, x(t)) + \lambda(t)g_2(t, x(t)). \quad (2.21)$$

A los valores de t donde se anula ψ los llamaremos tiempos de conmutación.

Para resolver el primer inciso necesitamos proponer un control adecuado que cumpla las restricciones del problema. En [41] presentan la siguiente

caracterización del candidato a control óptimo *cuando el problema es de maximizar*⁶.

$$u(t) = \begin{cases} u_{min} & \text{si } \psi(t) < 0, \\ ? & \text{si } \psi(t) = 0, \\ u_{max} & \text{si } \psi(t) > 0. \end{cases} \quad (2.22)$$

Para que esta caracterización este completamente definida, necesitamos resolver el segundo inciso. Una manera es estimar cuántos tiempos de conmutación existen, pues si existiera una cantidad finita o infinita numerable podemos prescindir del valor de u en ese punto, sin embargo si existe un intervalo, requerimos de algun método numérico para poder estimar el control en ese intervalo. En el caso de nuestro problema de interés tendremos una cantidad finita numerable se puntos.

Definición 2.1.6. Diremos que un P.C.O. es de tipo singular si la función de conmutación se anula en un intervalo contenido en $[t_0, t_1]$. Si en particular se anula en una cantidad a lo más numerable de puntos, entonces se llamará *Bang-Bang*.

Definición 2.1.7. Si u es control singular. Llamaremos arco singular al conjunto de las parejas $(t, u(t))$ tales que $\psi(t) = 0$.

Ejemplo 2. Control tipo Bang-Bang: Consideramos el modelo de población del Ejemplo 1, pero ahora el funcional de costo tiene una dependencia

⁶En el otro caso u_{min} y u_{max} intercambian lugares

lineal respecto al control u . El nuevo modelo tendrá la siguiente forma:

$$\left. \begin{aligned} \max & \left\{ \int_0^2 (2x(t) - 3u(t)) dt \mid u \text{ admisible} \right\} \\ \text{s.a. } & u(t) \in [0, 2] \\ & x' = x(t) + u(t), \quad x(t) \in \mathbb{R}, \\ & x_0 = 5. \end{aligned} \right\} \quad (2.23)$$

Para este caso, el Hamiltoniano es:

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = 2x(t) - 3u(t) + x(t)\lambda(t) + u(t)\lambda(t),$$

la función de conmutación es:

$$\psi(t) = \lambda(t) - 3.$$

Nuevamente, la ecuación adjunta

$$\frac{d\lambda}{dt} = 2 + \lambda(t), \quad \lambda(2) = 0,$$

sólo depende de $\lambda(t)$ por lo que su solución es:

$$\lambda(t) = 2e^{2-t} - 2.$$

Sustituyendo la variable adjunta en la función de conmutación tenemos que:

$$\psi(t) = 2e^{2-t} - 5.$$

De este modo podemos ver que $\psi(t) = 0$ en una cantidad finita de puntos, por lo tanto u es de tipo *Bang-Bang*.

Ahora solo falta determinar el intervalo donde ψ es negativa y el intervalo donde es positiva, pues en dichos intervalos, el control óptimo se mantiene constante y podemos resolver la ecuación del movimiento del sistema. Realizando manipulaciones algebraicas análogas y resolviendo de una forma similar que en el Ejemplo 1, utilizando la caracterización (2.22) se tiene:

$$u^*(t) = \begin{cases} 2 & \text{si } t \in [0, 2 - \ln(5/2)), \\ 0 & \text{si } t \in [2 - \ln(5/2), 2]. \end{cases} \quad (2.24)$$

$$x^*(t) = \begin{cases} 7e^t - 2 & \text{si } t \in [0, 2 - \ln(5/2)), \\ 7e^t - 5e^{t-2} & \text{si } t \in [2 - \ln(5/2), 2]. \end{cases} \quad (2.25)$$

La Fig. 2.2 muestra la solución del problema.

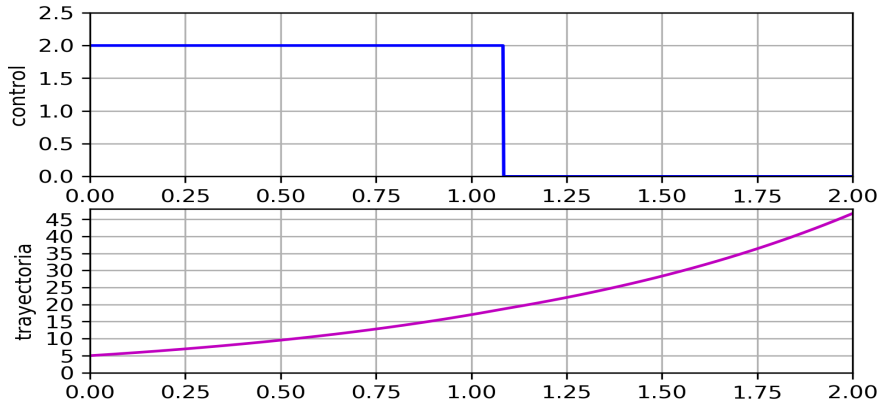


Figura 2.2: Pareja óptima con control Bang-Bang del problema (2.23).

Observaciones al gráfico de la pareja óptima

- * Para cada tiempo de conmutación en los controles tipo Bang-Bang, se requiere resolver la ecuación de movimiento cuya nueva condición inicial es la brindada en el punto de conmutación evaluado en nuestra trayectoria anterior. En otras palabras durante un intervalo de tiempo, el control perturba a nuestra ecuación de movimiento para después dejar de interaccionar con ella.

Algoritmos Numéricos

Las técnicas numéricas para problemas de control pueden ser clasificadas en *directas* o *indirectas* [51]. Los *métodos directos* se enfocan en resolver el problema minimizándolo directamente (discretizan el problema para transformarlo en un problema de programación matemática [52]). Algunos ejemplos de ellos son los métodos basados en *algoritmos genéticos* [53] y *las ecuaciones de Hamilton-Jacobi-Bellman* que consisten en resolver un sistema de ecuaciones diferenciales parciales que se construye mediante el funcional de costo [54]. Los métodos indirectos que mediante el principio del máximo de Pontryagin [55] y mediante la caracterización del control óptimo se obtiene un problema de dos valores en la frontera [46].

En este trabajo nos enfocaremos en los métodos indirectos. Para ello, a continuación se presenta un algoritmo conocido como método *Forward-Backward*, que resulta una adaptación de los métodos disparo basados en diferencias finitas (si el lector desea profundizar en dicho tema, puede consultar [56]).

Método de Forward-Backward

En la mayoría de los P.C.O. no es posible encontrar una expresión analítica a la solución (si es que existe), sin embargo podemos utilizar distintos esquemas numéricos que nos permiten aproximarnos al control óptimo, una vez que se haya asegurado su existencia.

El algoritmo de *Forward-Backward* es un método iterativo que surge de la aplicación del principio del máximo. Su objetivo es transformar el problema de P.C.O. en un problema de dos valores en la frontera. Mediante el algoritmo de un disparo podemos transformar el problema de dos valores en la frontera en dos problemas de valores iniciales [56].

La idea principal de este método es que mediante una caracterización del control óptimo (deducida por la condición de optimalidad o propuesta según sea el caso), que usualmente depende de la trayectoria y variable adjunta, podemos sustituirla en el sistema de ecuaciones del movimiento del sistema, posteriormente resolver dicho sistema, y luego resolver en el sistema de ecuaciones adjuntas y con esto, utilizando nuevamente la caracterización del control óptimo, obtener otro control que utilizaremos para retroalimentar el método y repetir el proceso hasta cumplir algún criterio de parada.

El esquema del algoritmo que trabajaremos en esta sección depende del tipo de control que consideremos, i.e., control continuo o control Bang-Bang. Trabajaremos primero con el control continuo del Ejemplo (2.10).

Controles continuos acotados

Acotar nuestro control, nos permite obtener resultados más cercanos a la realidad. Para poder resolver esa clase de problemas (cuando se maximiza), nuevamente haremos uso de Pontryagin con una modificación:

$$\left. \begin{aligned} H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) &= f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t)), \\ \frac{d\lambda(t)}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial x} = -(f_x + \lambda g_x), \quad \lambda(t) \in \mathbb{R}, \\ \lambda(t_1) &= 0, \\ \frac{\partial H}{\partial u}|_{u=u^*} &= f_u + \lambda g_u = 0, \\ u(t) &= \begin{cases} u_{min} & si \quad \psi(t) < 0, \\ F(t, x, \lambda) & si \quad \psi(t) = 0, \\ u_{max} & si \quad \psi(t) > 0. \end{cases} \end{aligned} \right\} \quad (2.26)$$

Ahora mediante el esquema general (2.26) podemos resolver el problema (2.11) de manera numérica. Para facilitar la implementación computacional, requerimos de una expresión que englobe los tres casos.

Observe que si tomamos los casos menor que cero e igual a cero obtenemos:

$$1. \quad H_u < 0 \Rightarrow -2Bu_{min} + C\lambda(t) < 0 \Rightarrow \frac{C\lambda(t)}{2B} < u_{min}.$$

$$2. \quad H_u = 0 \Rightarrow \frac{C\lambda(t)}{2B} = u(t).$$

Del inciso 1 podemos observar que existirán puntos t donde nuestra caracterización de u pueda ser más pequeña que la cota inferior, por lo tanto si

pedimos que :

$$\max \left\{ u_{\min}, \frac{C\lambda(t)}{2B} \right\}.$$

Esto asegura que el valor más pequeño que puede tomar u es $u_{\min}$. De manera análoga tomando el caso de $H_u > 0$, podemos deducir que para cada $t \in [0, 1]$:

$$u^*(t) = \min \left\{ u_{\max}, \max \left\{ u_{\min}, \frac{C\lambda(t)}{2B} \right\} \right\}. \quad (2.27)$$

Esta caracterización no es fortuita, de hecho más adelante veremos que existe una expresión general para los problemas acotados. Podemos representar los pasos anteriores en el siguiente esquema general:

Entrada: $g, f, t_0 = b_1, \dots, t_1 = b_n, x_0, u_0, u_{\min}, u_{\max}$, solver para EDO, criterio de parada.

