

SEP

TECNOLÓGICO NACIONAL MÉXICO

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

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



**REDES NEURONALES PARA EL CONTROL DE LA EVOLUCIÓN
TUMORAL DESCRITA POR UN MODELO MATEMÁTICO**

TRABAJO DE TESIS PRESENTADO POR:
ING. JOEL ANTONIO QUEVEDO FÉLIX
M20210005

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

DIRECTOR DE TESIS:
DR. PAUL ANTONIO VALLE TRUJILLO

CODIRECTOR DE TESIS:
DR. SERGIO ALBERTO PUGA GUZMÁN

TIJUANA, BAJA CALIFORNIA, MÉXICO
DICIEMBRE DEL 2021



Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, B.C., 10/Diciembre/2021

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

DR. GUADALUPE HERNÁNDEZ ESCOBEDO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PRESENTE

En lo referente al trabajo de tesis, **“Redes neuronales para el control de la evolución tumoral descrita por un modelo matemático”**, presentado por el **Ing. Joel Antonio Quevedo Félix**, alumno del programa de Maestría en Ciencias de la Ingeniería, con número de control **M20210005**; informamos a usted que después de una minuciosa revisión e intercambio de opiniones, los miembros del comité manifiestan **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias, por lo que se autoriza al interesado para que proceda de inmediato a la impresión del mismo.

ATENTAMENTE

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

DR. PAUL ANTONIO VALLE TRUJILLO
PRESIDENTE

DR. SERGIO ALBERTO PUGA GUZMÁN
SECRETARIO

DR. LUIS NÉSTOR CORIA DE LOS RÍOS
VOCAL

DR. RAMON RAMÍREZ VILLALOBOS
SUPLENTE

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





Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, Baja California,

14/diciembre/2021

OFICIO No. 133/DEPI/2021

Asunto: **Autorización de Impresión de Tesis**

MARIBEL GUERRERO LUIS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

En lo referente al trabajo de tesis, "Redes neuronales para el control de la evolución tumoral descrita por un modelo matemático". Presentado por C. **Joel Antonio Quevedo Felix**, alumno de la Maestría en Ciencias de la Ingeniería con número de control **M20210005**; informo a usted que a solicitud del comité de tutorial, tengo a bien **Autorizar la impresión de Tesis**, atendiendo las disposiciones de los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

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

GUADALUPE HERNANDEZ ESCOBEDO
JEFE DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



ccp. Archivo
GHE/lap





CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de Tijuana, Baja California, el día **13** del mes de **Diciembre** del año **2021**, el que suscribe **Joel Antonio Quevedo Félix**, con número de control **M20210005**, alumno de **Maestría** del programa de Posgrado en Ciencias de la Ingeniería, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Paul Antonio Valle Trujillo** y **Dr. Sergio Alberto Puga Guzmán**, cede los derechos para su difusión, en su totalidad o en partes, con fines académicos o de investigación del documento de tesis titulado **“Redes neuronales para el control de la evolución tumoral descrita por un modelo matemático”** al Tecnológico Nacional de México.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas, código, fórmulas o datos del trabajo sin permiso expreso del autor o directores del trabajo. Este debe ser obtenido escribiendo a cualquiera de las siguientes direcciones de correo electrónico joel.quevedo201@tectijuana.edu.mx, paul.valle@tectijuana.edu.mx y sergio.puga@tectijuana.edu.mx o bien, dirigirse a las instalaciones del Instituto Tecnológico de Tijuana en Calzada del Tecnológico S/N Esq. Av. Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin, Fracc. Tomás Aquino C.P. 22414, Tijuana, Baja California, conmutador 664-6078400.

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

Antonio Quevedo

ATENTAMENTE
Joel Antonio Quevedo Félix

ALUMNO DEL POSGRADO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA



Agradecimientos

A mi familia. A mis padres Juan y Jaqueline por apoyarme en todo momento. A mis hermanos Juan, Jackeline y Jazmín por motivarme a seguir y cumplir mis metas profesionales.

Al Dr. Paul Antonio Valle, por aceptarme en su grupo de investigación para realizar mi maestría. Por su tiempo, paciencia y confianza a lo largo de estos dos años, también por todos los conocimientos y consejos que compartió conmigo. Por motivarme a participar en los seminarios de investigación, congresos y simposios en los que tuvimos la oportunidad de presentar los resultados de este trabajo. Le expreso mi más profundo agradecimiento.

Al Dr. Sergio Alberto Puga, por aceptar participar como co-director de este proyecto de investigación, le agradezco por todo el tiempo, paciencia y esfuerzo. Por su apoyo y sus observaciones.

Al Dr. Ramón Ramírez y Dr. Luis Néstor Coria por aceptar formar parte de mi comité tutorial, por sus observaciones y recomendaciones que ayudaron a enriquecer este trabajo de tesis.

Agradezco a todos los profesores por su conocimiento y apoyo en las materias que impartieron. A todos los compañeros del posgrado que tuve oportunidad de conocer, gracias por brindarme su amistad y su apoyo.

A mis amigos del grupo de Discord: linkspec, suabe, chrisgore, tury, joecastlegun, z0mbie y wichoXDer. Por estar ahí y acompañarme, aun cuando no tenía tiempo de conectarme a jugar.

Al Instituto Tecnológico de Tijuana por brindarme la oportunidad de retomar mis estudios y formar parte de su programa de posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de posgrado No. 758322 otorgada para mi manutención y que me permitió dedicarme de tiempo completo a mis estudios.

Contenido

Capítulo	Página
Lista de figuras	V
Lista de tablas	VI
Resumen	VII
Abstract	VIII
Lista de símbolos	IX
1. Introducción	1
1.1. Planteamiento del problema	2
1.2. Hipótesis	3
1.3. Objetivos	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
1.4. Justificación	3
2. Preliminares matemáticos	5
2.1. Sistemas dinámicos	5
2.2. Retratos de fase	6
2.3. Positividad en sistemas dinámicos no lineales	6
2.4. Conjuntos compactos invariantes	7
2.4.1. Punto de equilibrio	7
2.4.2. Órbita periódica	7
2.4.3. Ciclo límite	8
2.4.4. Atractor Caótico	10
2.5. Método de localización de conjuntos compactos invariantes	10
2.5.1. Función localizadora	11
2.5.2. Dominio de localización	12
2.6. Estabilidad en el sentido de Lyapunov	14
2.6.1. Método directo de Lyapunov	14
2.6.2. Señal uniformemente acotada en forma última	16
2.7. Redes neuronales	16
2.7.1. La neurona	16
2.7.2. Teorema de aproximación universal	19
2.7.3. Controlador con red neuronal de enlace funcional de una capa.	20
2.7.4. Aproximación por red neuronal de enlace funcional de una capa	20
3. Cáncer e inmunoterapia	22
3.1. Cáncer	22
3.1.1. Tipos de cáncer	25
3.2. Tratamiento	30
3.3. Inmunoterapia adaptativa celular	33
3.4. Modelos matemáticos de sistemas biológicos	35
4. Desarrollo y resultados	38
4.1. Modelo matemático	38
4.2. Localización de Conjuntos Compactos Invariantes	40
4.3. Condición de no existencia	43
4.4. Erradicación del tumor y estabilidad asintótica del punto de equilibrio libre de tumor	44

Contenido (Continuación)

Capítulo	Página
4.5. Simulaciones numéricas	45
4.6. Controlador neuronal	49
4.6.1. Análisis matemático y diseño del controlador neuronal	49
4.6.2. Implementación en Simulink y simulaciones numéricas	53
4.7. Experimentación <i>in silico</i>	61
5. Conclusiones	73
Referencias	76
A. Participaciones	81

Lista de figuras

Figura	Página
2.1. Dinámica temporal y espacio de fase de un sistema de tres dimensiones convergiendo a un punto de equilibrio.	8
2.2. Series de tiempo y plano de fase de una órbita periódica.	9
2.3. Ejemplo de ciclo límite estable, inestable y semiestable.	9
2.4. Atractor caótico de Lorenz.	10
2.5. Neurona biológica. Recuperado y adaptado de [41].	17
2.6. Neurona artificial [41].	18
2.7. Funciones de activación. Recuperado y adaptado de [41].	18
2.8. Red neuronal de una capa.	19
2.9. Red neuronal de enlace funcional de una capa.	21
3.1. Proceso de formación de cáncer metastático [42].	23
3.2. Comparación entre células normales y células cancerosas. Recuperado y adaptado de [42].	24
3.3. Comparación entre Hiperplasia, Displasia y Cáncer [42].	24
3.4. Micrografía electrónica de transmisión de una sección de carcinoma ductal de mama mostrando células epiteliales malignas. Este es un cáncer que surge del revestimiento de los conductos lácteos y es el tipo más común de cáncer de mama [44].	25
3.5. Lesiones oscuras en la pierna de un paciente con sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es una forma de cáncer que puede formar lesiones púrpuras y masas en la piel u otros órganos [44].	26
3.6. Micrografía electrónica de barrido a color de células sanguíneas de leucemia linfocítica crónica [44].	27
3.7. Melanoma en la superficie planar del pie [44].	28
3.8. Imagen de resonancia magnética a través de la cabeza de un paciente con un glioblastoma (rojo) [44].	29
3.9. Cirugía renal asistida por modelado 3D para remover un tumor [44].	30
3.10. Quimioterapia. Paciente recibiendo fármaco contra el cáncer de forma intravenosa [44]. . .	31
3.11. Inyección de Prostaglandin H synthase inhibitor 3 para el tratamiento del cáncer de próstata. Esta es una terapia hormonal que reduce los niveles de testosterona, lo que puede ayudar a reducir el tamaño del tumor o ralentizar su crecimiento [44].	32
3.12. Preparación en laboratorio de un tratamiento de inmunoterapia [44].	33
3.13. Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), se modifican las células T en el laboratorio para que se unan a las células cancerosas y las destruyan. Recuperado y adaptado de [42].	34
4.1. Soluciones del sistema de cáncer-inmunoterapia en ausencia de tratamiento de IAC. . . .	47
4.2. Erradicación de células cancerosas al aplicar un tratamiento de inmunoterapia satisfaciendo las condiciones de estabilidad asintótica del punto de equilibrio libre de tumor.	48
4.3. Red neuronal de enlace funcional de una capa propuesta.	54
4.4. Erradicación de células cancerosas al aplicar un tratamiento de inmunoterapia estimado por el controlador neuronal propuesto.	55
4.5. Pesos en la capa de salida de la red neuronal.	56
4.6. Gráficas del error e y velocidad del error \dot{e}	57
4.7. Erradicación de células cancerosas al aplicar un tratamiento de inmunoterapia estimado por el controlador neuronal propuesto.	58

Lista de figuras (Continuación)

Figura	Página
4.8. Pesos en la capa de salida de la red neuronal.	59
4.9. Diagrama de bloques del controlador neuronal en Simulink.	60
4.10. Diagrama de bloques donde se muestra la aplicación del tratamiento y el cálculo mediante un integrador del total suministrado.	60
4.11. Diagrama general del sistema.	61
4.12. Diagrama a bloques de la Ecuación (4.1).	62
4.13. Diagrama a bloques de la Ecuación (4.4).	62
4.14. Diagrama a bloques de la Ecuación (4.2).	63
4.15. Diagrama a bloques de la Ecuación (4.3).	63
4.16. Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia de forma constante y total de tratamiento suministrado.	64
4.17. Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento de forma constante.	65
4.18. Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia mediante pulsos con un 20 % del ciclo de trabajo por día y total de tratamiento suministrado.	66
4.19. Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento mediante pulsos con un 20 % del ciclo de trabajo por día.	67
4.20. Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia mediante pulsos semanales con un 50 % del ciclo de trabajo por día y total de tratamiento suministrado.	68
4.21. Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento mediante pulsos semanales con un 50 % del ciclo de trabajo por día.	69
4.22. Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia por medio de un solo pulso con un 51.2 % del ciclo de trabajo por día y total de tratamiento suministrado.	70
4.23. Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento por medio de un solo pulso con un 51.2 % del ciclo de trabajo por día.	71

Lista de tablas

Tabla	Página
4.1. Descripción, valores y unidades de los parámetros del paciente. El valor del parámetro de tratamiento (s_L) será determinado mediante el método de LCCI y la teoría de estabilidad de Lyapunov.	40
4.2. Estrategia de aplicación, consumo total de tratamiento y días que el tratamiento permanece activo.	72

Resumen

En este trabajo se estudia la dinámica global de un modelo matemático de tres Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de primer orden propuesto por de Pillis *et al.* Este sistema describe el crecimiento tumoral bajo una respuesta inmune de células NK y células efectoras T CD8⁺. Con el objetivo de explorar los efectos producidos por un tratamiento, se añade al modelo bajo estudio un parámetro de control que representa la aplicación externa de un tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular. Aplicando el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes y el método directo de Lyapunov se establecen condiciones suficientes sobre el parámetro de tratamiento que permiten asegurar la eliminación de las células tumorales y demostrar estabilidad asintótica del punto de equilibrio libre de tumor. Después, mediante experimentaciones *in silico* se deriva un protocolo de administración de tratamiento por pulsos capaz de erradicar el tumor. Adicionalmente, se propone el uso de una red neuronal de enlace funcional de una capa con diez neuronas en su capa oculta y funciones de activación tangente hiperbólica. Aplicando la propiedad de aproximación universal de las redes neuronales y la teoría de estabilidad de Lyapunov, se logra derivar la dinámica del sistema en lazo cerrado, así como, obtener una ley de control y una ley de adaptación de los pesos de salida de la red neuronal. Este controlador tiene la capacidad de estimar una función de aplicación de la dosis de tratamiento que permite eliminar la población de células tumorales sin que la red neuronal necesite un entrenamiento previo. Las simulaciones numéricas son consistentes con los resultados matemáticos obtenidos. Finalmente, se realiza una comparación entre el consumo total de tratamiento y el tiempo necesario para alcanzar la eliminación del tumor en cada una de las estrategias de tratamiento presentadas.

Palabras clave: Cáncer, Biomatemáticas, Estabilidad asintótica, In Silico, Red neuronal, EDOs, Inmunoterapia.

Abstract

In this work, we study the global dynamics of a mathematical model of three first-order Ordinary Differential Equations proposed by de Pillis *et al.* The system describes tumor growth under an immune response by NK cells and CD8⁺T effector cells. In order to explore the effects produced by a treatment, a control parameter which represents an external input of an adaptive cellular immunotherapy is introduced into the mathematical model. By applying the Localization of Compact Invariant Sets method and Lyapunov's direct method we establish sufficient conditions on the immunotherapy treatment to ensure the elimination of cancer cells and asymptotic stability of the tumor-free equilibrium point. Then, with *in silico* experimentation it is possible to determine a protocol for the treatment application by pulses that successfully eradicate the tumor. Additionally, a one-layer functional-link neural net with ten neurons on its hidden layer and hyperbolic tangent activation function is proposed. By applying the universal function approximation property of neural networks and Lyapunov's stability theory, is derived the close-loop dynamics of the system. Then, we determine a control law and a neural network weight tuning algorithm. This controller is capable of estimating a dose for immunotherapy treatment application that completely eradicates the tumor cells population without a previous training. The numerical simulations are consistent with the mathematical results. Finally, we performed a comparison of the total treatment consumption and time to achieve cancer eradication between each application strategies for this treatment.

Keywords: Cancer, Biomathematics, Asymptotic stability, In Silico, Neural network, ODEs, Immunotherapy.

Lista de símbolos

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

$f : U \rightarrow R$	La función f mapea el conjunto U al conjunto R
Γ	Indica una trayectoria
Γ_x^+	Media trayectoria (semi trayectoria) positiva, para $t \geq 0$
Γ_x^-	Media trayectoria (semi trayectoria) negativa, para $t \leq 0$
$\omega(\Gamma)$	Conjunto ω -límite
$\alpha(\Gamma)$	Conjunto α -límite
$N(x, \varepsilon)$	Vecindad
\lim	Límite
\det	Determinante
$:=$	Igual por definición
\equiv	Equivalente a
\exists	Existe
T	Transpuesta de un vector o periodo de una órbita periódica
Δ_x	$\Delta_x = x_{i+1} - x_i$
\mathbf{x}	Vector columna de dimensión n
$\ x\ $	Norma de x
λ_{\min}	Valor propio mínimo
ε	Error de aproximación
$\phi(\mathbf{x})$	Función de activación con un vector de entrada \mathbf{x}
C^1	Indica que una función es de clase continuamente diferenciable
C^∞	Indica que una función es de clase infinitamente diferenciable
Ψ	Conjunto compacto invariante
$h(x)$	Notación empleada para escribir una función localizadora
$L_f h(x)$	Derivada de Lie de la función $h(x)$
$S(h)$	Notación empleada para escribir el conjunto $\{x \in R^n \mid L_f h(x) = 0\}$
x^*	Punto de equilibrio
$V(x)$	Función candidata de Lyapunov
$\dot{V}(x)$	Derivada de la función candidata de Lyapunov

Capítulo 1

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) este padecimiento fue responsable de aproximadamente 10 millones de muertes en el 2020. Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos bajos y medianos [1]. En México, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el 9% de las defunciones registradas entre enero y agosto del 2020 se deben a tumores malignos. Las cuatro principales causas de muerte por problemas de salud en México, tanto para hombres como para mujeres, son las enfermedades del corazón, COVID-19, diabetes mellitus y tumores malignos [2]. Los tipos de cáncer más comunes en la población mexicana es el cáncer de mama en mujeres y el de próstata en hombres. Estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indican que, en México, en el 2015, por cada 100 mil habitantes, el cáncer de próstata ocasionó la muerte de 13 varones, en tanto que el de mama provocó 11 fallecimientos de mujeres [3]. En el país, los tratamientos contra el cáncer más utilizados son la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía [4], para estos tratamientos se han explorado distintas estrategias que permiten reducir sus efectos secundarios y mejorar su efectividad.

El término cáncer es utilizado para definir un gran grupo de padecimientos que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo y que se caracterizan por un crecimiento descontrolado de células anormales que al crecer más allá de sus límites habituales logran invadir órganos y tejidos adyacentes para posteriormente propagarse a través el cuerpo al desarrollarse un proceso conocido como metástasis. La acumulación de estas células cancerosas en el cuerpo forma tejidos llamados tumores malignos [5].

Con el propósito de comprender la compleja dinámica del cáncer se han diseñado diversos modelos matemáticos a partir de datos experimentales y resultados clínicos que han permitido a matemáticos y biólogos estudiar la evolución del cáncer y obtener información sobre el crecimiento tumoral y su interacción con el sistema inmunológico [6] y los efectos producidos por la aplicación de tratamientos como la inmunoterapia y la quimioterapia [7]. Una proporción importante de estos modelos están representados por Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) de primer orden, donde cada una de las variables del sistema evoluciona a través del tiempo y suele representar una población celular o un tratamiento.

El método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) propuesto por Krishchenko

en [8] permite analizar la dinámica global de un modelo matemático representado por EDOs de primer orden. Su objetivo es determinar un dominio de localización que contenga todos los conjuntos compactos invariantes del sistema. Puntos de equilibrio, órbitas periódicas, homoclínicas y heteroclínicas, ciclos límite y atractores caóticos son ejemplos de conjuntos compactos invariantes. El método de LCCI ha sido ampliamente utilizado como una herramienta para estudiar la dinámica global del cáncer [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Este método en conjunto con la teoría de estabilidad de Lyapunov puede proporcionar información importante sobre la dinámica de sistemas biológicos que describen la evolución de tumores malignos, tales como la carga tumoral, la eficiencia del sistema inmune para combatir células cancerosas y la eficiencia de los tratamientos aplicados en un paciente, permitiendo establecer condiciones suficientes para la eliminación del tumor [15, 16, 17].

En la literatura se han propuesto distintas estrategias de control para reducir los efectos secundarios de los tratamientos, principalmente de la quimioterapia e inmunoterapia. Sin embargo, existen varias fuentes de incertidumbre asociadas a los sistemas biológicos que describen la evolución de la enfermedad y que impiden garantizar el rendimiento de un controlador [18]. Las redes neuronales son técnicas de control útil para compensar los parámetros desconocidos de un sistema dinámico, y se han aplicado al control de sistemas no lineales debido a su propiedad de aproximación que consiste en la expansión de una función no lineal suave por medios de funciones sigmoideas ponderadas más una aproximación del error [19, 20].

El objetivo principal de este trabajo es aplicar el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes y la teoría de estabilidad de Lyapunov para establecer condiciones de eliminación del tumor. Además de diseñar un controlador basado en redes neuronales para la aplicación de un tratamiento contra el cáncer cuya dinámica es descrita por el modelo matemático propuesto y validado por de Pillis *et al.* en [6]. Este controlador permitirá estimar una dosis de tratamiento suficiente para alcanzar la eliminación de la población de células cancerosas. Con el fin de ilustrar la dinámica del sistema y el desempeño del controlador propuesto se presentarán simulaciones numéricas y una comparación entre distintas estrategias de tratamiento.

1.1. Planteamiento del problema

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Existen distintos tratamientos para combatir este padecimiento, como la cirugía, radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia e inmunoterapia. Investigadores de distintas disciplinas han estudiado modelos matemáticos que describen la interacción entre las células cancerosas, el sistema inmune y sus posibles tratamientos con el fin de evaluar las estrategias de control que permitan optimizar los efectos generales de la terapia, así como reducir los efectos secundarios de los tratamientos, modulando la dosis administrada y el tiempo de aplicación.

Mediante el método de LCCI y la teoría de estabilidad de Lyapunov se pretende establecer condiciones suficientes que permitan asegurar la eliminación del cáncer mediante la aplicación de un tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular. Además, se diseñará un controlador neuronal mediante la teoría de estabilidad de Lyapunov y la propiedad de aproximación universal de las redes neuronales que permita estimar la dosis de tratamiento necesaria para eliminar la población de células tumorales.

1.2. Hipótesis

El análisis mediante el método de LCCI y la teoría de estabilidad de Lyapunov permite establecer condiciones para la erradicación del tumor. Además, un controlador neuronal es capaz de estimar una dosis necesaria de tratamiento para eliminar la población de células cancerosas en el modelo matemático propuesto por de Pillis *et al.* [6]. Dicho tratamiento en conjunto con el controlador, será capaz de eliminar la población de células tumorales.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Aplicar el control por redes neuronales, la teoría de estabilidad de Lyapunov y el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes para diseñar una estrategia que permita eliminar la población de células cancerosas de un sistema biológico representado por un modelo matemático de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Determinar el dominio de localización para el modelo matemático de respuesta inmune a la evolución tumoral considerando la aplicación de un tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular.
2. Aplicar el método directo de Lyapunov para establecer condiciones suficientes sobre un parámetro de tratamiento que permitan asegurar la eliminación de la población de células cancerosas.
3. Diseñar un controlador neuronal capaz de estimar la dosis de tratamiento necesaria para la eliminación del tumor.

1.4. Justificación

En la literatura, existe una gran variedad de modelos matemáticos que describen la evolución del cáncer y su respuesta en presencia de algún tratamiento. Al ser este un conjunto de padecimientos que

representan una de las principales causas de muerte a nivel mundial, se han propuesto estrategias desde la perspectiva de diversas disciplinas con el fin de comprender su dinámica y diseñar tratamientos adecuados que sean capaces de mitigar los efectos devastadores ocasionados por la evolución de la enfermedad en el cuerpo humano. Por otro lado, se tiene como un problema abierto la aplicación efectiva de los tratamientos con el objetivo de disminuir los efectos adversos producidos por ellos. Sin embargo, uno de los principales obstáculos, es que existe una gran cantidad de fuentes de incertidumbre asociadas a un sistema biológico que impiden garantizar la efectividad de los protocolos de tratamientos desarrollados.

El uso de redes neuronales es una estrategia de control útil para compensar la incertidumbre en los parámetros de un sistema dinámico. Por lo tanto, la aplicación de un tratamiento en conjunto con un controlador basado en redes neuronales, diseñado a partir del estudio de un modelo matemático, en particular el presentado por de Pillis *et al.* [6], podrá proporcionar información relevante sobre la evolución de las poblaciones celulares involucradas en dicho modelo en el corto y el largo plazo. Además, permitirá evaluar el rendimiento del controlador neuronal en distintas etapas de la enfermedad. Por otra parte, esta investigación podrá ser usada como una referencia en futuros proyectos relacionados con la aplicación de redes neuronales a sistemas biológicos.

Capítulo 2

Preliminares matemáticos

En este capítulo se muestran los fundamentos matemáticos necesarios para desarrollar este trabajo de investigación. Primero, es presentada una breve introducción sobre sistemas dinámicos, y algunas de sus propiedades. Después, se presenta la metodología para aplicar el método de LCCI y la teoría de estabilidad de Lyapunov. Por último, se muestra la teoría concerniente a las redes neuronales, desde el concepto de neurona hasta la propiedad de aproximación universal de las redes neuronales.

2.1. Sistemas dinámicos

En su mayoría, los sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales son imposibles de resolver de forma analítica. Algunas de las razones para esto es el hecho de que no se tienen suficientes funciones para escribir de forma explícita las soluciones de estos sistemas, además, sistemas no lineales podrían exhibir un comportamiento caótico, esta propiedad tiene como consecuencia que una solución explícita particular no sea útil al tratar de estudiar el sistema en un largo esquema de tiempo. Por lo tanto, son necesarias herramientas del campo de sistemas dinámicos para estudiarlos. Esto incluye, una combinación de técnicas analíticas, geométricas, y topológicas que permiten alcanzar resultados relevantes acerca del comportamiento de las soluciones del sistema bajo estudio [21].

Cuando un ingeniero analiza y diseña sistemas dinámicos no lineales en disciplinas como circuitos eléctricos, sistemas mecánicos, sistemas de control, entre otras áreas de ingeniería, se necesita tener conocimiento de un amplio rango de herramientas de análisis no lineal. Algunas de ellas, serán mencionadas a lo largo de este capítulo.

En este trabajo se estudian sistemas dinámicos que son modelizados por un número finito de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) acopladas de primer orden

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

$$\vdots$$

$$\dot{x}_n = f_n(t, x_1, \dots, x_n), \quad (2.2)$$

donde \dot{x}_i representa la derivada de x_i respecto al tiempo t . Las variables, x_1, x_2, \dots, x_n son llamadas variables de estado. Ellas representan la memoria que el sistema dinámico tiene de su pasado. Usualmente,

estas ecuaciones son escritas utilizando la notación en forma de vector mostrada a continuación

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}, \quad f(t, x) = \begin{bmatrix} f_1(t, x) \\ \vdots \\ f_n(t, x) \end{bmatrix},$$

el modelo (2.1)-(2.2) puede reescribirse como una ecuación ordinaria n -dimensional de primer orden de la siguiente forma

$$\dot{x} = f(t, x), \quad (2.3)$$

la ecuación anterior es conocida como ecuación de estado de un sistema no autónomo o variante en el tiempo, debido a que muestra una dependencia explícita del tiempo. Un caso especial de (2.3) surge cuando la función f no depende explícitamente de t ; es decir,

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

en este caso, el sistema es denominado autónomo o invariante en el tiempo [22].

2.2. Retratos de fase

Un retrato fase, es un plano de n dimensiones en el cual se puede mostrar una familia de trayectorias o curvas de solución de un sistema dinámico de la forma (2.3) o (2.4). En él, se representan visualmente las trayectorias de las ecuaciones diferenciales del sistema. Por otra parte, los ejes del plano corresponden a una combinación de las variables de estado del modelo matemático. Al retrato fase se le da el nombre de plano de fase al tratarse de R^2 , o espacio de fase para R^3 .

2.3. Positividad en sistemas dinámicos no lineales

En la actualidad, los sistemas dinámicos pueden encontrarse en una gran variedad de áreas de estudio, tales como, biología, química, sociología, entre otras. En dichas áreas, es posible que la propia naturaleza del sistema sugiera que sus soluciones serán positivas, dado que un valor negativo no tendría un sentido en el análisis.

Un sistema dinámico, se denomina positivo si para cualquier condición inicial en el ortante no negativo $R_{+,0}^n$, las trayectorias de sus soluciones permanecen en $R_{+,0}^n$, para todo tiempo futuro [23]. Para un sistema no lineal invariante en el tiempo descrito por la ecuación de estado (2.4), es decir, $\dot{x} = f(x)$, el siguiente lema proporciona una condición suficiente y necesaria para establecer la positividad de su dinámica [23].

Lema: Positividad en sistemas no lineales. *El sistema dinámico no lineal e invariante en el tiempo $\dot{x} = f(x)$ es positivo si y solo si la siguiente condición se satisface*

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

Lo anterior implica que al evaluar la variable de estado x en la frontera, es decir, $x = 0$, si el resultado es una función no negativa, entonces el sistema se considera positivo ($R_{+,0}^n$).

2.4. Conjuntos compactos invariantes

Los conjuntos compactos invariantes son dinámicas que se presentan en sistemas dinámicos de la forma (2.4) bajo ciertas condiciones y arrojan información relevante acerca del comportamiento de las soluciones de un sistema de ecuaciones diferenciales. Algunos ejemplos de conjuntos compactos invariantes son: puntos de equilibrio, órbitas periódicas, órbitas homoclínicas y heteroclínicas, ciclos límite, y atractores caóticos. Más adelante en esta sección se describirán las características de algunos de ellos.

2.4.1. Punto de equilibrio

Un punto $x = x^*$ en el espacio de estados, se denomina punto de equilibrio de (2.3) si posee la propiedad de que si su condición inicial es $x(0) = x^*$ entonces $f(t, x^*) = x^*$ para todo tiempo futuro. En el caso de un sistema autónomo, es decir, de la forma (2.4), los puntos de equilibrio serán las soluciones reales de la siguiente ecuación

$$\dot{x} = f(x) = 0,$$

de lo anterior, sería posible llegar a alguna de las siguientes conclusiones, que el sistema tenga un número finito de equilibrios, no posea ningún punto de equilibrio, o un número infinito de ellos. Además, es posible que el sistema tenga únicamente un punto de equilibrio aislado, es decir, que no exista ningún otro punto de equilibrio en su vecindad. En la Figura 2.1 se muestra un sistema de tres dimensiones que converge hacia el punto de equilibrio.

2.4.2. Órbita periódica

En un sistema dinámico no lineal de la forma $\dot{x} = f(x)$, se define como órbita, cualquier trayectoria cerrada que no sea un punto de equilibrio. Una órbita periódica Γ es estable si para cada $\epsilon > 0$ existe una vecindad $N(x, \epsilon)$ de Γ tal que para toda $x \in N(x, \epsilon)$ y $t \geq 0$ entonces la distancia $d(\phi(t, x), \Gamma) < \epsilon$, y se dice inestable si no es estable. La órbita periódica será asintóticamente estable si para todos los puntos $\phi(t, x)$ en una vecindad $N(x, \epsilon)$ de Γ se cumple que

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

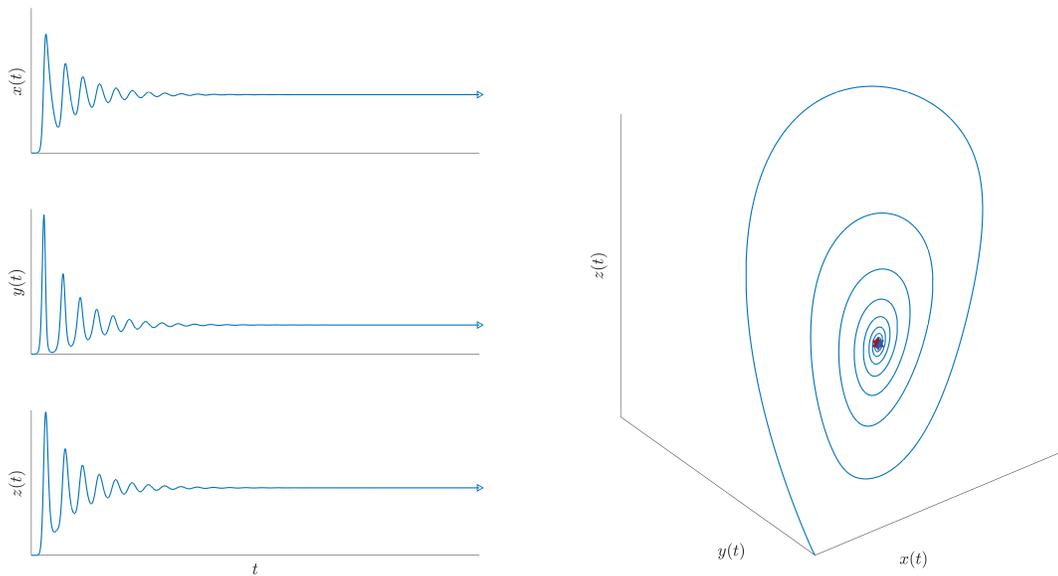


Figura 2.1: Dinámica temporal y espacio de fase de un sistema de tres dimensiones convergiendo a un punto de equilibrio.

Además, los ciclos del sistema $\dot{x} = f(x)$ corresponden a soluciones periódicas no constantes debido a que su trayectoria $\phi(\cdot, x)$ define una órbita cerrada si y solo si

$$\phi(t + T, x) = \phi(t, x) \quad \forall t \in \mathbb{R}, \quad (2.5)$$

para algún $T > 0$. Se llama periodo de la órbita periódica Γ , al valor mínimo de T para el cual se cumple la igualdad (2.5) [22, 24].

En la Figura 2.2 se ilustra la dinámica de una órbita periódica en el plano de temporal y plano de fase. Una órbita periódica existe si encierra a un punto de equilibrio denominado centro el cual debe ser estable dado que las trayectorias alrededor de este describen una órbita cerrada y no convergen hacia él cuando $t \rightarrow \infty$.