Pasos:

1. $u_{old} = u_0$.
2. Resolver $x' = g(t, x, u)$ con $x(t_0) = x_0$ para obtener x . (*Forward*).
3. Resolver $\lambda' = -(f_x + \lambda g_x)$ con $\lambda(t_1) = 0$ para obtener λ (*Backward*).
4. $u_{new} = F(t, x, \lambda)$
5. Si el criterio de parada se cumple, se regresan los arreglos. Sino se repite desde el paso 2 con el nuevo valor de u .

Salida: 3 arreglos^a $(t, u(t)), (t, x(t)), (t, \lambda(t))$.

^aEs decir las parejas $(t_i, u(t_i))$ con $i = 1, n$

Observaciones del método Forward-Backward para control continuo acotado

El método no brinda información para elegir un valor inicial de u_0 , por tanto se requiere de algún criterio auxiliar para poder elegirlo. En nuestro caso, el control es acotado, por lo que una primera aproximación es utilizar el control constante cuyo valor es uno de los extremos ($u \equiv 0$).

Elegir un método numérico adecuado que resuelva las ecuaciones diferenciales dependerá de la complejidad del problema. Esto es importante porque puede ocurrir que el error aumente en cada iteración alejándose de la solución. En nuestro caso, el autor utilizará el método Runge-Kutta de cuarto orden que posee la ventaja de la facilidad de implementación y rapidez en convergencia [57].

El método por si solo no garantiza la convergencia al control, a pesar de tener una condición inicial de u y un método numérico para las ecuaciones diferenciales adecuados. Es necesario buscar un criterio de parada que nos permita estudiar la convergencia a la solución. En [41] propone utilizar una combinación entre u_{old} , u_{new} y un parámetro δ :

$$\delta ||u_{new}|| - ||u_{new} - u_{old}|| > 0. \quad (2.28)$$

Este criterio se aplica también tanto a la variable estado como a la variable adjunta. Como ya hemos comentado, para la simulación numérica, utilizaremos *Runge-Kutta* de cuarto orden que a continuación se presenta. Dado un paso de tamaño h y una ecuación diferencial ordinaria $x' = f(t, x)$, entonces la aproximación de $x(t + h)$ dado $x(t)$ es la ecuación (2.29):

$$\left. \begin{aligned}
 x(t+h) &\approx x(t) + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \\
 \text{Donde} \\
 k_1 &= f(t, x(t)) \\
 k_2 &= f\left(t + \frac{h}{2}, x(t) + \frac{hk_1}{2}\right) \\
 k_3 &= f\left(t + \frac{h}{2}, x(t) + \frac{hk_2}{2}\right) \\
 k_4 &= f(t+h, x(t) + hk_3)
 \end{aligned} \right\} \text{Runge - Kutta.} \quad (2.29)$$

Es importante recordar que en nuestros sistemas de ecuaciones diferenciales, el control u también es función del tiempo por lo que una manera de lidiar con el cálculo de $u(t+h/2)$ es tomando el promedio de $u(t)$ y $u(t+h)$. Dicha heurística es utilizada en [40], sin embargo para casos más complejos podemos utilizar otras herramientas como splines [56].

Para el *criterio de paro*, pediremos que la norma de los vectores sea l^1 (véase la nota al pie de página ⁷) es decir:

$$||u_{new} - u_{old}|| = \sum_{i=1}^n |(u_{new})_i - (u_{old})_i|. \quad (2.30)$$

Por lo que la desigualdad (2.28) se transforma en:

$$\delta \sum_{i=1}^n |(u_{new})_i| - \sum_{i=1}^n |(u_{new})_i - (u_{old})_i| \geq 0. \quad (2.31)$$

⁷Si en un espacio de funciones Lebesgue integrables en un intervalo se define la norma l^1 , entonces tenemos un espacio normado, además este espacio se vuelve completo con dicha norma (Alegría, 2007).

Las siguientes gráficas (Fig. 2.3 - 2.4) son la simulación realizadas para el ejemplo (2.10) con paso de tamaño $\frac{1}{1000}$ y parámetros $A = 2$, $B = 3$, $C = 1$, $x_0 = 5$. Con respecto a δ se tomaron los valores 1, 0.1, 0.01 y 0.001.

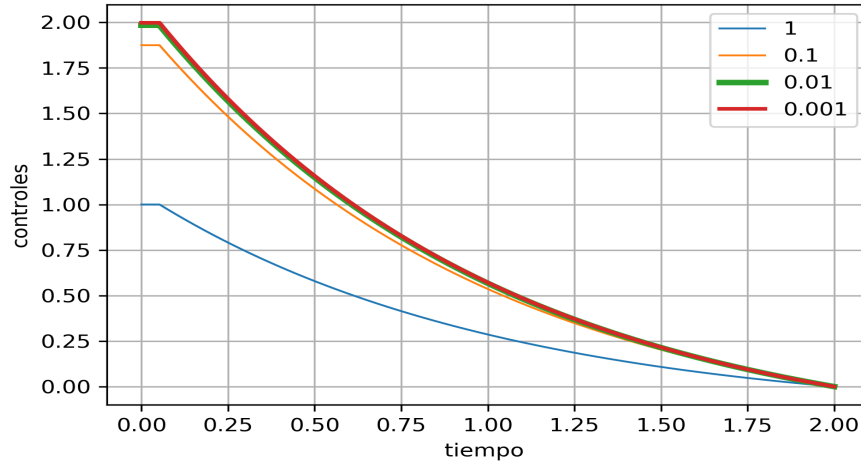


Figura 2.3: Aproximación al control óptimo continuo del modelo (2.10).

Controles Bang Bang

Si las cotas determinan un conjunto donde el control puede moverse (como lo haría en la realidad), la propiedad de continuidad a trozos determina la manera en como desplazarse en los diferentes subconjuntos de la región de control de manera abrupta pero permitiéndonos manipular nuestro sistema. Esta situación es muy común en problemas aplicados.

En esta sección vamos a trabajar la simulación del problema (2.23), cuyo control es de tipo *Bang-Bang*. La metodología a seguir para la implementación numérica de esta clase de controles es la siguiente:

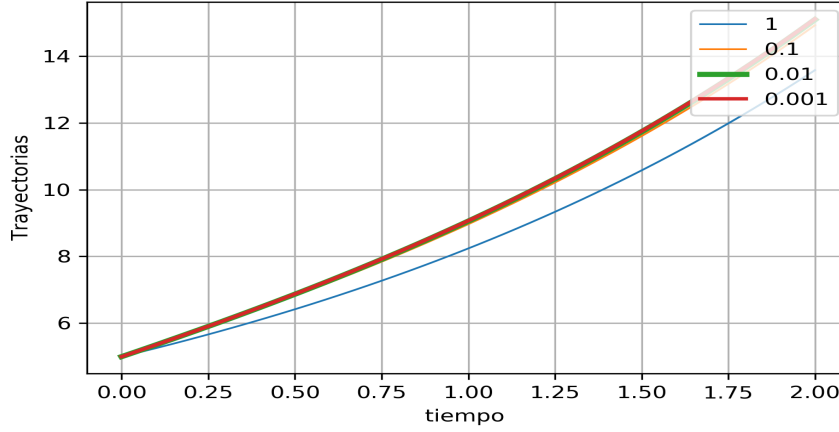


Figura 2.4: Aproximación a la trayectoria óptima del modelo (2.10).

Entrada: $g, f, t_0 = b_1, \dots, t_1 = b_n, x_0, u_0, u_{min}, m_{max}$, solver para EDO, criterio de parada.

Pasos:

1. $u_{old} = u_0$.
2. Resolver $x' = g(t, x, u)$ con $x(t_0) = x_0$ para obtener x . (*Forward*).
3. Resolver $\lambda' = -(f_x + \lambda g_x)$ con $\lambda(t_1) = 0$ para obtener λ (*Backward*).
4. Calcular $\psi(t)$.
- 5 Para cada valor del vector u :
 - (a) Si $\psi(t) < 0$, entonces $u(i) = u_{min}$.
 - (b) Sino $u(i) = u_{max}$.
6. Si el criterio de parada se cumple, se regresan los arreglos. Sino se repite desde el paso 2 con el nuevo valor de u .

Salida: 3 arreglos^a $(t, u(t)), (t, x(t)), (t, \lambda(t))$.

^aEs decir las parejas $(t_i, u(t_i))$ con $i = 1, n$

Observaciones del método Forward-Backward para controles tipo Bang-Bang.

Puede presentarse cierta variación en las comparaciones con el valor de $\psi(t)$, es decir, puede tener valores tan cercanos a cero (tanto positivos como negativos) que nuestro programa los considera ceros. Para estos casos, podemos utilizar intervalos de la forma $(-\delta, 0]$ y $[0, \delta)$ así como establecer que en alguna de las desigualdades se considere el menor o igual.

Además una manera de estudiar los ceros de la función ψ es utilizando una aproximación por splines y estudiar de manera aproximada las raíces de esta nueva función como posibles cotas a los tiempo de conmutación.

Las siguientes gráficas (Fig. 2.5- 2.6) son la simulación realizadas con paso de tamaño $\frac{1}{1000}$. El parámetro δ tomó los valores 1, 0.1, 0.01 y 0.001.

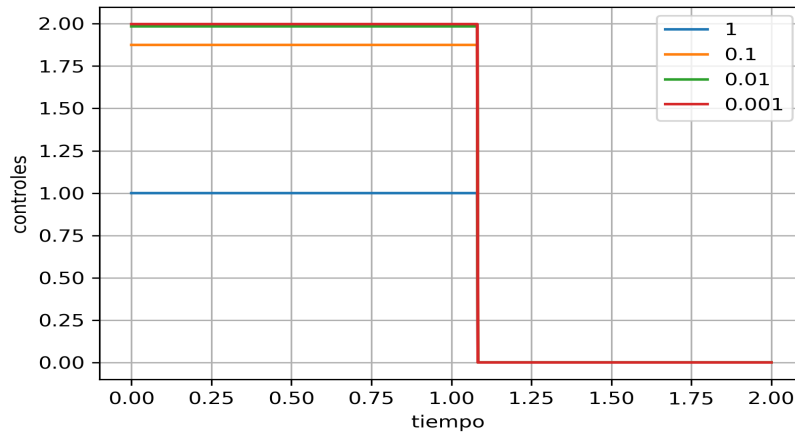


Figura 2.5: Aproximación al control óptimo del problema (2.23).

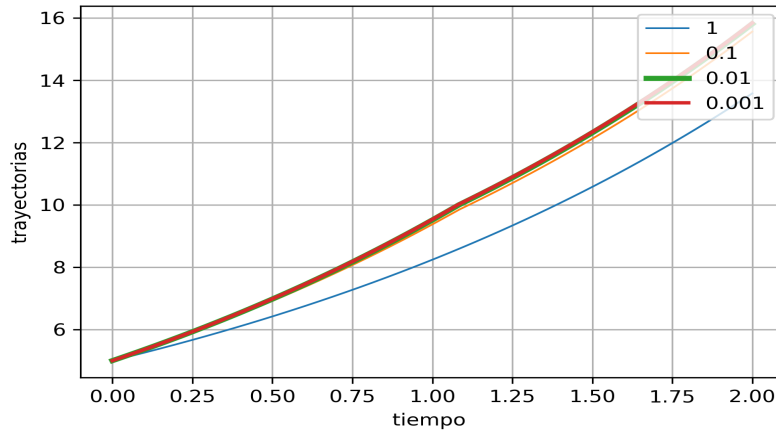


Figura 2.6: Aproximación a la trayectoria óptima del problema (2.23).

Observaciones para *controles Bang-Bang*

1. La cantidad de ceros de la función de conmutación determina de que tipo de control se trata.
2. No es de interés el valor del control en el punto de discontinuidad pues los controles planteados manejan al sistema en intervalos de tiempo. En las simulaciones se sustituye por alguna de las cotas según sea el caso.
3. No es de interés el valor t del tiempo de conmutación, pues sólo interesa los cambios de signo.

Capítulo 3

Control óptimo para modelar el tratamiento de radiación contra la metástasis ósea

En este capítulo daremos los conceptos básicos para entender el tratamiento de la radiación y por consiguiente las hipótesis biológicas utilizadas para construir los modelos de control: continuo [19] y singular tipo Bang-Bang resultado de este trabajo de tesis.

La radiación y sus efectos

Toda la materia está compuesta por átomos. La estructura atómica interna está compuesta por núcleo que contiene a los protones y neutrones y en su periferia una nube de partículas llamadas electrones. Por otro lado la

energía tiene distintas maneras de manifestarse y algunas de sus formas más elementales como los rayos gamma pueden interaccionar con los electrones lo que ocasiona la expulsión de los mismos con energía muy elevada.

Cada vez que un electrón es desalojado de un átomo o molécula, se crea un ión que puede combinarse con otros átomos y moléculas ocasionando que las propiedades químicas del nuevo átomo o molécula puedan alterarse. Si este fenómeno ocurre en las moléculas del ácido desoxirribonucleico (ADN) puede tener severas consecuencias en el comportamiento celular.

Existen dos tipos de daño que la radiación puede provocar al ADN. EL primero se le conoce como daño directo ya que los electrones liberados por la radiación interaccionan directamente con el ADN. El segundo caso es el daño indirecto pues “los electrones reaccionan con el agua produciendo radicales de hidroxilo que reaccionan con el ADN” [47].

La evolución dotó a la células humanas de sistemas de reparación para contrarrestar el daño causado por fenómenos tan nocivos como la prolongada exposición a la radiación. Lamentablemente estos sistemas no reparan a todas las células permitiendo que puedan reproducirse y de este modo heredar a sus hijas el daño genético que puede degenerar eventualmente en cáncer.

La radiación tuvo sus primeras aplicaciones en la medicina hace unos 100 años. En esos años se observó que cuando se irradiaba zonas específicas con tumores, sus tamaños disminuían. Hoy en día se conoce como *Oncología de radiación* y es utilizada como parte del tratamiento para la gran mayoría de casos de cáncer que puede padecer el ser humano.

Si bien existe un riesgo de cáncer asociado con estos tratamiento, dicho riesgo se ve compensado por los beneficios de salud para los pacientes y esencial-

mente la prolongación de su vida. En el caso de los tratamientos de radiación enfocados a la metástasis ósea se ha demostrado que el tratamiento con radiación repetida alivia el dolor en pacientes con múltiples sitios de origen con tumores pero aun faltan datos para poder plantear mejores esquemas para el fraccionamiento de dosis [49].

La dosis de radiación es la cantidad de energía promedio impartida a la materia de cierta masa [47]. El nombre especial para la dosis absorbida es Gray (*Gy*) debida al físico británico Louis Harold Gray. Un *Gy* corresponde a la absorción de energía de $1 \frac{\text{Joule}}{\text{kg}}$. El objetivo de la radioterapia es erradicar las células cancerosas, evitando dañar a las células normales circundantes. En principio, esto se puede lograr administrando una dosis de radiación suficientemente alta al volumen de un tumor, mientras se protege al mismo tiempo el tejido normal.

Se sabe que pacientes con enfermedades tumorales reciben radioterapia, en algún momento de la enfermedad y esta terapia puede ser exclusiva o asociada a otras modalidades como la cirugía o la quimioterapia.¹

Según la Asociación Española contral el Cáncer, existen 2 modalidades para la radioterapia:

1. *Radioterapia externa*: Las radiaciones son generadas y emitidas por máquinas de gran tamaño capaces de realizar tratamientos de muy alta precisión, sin embargo requieren de mantenimiento periódico y calibración exhaustiva.
2. *Radioterapia interna*: Este tratamiento consiste en el empleo de un determinado material (isótopos radioactivos) que se introduce en el

¹Fuente: Asociación Española contra el Cáncer. <https://www.aecc.es/>

interior del cuerpo del paciente.

La duración del tratamiento de radioterapia externa suele durar entre dos y siete semanas dependiendo el número total de sesiones. La duración de una sesión suele ser de unos minutos, pero puede variar dependiendo la técnica. En el caso de la radioterapia interna, depende del tipo de isótopo usado. La modelación de este trabajo está se enfoca en la *Radioterapia externa*. En el siguiente apartado explicaremos la modelación propuesta en [19] para este fenómeno.

Modelo control óptimo continuo

Una de las herramientas matemáticas usadas a la hora de modelar tratamientos o dosis para el control de enfermedades es la modelación via control óptimo. La idea base es minimizar una expresión que involucra el costo del uso del tratamiento mientras reduce los síntomas de la enfermedad a lo largo del tiempo.

En el caso del tratamiento de radiación para metástasis ósea, uno de sus efectos es modificar los comportamientos de los osteoclastos, osteoblastos y células cancerosas por lo que altera la compleja red de comunicaciones mediada por factores bioquímicos dificultando la predicción general de la dinámica entre esta células bajo radiación. La meta del siguiente modelo es entender la dinámica entre las células cancerosas y las BMU de manera cualitativa y poder así encontrar la mejor manera de dosificar el tratamiento de radiación.

El modelo propuesto en [19] utiliza las hipótesis biológicas del modelo OC-

OB-CC (1.27) pero añadiendo los efectos secundarios de la radiación. Dichos efectos pueden ser la pérdida ósea y, en consecuencia, aumenta el riesgo de fracturas con retraso y falta de desarrollo del hueso en los pacientes.[48]

Los aspectos biológicos relevantes en el modelo son:

- R1. Denotemos por $u_R(t)$ la tasa de eliminación celular debida a la radiación en las células BMU. Combinaremos el costo del tratamiento así como todos los efectos secundarios tales como toxicidad hematológica, náusea y vómito [49]; y se representará por una función de costo como sigue:

$$A_R(u_R(t))^2 + w(t)^2.$$

Con A_R un parametro de peso para el funcional de costo y recordemos que $w(t)$ representa la cantidad de células cancerosas al tiempo t .

- R2. La principal acción de la radiación es interrumpir la proliferación de las células cancerosas dañando su ADN. Sin embargo, esto también afecta a las células no cancerosas [48, 61]. Por lo tanto la radiación incrementa las tasas de muerte de los osteoclastos y de los osteoblastos. Dicho aumento se describirá con la introducción de los siguientes términos en las ecuaciones del sistema [19] :

- (i) $(\beta_1 + \psi_1 u_R(t))u(t)$.
- (ii) $(\beta_2 + \psi_2 u_R(t))v(t)$.
- (iii) $(\beta_3 + u_R(t))w(t)$.

En donde los parámetros $\psi_1, \psi_2 \in [0, 1]$ y recordemos que $u(t)$ y $v(t)$

son la cantidad de osteoclastos y osteoblastos respectivamente. Para la ecuación (iii) se asumirá que la dosis de radiación afecta completamente a w .

R3. Se ha observado que la irradiación puede afectar la remodelación ósea a largo plazo [50]. Por lo tanto se propuso que los efectos de la radiación decaen exponencialmente, es por ello que se toma el funcional de costo cuadrático para poder obtener un control óptimo continuo.

Por lo tanto el modelo a resolver es:

$$\left. \begin{aligned} & \min \left\{ \int_0^T A_R(u_R(t))^2 + (w(t))^2 dt \mid u \text{ admisible} \right\} \\ & \text{s.a. } u_R(t) \in [0, u_R^{max}] \\ & \frac{d u(t)}{dt} = \alpha_1 u v^{\gamma_1} - (\beta_1 + \psi_1 u_R(t))u + \sigma_1 u w, \\ & \frac{d v(t)}{dt} = \alpha_2 u^{\gamma_2} v - (\beta_2 + \psi_2 u_R(t))v + \sigma_2 v w, \\ & \frac{d w(t)}{dt} = \alpha_3 w \left(1 - \frac{w}{K}\right) - (\beta_3 + u_R(t))w + \sigma_3 u^{\gamma_2} w + \sigma_4 v^{\gamma_1} w, \\ & A_R, u(0), v(0), w(0) > 0, \quad \forall \quad 0 \leq t \leq T \end{aligned} \right\} \quad (3.1)$$

Utilizando la metodología del capítulo anterior, calculamos el Hamiltoniano asociado al problema de control (3.1) como sigue:

$$\begin{aligned} H(t, u, v, w, u_R, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = & A_R(u_R(t))^2 + (w(t))^2 + \\ & \lambda_1 (\alpha_1 u v^{\gamma_1} - (\beta_1 + \psi_1 u_R(t))u + \sigma_1 u w) + \\ & \lambda_2 (\alpha_2 u^{\gamma_2} v - (\beta_2 + \psi_2 u_R(t))v + \sigma_2 v w) + \\ & \lambda_3 \left(\alpha_3 w \left(1 - \frac{w}{K}\right) - (\beta_3 + u_R(t))w + \sigma_3 u^{\gamma_2} w + \sigma_4 v^{\gamma_1} w \right), \end{aligned} \quad (3.2)$$