2.4.3. Ciclo límite

En un sistema dinámico no lineal definido por la ecuación de estado (2.4), se conoce como ciclo límite Γ al conjunto α -límite u ω -límite de una trayectoria de $f(x)$ diferente a Γ . Si un ciclo Γ es el conjunto ω -límite de cualquier trayectoria en una vecindad de Γ , entonces se llama ciclo límite estable; si Γ es el conjunto α -límite de cada trayectoria en una vecindad de Γ , entonces se conoce ciclo límite inestable; finalmente, si Γ es el conjunto ω -límite de una trayectoria distinta de Γ y el conjunto

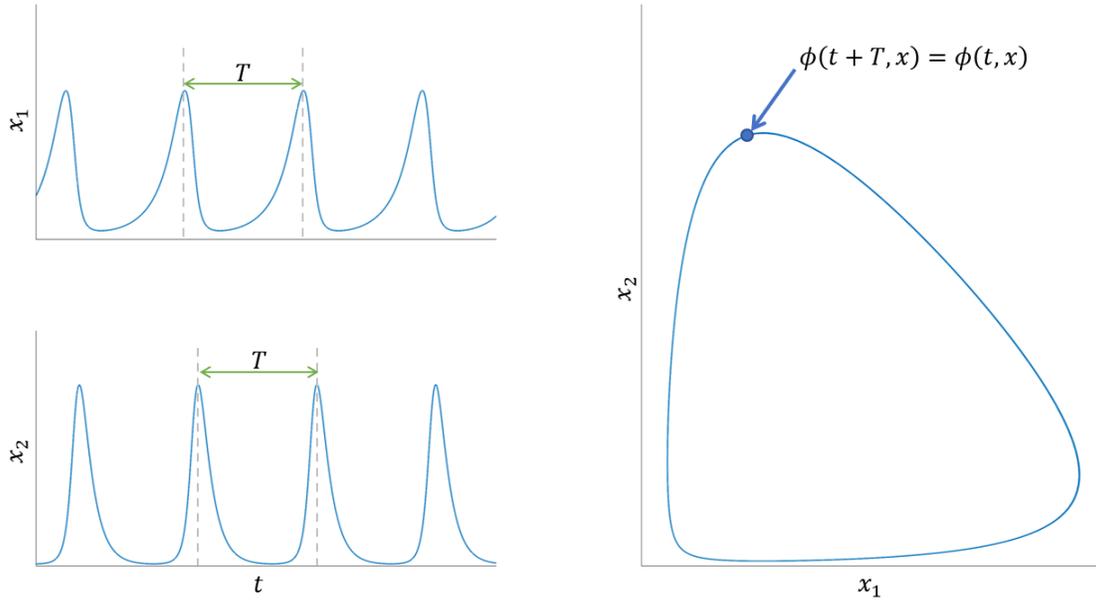


Figura 2.2: Series de tiempo y plano de fase de una órbita periódica.

α – *límite* de otra trayectoria diferente de Γ , entonces se denomina ciclo límite semisestable [24].

En la Figura 2.3, se presenta un ejemplo gráfico de cada uno de estos casos, se observa que en un ciclo límite estable, las trayectorias convergen hacia el ciclo límite. En un ciclo límite inestable, las trayectorias se alejan, es decir, divergen del ciclo límite. Por último, se presenta el ciclo límite semiestable, en este caso solo algunas de las trayectorias convergerán hacia el ciclo límite, mientras que, otras se alejarán.

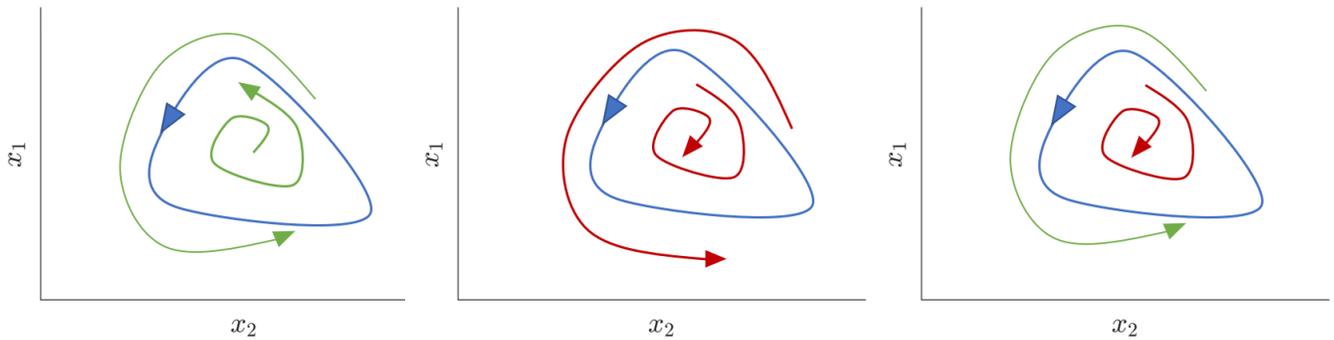


Figura 2.3: Ejemplo de ciclo límite estable, inestable y semiestable.

2.4.4. Atractor Caótico

En un sistema dinámico no lineal de la forma (2.4) pueden presentarse comportamientos que no pueden ser clasificados como equilibrio, oscilación periódica u oscilación cuasiperiódica, tal comportamiento es más complicado y generalmente se denomina caos. Estos movimientos caóticos muestran aleatoriedad en el sistema a pesar de que este sea de una naturaleza determinística [22]. Es posible definir un sistema caótico como aquel en el cual sus trayectorias presentan un comportamiento aperiódico en un sistema determinístico que es críticamente sensible a sus condiciones iniciales, es decir, un pequeño cambio en las condiciones iniciales podría ocasionar una dinámica totalmente distinta en el sistema. Además, un comportamiento aperiódico implica que las trayectorias nunca alcanzan un punto de equilibrio, una órbita periódica o cuasiperiódica cuando $t \rightarrow \infty$. En la Figura 2.4, se muestra el espacio de fase de un atractor caótico de Lorenz, que es uno de los más famosos reportados en la literatura.

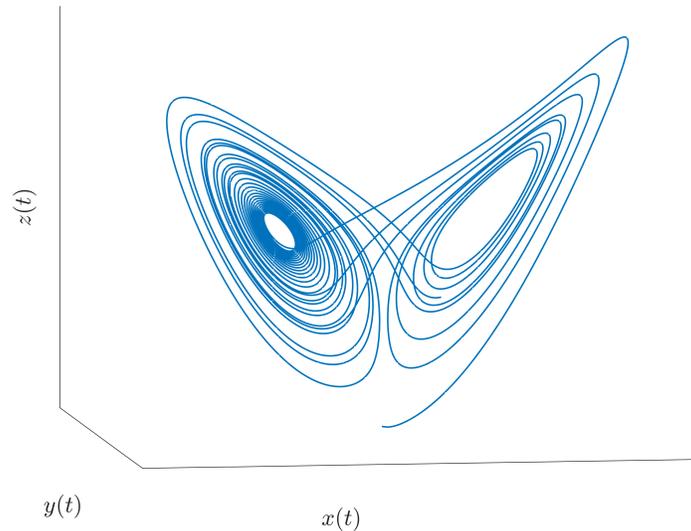


Figura 2.4: Atractor caótico de Lorenz.

2.5. Método de localización de conjuntos compactos invariantes

El método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI o LCIS por sus siglas en inglés) fue propuesto por Alexander Petrovich Krishchenko [8] para estudiar el comportamiento en el corto y en el largo plazo de sistemas dinámicos formulados mediante Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) de primer orden. El método de LCCI ha sido aplicado a diferentes tipos de sistemas dinámicos, por ejemplo, el sistema caótico de Lorenz [25], el sistema de Lanford [26], un sistema de inyección óptica de laser [27], un sistema de motor de imán permanente [28], sistemas Hamiltonianos [29], sistemas continuos con

incertidumbres [30], análisis de estabilidad en el sentido de Lyapunov [13, 31], dinámica de trayectorias [32] y recientemente para el análisis de sistemas biológicos como el VIH-SIDA [33] y la evolución del cáncer [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 34, 35, 36, 37, 38].

El objetivo principal al aplicar el método de LCCI es determinar el denominado *dominio de localización*, este es una región acotada en el espacio de estados en la cual se localizan todos los conjuntos compactos invariantes que se presentan bajo ciertas condiciones en un sistema dinámico. La particularidad del método de LCCI radica en que es estrictamente analítico, lo que implica la solución del problema sin la necesidad de resolver el sistema de EDOs por algún método numérico, sin embargo, la solución numérica se utiliza para ilustrar los resultados matemáticos obtenidos, es decir, el dominio de localización y los conjuntos compactos invariantes del sistema bajo estudio.

2.5.1. Función localizadora

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

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

donde $h(x)$ es una función vectorial de clase C^∞ y $x \in R^n$. La función localizadora es una expresión que contiene las variables y/o parámetros del sistema dinámico bajo estudio. Si dicho sistema es no lineal e invariante en el tiempo de la forma (2.4), es decir $\dot{x} = f(x)$, para analizar la función localizadora $h(x)$ es necesario calcular su *derivada de Lie* con respecto a $f(x)$ o a lo largo de las trayectorias de $f(x)$ ([22] Sección 13.2, p. 510). La derivada de Lie de $h(x)$ es una derivada temporal, se denota por $L_f h(x)$ y está dada por la siguiente expresión

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

Si el sistema bajo estudio es variante en el tiempo de la forma (2.3), es decir $\dot{x} = f(x, t)$, entonces la función $h(x)$ se define en el espacio $R^n \times R = \{(x, t)\}$ y la derivada de Lie de a lo largo de las trayectorias $f(x, t)$ se denota como $L_f h(x, t)$ y está dada por

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

Las funciones localizadoras se seleccionan mediante un proceso heurístico, lo que implica analizar varias funciones para encontrar un resultado que permita establecer los límites del dominio de localización.

Además, una función localizadora no puede ser la primera integral o la constante de movimiento del sistema ([21] Sección 9.4, p. 208). Esto quiere decir que $h(x)$ no es constante a través de las soluciones de $f(x)$, por lo tanto, se tiene que su derivada cumple con lo siguiente:

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

Las primeras integrales no son comunes en sistemas dinámicos descritos por EDOs de primer orden y la causa de esto es el caos. El comportamiento caótico de las soluciones de una EDO en un conjunto abierto excluye la existencia de primeras integrales en dicho conjunto ([21] Sección 13.3, p. 284). Los sistemas dinámicos con primeras integrales se denominan Hamiltonianos y su característica principal es que se puede ilustrar su espacio de fase sin necesidad de resolver sus ecuaciones. Adicionalmente, los puntos de equilibrio de un sistema Hamiltoniano se presentan en los puntos críticos de la función $h(x)$, es decir, aquellos valores en los que $L_f h(x) = 0$, por lo tanto, una función localizadora no representa un punto de equilibrio del sistema bajo estudio.

2.5.2. Dominio de localización

Ahora, con base en lo mostrado en esta sección, se describe la metodología necesaria para aplicar el método de LCCI a sistemas no lineales invariantes en el tiempo [8]. Primero, se debe considerar un sistema de la forma (2.4), es decir $\dot{x} = f(x)$, donde $f(x)$ es una función vectorial de clase C^∞ y $x \in R^n$ es el vector de estados. Entonces, se propone una función localizadora $h(x) : R^n \rightarrow R$ que no es la primera integral de $f(x)$, se calcula su derivada de Lie dada por $L_f h(x)$ y se determina el conjunto $S(h)$ definido como

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

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

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

y

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

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

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

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

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

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

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

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

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

con

$$\begin{aligned} K_{m-1,m} &= \{x \mid h_{m,\text{inf}} \leq h_m(x) \leq h_{m,\text{sup}}\}, \\ h_{m,\text{sup}} &= \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \\ h_{m,\text{inf}} &= \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \end{aligned}$$

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

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

El Teorema General, la Proposición de No Existencia y el Teorema Iterativo se pueden formular para sistemas no lineales variantes en el tiempo [39], para esto es necesario considerar un sistema de la forma (2.3), es decir $\dot{x} = f(x, t)$, donde $f(x, t)$ es una función vectorial de clase C^∞ y $x \in \mathbb{R}^n$ es el vector de estados. En este caso, el conjunto $S(h)$ se define de la siguiente manera

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

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

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

y

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

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

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

2.6. Estabilidad en el sentido de Lyapunov

Al momento de estudiar sistemas dinámicos, es posible notar que surgen distintos tipos de problemas de estabilidad. Por esta razón, las teorías de estabilidad juegan un rol central en ingeniería y teoría de sistemas. Los métodos directo e indirecto de Lyapunov permiten analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio de un sistema. Un punto de equilibrio x^* de un sistema dinámico no lineal e invariante en el tiempo de la forma (2.4) es estable si todas sus trayectorias con condiciones iniciales cercanas a un punto de equilibrio permanecen cerca de él; de otra forma, se dice inestable. Además, será asintóticamente estable si todas sus trayectorias que inician cercanas a un punto de equilibrio no solo permanecen cerca de él, sino que tienden hacia el punto de equilibrio cuando $t \rightarrow \infty$. Lo anterior puede ser formulado de la siguiente forma [22].

Definición: Estabilidad y estabilidad asintótica. El punto de equilibrio $x^* = 0$, de $\dot{x} = f(x)$ es

- estable si para cada ε se tiene que $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$ tal que

$$\|x_0\| < \delta \implies \|\phi(t, x_0)\| < \varepsilon \forall t \geq 0,$$

donde x_0 es la condición inicial, es decir, $x(0) = x_0$,

- inestable si no es estable,
- asintóticamente estable si es estable y se puede elegir una δ tal que

$$\|x_0\| < \delta \implies \lim_{t \rightarrow \infty} \phi(t, x_0) = 0.$$

2.6.1. Método directo de Lyapunov

En 1892, Lyapunov mostró que ciertas funciones podrían ser utilizadas para determinar la estabilidad de un punto de equilibrio [22]. Sea $V(x) : D \rightarrow \mathbf{R}$ una función candidata de Lyapunov continuamente

diferenciable y definida en el dominio $D \subset \mathbf{R}^n$ el cual contiene al origen. La derivada de V a lo largo de las trayectorias de (2.4), será denotada como $\dot{V}(x)$, y está dada por

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(x) = \left[\frac{\partial V}{\partial x_1}, \frac{\partial V}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial V}{\partial x_n} \right] \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} = \frac{\partial V}{\partial x} f(x).$$

Nótese que la derivada de V es dependiente de las ecuaciones del sistema bajo estudio. Por lo tanto, $\dot{V}(x)$ será distinta para sistemas diferentes. Si $\phi(t, x)$ es la solución de (2.4) con un estado inicial x en $t = 0$, entonces

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

por lo tanto, si $\dot{V}(x)$ es negativa, V decrecerá a lo largo de las trayectorias de (2.4). A continuación, se muestran los teoremas de estabilidad en el sentido de Lyapunov.

Teorema. Si $x = 0$ es un punto de equilibrio del sistema (2.4), $D \subset \mathbf{R}^n$ es un dominio que contiene a $x = 0$ y $V : D \rightarrow \mathbf{R}$ es una función continuamente diferenciable tal que

$$V(0) = 0 \text{ y } V(x) > 0 \text{ en } D - \{0\}, \quad (2.6)$$

y

$$\dot{V}(x) \leq 0 \text{ en } D, \quad (2.7)$$

entonces, $x = 0$ es estable. Adicionalmente, si

$$\dot{V}(x) < 0 \text{ en } D - \{0\}, \quad (2.8)$$

entonces, $x = 0$ es asintóticamente estable.

Por lo tanto, una función de Lyapunov, es una función $V(x)$ continuamente diferenciable que satisface las condiciones (2.6) y (2.7). Además, el origen es estable si existe una función $V(x)$ definida positiva y continuamente diferenciable, tal que $\dot{V}(x)$ es semidefinida negativa y será asintóticamente estable si $\dot{V}(x)$ es negativa definida.

Cuando el origen $x = 0$ es asintóticamente estable, es posible estar interesado en determinar qué tan lejos del origen puede estar una trayectoria del sistema, y aun así, converger al origen cuando $t \rightarrow \infty$. De esta pregunta, surge la definición de región de atracción. Sea $\phi(t, x)$ solución de (2.4) con un estado inicial x en $t = 0$. Entonces la región de atracción será definida como el conjunto de todos los puntos x tal que $\phi(t, x)$ está definido para todo $t \geq 0$ y $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi(t, x_0) = 0$.

En algunos casos, puede demostrarse que para cualquier estado inicial x , la trayectoria $\phi(t, x)$ se aproxima al origen cuando $t \rightarrow \infty$, sin importar que tan grande sea $\|x\|$. Cuando un punto de equilibrio asintóticamente estable cumple con esta propiedad, se denomina, global asintóticamente estable [22]. Entonces, se establece lo siguiente:

Teorema. *Sea $x = 0$ un punto de equilibrio del sistema (2.4) y $V : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ una función continuamente diferenciable tal que*

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

entonces, $x = 0$ es global asintóticamente estable.

Cuando el origen $x = 0$ del sistema es un punto de equilibrio global asintóticamente estable, entonces, este debe ser el único punto de equilibrio.