Aplicando el Teorema 2.1.1 obtenemos el sistema de ecuaciones adjuntas

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1(t)}{dt} &= -\alpha_2\gamma_2\lambda_2u^{\gamma_2-1}v - \sigma_3\gamma_2\lambda_3u^{\gamma_2-1}w - (\alpha_1v^{\gamma_1} + \sigma_1w - \beta_1 - \psi_1u_R)\lambda_1, \\
\frac{d\lambda_2(t)}{dt} &= -\alpha_1\gamma_1\lambda_1v^{\gamma_1-1}u - \sigma_4\gamma_1\lambda_3v^{\gamma_2-1}w - (\alpha_2u^{\gamma_2} + \sigma_2w - \beta_2 - \psi_2u_R)\lambda_2, \\
\frac{d\lambda_3(t)}{dt} &= -\sigma_1\lambda_1u - \sigma_2\lambda_2v - \left(\sigma_3u^{\gamma_2} + \sigma_4v^{\gamma_1} - \alpha_3\left(\frac{w}{K} - 1\right) - \beta_3 - u_R^* - \frac{\alpha_3w}{K}\right)\lambda_3 \\
&\quad - 2w, \\
\lambda_1(T), \lambda_2(T), \lambda_3(T) &= 0, \\
u_R^*(t) &= \max \left\{ 0, \min \left\{ 1, \frac{\psi_1u(t)\lambda_1(t) + \psi_2v(t)\lambda_2(t) + w(t)\lambda_3(t)}{2A_R} \right\} \right\}.
\end{aligned} \tag{3.3}$$

El modelo está enfocado a describir el comportamiento de las células de cáncer y las células de la BMU bajo un tratamiento de radioterapia, cuando el tumor tiene el potencial de establecerse o ya estableció una invasión exitosa.

Para lograr esto, se consideran las siguientes dos hipótesis:

Hipótesis A: El equilibrio invasión de cáncer es localmente estable y las condiciones iniciales están localmente cercanas.

Hipótesis B: El equilibrio invasión de cáncer es localmente inestable, entonces asumimos a priori que las variables de estado están contenidas en un subconjunto compacto.

En ambos casos, estas hipótesis se traducen en considerar un subconjunto compacto que contenga a las soluciones y el punto de equilibrio a lo largo del tiempo. Dicha acotación es indispensable para poder utilizar el Teorema 2.1.2. El siguiente Teorema garantiza la unicidad del control óptimo:

Teorema 3.2.1. Teorema de unicidad. *Bajo la Hipótesis A o la Hipótesis*

B, existe un tiempo final T_f tal que el modelo (3.1) tiene un único control óptimo.

La demostración de este teorema se basa en parte en comprobar que el modelo (3.1) satisface las condiciones del Teorema 2.1.2, para más detalles consultar [19]. Los escenarios que fueron simulados en el trabajo son:

- **E1. Metástasis Agresivo:** En este caso la proliferación de células cancerosas crece rápidamente. Se asume que los osteoblastos no afectan la dinámica de las células cancerosas, i.e., $g_4 = 0$ y se presenta la relación mutualista OC-CC.
- **E2. Metástasis dependiente de los OC:** En este caso se asume la presencia del ciclo vicioso entre los osteoclastos y el cáncer. Se disminuyó la tasa de reproducción de los osteoclastos para repercutir la reproducción de las células cancerosas.
- **E3. Metástasis dependiente de la BMU:** En este caso se omite el aumento de la población de los osteoclastos debida a las células cancerosas, i.e., $\sigma_1 = 0$. Sin embargo, se presenta una relación de competencia OB-CC $\sigma_4 = -1 * 10^{-4}$.

Los parámetros en [19] para el problema de control (3.1) son los siguientes:

Tabla de parámetros			
Parámetro	Valor	Descripción	Unidades
γ_1	-0.3	Efectividad neta paracrina en los OC	sin unidad
γ_2	0.7	Efectividad neta paracrina en los OB	sin unidad
α_1	0.5	Tasa de reproducción OC	día ⁻¹
α_2	0.05	Tasa de reproducción OC	día ⁻¹
β_1	0.2	Tasa de muerte OC	día ⁻¹
β_2	0.02	Tasa de muerte OB	día ⁻¹
β_3	0	Tasa de muerte CC	día ⁻¹
σ_2	0	Tasa de producción de CC debida a OB	(μm) ⁻¹ día ⁻¹
K	10 ⁴	Capacidad de carga de CC	sin unidad
ψ_1	1.0	Efectividad de radiación en OC	sin unidad
ψ_2	1.0	Efectividad de radiación en OB	sin unidad

Tabla 3.1: Tabla de valores para los parámetros del modelo (3.1).

Parámetro	Escenario 1	Escenario 2	Escenario 3	Unidades
α_3	$1.5 * 10^{-2}$	$1.0 * 10^{-4}$	$1.0 * 10^{-4}$	día ⁻¹
σ_1	$1 * 10^{-6}$	$1 * 10^{-6}$	0.0	(μm) ⁻¹ día ⁻¹
σ_3	$1 * 10^{-3}$	$1 * 10^{-3}$	$1 * 10^{-8}$	(μm) ⁻¹ día ⁻¹
σ_4	0	0	$-1 * 10^{-4}$	(μm) ⁻¹ día ⁻¹

Tabla 3.2: Tabla de valores para ciertos parámetros del modelo (3.1) asociados a los escenarios E1-E3.

Observaciones al modelo de tratamiento de radioterapia (3.1):

Los parámetros mostrados en las tablas (3.1) y (3.2) están basados en mediciones reales, ya que fueron tomados de los modelos anteriormente presentados, sin embargo, conforme más datos se tenga de las interacciones bioquímicas del fenómeno en cuestión (en nuestro caso metástasis ósea) podemos ajustar el valor de dichos parámetros para que se aproximen a un valor más realista.

Antes de presentar las simulaciones de la pareja óptima asociada al pro-

blema de control óptimo continuo (3.1) y con el interés de comparar las dinámicas entre un control continuo y uno singular para este problema, en la siguiente sección modelaremos el tratamiento de radioterapia bajo un problema de control óptimo singular de tipo Bang-Bang.

Modelo control óptimo singular tipo Bang-Bang

Con la idea de describir un tratamiento en dosis de manera general, consideremos un tratamiento de radioterapia. Para esto, requerimos modificar el modelo (3.1). Este nuevo modelo asume la hipótesis R2 del modelo continuo y las hipótesis R1 y R3 se sustituyen por las siguientes:

$R1'$ El funcional de costo tendrá la siguiente forma:

$$J(u_R(t)) = \int_0^T A_R u_R(t) + w^2(t) dt. \quad (3.4)$$

Nótese que el funcional de costo ahora tiene una dependencia lineal sobre el control.

$R3'$ Se asume que las dosis de radiación decaen de manera instantánea en vez de manera exponencial. Esta hipótesis se debe a que uno de los problemas en los tratamientos de radiación contra el cáncer es identificar el número de sesiones para dosificar el tratamiento [60, 61]. Además la radioterapia externa afecta a un grupo de células en el cuerpo sólo por un instante, dado que no hay presencia de una fuente de radiación en el mismo².

²American Cancer Society <https://goo.gl/wkbn3B>

Con estas modificaciones tenemos el siguiente modelo:

$$\left. \begin{aligned} & \min \left\{ \int_0^T A_R u_R(t) + (w(t))^2 dt \mid u \text{ admisible} \right\} \\ & \text{s.a. } u_R(t) \in [0, u_R^{max}] \\ & \frac{d u(t)}{dt} = \alpha_1 u v^{\gamma_1} - (\beta_1 + \psi_1 u_R(t)) u + \sigma_1 u w, \\ & \frac{d v(t)}{dt} = \alpha_2 u^{\gamma_2} v - (\beta_2 + \psi_2 u_R(t)) v + \sigma_2 v w, \\ & \frac{d w(t)}{dt} = \alpha_3 w \left(1 - \frac{w}{K} \right) - (\beta_3 + u_R(t)) w + \sigma_3 u^{\gamma_2} w + \sigma_4 v^{\gamma_1} w, \\ & A_R, u(0), v(0), w(0) > 0, \quad \forall \quad 0 \leq t \leq T \end{aligned} \right\} \quad (3.5)$$

Observaciones al modelo de tratamiento de radioterapia (3.5)

1. Las hipótesis $H1 - H5$ del Teorema (2.1.2) se cumplen ya que se mantiene los mismos sistemas de ecuaciones diferenciales (adjuntas y de estado).
2. A primera vista, el funcional de costo (3.4) pareciera no cumplir con la hipótesis $H6$, no obstante, a continuación presentaremos la prueba de que el funcional si cumple con dicha propiedad.

Lema 3.3.1. *El integrando del funcional de costo $f(t, x, *)$ es convexo en U y $f(t, x, u) \geq c_1 |u|^n - c_2$ para algun $c_1, c_2 > 0$ y $n \in \mathbb{N}$.*

Demostración. Sea $u \in U$, entonces:

$$f(t, x, \lambda u + (1 - \lambda)u) = \lambda u + (1 - \lambda)u + x^2 = \lambda u + (1 - \lambda)u + \lambda x^2 + (1 -$$

$\lambda)x^2 = f(t, x, \lambda u) + f(t, x, (1 - \lambda)u)$. Por lo tanto $f(t, x, *)$ es convexa en U .

Para la segunda parte, si tomamos a $c_1 = A_R$, $c_2 = 1$ y $n = 2$ tenemos que:

$$A_R u_R^2(t) - 1 \leq x^2(t) + A_R u_R^2(t) \leq x^2(t) + A_R u_R(t) = f(t, x, u_R)$$

Por lo tanto se asegura la existencia de un control óptimo. $\square$

3. Para nuestro modelo, la función de conmutación es:

$$\Psi(t) = A_R - (\psi_1 u(t)\lambda_1(t) + \psi_2 v(t)\lambda_2(t) + w(t)\lambda_3(t)). \quad (3.6)$$

El problema al que nos enfrentamos es identificar la cantidad de raíces de (3.6). Si bien aproximarse al valor de dichas raíces va mas allá del objetivo de la tesis, podemos asumir *a priori* que la cantidad de ceros en el intervalo de interés es a lo más numerable. Podemos defender dicha hipótesis ya que debido al comportamiento oscilatorio de las soluciones u, v, w , y sus respectivas escalas, asumir que en una vecindad de t se cumpla que:

$$A_R = (\psi_1 u(t)\lambda_1(t) + \psi_2 v(t)\lambda_2(t) + w(t)\lambda_3(t)), \quad (3.7)$$

no concuerda con dicho comportamiento.

4. Si bien el Teorema (2.1.2) garantiza la existencia de un control óptimo para el modelo (3.5), demostrar la unicidad del control óptimo tipo

Bang-Bang, requeriría de teoría mas avanzada que rebasa las limitaciones de este trabajo. No obstante remitimos al lector al trabajo [46], que estudia una clase de problemas con controles singulares.

Simulación

En esta sección, vamos a presentar los resultados numéricos de las soluciones del modelo (3.1) y los resultados obtenidos para el caso del modelo (3.5). Tomaremos como tiempo final el mismo que en [19], que es de doscientos cincuenta días ($T = 250$). Con respecto al control Bang-Bang se simularon los escenarios E2 (metástasis dependiente de los OC) y E3 (metástasis dependiente de la BMU) pero se requirió modificar el valor del parámetro de peso A_R (ver Tabla 3.3) y el tiempo final para el escenario E2 ($T=180$). La justificación de lo anterior es que el sistema de ecuaciones diferenciales adjuntas (3.3) es sensible a pequeñas alteraciones que se cometen en cada iteración, lo que dificulta la convergencia en el intervalo.

Para el problema de control óptimo continuo, se le asignó a cada escenario tres parámetros de peso (w_R) distintos, a saber $w_R = 1 * 10^9$, $w_R = 1 * 10^{10}$ y $w_R = 1 * 10^{11}$ ([19]), que reflejan distintos tipos de tratamiento.

Control	Escenario 2	Escenario 3	Unidades
Bang-Bang	$w_R = 1.0 * 10^{11}$ $u_{max} = 0.03$	$w_R = 1 * 10^9$ $u_{max} = 0.045$	Sin unidades

Tabla 3.3: Valores para los parametros de peso asociados a los escenarios E1 y E3.

A continuación presentaremos las simulaciones de la solución para los modelos (3.1) y (3.5) bajo sus escenarios respectivos.

Metástasis agresiva

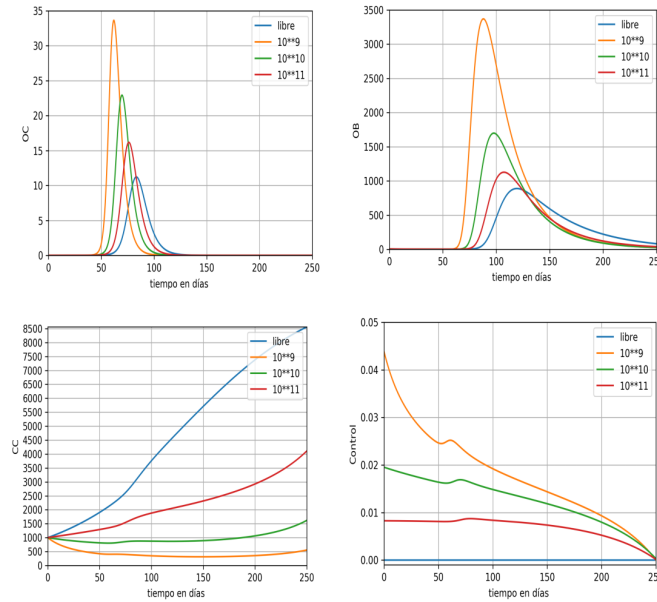


Figura 3.1: Primer escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control continuo

Metástasis dependiente de los OC

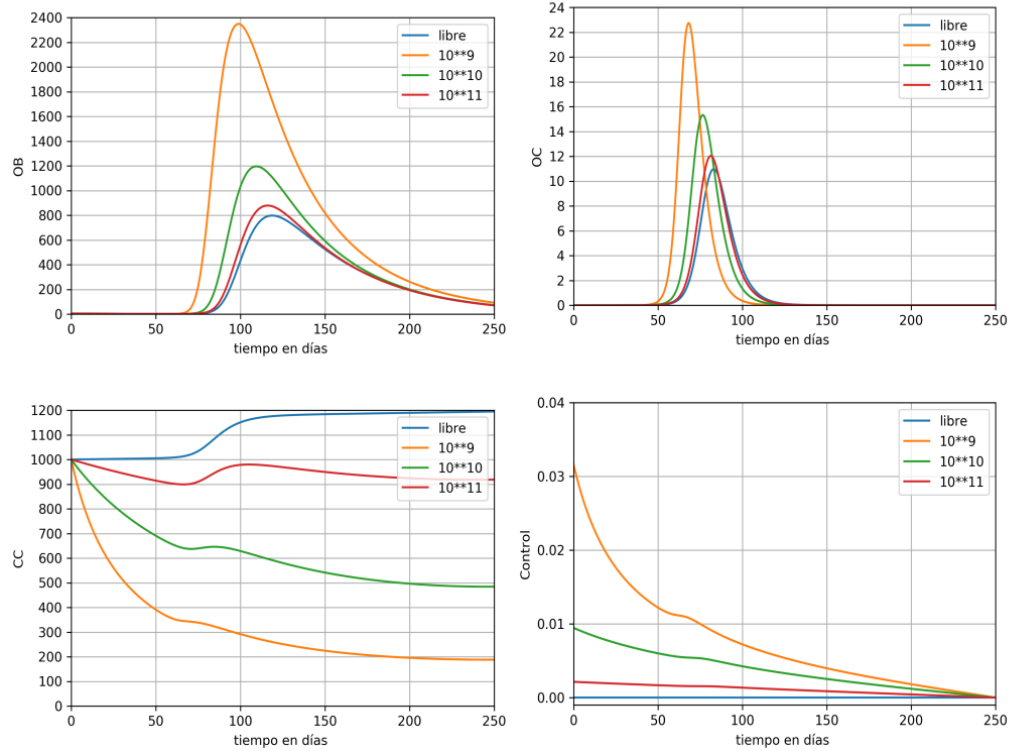


Figura 3.2: Segundo escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control continuo.

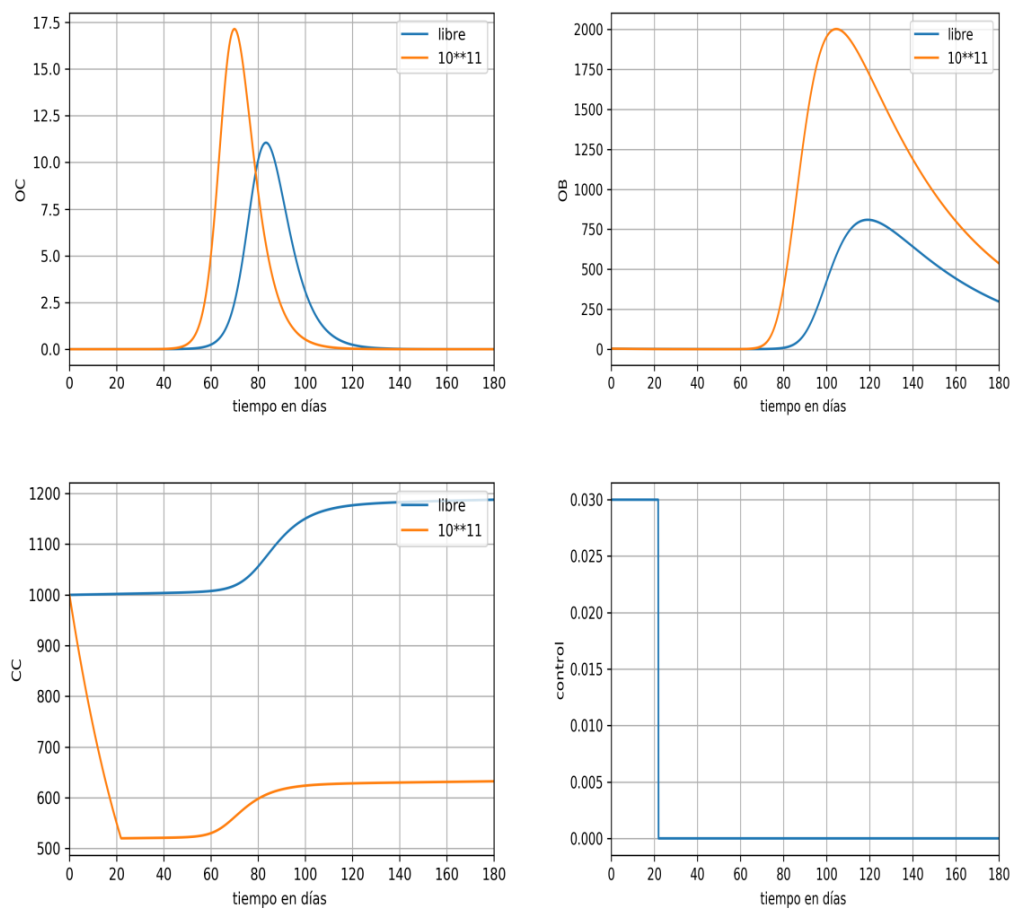


Figura 3.3: Segundo escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control Bang-Bang