2.6.2. Señal uniformemente acotada en forma última

Las soluciones de un sistema de la forma (2.3) [22], se dice que son uniformemente acotadas en forma última (UUB), si existen constantes positivas b_r y c , independientes de $t_0 \geq 0$, y para cada $\alpha \in (0, c)$ hay una constante positiva $T = T(\alpha, b_r)$, independiente de t_0 tal que,

$$\|x(t_0)\| \leq \alpha \Rightarrow \|x(t)\| \leq b_r \quad \forall t \geq t_0 + T, \quad t_0 \geq 0.$$

2.7. Redes neuronales

Durante los últimos años, las redes neuronales artificiales han generado un gran interés debido a sus aplicaciones en el control de sistemas dinámicos. Las redes neuronales emplean una interconexión masiva de unidades de procesamiento simples llamadas neuronas. Algunas de sus propiedades principales son su capacidad de aprendizaje y adaptación [40].

2.7.1. La neurona

Las redes neuronales están inspiradas en el comportamiento de una red neuronal biológica, y su unidad fundamental de procesamiento es la neurona [41]. La Figura 2.5 muestra una neurona biológica.

Por otro lado, en la Figura 2.6 se representa el modelo matemático de una neurona artificial, cuya su función de salida se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$y(t) = \sigma \left(\sum_{i=1}^n v_i x_i(t) + v_0 \right), \quad (2.9)$$

donde x_i representan las señales de entrada a la neurona artificial y corresponden a los estímulos recibidos por las dendritas en la neurona biológica, v_i representan los pesos sinápticos, v_0 es el umbral de activación, $\sigma(\cdot)$ representa la función activación, esta puede seleccionarse según la aplicación de la red neuronal, algunas de las funciones de activación más comunes se muestran en la Figura 2.7. La salida $y(t)$ de la neurona artificial representa la señal eléctrica transmitida por el axón a las neuronas vecinas. Definiendo un vector aumentado de señales de entrada $x(t)$ y un vector aumentado de pesos de entrada $v(t)$ incluyendo el valor del umbral de activación como:

$$\mathbf{x}(t) = [1 \ x_1 \ \cdots \ x_n]^T, \quad (2.10)$$

$$\mathbf{v}(t) = [v_0 \ v_1 \ \cdots \ v_n]^T. \quad (2.11)$$

La Ecuación (2.9) también puede escribirse de la forma:

$$y(t) = \sigma(\mathbf{v}^T \mathbf{x}). \quad (2.12)$$

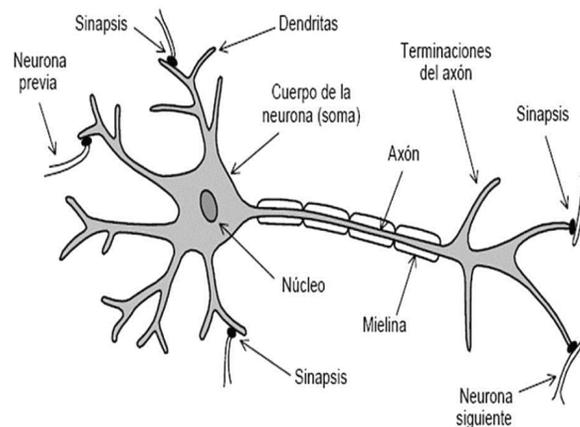


Figura 2.5: Neurona biológica. Recuperado y adaptado de [41].

La red neuronal de una capa se muestra en la Figura 2.8, está compuesta por una cantidad de L neuronas, que al ser alimentadas por las mismas señales de entrada $x_i(t)$, producen una salida $y_l(t)$ por

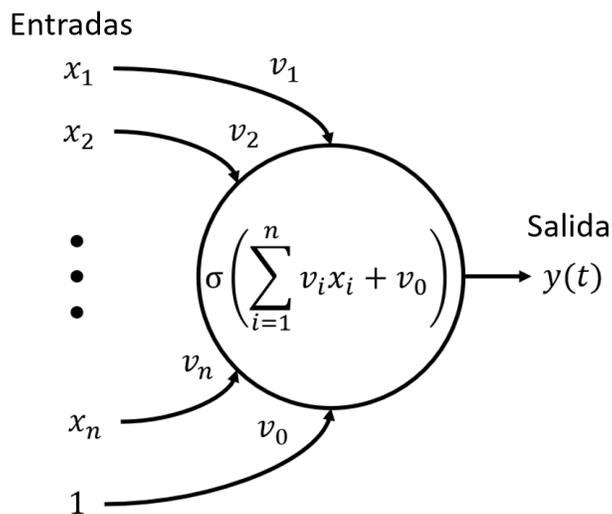


Figura 2.6: Neurona artificial [41].

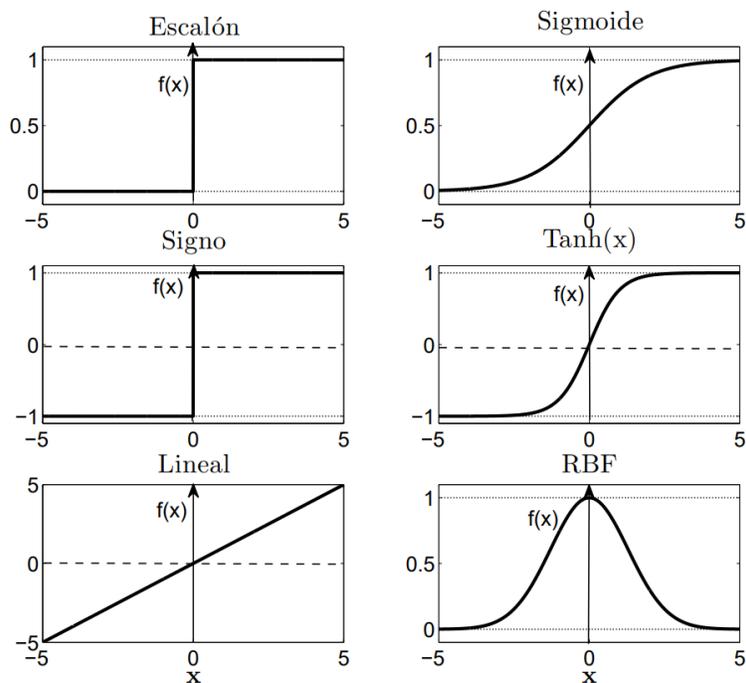


Figura 2.7: Funciones de activación. Recuperado y adaptado de [41].

cada neurona. Su función de salida puede expresarse como:

$$y_l(t) = \sigma_l \left(\sum_{i=1}^n v_{li} x_i(t) + v_{l0} \right). \quad (2.13)$$

donde $l = 1, 2, \dots, L$. La Ecuación (2.13), también puede ser descrita en forma vectorial como:

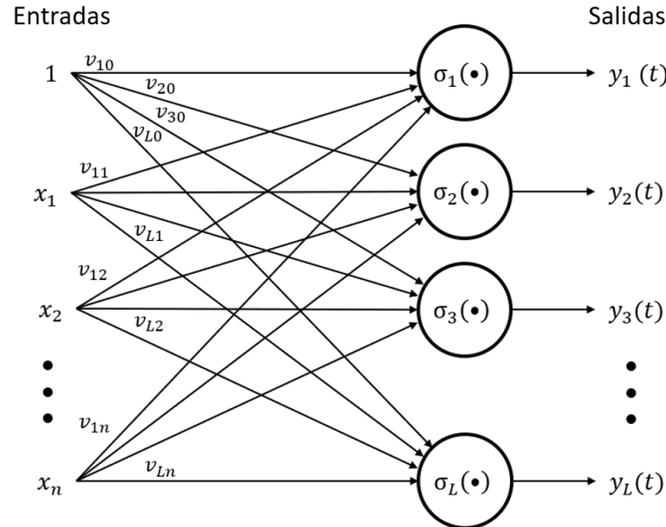


Figura 2.8: Red neuronal de una capa.

$$\mathbf{y} = \boldsymbol{\sigma} (V^T \mathbf{x}). \quad (2.14)$$

donde $\mathbf{y} = [y_1 \ y_2 \ \dots \ y_L]^T$ es el vector de salida de la red neuronal, $\mathbf{x} = [1 \ x_1 \ \dots \ x_n]^T$ es el vector aumentado de señales de entrada de la red neuronal, $\boldsymbol{\sigma}(\cdot) = [\sigma_1(\cdot) \ \dots \ \sigma_l(\cdot) \ \dots \ \sigma_L(\cdot)]^T$ es el vector de funciones de activación de cada neurona, y V es la matriz aumentada de pesos de entrada compuesta por los valores de v_{li} , y está definida de la siguiente forma:

$$V^T = \begin{bmatrix} v_{10} & v_{11} & v_{12} & \cdots & v_{1n} \\ v_{20} & v_{21} & v_{22} & \cdots & v_{2n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ v_{L0} & v_{L1} & v_{L2} & \cdots & v_{Ln} \end{bmatrix}. \quad (2.15)$$

2.7.2. Teorema de aproximación universal

La propiedad de aproximación de redes neuronales, establece que cualquier función suave $\mathbf{f}(\mathbf{x}) : R^n \rightarrow R^m$ puede ser aproximada por una red neuronal de dos capas sobre un conjunto compacto con los pesos

apropiados. Entonces dado un conjunto compacto $S \in R^n$ y un número positivo ε_N , existe una red de al menos dos capas, tal que:

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = W^T \boldsymbol{\sigma}(V^T \mathbf{x} + \boldsymbol{\theta}) + \boldsymbol{\varepsilon}. \quad (2.16)$$

con $\|\boldsymbol{\varepsilon}\| < \varepsilon_N$, para toda $\mathbf{x} \in S$, donde $V \in R^{n \times L}$ y $W \in R^{L \times m}$ son matrices con valores de pesos de entrada y salida de la red neuronal, $\mathbf{x} \in R^n$ es un vector de señales de entrada de la red neuronal, $\boldsymbol{\theta} \in R^L$ es un vector constante de valores de umbral, $\boldsymbol{\varepsilon} \in R^m$ es un vector de error de aproximación y $\boldsymbol{\sigma} \in R^L$ es un vector de funciones de activación. El teorema de aproximación universal es directamente aplicable al perceptrón multicapa y establece que una sola capa oculta en el perceptrón es suficiente para calcular de manera uniforme un error de aproximación $\boldsymbol{\varepsilon}$ para un conjunto de entrenamiento dado, representado por un conjunto de entradas \mathbf{x} y una función de salida deseada. Además, puede ser considerado un *teorema de existencia* en el sentido que provee una justificación matemática para la aproximación de una función continua arbitraria [40].

2.7.3. Controlador con red neuronal de enlace funcional de una capa.

En su mayoría, los controladores comercialmente disponibles, utilizan algún tipo de algoritmo PID. Como consecuencia de los avances tecnológicos, cada día se necesita un desempeño mayor en cuanto a velocidad y precisión, dado que estos controladores no tienen una capacidad adaptativa o capacidad de aprendizaje, es difícil alcanzar un nivel de precisión cuando se presentan incertidumbres en el sistema. Para solucionar esta problemática, en la literatura se ha propuesto el uso de redes neuronales para aproximar funciones no lineales, ya sea en la dinámica de robots manipuladores, vehículos entre otros [41].

Una red neuronal de enlace funcional de una capa es una solución atractiva al diseñar un controlador debido a su práctica implementación y bajo costo computacional en comparación con las redes neuronales multicapa. El diagrama de esta red neuronal se muestra en la Figura 2.9, y está descrita por la siguiente ecuación

$$\mathbf{y} = W^T \boldsymbol{\phi}(\mathbf{x}), \quad (2.17)$$

donde $\mathbf{x} \in R^n$, $\boldsymbol{\phi}(\cdot) : R^n \rightarrow R^L$, $\mathbf{y} \in R^m$. La función $\boldsymbol{\phi}(x)$ es un vector compuesto por L funciones base $[\phi_1(x) \ \phi_2(x) \ \cdots \ \phi_L(x)]^T$. El vector de entrada \mathbf{x} es aumentado por el primer componente $x_0 = 1$, de esta forma el umbral para la primer capa es incluido en la primer columna de la matriz de pesos W^T .

2.7.4. Aproximación por red neuronal de enlace funcional de una capa

Anteriormente se presentó el teorema de aproximación universal de redes neuronales, que aplica generalmente para redes dos o más capas de pesos, y no para las de una capa [41]. Sin embargo, estas redes de una capa, pueden servir para la aproximación de funciones. Si se selecciona un conjunto de funciones

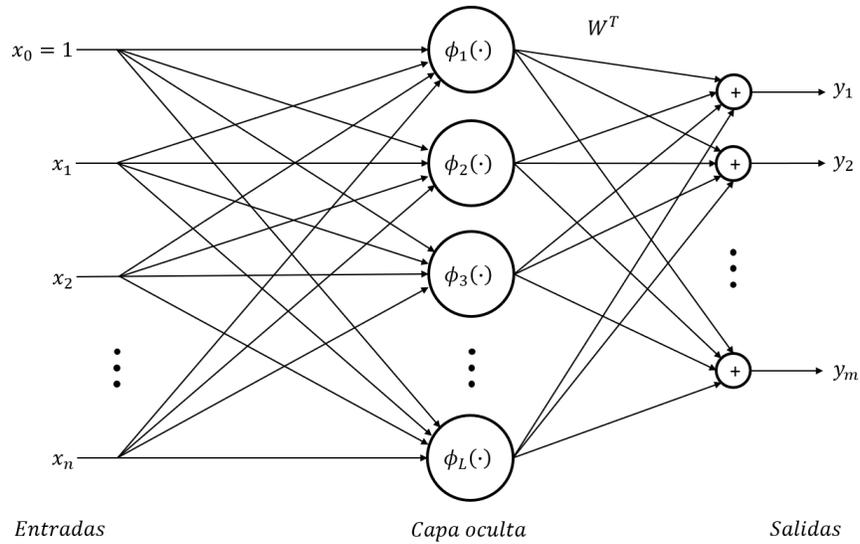


Figura 2.9: Red neuronal de enlace funcional de una capa.

base para las funciones de activación $\phi(\mathbf{x})$, es posible enunciar la siguiente propiedad de aproximación para las redes neuronales de una capa. Sea S un conjunto compacto simplemente conectado de R^n y $f(\cdot) : S \rightarrow R^m$. Definiendo $C^m(S)$ como un espacio de funciones continuas $f(\cdot)$. Entonces, para toda $f(\cdot) \in C^m(S)$, existe un vector de pesos W tal que

$$f(\mathbf{x}) = W^T \phi(\mathbf{x}) + \varepsilon, \quad (2.18)$$

con un error de estimación acotado por $\|\varepsilon\| < \varepsilon_N$.

Capítulo 3

Cáncer e inmunoterapia

En este capítulo, se describe brevemente la biología del cáncer y se muestra la clasificación de este padecimiento en sus distintos tipos. Además, se exploran conceptos sobre su interacción con el sistema inmune y algunos tratamientos para combatir la evolución del cáncer en el organismo.

3.1. Cáncer

El término cáncer, es utilizado para referirse a un gran grupo de padecimientos, en los que algunas células del cuerpo humano crecen descontroladamente y se propagan a otras partes del organismo. En el cuerpo humano, mediante un proceso conocido como división celular, las células crecen y se multiplican para formar células nuevas según el cuerpo lo necesite, cuando estas células envejecen o son dañadas, mueren, y nuevas células toman su lugar. El cuerpo humano está compuesto de trillones de células, por esta razón, el cáncer podría iniciar casi en cualquier lugar de él [42]. Las células cancerosas, no obedecen a la influencia del organismo para regularse y proteger el cuerpo humano, éstas se proliferan incontrolablemente, produciendo tumores malignos que invaden los tejidos adyacentes. Mientras la evolución del tumor permanezca localizada, este puede ser tratado y removido mediante una cirugía, sin embargo, los tumores malignos tienden a engendrar más células que se alejan entrando en el sistema vascular o linfático, para establecerse en una segunda ubicación y producir una nueva masa tumoral, este proceso es conocido como metástasis [43].

Cáncer metastático, es el término utilizado para referirse a un cáncer que se ha diseminado desde su lugar de origen. Este cáncer, tendrá el mismo nombre y tipo de células cancerosas que el cáncer original o primario, es decir, el cáncer de mama que se disemina a los pulmones y forma un tumor metastático llevará el nombre de cáncer metastático de seno y no cáncer de pulmón. En la Figura 3.1, se ilustra cómo las células cancerosas se propagan por medio del sistema vascular o linfático formando tumores metastáticos en otras partes del cuerpo [42]. El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, desde esta perspectiva, es un padecimiento muy común. A nivel celular el desarrollo del cáncer es un evento poco común, ya que al ser estudiado desde el punto de vista genético esta enfermedad suele surgir a partir de una sola célula. El cuerpo humano normalmente elimina las células con un ADN dañado antes de que éstas se vuelvan cancerosas, pero esta capacidad se reduce con el paso de los años en el individuo, por esta

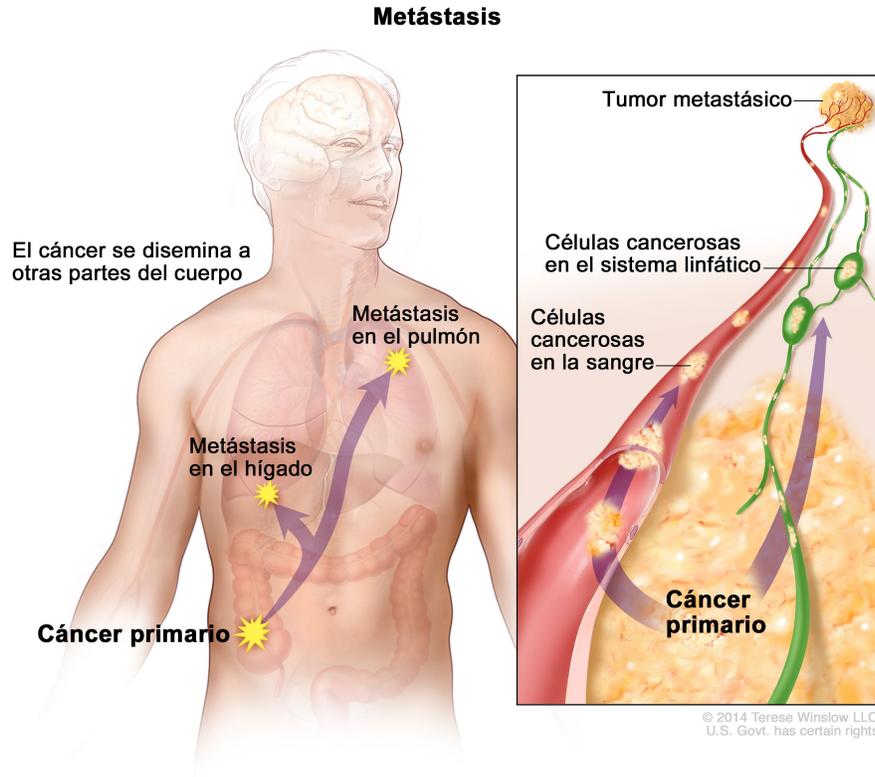


Figura 3.1: Proceso de formación de cáncer metastático [42].

razón existe un mayor riesgo de padecer cáncer en edades avanzadas [42, 43]. No todos los cambios en el tejido humano pueden clasificarse como cáncer. Sin embargo, algunos tejidos podrían desarrollar cáncer si no son tratados. Algunos ejemplos de tejidos que se recomienda monitorear son los siguientes:

- **Hiperplasia** ocurre cuando las células en un tejido se dividen más rápido de lo normal y las células adicionales se acumulan o proliferan.
- **Displasia** es un estado más grave que la hiperplasia. En este caso también existe una acumulación de células, pero estas se ven anormales y presenta cambios en la estructura del tejido.
- **Carcinoma *in situ***, es un estado aún más grave que los anteriores, solo que a diferencia del cáncer, este carcinoma no invade los tejidos adyacentes.

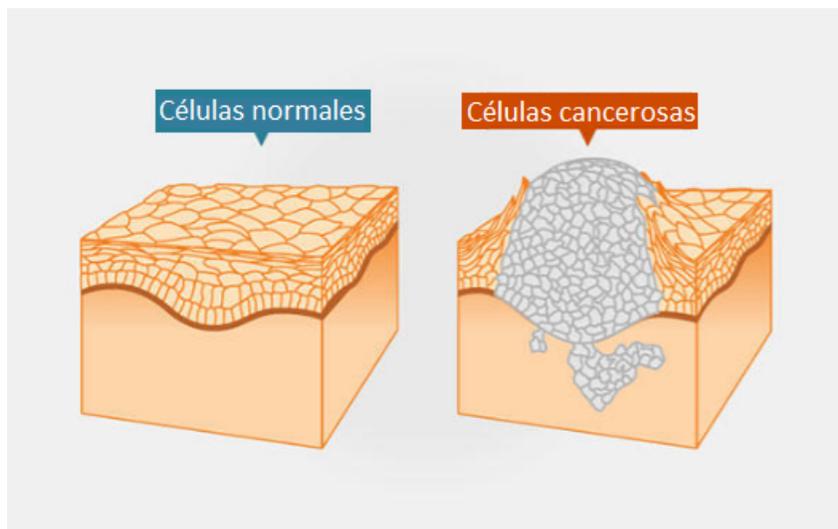


Figura 3.2: Comparación entre células normales y células cancerosas. Recuperado y adaptado de [42].

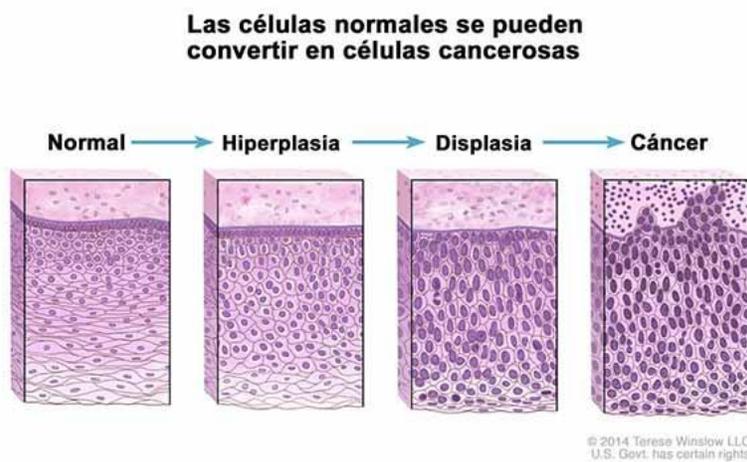


Figura 3.3: Comparación entre Hiperplasia, Displasia y Cáncer [42].

3.1.1. Tipos de cáncer

Existe un gran número de tipos de cáncer, estos generalmente reciben el nombre de los órganos o tejidos donde suelen encontrarse. También, los cánceres pueden describirse según el tipo de célula que los forma, como célula epitelial o escamosa. A continuación, se describen algunas de estas categorías.

Carcinoma

El carcinoma es el tipo de cáncer más común. Este se forma en las células epiteliales, las cuales cubren superficies internas y externas del cuerpo. Los carcinomas reciben nombres específicos según el tipo de célula epitelial en la que se presentan.

- **Adenocarcinoma** es un cáncer que se forma en las células epiteliales que producen fluidos o mucosidad. Los tejidos con este tipo de células algunas veces son denominados tejidos glandulares. En su mayoría, el cáncer de seno, colon y próstata son adenocarcinomas.

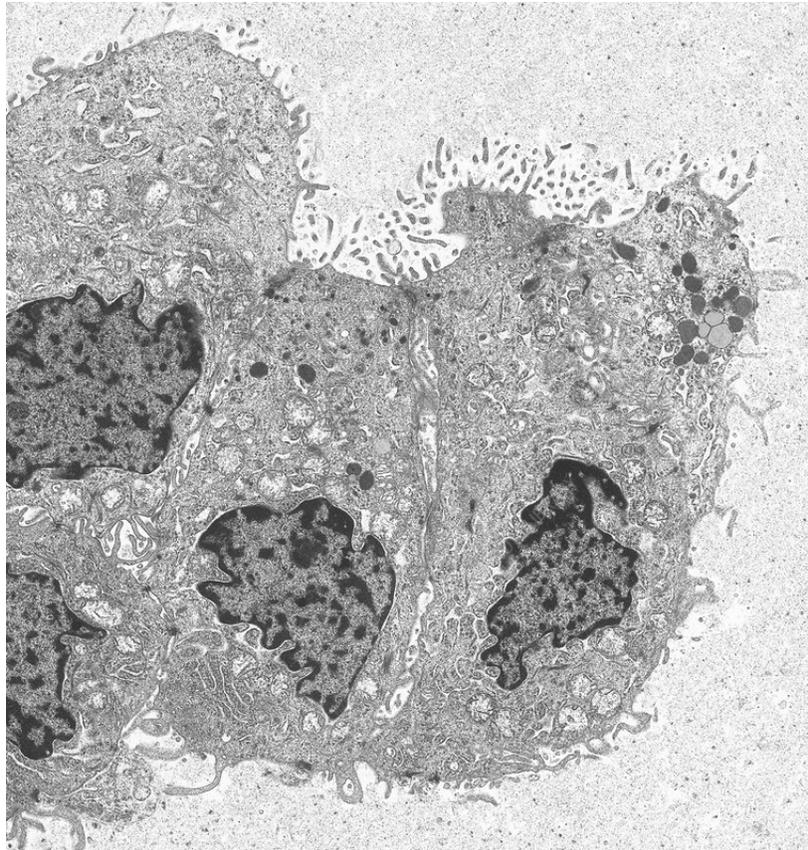


Figura 3.4: Micrografía electrónica de transmisión de una sección de carcinoma ductal de mama mostrando células epiteliales malignas. Este es un cáncer que surge del revestimiento de los conductos lácteos y es el tipo más común de cáncer de mama [44].

- **Carcinoma de células basales**, este tipo de cáncer inicia en la capa más baja (basal) de la epidermis, la cual es la capa exterior de una persona.
- **Carcinoma de células escamosas**, es un cáncer que se forma en las células epiteliales bajo la superficie exterior de la piel. Las células escamosas revisten también muchos otros órganos como el estómago, intestinos, pulmones, vejiga y riñones. Este tipo de carcinomas algunas veces se llaman carcinomas epidermoides.
- **Carcinoma de células de transición**, este cáncer se forma en un tipo de tejido epitelial llamado epitelio de transición o urotelio. Algunos cánceres de vejiga, de los uréteres y los riñones son carcinomas de este tipo.

Sarcoma

Los sarcomas son cánceres que se forman en el hueso y en los tejidos blandos, incluso en músculos, tejido adiposo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejido fibroso. El cáncer de hueso más común, es el osteosarcoma.



Figura 3.5: Lesiones oscuras en la pierna de un paciente con sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es una forma de cáncer que puede formar lesiones púrpuras y masas en la piel u otros órganos [44].

Leucemia

El término leucemia es utilizado para describir los cánceres de células sanguíneas. La leucemia es un tipo de cáncer que empieza en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea. En este cáncer un gran número de glóbulos blancos anormales se acumulan en la sangre y en la médula ósea y desplazan a los glóbulos normales de la sangre. Estos cánceres no forman tumores sólidos.

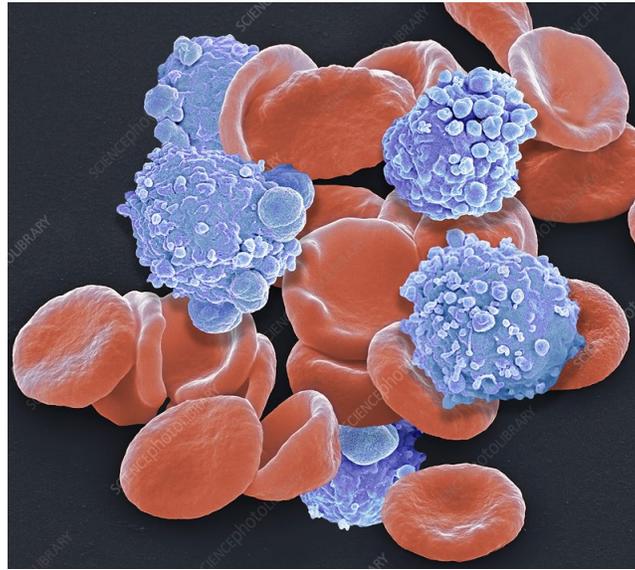


Figura 3.6: Micrografía electrónica de barrido a color de células sanguíneas de leucemia linfocítica crónica [44].

Linfoma

El término linfoma, describe un cáncer que comienza en las células del sistema linfático. Los dos tipos principales son: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. En este padecimiento los linfocitos anormales se acumulan en los ganglios linfáticos y en los vasos linfáticos, así como en otros órganos del cuerpo.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple, también conocido como mieloma de células plasmáticas y enfermedad de Kahler, es un tipo de cáncer que inicia en las células plasmáticas, que son otro tipo de células inmunitarias. Las células plasmáticas anormales, también llamadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo.

Melanoma

Melanoma es el término utilizado para nombrar al cáncer que inicia en las células que se convierten en melanocitos, estos son células especializadas en producir melanina la cual se encarga de la pigmentación de la piel. La mayoría de los melanomas se forman en la piel, pero pueden incluso formarse en otros tejidos pigmentados como los ojos.



Figura 3.7: Melanoma en la superficie planar del pie [44].

Tumores de cerebro y de médula espinal

Estos tumores pueden comenzar en distintas partes del encéfalo o la médula espinal que forman parte del sistema nervioso central. Los tumores pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos de encéfalo y médula espinal crecen y hacen presión en las áreas cercanas del encéfalo. Pocas veces se propagan a otros tejidos. Mientras que los tumores malignos tienden a crecer rápido y diseminarse a otros tejidos del encéfalo.

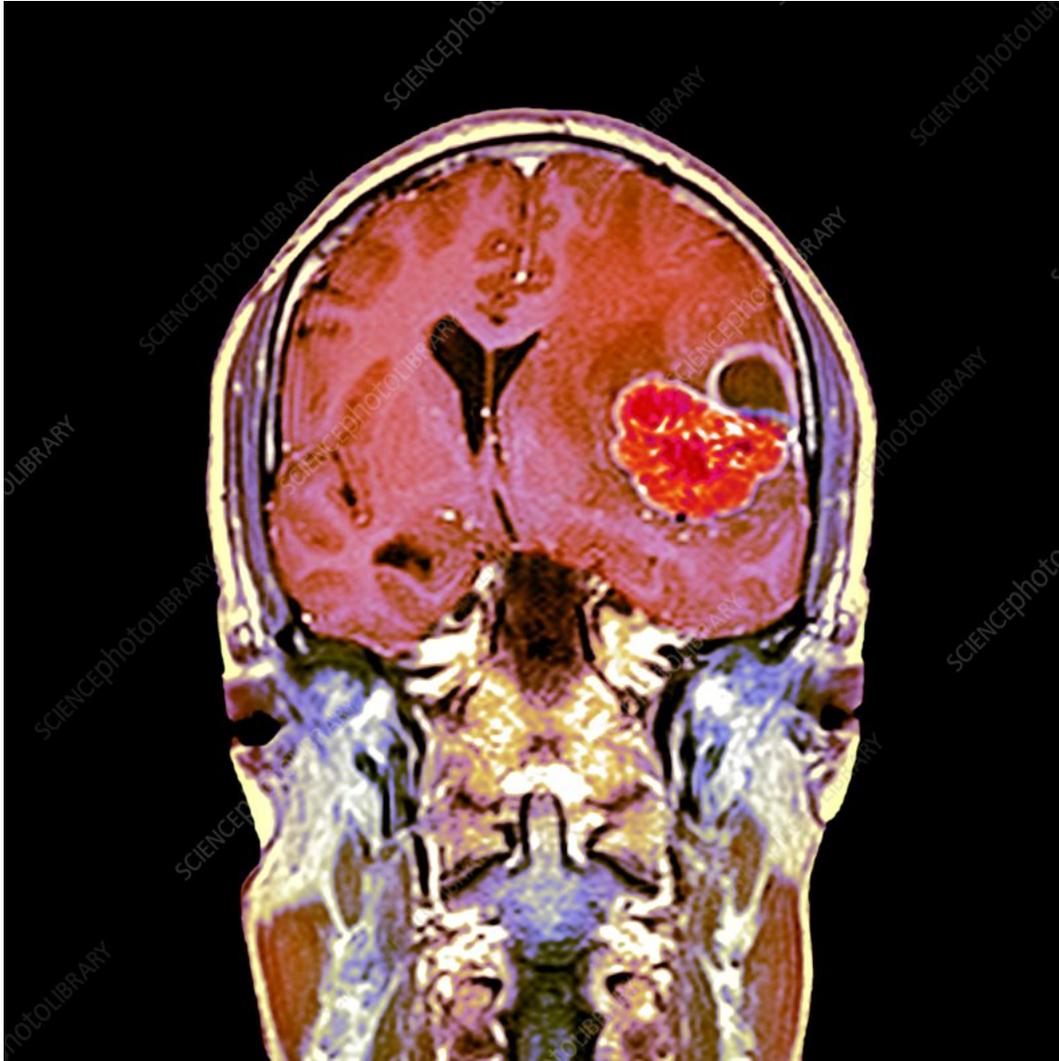


Figura 3.8: Imagen de resonancia magnética a través de la cabeza de un paciente con un glioblastoma (rojo) [44].

3.2. Tratamiento

Para combatir el cáncer, existen distintos tipos de tratamiento. Cada uno de ellos dependerá del tipo de cáncer y de su avance en el organismo [42]. A continuación, se enlistan los principales tipos de tratamientos.

Cirugía

La cirugía es un procedimiento que permite remover el tumor ya sea completa o parcialmente. Este tratamiento presenta buenos resultados al remover tumores sólidos que se encuentran en un área específica.



Figura 3.9: Cirugía renal asistida por modelado 3D para remover un tumor [44].

Terapia de radiación

La terapia de radiación, también conocida como radioterapia, utiliza altas dosis de radiación para eliminar las células cancerosas y reducir el tamaño del tumor. El tipo de radioterapia varía según el tipo de cáncer, el tamaño del tumor, ubicación en el cuerpo humano, además de otros factores como la edad e historial médico.

Quimioterapia

La quimioterapia es un tipo de tratamiento contra el cáncer que suministra una dosis de fármaco para eliminar las células cancerosas. Este tratamiento reduce o detiene el crecimiento de la población de células cancerosas. Esta estrategia puede presentar efectos secundarios, ya que, no solamente las células cancerosas se ven afectadas, también células sanas que crecen y se dividen rápidamente son eliminadas por este tratamiento.