Metástasis dependiente de la BMU

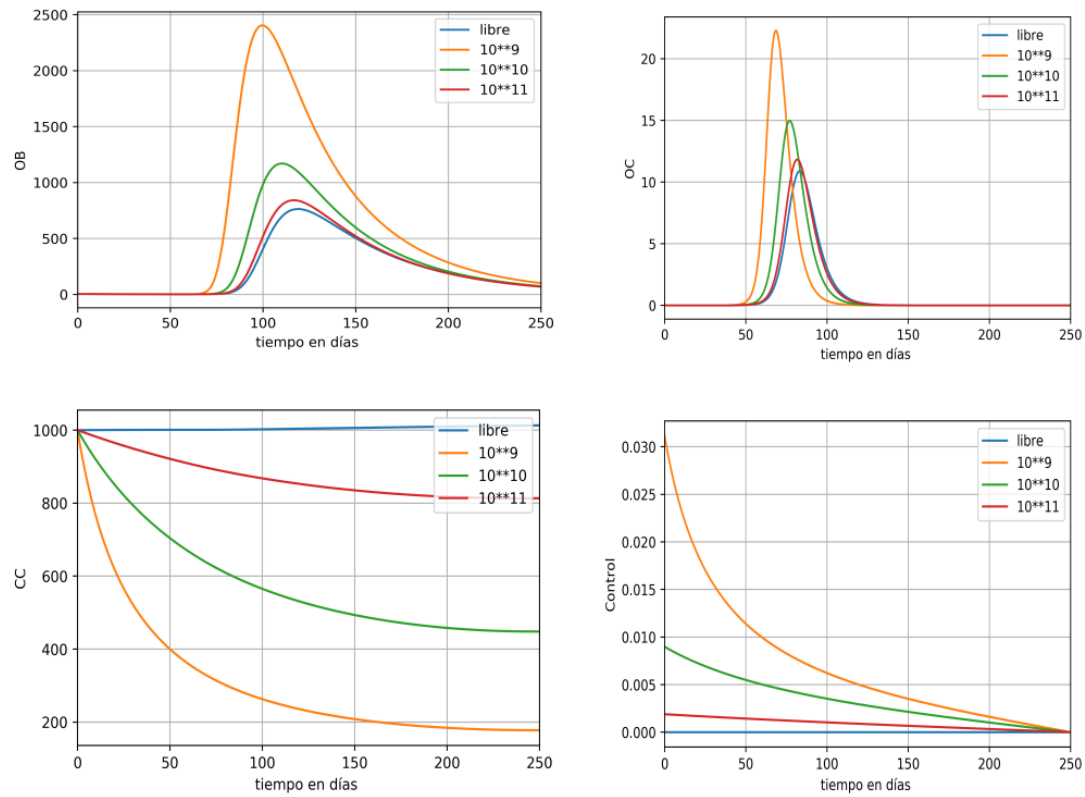


Figura 3.4: Tercer escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control continuo.

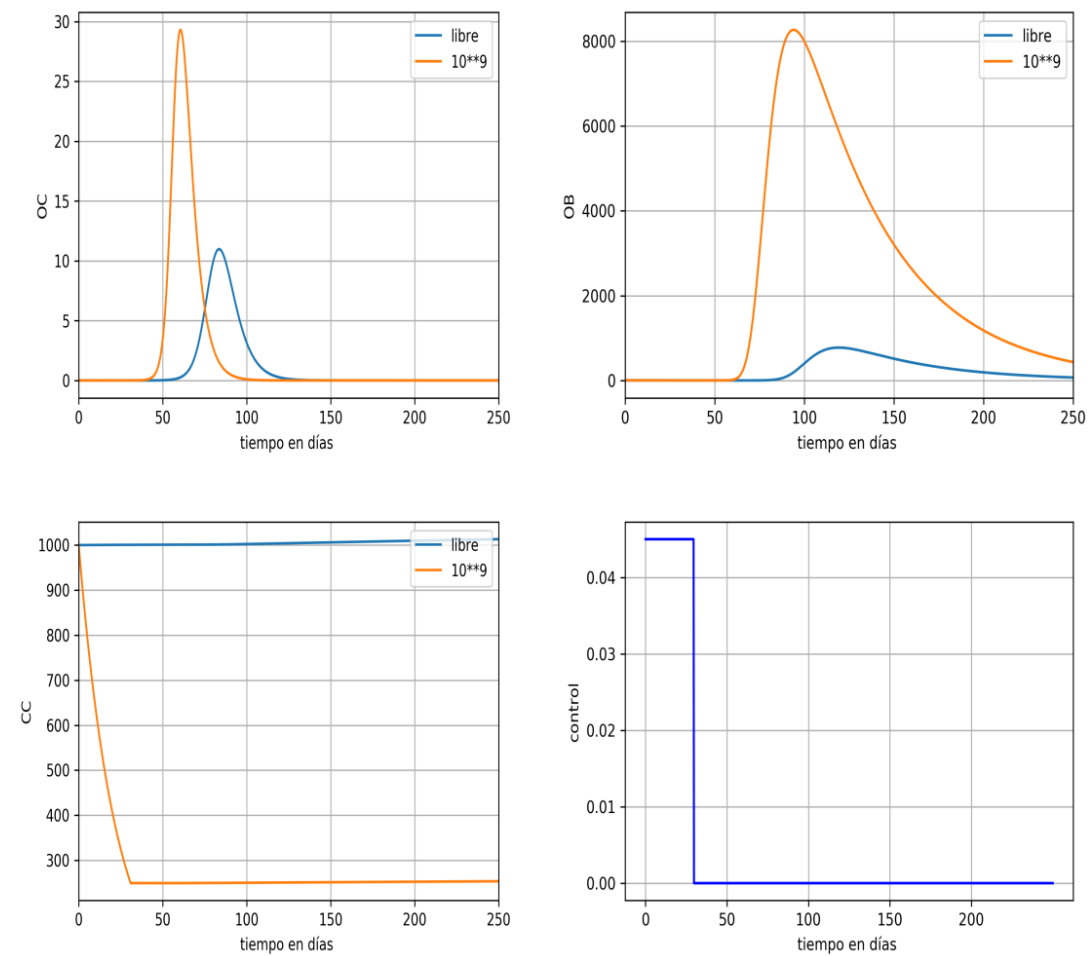


Figura 3.5: Tercer escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control Bang-Bang.

Discusión

El uso de la radioterapia se enfoca para mermar los efectos del cáncer en el paciente, impedir que vuelva a surgir en un sitio y detener o ralentizar su crecimiento. Existen casos en donde sólo es necesario realizar el tratamiento de la radiación, pero en general, se tiene un tratamiento de radioterapia con otros tratamientos para el cáncer, como cirugía, quimioterapia e inmunoterapia. Para este caso la radioterapia puede administrarse antes, durante o después de estos otros tratamientos para mejorar la efectividad del tratamiento secundario.³.

Tratamiento de radiación en el primer escenario

En este caso, el crecimiento de las células cáncerosas es mayor al de los otros dos escenarios. Las gráficas del control continuo (ver Fig. 3.1) para este escenario muestran la alteración del ciclo de remodelación ósea (en particular su amplitud) para cada parámetro de peso distinto.

Las gráficas de las poblaciones de cáncer muestran que a pesar de que el cáncer está expuesto a radiación, no es eliminado del todo. Esto coincide con lo observado empíricamente, ya que se requiere un tratamiento auxiliar para poder controlar de mejor manera el crecimiento del cáncer.

Tratamiento de radiación en el segundo escenario

En este caso (ver Fig.3.2- 3.3), tenemos la dependencia de las células cáncerosas a la población de los osteoclastos. El crecimiento del cáncer es menor al anterior escenario. El control Bang-Bang inició a partir del día cero y finalizó el día veintidós, además se observa que la radiación aumentó la población de

³Fuente Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>

osteoclastos y osteoblastos, este resultado pudiera parecer contra intuitivo ya que ambas poblaciones se vieron afectadas en sus tasas de muerte y no en sus tasas de producción, no obstante, basado en las observaciones de Komarova ([20]) lo que podría ocurrir es que la comunicación paracrina en estas células compensó dicho aumento en la tasa de muerte con una mayor interacción entre ambas. Por otro lado, a partir del día cuarenta, puede observarse como el cáncer vuelve a crecer pero de manera más controlado, este resultado es alentador ya que coincide con uno de los efectos de la radiación, este es que en dosis altas, la radioterapia destruye las células cancerosas o hace lento su crecimiento por medio del daño a su ADN. Las células cancerosas cuyo ADN está dañado irreparablemente dejan de dividirse o mueren⁴.

Tratamiento de radiación en el tercer escenario

Para el último escenario (ver Fig 3.4 - 3.5), el control continuo prácticamente eliminó en cáncer, no obstante, para el caso del control Bang-Bang (ver Fig. 3.5) que tuvo una duración de treinta días activo (del día 0 al día 29), la población de cáncer no fue eliminada. Se observa un comportamiento prácticamente lineal, de manera que la radiación realentizó su crecimiento. En los escenarios $E1 - E2$, se asume que los osteoblastos no interaccionan de manera directa con las células cancerosas, sin embargo en $E3$ se asume una relación de competencia entre estas poblaciones ($\sigma_4 < 0$), impidiendo que éstas se propaguen de nuevo, lamentablemente el sistema se inestabiliza aumentando la amplitud de los osteoclastos y osteoblastos.

⁴Fuente: Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos <https://bit.ly/2iNOTNo>

Observaciones sobre las simulaciones y resultados numéricos

- 1 El periodo temporal de tratamiento de radiación externa dado por el control Bang Bang concuerda con la realidad entre 20 y 45 días⁵.
- 2 No se pudo prolongar el tiempo de simulación para obtener periodos de tratamiento de radiación en años. Esto fue debido a problemas de convergencia de los métodos numéricos probados.
- 3 No se pudieron obtener simulaciones del comportamiento de la solución para el escenario $E1$ bajo un control de tipo Bang-Bang, debido a que, se obtuvieron soluciones numéricas inestables, donde la amplitud de los osteoclastos y osteoblastos crecía exponencialmente.

⁵Fuente: Asociación Española contra el Cáncer. <https://www.aecc.es/>

Conclusión

La dinámica entre la BMU y la metástasis ósea aun no está del todo descifrada, sin embargo, los modelos matemáticos buscan describir y predecir comportamientos atípicos de la enfermedad, así como validar hipótesis biológicas. Los modelos matemáticos base utilizados en este trabajo, están basados en la comunicación vía RANK-RANKL-OPG y en el ciclo vicioso de la metástasis ósea y nos permiten estudiar de manera aislada los posibles comportamientos de las poblaciones celulares.

Mediante los estados de equilibrio de los modelos presentados, se estudió la dinámica del cáncer bajo tres escenarios de interés, así como el efecto en la población de células cancerosas de la dosificación de la radiación, asumiendo un efecto a largo plazo (modelo de control continuo) y un efecto instantáneo (modelo de control singular).

Los resultados contraintuitivos observados en las simulaciones, nos permiten inferir la necesidad de desglosar los parámetros representativos del modelo no lineal (los exponentes representativos de las comunicaciones paracrinas y autocrinas) en otros parámetros o funciones y de este modo estudiar su rol de manera más directa.

Los resultados obtenidos en esta tesis aun están lejos de poder traducirse en una propuesta de radioterapia para un paciente real, esto se debe a que dos de los parámetros principales para proponer la dosis en radioterapia son el tamaño del tumor y la sensibilidad del tipo de tejido [62]. El efecto de estos factores están incluidos en las funciones de peso del funcional de costo y son ajustados a prueba y error sin tener por el momento una relación directa con la realidad.

Apéndices

1 Principio del Máximo de Pontryagin

La demostración del **Principio del Máximo** requiere de una herramienta matemática más compleja y robusta. Sin embargo en el cap. 1 de [41] se desarrolla una construcción de dicho principio utilizando herramientas del cálculo variacional. En este apéndice mostraremos un desarrollo más general basando en el de Lenhart, utilizando la notación de la formulación del problema de control óptimo y tomando el funcional $J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x_1, x_2, x_3, u) dt$.

Suponga que u^* es una función continua a trozos en $[t_0, t_1]$ tal que es el mínimo de J para cualquier control u admisible. Queremos determinar que condiciones debe satisfacer la variable adjunta por lo que usaremos una función de variación h , dicha función es continua a trozos en $[t_0, t_1]$. Tomemos $\epsilon \in \mathbb{R}$. Definimos $u^\epsilon(t) = u^*(t) + \epsilon h(t)$ y $x^\epsilon = (x_1^\epsilon, x_2^\epsilon, x_3^\epsilon)$ su trayectoria asociada. Por la ecuación 3.1 tenemos

$$\frac{dx^\epsilon(t)}{dt} = g(t, x^\epsilon, u^\epsilon)$$

$$x^\epsilon(t_0) = x_0.$$

Por otro lado podemos ver que

$$\frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0} = h(t), \quad \lim_{\epsilon \rightarrow 0} x^\epsilon(t) = x^*(t), \quad \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0} \text{ Existe.}$$

Tomemos $\lambda : [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}^3$ una función diferenciable a trozos en $[t_0, t_1]$. Por el teorema fundamental del cálculo tenemos:

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d \langle \lambda(t), x^\epsilon(t) \rangle}{dt} dt = \sum_{i=1}^3 [\lambda_i(t_1) x_i^\epsilon(t_1) - \lambda_i(t_0) x_i^\epsilon(t_0)] \Rightarrow$$

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d \langle \lambda(t), x^\epsilon(t) \rangle}{dt} dt - \sum_{i=1}^3 [\lambda_i(t_0) x_i^\epsilon(t_0) - \lambda_i(t_1) x_i^\epsilon(t_1)] = 0$$

Utilizando la ultima ecuación tenemos que:

$$J(u^\epsilon) + 0 = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x^\epsilon, u^\epsilon) dt + \frac{d \langle \lambda(t), x^\epsilon(t) \rangle}{dt} dt - \sum_{i=1}^3 [\lambda_i(t_0) x_i^\epsilon(t_0) - \lambda_i(t_1) x_i^\epsilon(t_1)]$$

Calculando la derivada del producto punto y haciendo las sustituciones

$\frac{dx_i^\epsilon}{dt} = g_i(t, x^\epsilon, u^\epsilon)$ y $x^\epsilon(t_0) = x_0$. Tenemos:

$$\int_{t_0}^{t_1} f(t, x^\epsilon, u^\epsilon) dt + \sum_{i=1}^3 \left[\frac{d\lambda(t)}{dt} x_i^\epsilon(t) + \lambda_i(t) g_i(t, x^\epsilon, u^\epsilon) \right] dt$$

$$+ \langle \lambda(t_0), x_0 \rangle - \langle \lambda(t_1), x^\epsilon(t_1) \rangle .$$

Dado que el mínimo de J con respecto al control u ocurre cuando $u = u^*$, la derivada con respecto a ϵ en la dirección h es cero, es decir:

$$0 = \frac{dJ(u^\epsilon)}{d\epsilon} \Big|_{\epsilon=0} = \frac{d \int_{t_0}^{t_1} f(t, x^\epsilon, u^\epsilon) dt}{d\epsilon} \Big|_{\epsilon=0}$$

Utilizando el Lema 3.1 del capítulo 1 de [40] podemos intercambiar el signo de integración por el de diferenciación.

Lema 1. Diferenciación bajo signo de integración.

Sea $F(t, \delta)$ y la derivada parcial $F_\delta(t, \delta)$ funciones continuas en $[t_0, t_1]$ y $\delta \in (-\delta_0, \delta_0)$ con $\delta_0 > 0$ entonces,

$$\frac{d}{d\delta} \int_{t_0}^{t_1} F(t, \delta) dt = \int_{t_0}^{t_1} F_\delta(t, \delta) dt$$

Por lo tanto (por claridad, omitiremos los argumentos de f y g):

$$\begin{aligned} = & \int_{t_0}^{t_1} \sum_{i=1}^3 \left[f_{x_i} \frac{\partial x_i^\epsilon}{\partial \epsilon} \right] + f_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} + \sum_{i=1}^3 \frac{d\lambda_i(t)}{dt} \frac{\partial x_i^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} + \sum_{i=1}^3 \left[\lambda_i(t) g_{ix_i} \frac{\partial x_i^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda_i(t) g_{iu} \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \right] \Big|_{\epsilon=0} dt \\ & - \sum_{i=1}^3 \lambda_i(t_1) \frac{\partial x_i^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0} \end{aligned}$$

Agrupando terminos semejantes tenemos:

$$\begin{aligned} = & \int_{t_0}^{t_1} \sum_{i=1}^3 \left[f_{x_i} \frac{\partial x_i^\epsilon}{\partial \epsilon} + \frac{d\lambda_i(t)}{dt} \frac{\partial x_i^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} + \frac{\partial x_i^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \lambda_i(t) g_{ix_i} \right] + \left(f_u + \sum_{i=1}^3 \lambda_i(t) g_{iu} \right) \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0} dt \\ & - \sum_{i=1}^3 \lambda_i(t_1) \frac{\partial x_i^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0} \end{aligned}$$

Como deseamos eliminar el valor de $\frac{\partial x_i^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0}$ asumiremos que:

1. $\frac{d\lambda_i(t)}{dt} = -(f_{x_i} + \lambda_i(t) g_{ix_i})$ (**ecuación adjunta**) $i = 1, 2, 3$.
2. $\lambda(t_1) = \vec{0}$ (**condición de transversalidad**)

Así se reduce (recordemos que $\frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \Big|_{\epsilon=0} = h(t)$):

):

$$= \int_{t_0}^{t_1} \left[f_u + \sum_{i=1}^3 g_{iu} \lambda_i(t) \right] h(t) dt = 0$$

Para tener **la condición de optimalidad**, requerimos separar a h como

la suma de 3 funciones a trozos que serán $f_u + g_{i_u}\lambda_i(t)$ con $i = 1, 2, 3$. Así obtenemos $f_u + \lambda_i(t)g_{i_u} = 0$ para $i = 1, 2, 3$.

Índice de figuras

1.1. Componentes de la estructura ósea.	3
1.2. Distribución de los osteocitos en el tejido óseo. Fuente https://goo.gl/8ABkFW	8
1.3. Señalización paracrina y autocrina por las vías RANK- RANKL-OPG.	9
1.4. Etapas de la proliferación del cáncer. Fuente [Mundy, 2002]	12
1.5. Ciclo vicioso de metástasis ósea. Las células cancerosas se aprovechan de TGF- β para reproducirse.	14
1.6. Simulación del modelo Komarova	28
1.7. Simulación del modelo Komarova simplificado.	34
1.8. Simulación del modelo OC-OB-CC.	51
1.9. Simulación del modelo OC-OB-CC (libre de cáncer). .	52
1.10. Simulación de la invasión de cáncer (lesión osteolítica). .	52
1.11. Simulación de la invasión de cáncer (lesión mixta). . .	53
2.1. Pareja óptima del problema (2.10)	70
2.2. Pareja óptima con control Bang-Bang del problema (2.23). . .	75
2.3. Aproximación al control óptimo continuo del modelo (2.10). .	82
2.4. Aproximación a la trayectoria óptima del modelo (2.10). . . .	83

2.5.	Aproximación al control óptimo del problema (2.23).	84
2.6.	Aproximación a la trayectoria óptima del problema (2.23). . .	85
3.1.	Primer escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control con- tinuo	100
3.2.	Segundo escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control continuo.	101
3.3.	Segundo escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control Bang-Bang	102
3.4.	Tercer escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control con- tinuo.	103
3.5.	Tercer escenario: Poblaciones BMU y cáncer bajo control Bang- Bang.	104

Bibliografía

- [1] JONES, R. (1987). *Application of optimal control theory in biomedicine* : George W. Swan. Automatica. 23. 130-131. 10.1016/0005-1098(87)90126-9.
- [2] URROZ, C. (1991) *Elementos de Anatomía y Fisiología Animal*. EUED. Costa rica. 268 pp.
- [3] KINI, USHA, NANDEESH, B. N. (2012) *Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism*, En Radionuclide and Hybrid Bone Imaging, 2012 Springer Berlin Heidelberg, páginas 29-57.
- [4] Parfitt AM.(1994) *Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone*. J Cell Biochem; 54:273-86
- [5] FLORENCIO-SILVA R, RODRIGUES G, SASSO-CERRI E, SIMOES MJ, CERRI PS, (2015) *Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells*, Biomed Res Int, 421746:1-17.
- [6] E.M. GREENFIELD, Y. BI, A. MIYAUCHI, (1998) *Regulation of osteoclast activity*, Life Sci. 65 (11) 1087-1102.

- [7] T. GUNTHER, T. SCHINKE, (2000) *Mouse genetics have uncovered new paradigms in bone biology*, Trends Endocrinol. Metab. 11(5) 189-193.
- [8] HEJMADI, M. (2009) *Introduction to Cancer Biology* 2nd ed. BookBoon 6-7.
- [9] LIPTON, A. (2004) *Pathophysiology of Bone Metastases: How this Knowledge May Lead to Therapeutic Intervention* In: The Journal Of Supportive Oncology 2.3
- [10] G.R. MUNDY, *Metastasis to bone: causes consequences and therapeutic opportunities*, Nature Reviews Cancer 2, (2002) 584-593.
- [11] E. T. KELLER, J. BROWN, (2004) *Prostate Cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity*, Journal of cellular biochemistry 91 718-729.
- [12] Y. C. CHEN, D.M. SOSNOSKI, A. M. MASTRO, (2010) *Breast cancer metastasis to the bone; mechanisms of bone loss*, Breast Cancer Res. 12 215.
- [13] IARC NONSERIAL PUBLICATION, *World Cancer Report 2014*, ed. by Stewart BW, Wild CP, 2014.
- [14] K. RENEE, S. LENHART AND McNALLY. (1998) *Optimizing chemotherapy in an HIV model*. Electronic Journal of Differential Equations, 32:1-12.