Figura 3.10: Quimioterapia. Paciente recibiendo fármaco contra el cáncer de forma intravenosa [44].

Terapia hormonal

La terapia hormonal es una alternativa que permite disminuir o detener la propagación del cáncer que utiliza hormonas para crecer. Debido a que este tipo de terapia bloquea la habilidad del cuerpo humano para producir hormonas o interfiere en el comportamiento de estas, puede causar una serie de efectos secundarios dependiendo del tipo de terapia, los más comunes son: náuseas, fatiga, diarrea, entre otros.

Trasplante de células madre

El trasplante de células madre es un procedimiento que restaura las células madres que forman la sangre en personas que han recibido dosis muy altas de quimioterapia o radioterapia. Estas células son importantes porque se convierten en diferentes tipos de células sanguíneas como glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Este tipo de tratamiento no funciona contra el cáncer directamente, su importancia radica en ayudar al paciente a recuperar su habilidad de producir células madre después de tratamientos como la quimioterapia o radioterapia.

Terapia dirigida

La terapia dirigida es un tipo de tratamiento contra el cáncer que apunta a las proteínas encargadas de controlar el crecimiento, división y propagación de células cancerosas. A medida que el conocimiento acerca de los cambios en el ADN y proteínas que provocan el cáncer, es posible diseñar un tratamiento dirigido obteniendo un mejor desempeño.



Figura 3.11: Inyección de Prostate 3 para el tratamiento del cáncer de próstata. Esta es una terapia hormonal que reduce los niveles de testosterona, lo que puede ayudar a reducir el tamaño del tumor o ralentizar su crecimiento [44].

Pruebas de biomarcadores

Al hablar de pruebas de biomarcadores, se refiere a una metodología que permite buscar genes, proteínas y otras sustancias (conocidas como biomarcadores o marcadores tumorales) que proveen información acerca del cáncer. Debido a que cada persona presenta un patrón único de biomarcadores, este tratamiento ayuda a identificar qué tratamiento contra el cáncer será más efectivo. Por ejemplo, las terapias dirigidas e inmunoterapias podrían solo funcionar en personas cuyo cáncer posee ciertos biomarcadores.

Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento contra el cáncer que ayuda al sistema inmune a combatirlo. Existen distintos tipos de inmunoterapias como; inhibidores de puntos de control inmunológicos, que es un fármaco que bloquea estos puntos de control permitiendo a las células inmunes tener una respuesta más fuerte contra el cáncer; terapia de transferencia de células T, la cual aumenta la capacidad natural de las células T para combatir el tumor, en este tratamiento las células inmunes son tomadas del tumor; la inmunoterapia de anticuerpos monoclonales utiliza proteínas del sistema inmune creadas en un laboratorio y diseñadas para unirse a objetivos específicos en las células cancerosas marcándolas para que sean

reconocidas y atacadas por el sistema inmune; tratamiento por vacuna que ayuda a potenciar la respuesta del sistema inmune contra las células cancerosas; y por último, los moduladores del sistema inmune, que mejoran la respuesta inmunitaria del cuerpo contra el cáncer.



Figura 3.12: Preparación en laboratorio de un tratamiento de inmunoterapia [44].

3.3. Inmunoterapia adaptativa celular

En la realidad, algunas de las estrategias para combatir el cáncer, como lo son la cirugía, quimioterapia y radioterapia, usualmente no logran curar a un paciente con cáncer metastásico, es decir, un paciente del cual se han propagado las células cancerosas desde un tumor maligno. Dado que estos tratamientos eliminan una gran cantidad de células normales, además de las células cancerosas, la quimioterapia y radioterapia tienden a producir efectos secundarios severos. Durante los últimos años, se han presentado dos enfoques en el tratamiento contra el cáncer que envuelven el sistema inmune: inmunoterapia pasiva e inmunoterapia activa. La inmunoterapia pasiva, es un enfoque que intenta tratar a los pacientes mediante la administración de anticuerpos como agentes terapéuticos. Estos anticuerpos reconocen y se adhieren a proteínas específicas en la superficie de las células tumorales. Una vez ahí, el anticuerpo puede eliminar la célula directamente o dirigir un ataque hacia ella por otros elementos del sistema inmune. La inmunoterapia activa, intenta aumentar la participación del sistema inmunológico del paciente en la lucha contra las células malignas. El sistema inmune ha evolucionado para reconocer y destruir materiales extraños. Dado que el cáncer es derivado de las células del propio individuo, el sistema inmune normalmente falla al reconocerlos como inapropiados. Incluso si las células inmunitarias del paciente

reconocen antígenos asociados las células tumorales, éstas últimas pueden desarrollar mecanismos de evasión inmune y escapar [43].

Una estrategia que ha ganado gran atención gracias a los resultados clínicos reportados durante su aplicación, es la inmunoterapia adaptativa celular (IAC), esta consiste en la transferencia de células inmunitarias a un paciente con la meta de obtener un beneficio terapéutico. En la mayoría de los casos, IAC ha sido desarrollada para pacientes con cáncer, sin embargo, podría ser aplicada en el tratamiento de enfermedades infecciosas, entre otras. Las células inmunitarias más utilizadas en la IAC son los linfocitos, pero también otras células como las asesinas naturales, monocitos y células dendríticas pueden ser modificadas *ex vivo* y suministradas nuevamente [45].

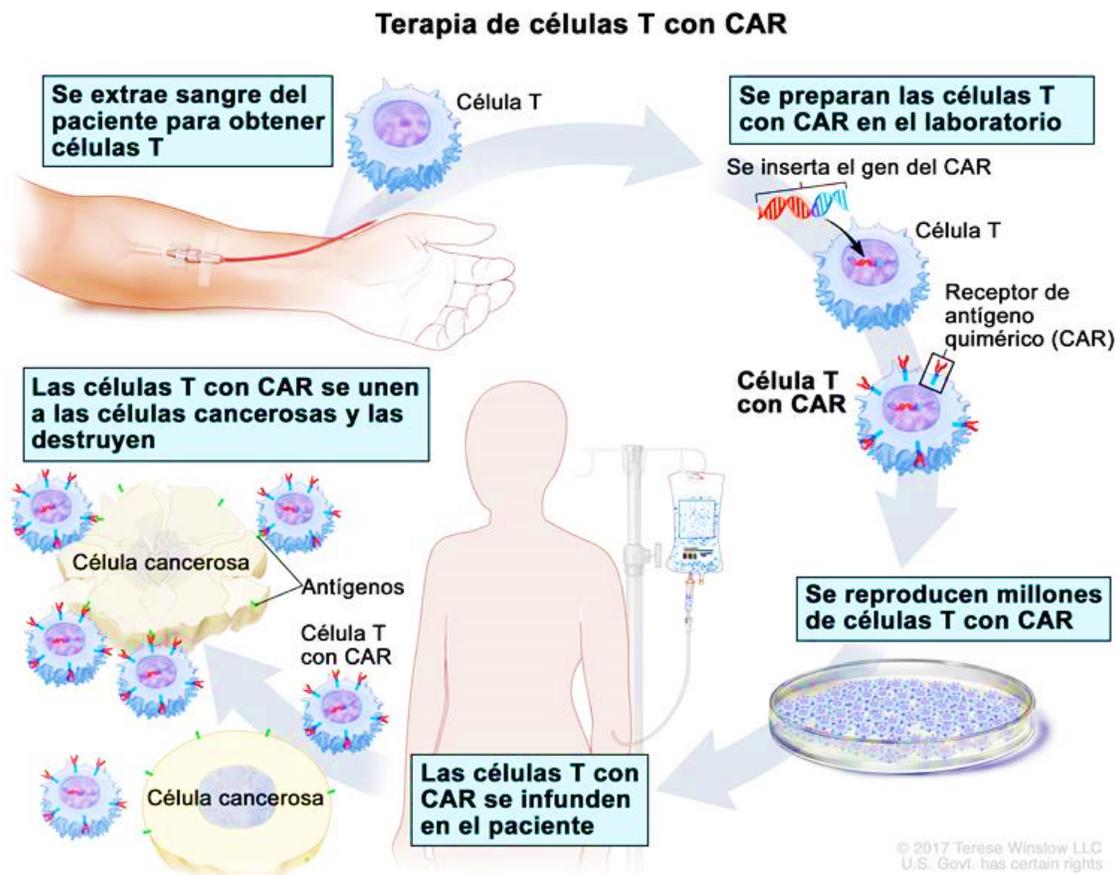


Figura 3.13: Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), se modifican las células T en el laboratorio para que se unan a las células cancerosas y las destruyan. Recuperado y adaptado de [42].

3.4. Modelos matemáticos de sistemas biológicos

En la literatura existe una gran variedad de artículos científicos cuyo objetivo radica en el desarrollo y análisis de modelos matemáticos que estudian el comportamiento de sistemas biológicos. Estos son representados mediante EDOs que describen la evolución en el tiempo del sistema. Algunas investigaciones como las que se muestran a continuación presentan modelos matemáticos de la dinámica del cáncer y han permitido inferir sobre el comportamiento de las poblaciones celulares que interactúan en este padecimiento y su respuesta a distintos tratamientos.

En el 2006, de Pillis *et al.*, en el artículo *Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations* [46], desarrollan y analizan un modelo matemático descrito por seis EDOs de primer orden que describen la interacción entre células cancerosas, $T(t)$; células NK (*Natural Killers*), $N(t)$; células efectoras $CD8^+T$, $L(t)$; linfocitos circulantes, $C(t)$; la concentración del tratamiento de quimioterapia en el flujo sanguíneo, $M(t)$; y el tratamiento de inmunoterapia, $I(t)$. La dinámica de estas poblaciones celulares y tratamientos se formula en las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T, \quad (3.1)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g\frac{T^2}{h + T^2}N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N, \quad (3.2)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + j\frac{D^2T^2}{k + D^2T^2}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 \quad (3.3)$$

$$-K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_ILI}{g_I + I} + v_L(t), \quad (3.4)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C, \quad (3.5)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t), \quad (3.6)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t), \quad (3.7)$$

donde

$$D = d\frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}. \quad (3.8)$$

A través del análisis del modelo en ausencia de quimioterapia o inmunoterapia, se determinan puntos de equilibrio en el sistema junto con los criterios de estabilidad dando como resultado dos puntos de equilibrio en un conjunto específico de parámetros. Con base en estos resultados, los autores concluyen que un tratamiento combinado de inmunoterapia y quimioterapia podría llevar al sistema a un punto de equilibrio libre de tumor y alcanzar un estado libre del padecimiento.

En el 2007, de Pillis *et al.*, en el artículo *Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls* [47], se investiga un modelo matemático que describe los efectos de la quimioterapia en las células tumorales y el sistema inmune mediante el siguiente sistema de

EDOs:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - c_1NT - K_TMT, \quad (3.9)$$

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_1 - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT - K_NMN, \quad (3.10)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_2 - \beta C - K_CMC, \quad (3.11)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_M(t). \quad (3.12)$$

donde $T(t)$ es la población de células tumorales, $N(t)$ es la población de células efector inmune, $C(t)$ es la población de linfocitos circulantes y $M(t)$ la concentración del tratamiento de quimioterapia. El modelo permite ensayar y comparar varias estrategias de control óptimo incluyendo el control cuadrático, control lineal y restricción de estado. Además de que incorporar los efectos benéficos del sistema inmune en el control del crecimiento del tumor ayuda a rastrear directamente los efectos perjudiciales de la quimioterapia en las poblaciones de células tumorales y células inmunitarias. En conclusión, el modelo muestra que si una gran dosis de tratamiento es administrada para eliminar rápidamente la población de células tumorales y dirigir las variables de estado al punto de equilibrio libre de tumor, el cáncer será controlado efectivamente.

Otro de los artículos relevantes para este proyecto, presentado por de Pillis *et al.*, en el 2009 es *Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy* [7], que describe la interacción entre la población de células tumorales, $T(t)$; la concentración de células NK por litro de sangre, $N(t)$; la concentración de células CD8⁺T por litro de sangre, $L(t)$; la concentración de linfocitos por litro de sangre sin incluir células NK y CD8⁺T, $C(t)$; la concentración del tratamiento de quimioterapia por litro de sangre, $M(t)$; la concentración de IL-2 por litro de sangre, $I(t)$; el número de células tumor-activadas CD8⁺T suministradas por día por litro de volumen de sangre; $v_L(t)$; la cantidad de doxorubicin suministrada por día por litro de volumen corporal; $v_M(t)$; la cantidad de IL-2 suministrada por día por litro de volumen corporal; $v_I(t)$. El sistema está representado por las siguientes EDOs:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-\delta_TM})T, \quad (3.13)$$

$$\frac{dN}{dt} = f\left(\frac{e}{f}C - N\right) - pNT + \frac{p_NNI}{g_N + I} - K_N(1 - e^{-\delta_NM})N, \quad (3.14)$$

$$\frac{dL}{dt} = \frac{\theta mL}{\theta + I} + j\frac{T}{k + T}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - \frac{uL^2CI}{\kappa + I} \quad (3.15)$$

$$-K_L(1 - e^{-\delta_LM})L + \frac{p_ILI}{g_I + I} + v_L(t), \quad (3.16)$$

$$\frac{dC}{dt} = \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C \right) - K_C \left(1 - e^{-\delta_C M} \right) C, \quad (3.17)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t), \quad (3.18)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + \phi C + \frac{\omega L I}{\zeta + I} + v_I(t), \quad (3.19)$$

donde

$$D = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}. \quad (3.20)$$

En este trabajo, los autores expresan que al comparar el modelo con los datos obtenidos experimentalmente durante las mediciones de las poblaciones de células inmunitarias, en particular, la IL-2, se obtiene un comportamiento similar de ellas, y concluyen que entre más efectivamente las células CD8⁺T de la sangre periférica eliminan a las células tumorales, la inmunoterapia podrá ser más útil en conjunto con la quimioterapia.

Capítulo 4

Desarrollo y resultados

En este capítulo se estudia la dinámica de un modelo matemático compuesto por tres EDOs de primer orden propuesto por de Pillis *et al.* [6]. Este sistema describe el crecimiento tumoral bajo una respuesta inmune de células NK y células efectoras T CD8⁺. Adicionalmente, se considera la aplicación externa de un tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular (IAC) que permite controlar la evolución de la enfermedad. En la primera sección, se describen las ecuaciones de estado que componen el modelo bajo estudio, su propiedad de positividad y el punto de equilibrio libre de tumor. Después, se utiliza el método de LCCI para determinar límites ínfimos y supremos para cada una de las poblaciones celulares obteniendo el dominio de localización. En la siguiente sección, se obtiene una condición de no existencia respecto al parámetro de tratamiento que implicará la eliminación de las células cancerosas en el sistema. Posteriormente, se presenta la metodología utilizada para el diseño del controlador neuronal cuyo objetivo es estimar una dosis de tratamiento en el parámetro s_L que permita eliminar el tumor. En complemento al análisis matemático se muestran simulaciones numéricas que permiten ilustrar la dinámica del sistema y los resultados obtenidos, así como, la experimentación *in silico* en la que se estudian tres estrategias distintas de tratamiento y se compara el desempeño de cada una de ellas.

4.1. Modelo matemático

Con el objetivo de entender la compleja dinámica del cáncer, de Pillis *et al.* [6] presentan un modelo matemático que describe la interacción del tumor con el sistema inmune, en dicho modelo los parámetros son estimados y validados con base en los datos experimentales publicados en estudios con pacientes. El sistema bajo estudio describe la dinámica de las células cancerosas, $T(t)$; células asesinas naturales (NK), $N(t)$; y células efectoras T CD8⁺, $L(t)$. Las interacciones de estas poblaciones celulares están dadas por el siguiente conjunto de EDOs de primer orden:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - D, \quad (4.1)$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - pNT, \quad (4.2)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + \frac{jD^2}{k + D^2}L - qLT + rNT + s_L, \quad (4.3)$$

donde

$$D = \frac{dL^\lambda}{sT^\lambda + L^\lambda} T. \quad (4.4)$$

La Ecuación (4.1) representa la evolución en el tiempo de la población de células tumorales. En el primer término se observa un crecimiento logístico del tumor, mientras que, el segundo y tercer término muestran como esta población se reduce por su interacción con células NK y células efectoras. La Ecuación (4.2) describe la dinámica de la población de células asesinas naturales, se asume que estas están siempre presentes y activas en el organismo mediante un flujo constante y una tasa de muerte natural, como se muestra en el primer y segundo término respectivamente. El tercer término determina el reclutamiento inmune de células NK generado por su interacción con el tumor mediante la cinemática de Michaelis-Menten. Además, se considera que las células asesinas naturales son inactivadas por las células cancerosas. La Ecuación (4.3) representa la evolución de las células efectoras T CD8⁺, estas células son reclutadas por su interacción con las células tumorales mediante el término de Michaelis-Menten, adicionalmente, la producción de células T CD8⁺ es estimulada por la interacción entre las células NK y células tumorales. Con el objetivo de explorar y evaluar el desempeño del tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular para el control del crecimiento tumoral, en este trabajo se introduce en la Ecuación (4.3) el parámetro s_L . Es importante considerar que en la Ecuación (4.1) la variable $T(t)$ es un término común. Por lo tanto, $T = 0$, es considerado un estado libre de tumor. Un punto de equilibrio de interés en este trabajo, es el punto de equilibrio libre de tumor, para calcularlo es necesario igualar el sistema (4.1)–(4.3) a cero como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} \left(a - abT - cN - \frac{dL^\lambda}{sT^\lambda + L^\lambda} \right) T &= 0, \\ \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2} N - pNT &= 0, \\ -mL + \frac{jD^2}{k + D^2} L - qLT + rNT + s_L &= 0, \end{aligned}$$

entonces, considerando $T = 0$, y resolviendo el sistema de forma algebraica se obtiene el punto de equilibrio libre de tumor dado por la siguiente expresión:

$$(T^*, N^*, L^*) = \left(0, \frac{\sigma}{f}, \frac{s_L}{m} \right). \quad (4.5)$$

De acuerdo con la propiedad de positividad en sistemas dinámicos no lineales establecida por De Leenher *et al.* [23], la dinámica del sistema se encuentra localizada en el ortante no negativo definido por:

$$\mathbf{R}_{+,0}^3 = \{T(t), L(t) \geq 0, N(t) > 0\}.$$

La descripción y los valores de cada uno de los parámetros del sistema bajo estudio se muestran en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Descripción, valores y unidades de los parámetros del paciente. El valor del parámetro de tratamiento (s_L) será determinado mediante el método de LCCI y la teoría de estabilidad de Lyapunov.

Parámetros	Descripción	Valores y unidades
a	Tasa de crecimiento del tumor	5.14×10^{-1} días ⁻¹
b	1/b es la capacidad de carga del tumor	1.02×10^{-9} células ⁻¹
c	Fracción de células tumorales eliminadas por las células NK	3.23×10^{-7} células ⁻¹ días ⁻¹
d	Nivel de saturación de la fracción de células tumorales eliminadas por las células CD8 ⁺ T	5.80 días ⁻¹
σ	Fuente constante de células NK	1.3×10^4 células días ⁻¹
λ	Exponente fraccional del tumor	1.36
f	Tasa de muerte de células NK	4.12×10^{-2} días ⁻¹
g	Tasa máxima de reclutamiento de células NK por las células tumorales	2.5×10^{-2} días ⁻¹
h	Saturación media del término de reclutamiento de células NK	2.02×10^7 células ²
j	Tasa de reclutamiento máximo de células CD8 ⁺ T	3.75×10^{-2} días ⁻¹
k	Saturación media del término de reclutamiento de células CD8 ⁺ T	2.00×10^7 células ²
m	Tasa de muerte de células CD8 ⁺ T	2.04×10^{-1} días ⁻¹
q	Tasa de inactivación de células CD8 ⁺ T por las células tumorales	3.42×10^{-10} células ⁻¹ días ⁻¹
p	Tasa de inactivación de células NK por las células tumorales	1.00×10^{-7} células ⁻¹ días ⁻¹
s	Saturación media del término de la fracción de células tumorales eliminadas por por las células CD8 ⁺ T	2.5×10^{-1}
r	Tasa a la cual se estimula la producción de células CD8 ⁺ T por la eliminación de células tumorales por las células NK	1.1×10^{-7} células ⁻¹ días ⁻¹
s_L	Tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular	– células días ⁻¹

4.2. Localización de Conjuntos Compactos Invariantes

En esta sección, se utiliza el método de LCCI para definir un dominio de localización que contiene todos los conjuntos compactos invariantes del modelo de cáncer-inmunoterapia descrito por las Ecuaciones (4.1)–(4.3). Los límites de este dominio son expresados por desigualdades en términos de los parámetros del sistema.

Límite inferior y superior para la población de células cancerosas. Primero, con el objetivo de determinar un límite inferior y superior para la población de células cancerosas, se propone la siguiente función localizadora

$$h_1 = T,$$

su derivada de Lie está dada por

$$L_f h_1 = aT(1 - bT) - cNT - \frac{dL^\lambda T}{sT^\lambda + L^\lambda},$$

ahora definiendo el conjunto $S(h_1) = \{L_f h_1 = 0\}$ y reescribiendo la ecuación se obtiene la siguiente expresión

$$S(h_1) = \left\{ T = \frac{1}{b} - \left[\frac{cN}{ab} + \frac{dL^\lambda}{ab(sT^\lambda + L^\lambda)} \right] \right\} \cup \{T = 0\}, \quad (4.6)$$

descartando los términos negativos de la ecuación anterior, se determina el valor máximo para la población de células tumorales en ausencia de la respuesta inmune, lo cual es igual a su capacidad de carga máxima como se observa a continuación

$$K(h_1) = \left\{ 0 \leq T(t) \leq T_{\text{máx}} = \frac{1}{b} \right\},$$

donde 0 es considerado como el límite inferior.

Límite ínfimo y supremo para la población de células asesinas naturales. Ahora, para determinar un límite ínfimo de la población de células NK, se propone la siguiente función localizadora

$$h_2 = N,$$

calculando su derivada de Lie se obtiene

$$L_f h_2 = \sigma - fN + \frac{gT^2 N}{h + T^2} - pNT,$$

después, se formula el conjunto $S(h_2) = \{L_f h_2 = 0\}$, es decir

$$S(h_2) = \left\{ \sigma - fN + \frac{gT^2 N}{h + T^2} - pNT = 0 \right\}, \quad (4.7)$$

para determinar el límite ínfimo es necesario reescribir la Ecuación (4.7) como

$$S(h_2) = \left\{ N = \frac{\sigma}{f + pT} + \frac{gT^2 N}{(f + pT)(h + T^2)} \right\},$$

entonces, descartando el término racional al lado derecho de la ecuación y aplicando el teorema iterativo, se obtiene el siguiente subconjunto representado por la siguiente expresión:

$$S(h_2) \cap K(h_1) \subset \left\{ N \geq \frac{\sigma}{f + pT_{\text{máx}}} \right\},$$

por lo tanto, el límite ínfimo para la población de células NK estará definido como

$$K_1(h_2) = \left\{ N(t) \geq N_{\text{inf}} = \frac{\sigma}{f + pT_{\text{máx}}} \right\}.$$

Ahora, para determinar un límite supremo se toma una vez más la Ecuación (4.7) y se reescribe de la siguiente forma

$$S(h_2) = \left\{ N = \frac{\sigma}{f - g} - \frac{1}{f - g} \left(pNT + \frac{hgN}{h + T^2} \right) \right\},$$

en este punto, es necesario imponer la siguiente condición

$$f - g > 0, \quad (4.8)$$

si esta condición se cumple, se obtiene la siguiente expresión para el límite supremo

$$K_2(h_2) = \left\{ N(t) \leq N_{\text{sup}} = \frac{\sigma}{f - g} \right\}.$$

De lo anterior, se concluye que la población de células NK tienen un límite ínfimo y supremo definidos por

$$K_N = \{N_{\text{inf}} \leq N(t) \leq N_{\text{sup}}\}.$$

Límite ínfimo y supremo para la población de células efectoras. Continuando con el mismo procedimiento, se propone la siguiente función localizadora

$$h_3 = L,$$

y obteniendo su derivada de Lie

$$h_3 = L, L_f h_3 = -mL + \frac{jD^2L}{k + D^2} - qLT + rNT + s_L,$$

después, se formula el conjunto $S(h_3) = \{L_f h_3 = 0\}$, es decir

$$S(h_3) = \left\{ -mL + \frac{jD^2L}{k + D^2} - qLT + rNT + s_L = 0 \right\}, \quad (4.9)$$

ahora, con el objetivo de determinar una expresión para el límite ínfimo, el conjunto $S(h_3)$ es reescrito de la siguiente forma

$$S(h_3) = \left\{ L = \frac{s_L}{m + qT} + \frac{jD^2L}{(k + D^2)(m + qT)} + \frac{rNT}{m + qT} \right\},$$

aplicando el teorema iterativo, se obtiene el siguiente subconjunto

$$S(h_3) \cap K_1(h_1) \subset \left\{ L \geq \frac{s_L}{m + qT_{\text{máx}}} \right\},$$

por lo tanto, el límite ínfimo para la población de células efectoras estará definido por

$$K_1(h_3) = \left\{ L(t) \geq L_{\text{inf}} = \frac{s_L}{m + qT_{\text{máx}}} \right\}.$$

Ahora, se toma nuevamente el conjunto $S(h_3)$ y se reescribe para encontrar su límite supremo

$$S(h_3) = \left\{ L = \frac{s_L + rNT}{m - j} - \frac{1}{m - j} \left(\frac{jkL}{k + D^2} + qLT \right) \right\},$$

de la expresión anterior, se impone la siguiente condición

$$m - j > 0, \quad (4.10)$$

si esto se cumple, es posible aplicar el teorema iterativo y obtener el siguiente subconjunto

$$S(h_3) \cap K(h_1) \cap K(h_2) \subset \left\{ L \leq \frac{s_L + rN_{\text{sup}}T_{\text{máx}}}{m - j} \right\},$$

del cual se puede definir el siguiente límite supremo para la población de células efectoras

$$K_2(h_3) = \left\{ L(t) \leq L_{\text{sup}} = \frac{s_L + rN_{\text{sup}}T_{\text{máx}}}{m - j} \right\}.$$

Por lo tanto, el límite ínfimo y supremo para la población de células efectoras estará definido por

$$K_L = \{L_{\text{inf}} \leq L(t) \leq L_{\text{sup}}\}.$$

Finalmente, es posible determinar un límite supremo para la población de células cancerosas en presencia de las células NK y células T efectoras. Ahora, aplicando el teorema iterativo se obtiene

$$K_2(h_1) = S(h_1) \cap K_1(h_2) \cap K_1(h_3) \subset \{T(t) \leq T_{\text{sup}}\},$$

donde

$$T_{\text{sup}} = \frac{1}{b} - \frac{cN_{\text{inf}}}{ab} - \frac{dL_{\text{inf}}^\lambda}{ab(sT_{\text{máx}}^\lambda + L_{\text{inf}}^\lambda)}. \quad (4.11)$$

Es importante considerar que la población de células cancerosas posee un punto de equilibrio libre de tumor en $T = 0$. Por lo tanto, los límites ínfimo y supremo para la población de células cancerosas estarán definidos por el siguiente conjunto de localización

$$K_T = \{0 \leq T(t) \leq T_{\text{sup}}\}.$$

Con base en los resultados obtenidos en esta sección es posible establecer el siguiente enunciado.

Resultado: Dominio de Localización. *Si las condiciones (4.8) y (4.10) se cumplen todos los conjuntos compactos invariantes del modelo de cáncer-inmunoterapia (4.1)–(4.3) se encuentran dentro o en la frontera del siguiente dominio de localización:*

$$K_\Gamma = K_N \cap K_L \cap K_T, \quad (4.12)$$

donde

$$\begin{aligned} K_T &= \{0 \leq T(t) \leq T_{\text{sup}}\}, \\ K_N &= \{N_{\text{inf}} \leq N(t) \leq N_{\text{sup}}\}, \\ K_L &= \{L_{\text{inf}} \leq L(t) \leq L_{\text{sup}}\}. \end{aligned}$$

4.3. Condición de no existencia

En esta sección, se determina una condición de no existencia en función del parámetro de tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular s_L . Se conoce que el término T_{sup} representa el límite supremo para

la población de células tumorales y su valor máximo está dado por $1/b$, entonces, una condición de no existencia será obtenida si $T_{\text{sup}} < 0$, y la intersección de los conjuntos

$$S(h_1) \cap K_1(h_2) \cap K_1(h_3) = 0,$$

esto implica que no existirá ningún conjunto compacto invariante y que la dinámica de la población de células cancerosas se localizará únicamente en el plano $T = 0$, por lo tanto, la única dinámica posible será un punto de equilibrio.

Para lograr esto, se consideran los siguientes términos de la Ecuación (4.11):

$$\frac{1}{b} - \frac{cN_{\text{inf}}}{ab} - \frac{dL_{\text{inf}}^\lambda}{ab(sT_{\text{máx}}^\lambda + L_{\text{inf}}^\lambda)} \leq 0,$$

de la expresión anterior, es posible obtener, mediante un proceso algebraico, un valor para el parámetro s_L que permita cumplir con la condición de no existencia. Por lo tanto, el tratamiento debe ser

$$s_L \geq \phi_2 \left(\frac{\phi_1 s}{(d - \phi_1)} \right)^{\frac{1}{\lambda}},$$

donde

$$\begin{aligned} \phi_1 &= a - \frac{bc\sigma}{(bf + p)}, \\ \phi_2 &= \frac{bm + q}{b^2}, \end{aligned}$$

que al sustituir por los valores de la Tabla 4.1 utilizados en este trabajo, se obtiene que $s_L \geq 3.4377 \times 10^7$ células/día. Satisfacer la condición de no existencia implicará la eliminación de la población de células cancerosas en el individuo lo que llevará al paciente a un estado libre de tumor.

4.4. Erradicación del tumor y estabilidad asintótica del punto de equilibrio libre de tumor

En esta sección, aplicando el método directo de Lyapunov se establecen condiciones suficientes de estabilidad asintótica al punto de equilibrio libre de tumor del sistema (4.1)–(4.3). Se propone la siguiente función candidata de Lyapunov

$$h_4(t) = T,$$

ahora, calculando su derivada de Lie

$$L_f h_4 = \left(a - bT - cN - d \frac{L^\lambda}{sT^\lambda + L^\lambda} \right) T,$$

es evidente que $L_f h_4(0) = 0$ y $L_f h_4 < 0$ si se cumple la siguiente condición

$$a - abT - cN - d \frac{L^\lambda}{sT^\lambda + L^\lambda} < 0,$$

considerando límites ínfimos y supremos dados por la expresión (4.12) se formula la siguiente condición

$$a - cN_{\text{inf}} - d \frac{L_{\text{inf}}^\lambda}{sT_{\text{máx}}^\lambda + L_{\text{inf}}^\lambda} < 0,$$

de lo anterior se puede resolver de forma algebraica respecto al parámetro de tratamiento de inmunoterapia s_L , obteniendo la siguiente expresión

$$s_L > \frac{\rho_1}{b^2} \left(\frac{\rho_2 s}{1 - \rho_2} \right)^{1/\lambda}, \quad (4.13)$$

donde

$$\begin{aligned} \rho_1 &= bm + q, \\ \rho_2 &= \frac{a}{d} - \frac{cb\sigma}{d(p + bf)}, \end{aligned}$$

además, debe satisfacerse la siguiente condición

$$1 - \rho_2 > 0, \quad (4.14)$$

por lo tanto, los resultados de esta sección permiten formular el siguiente enunciado concerniente a la erradicación del tumor.

Resultado: Estabilidad asintótica. *Si las condiciones (4.13) y (4.14) se cumplen, entonces la población de células tumorales descrita por el sistema (4.1)–(4.3) son eliminadas por el tratamiento de inmunoterapia. Lo anterior implica estabilidad asintótica hacia el plano $T = 0$, i.e.*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = 0.$$

Al sustituir los valores de la Tabla 4.1 en la expresión (4.13), es posible verificar que la condición de estabilidad asintótica es igual a la condición de no existencia obtenida en la sección anterior.

4.5. Simulaciones numéricas

En esta sección, se presentan las simulaciones numéricas del modelo matemático de cáncer-inmunoterapia (4.1)–(4.3) e ilustran los resultados obtenidos mediante el análisis matemático. Los valores utilizados en las simulaciones son mostrados en la Tabla 4.1, con ellos es posible verificar que las condiciones (4.8), (4.10) y (4.14) se satisfacen. Posteriormente se proponen las siguientes condiciones iniciales

$$\begin{aligned} T(0) &= 2.451 \times 10^8, \\ N(0) &= 550, \\ L(0) &= 4.596 \times 10^6, \end{aligned}$$

correspondientes un cuarto de la capacidad de carga tumoral máxima y una respuesta débil del sistema inmune. La Figura 4.1 muestra las soluciones del sistema en ausencia del tratamiento de inmunoterapia, es decir, $s_L = 0$. Se observa que la población de células tumorales crece hasta alcanzar su capacidad de carga máxima, mientras que, las poblaciones de células NK y células efectoras disminuyen y todas las soluciones convergen al punto de equilibrio de carga tumoral máxima. Después, en la Figura 4.2 se busca ilustrar la estabilidad asintótica del punto de equilibrio libre de tumor. Por lo tanto, se establece una concentración de tratamiento de inmunoterapia satisfaciendo la condición (4.13) como se indica en la siguiente expresión

$$s_L = 1.01 \times \frac{\rho_1}{b^2} \left(\frac{\rho_2 s}{1 - \rho_2} \right)^{1/\lambda},$$

al realizar el cálculo con los valores de la Tabla 4.1, se obtiene un valor numérico de $s_L = 3.4727 \times 10^7$ células/día. Se observa que las soluciones del sistema tienden al punto de equilibrio

$$(T^*, N^*, L^*) = \left(0, \frac{\sigma}{f}, \frac{s_L}{m} \right),$$

por lo anterior, es evidente que $\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = 0$ y se logra la eliminación de la población de células cancerosas.