- [15] K. RENEE, FISTER AND JOHN CARL PANETTA. (2003) *Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies*. SIAM Journal of Applied Mathematics 63(6):1954-71.
- [16] B.P. AYATI, C.M. EDWARDS, G.F. WEBB, J.P. WIKSWO. (2010) *A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease*. Biol. Dir. 5 1
- [17] Y. WANG, P. PIVONKA, P.R. BUENZLI, D.W. SMITH, C.R. DUNSTAN. (2011) *Computational modeling of interactions between multiple myeloma and the bone microenvironment*. PLoS One 6 e27494.
- [18] JEREZ S, CAMACHO A, (2018) *Bone metastasis modeling based on the interactions between the BMU and tumors cells*, Journal of Computational and Applied Mathematics, 330:866-876
- [19] CAMACHO A, JEREZ S, (2018) *Bone metastasis treatment modeling via optimal control*, Journal of Mathematical Biology <https://doi.org/10.1007/s00285-018-1281-3>
- [20] KOMAROVA SV, SMITH RJ, DIXON SJ, SIMS SM, WAHL LM (2003) *Mathematical Model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling*, Bone 33:206-215.
- [21] LEMAIRE V, TOBIN FL, GRELLER LD, CHO CR, SUVA LR (2004) *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, J Theor Biol 229:293-309.

- [22] PINVOKA P, ZIMARK J, SMITH DW, GARDINER BS, DUNSTAN CR, MARTIN TJ, MUNDY GR,(2008) *Metastatic colonization by circulating tumor cells*, Bone 43:249-263.
- [23] ZUMSANDE M, STIEFS D, SIEGMUND S, GROSS T, (2011) *General analysis of mathematical models for bone remodeling* Bone 48:910-917.
- [24] BINGBIN J, GENEVER PG, PATTON RJ, PUTRA D, FAGAN MJ (2012) *A novel mathematical model of bone remodelling cycles for trabecular bone at the cellular level* Biomech. Model. Mechanobiol 11:973-982.
- [25] GRAHAM JM, AYATI BP, RAMAKRISHNAN PS, MARTIN JA, (2012) *Towards a new spatial representation of bone remodeling*, Math Biosci Eng Journal 9:281-295.
- [26] JEREZ S, CHEN B, (2015) *Stability analysis of a Komarova type model for the interactions of osteoblast and osteoclast cells during bone remodeling*, Math Biosci,264:29-37.
- [27] SAVAGEAU MA, (1998) *Introduction to S-Systems and the underlying power-law formalism*, Math Comput Model 11:546-551.
- [28] PINVOKA P, ZIMARK J, SMITH D.W., GARDINER B.S., DUNSTAN C.R., SIMS N.A., MARTIN T.J., MUNDY G.R.,(2008) *Model structure and control of bone remodeling: a theoretical study*, Bone 43(2):249-263.
- [29] KWAKAWA KA, VANDERBURGH JP, GUELCHER SA, STERLING JA, (2017) *Engineering 3D Models of Tumors and Bone to Understand Tumor-Induced Bone Disease and Improve Treatments*, Current Osteoporosis Reports, 15:247-254.

- [30] VAY SCOY GK, GEORGE EL, ASANTEWAA FO, KERNS L, SAUNDERS MM, PRIETO-LANGARICA A (2017) *A cellular automata model of bone formation*, Math Biosci 286:58-64.
- [31] TOVAR,A. (2004), *Bone remodeling as a hybrid cellular automaton optimization process*, Ph.D. Disertation, Departament of Aerospace and Mechanical Engineering, University of Notre Dame, Notre Dame, IN.
- [32] PENNINGER CL, PATEL NM, NIEBUR GL, TOVAR A, RENAUDA JE (2008) *A fully anisotropic hierachical hybrid cellular automaton algorithm to simulate bone remodeling*, Mech Res Commun 35:32-42.
- [33] PINVOKA P, ZIMARK J, SMITH DW, GARDINER BS, DUNSTAN CR, MARTIN TJ, MUNDY GR,(2008) *Metastatic colonization by circulating tumor cells*, Bone 43:249-263.
- [34] PAGET S, (1889) *The distribution of secondary growths in cancer of the breast* The Lancet, 133:571-573.
- [35] CAMACHO J, *Modelación matemática del efecto de la metástasis en el proceso de regeneración del hueso*, (2015) (Cap.4) Centro de investigación en matemáticas Guanajuato.
- [36] PHAN, T., J. XU, M. ZHENG, *Interaction between osteoblast and osteoclast: impact to bone disease*, Histology and Histopathology 19 págs (2004) 1325-1344.
- [37] PALACIOS J,(1964) *Análisis Dimensional* Segunda Edición ESPASA-CALPE, S.A. Madrid 9-23.

- [38] BARTLE, R. (1980) *INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS MATEMÁTICO*
México Editorial Limusa 1: 58
- [39] L. S. PONTRYAGIN, V. G. BOLTYANSKII, R.V. GAMKRELIDZE AND E.
F. MISHCHENKO (1962) *The Mathematical Theory of Optimal Processes*.
New York, U.S.A. Authorized Translation from the Russian. John Wiley
& Sons Inc.
- [40] WENDEL H. FLEMING AND RAYMOND W. RISHEL (1975) *Determinis-
tic and Stochastic Optimal Control* Third Edition Springer-Verlag New
York USA
- [41] SUZANNE LENHART AND JOHN T. WORKMAN (2007) *Optimal Control
Applied to Biological Models* Chapman & Hall/CRC Press USA
- [42] BERKOVITZ, L. D. (1974) *Optimal Control Theory* Vol. 12 Applied
Mathematical Sciences. Springer-Verlag USA
- [43] M. BRAUM (1990) *Ecuaciones diferenciales y sus Aplicaciones* Grupo
Editorial Iberoamérica México 1: 1-9
- [44] W. HIRSCH, S. SMALE , L. DEVANEY (2004) *Differential equations,
dynamical systems and introduction to chaos* Second Edition, Elsevier
Academic Press 159-184
- [45] PERKO, L. (2000) *Differential Equations and Dynamical Systems* Texts
in Applied Mathematics 7 third edition USA 2: 74,89.

- [46] A.SIBURIAN & V.RECKBOCK (2004) *Numerical procedure for solving a class of singular optimal control problems*, Optimization Methods and Software, 19:3-4,413-426.
- [47] BALCER-KUBICZEK E.K. (2011) *Radiation Oncology*. In: Schwab M. (eds) Encyclopedia of Cancer. Springer, Berlin, Heidelberg <https://goo.gl/62TLsw>
- [48] JIAN ZHANG, XINYU QIU, KEDI XI, WENTAO HU, HAILONG PEI, JING NIE, ZIYANG WANG, JIAHAN DING, PENG SHANG, BINGYAN LI & GUANGMING ZHOU (2018) *Therapeutic ionizing radiation induced bone loss: a review of in vivo and in vitro findings*, Connective Tissue Research, 29:1-14
- [49] CHOW E, VAN DER LINDEN YM, ROOS D, HARTSELL WF, HOSKIN P, WU JSY ,... WONG RKS (2016) *Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial* Lancet Oncol 15(2):164-171
- [50] OEST ME, FRANKEN V, KUCHERA T, STRAUSS J, DAMRON TA (2015) *Longterm loss of osteoclast and unopposed cortical mineral apposition following limited field irradiation*. J Orthop Res 33(3):334-342
- [51] MCASEY, M. LIBIN, M. WEIMIN , H. (2012). *Convergence or the forward-backward sweep method in optimal control* Comp. Opt. and Appl., 53, 207-226.

- [52] H. J. W. LEE, K.L. TEO, L. S. JENNINGS AND V. REHBOCK (1997) *Control parametrization enhancing technique for time optimal control problems*. Dynamic Systems and Applications, 6, 243-262.
- [53] Y. YAMASHITA Y M. SHIMA (1997) *Numerical computational method using genetic algorithm for the optimal control problem with terminal constraints and free parameters*. Nonlinear Analysis, Theory, Methods & Applications, 30(4), 2285-2290.
- [54] R. LUUS (2001) *Toward global optimization of a difficult optimal control problem*. Hungarian Journal of Industrial Chemistry (29) 61-66.
- [55] J. F. BONNANS (2002) *The shooting algorithm for optimal control problems: a review of some theoretical and numerical aspects*. Lectures notes, DEA (Diplôme d'Études Approfondies) de Mathématiques Appliquées de l'ÉNIT. Université d'El Manar Tunis
- [56] RICHARD L. BURDEN Y J. DOUGLAS FAIRES (2010) *Numerical Analysis* Ninth Edition CENGAGE Learning Canada. 671-677
- [57] SKIBA, Y. (2005) *Métodos y esquemas numéricos un análisis computacional*, Universidad Nacional Autónoma de México Dirección general de Publicaciones y Fomento Cultural. 321-325
- [58] ALEGRÍA, P. (2007) *Teoría de la medida*. Recuperado de <http://www.ehu.eus/~mtpalezp/mundo/teomed/apuntes>
- [59] LINGUAL CANCER. IN: SCHWAB M. (EDS) *ENCYCLOPEDIA OF CANCER*. SPRINGER, BERLIN, HEIDELBERG (2011):2074-2075 URL https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5_3366

- [60] BRUNI, C., CONTE, F., PAPA, F. ET AL. (2015) *Optimal weekly scheduling in fractionated radiotherapy: effect of an upper bound on the dose fraction size* J. Math. Biol. 71: 361. <https://doi.org/10.1007/s00285-014-0805-8>

- [61] BRENNER DJ (2008) *The linear-quadratic model is a appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction.* Semin Radiat Oncol 8(4):234-239

- [62] YAN D, LOCKMAN D, BRABBINS D, TYBURSKI L, MARTINEZ A. *An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptative treatment process for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:289-302

- [63] SOTIRIS PROKOPIOU, EDUARDO G. MOROS, JAN POLESZCZUK, JIMMY CAUDELL, JAVIER F. TORRES-ROCA, KUJTIM LATIFI, JAE K. LEE, ROBERT MYERSON, LOUIS B. HARRISON AND HEIKO ENDERLING (2015) *A proliferation saturation index to predict radiation response and personalize radiotherapy fractionation* Radiation Oncology 10:159