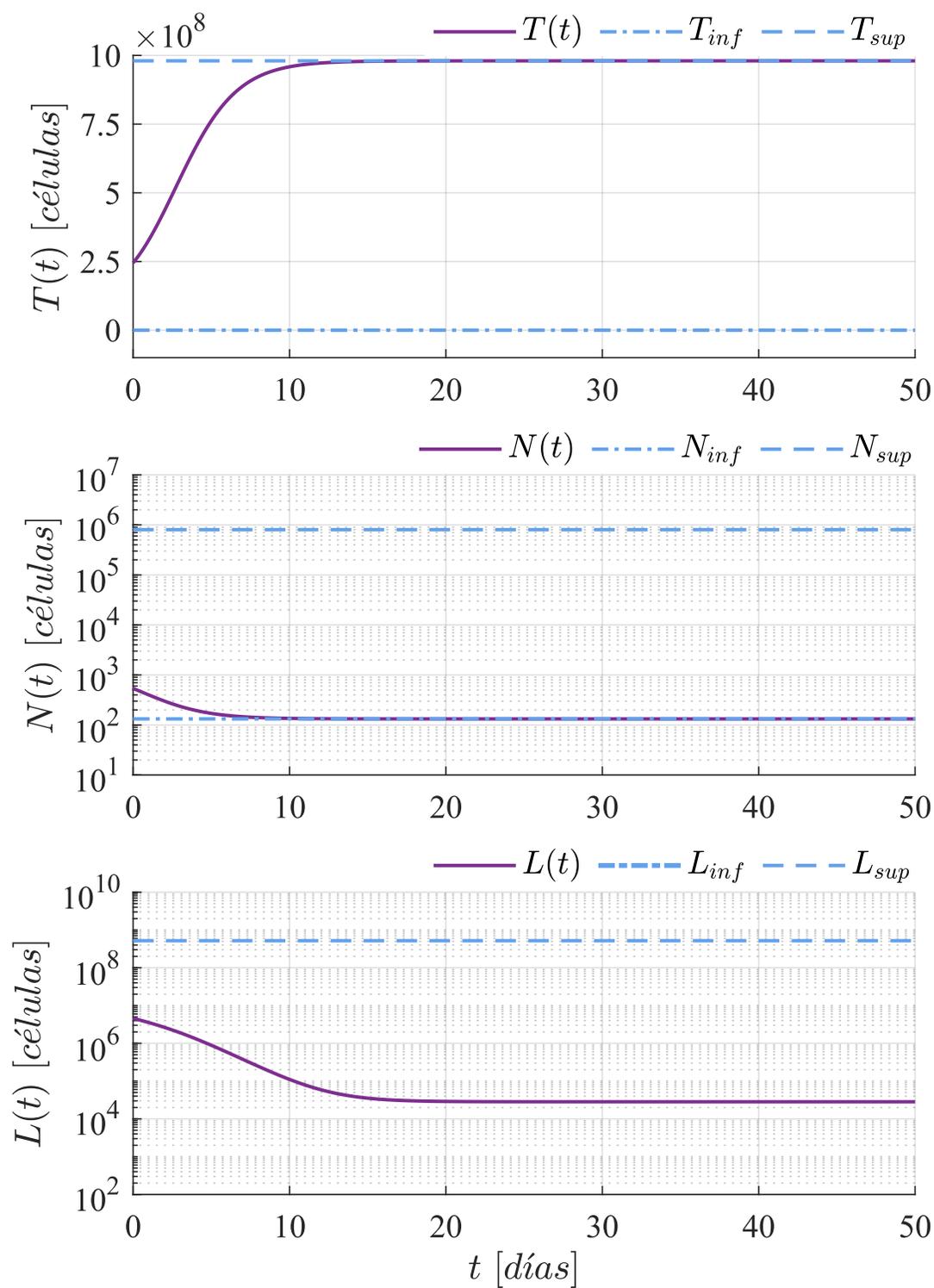


Figura 4.1: Soluciones del sistema de cáncer-inmunoterapia en ausencia de tratamiento de IAC.

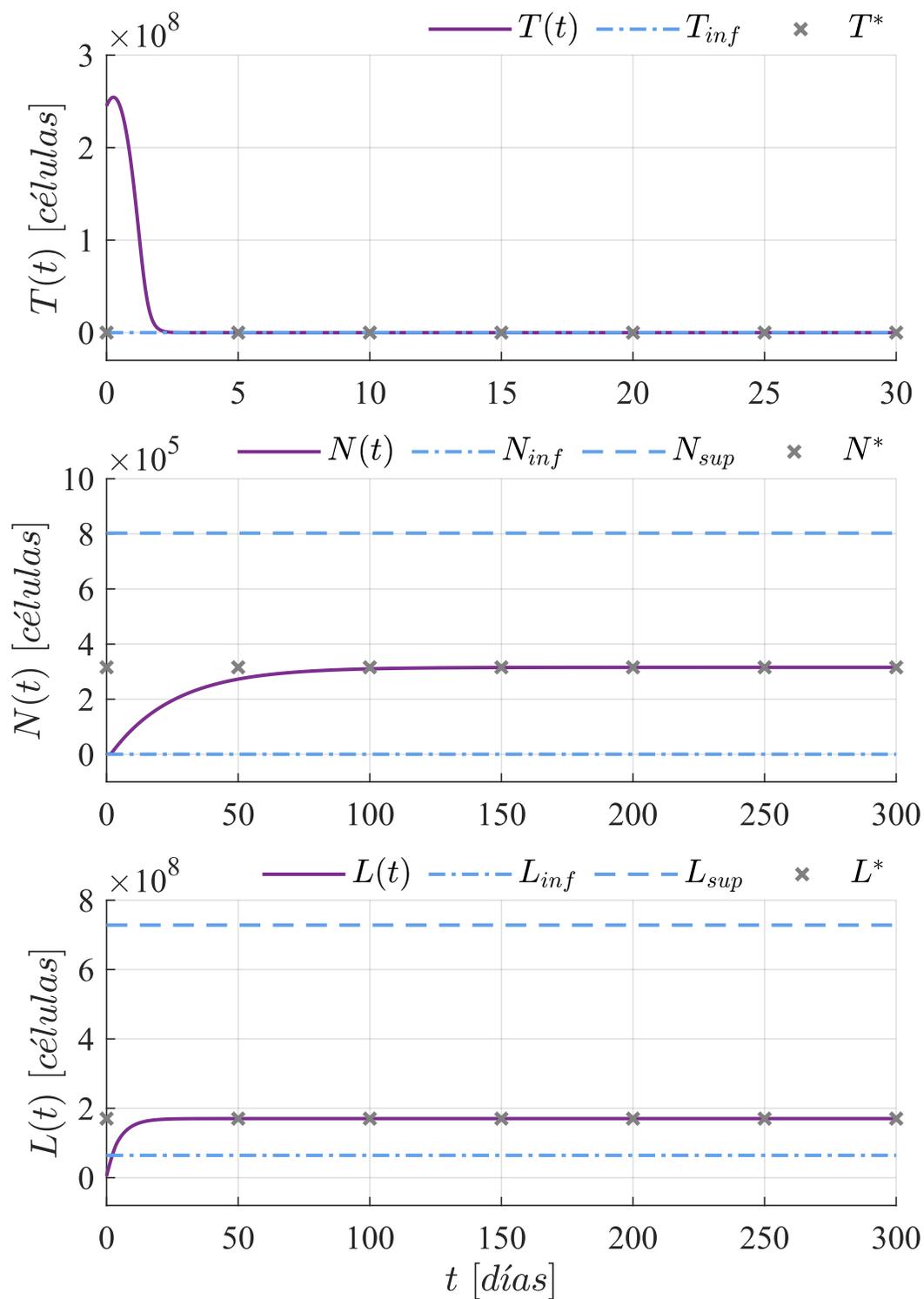


Figura 4.2: Erradicación de células cancerosas al aplicar un tratamiento de inmunoterapia satisfaciendo las condiciones de estabilidad asintótica del punto de equilibrio libre de tumor.

4.6. Controlador neuronal

En esta sección, se muestra la metodología utilizada para diseñar el controlador neuronal, esto surge de la suposición de que la dosis de tratamiento necesaria para eliminar la población de células cancerosas puede ser calculada por una red neuronal. La estructura del controlador propuesto está inspirada en una red neuronal de enlace funcional de una capa reportada en ([41] Sección 4.2, p. 181). La propiedad de aproximación universal de redes neuronales para una sola capa en conjunto con la teoría de estabilidad de Lyapunov permiten obtener una expresión para la ley de adaptación de pesos, esto permitirá al controlador estimar durante el proceso los pesos de salida de la red neuronal.

4.6.1. Análisis matemático y diseño del controlador neuronal

La dinámica del modelo matemático bajo estudio es descrita por el sistema (4.1)–(4.3), del cual, se busca diseñar un controlador que permita que la población de células cancerosas $T(t)$ se aproxime a una trayectoria o valor deseado. Ahora, se propone un cambio de variable, por lo tanto, las variables de estado del sistema (4.1)–(4.3), serán reescritas de la siguiente forma:

$$x_1(t) = T(t),$$

$$x_2(t) = N(t),$$

$$x_3(t) = L(t),$$

por lo tanto, el sistema quedaría

$$\dot{x}_1 = ax_1(1 - bx_1) - cx_2x_1 - d\frac{x_3^\lambda}{sx_1^\lambda + x_3^\lambda}x_1, \quad (4.15)$$

$$\dot{x}_2 = \sigma - fx_2 + \frac{gx_1^2}{h + x_1^2}x_2 - px_2x_1, \quad (4.16)$$

$$\dot{x}_3 = -mx_3 + \frac{j\left(d\frac{x_3^\lambda}{sx_1^\lambda + x_3^\lambda}x_1\right)^2}{k + \left(d\frac{x_3^\lambda}{sx_1^\lambda + x_3^\lambda}x_1\right)^2}x_3 - qx_3x_1 + rx_2x_1 + s_L. \quad (4.17)$$

Ahora, es necesario definir la salida del sistema que se quiere controlar

$$y(t) = x_1(t), \quad (4.18)$$

se define el siguiente error de seguimiento de trayectoria

$$e(t) = x_1(t) - x_{1d} \quad (4.19)$$

donde $x_{1d} \in R^n$ es un valor deseado de x_1 . Ahora, es necesario derivar $e(t)$ y sustituir las derivadas de sus variables de estado correspondientes hasta que aparezca la señal de control $u(t) = s_L$.

$$\begin{aligned} \dot{e} &= a(e + x_{1d}) - ab(e + x_{1d})^2 - cx_2(e + x_{1d}) - d \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} (e + x_{1d}) - \dot{x}_{1d}, \\ \ddot{e} &= \left(a - 2ab(e + x_{1d}) - cx_2 - \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} + \frac{s\lambda dx_3^\lambda (e + x_{1d})^{\lambda-1}}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} \right) \dot{e} \\ &\quad - c(e + x_{1d}) \dot{x}_2 - \frac{(e + x_{1d}) \left(s\lambda dx_3^{\lambda-1} (e + x_{1d})^\lambda + 2\lambda dx_3^{2\lambda-1} \right)}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} \dot{x}_3 \\ &\quad + \left(a - 2ab(e + x_{1d}) - cx_2 - \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} + \frac{s\lambda dx_3^\lambda (e + x_{1d})^{\lambda-1}}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} \right) \dot{x}_{1d}, \end{aligned}$$

nótese que \dot{x}_3 contiene la señal de control s_L . De la expresión anterior es posible escribir el sistema de la forma

$$\ddot{e}(t) = F(x) - G(x)u(t), \quad (4.20)$$

una vez realizados las sustituciones correspondientes, de forma algebraica se obtiene

$$\begin{aligned} F(x) &= \left(a - 2ab(e + x_{1d}) - cx_2 - \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} + \frac{s\lambda dx_3^\lambda (e + x_{1d})^{\lambda-1}}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} \right) \\ &\quad \left(a(e + x_{1d}) - ab(e + x_{1d})^2 - cx_2(e + x_{1d}) - d \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} (e + x_{1d}) - x_{1d} \right) \\ &\quad - c(e + x_{1d}) \left(\sigma - fx_2 + \frac{g(e + x_{1d})^2}{h + (e + x_{1d})^2} (e_2 + x_{d2}) - px_2(e + x_{1d}) \right) \\ &\quad + \left(a - 2ab(e + x_{1d}) - cx_2 - \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} + \frac{s\lambda dx_3^\lambda (e + x_{1d})^{\lambda-1}}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} \right) \dot{x}_{1d} \\ &\quad - \frac{(e + x_{1d}) \left(s\lambda dx_3^{\lambda-1} (e + x_{1d})^\lambda + 2\lambda dx_3^{2\lambda-1} \right)}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} \\ &\quad \left(-mx_3 + \frac{j \left(d \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} (e + x_{1d}) \right)^2}{k + \left(d \frac{x_3^\lambda}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda} (e + x_{1d}) \right)^2} x_3 - qx_3(e + x_{1d}) + rx_2(e + x_{1d}) \right), \\ G(x) &= \frac{(e + x_{1d}) \left(s\lambda dx_3^{\lambda-1} (e + x_{1d})^\lambda + 2\lambda dx_3^{2\lambda-1} \right)}{s(e + x_{1d})^\lambda + x_3^\lambda}, \\ u(t) &= s_L. \end{aligned}$$

A partir de aquí, es importante obtener una expresión para el sistema en lazo cerrado que esté en función del error de seguimiento de trayectoria e , y la variable r que es una expresión que depende del error e y la velocidad del error, los cuales se definen como:

$$e = x_1 - x_{1d}, \quad (4.21)$$

$$r = \dot{e} + \Lambda e, \quad (4.22)$$

donde $\Lambda > 0$ es una matriz de diseno definida positiva. Ahora, sustituyendo en la Ecuación (4.20) se obtiene

$$\ddot{e} = F(x) - G(x) s_L,$$

multiplicando ambos lados de la ecuación por $G^{-1}(x)$ y sustituyendo (4.21) y (4.22),

$$\begin{aligned} G^{-1}(x)\ddot{e} &= G^{-1}(x)F(x) - s_L, \\ G^{-1}(x)(\dot{r} - \Lambda\dot{e}) &= G^{-1}(x)F(x) - s_L, \\ G^{-1}(x)\dot{r} &= G^{-1}(x)\Lambda\dot{e} + G^{-1}(x)F(x) - s_L, \end{aligned}$$

con el objetivo de establecer un acotamiento en las soluciones y concluir estabilidad uniformemente acotada en forma última, se propone una función $\beta(x)$ tal que $\frac{1}{2}\dot{G}^{-1}(x) - \beta(x) = 0$.

$$\begin{aligned} G^{-1}(x)\dot{r} &= -\beta(x)r + \beta(x)r + G^{-1}(x)\Lambda\dot{e} + G^{-1}(x)F(x) - s_L, \\ \bar{F}(x) &= \beta(x)r + G^{-1}(x)\Lambda\dot{e} + G^{-1}(x)F(x), \\ G^{-1}(x)\dot{r} &= -\beta(x)r + \bar{F}(x) - s_L. \end{aligned} \tag{4.23}$$

ahora, se propone la siguiente ley de control

$$s_L = \hat{F} + K_v r, \tag{4.24}$$

donde \hat{F} es un estimado de $\bar{F}(x)$ y K_v una matriz definida positiva. Considerando que el error de aproximaciones está dado por

$$\tilde{F} = \bar{F} - \hat{F},$$

y sustituyendo (4.24) en (4.23) se obtiene

$$G^{-1}(x)\dot{r} = -\beta(x)r + \tilde{F} - K_v r.$$

Para el diseno de la red neuronal de enlace funcional de una capa, se utiliza la propiedad universal de redes neuronales. Sea

$$\bar{F}(x) = W^T \phi(x) + \varepsilon,$$

donde $\phi(x)$ representa la función de activación y ε corresponde a un error de aproximación acotado por

$$\|\varepsilon\| \leq \varepsilon_N. \tag{4.25}$$

Entonces, una estimación de $\bar{F}(x)$ estará dada por

$$\hat{F}(x) = \hat{W}^T \phi(x),$$

donde \hat{W} son los pesos actuales de la red neuronal. Por lo tanto, la ley de control (4.24) se transforma en

$$s_L = \hat{W}^T \phi(x) + K_v r. \quad (4.26)$$

Además, el error de estimación de pesos estará definido por

$$\tilde{W} = W - \hat{W}, \quad (4.27)$$

entonces, $\bar{F} - \hat{F} = W^T \phi(x) + \varepsilon - \hat{W}^T \phi(x)$, y la dinámica en lazo cerrado en términos de r será

$$G^{-1}(x) \dot{r} = -\beta(x) r + \tilde{W}^T \phi(x) - K_v r + \varepsilon. \quad (4.28)$$

A continuación, con el objetivo de concluir estabilidad en el sistema y definir una ley de adaptación de pesos de la red neuronal, se propone la siguiente función candidata de Lyapunov:

$$V(r, \tilde{W}) = \frac{1}{2} r^T G^{-1} r + \frac{1}{2} \text{tr} \left\{ \tilde{W}^T H^{-1} \tilde{W} \right\}, \quad (4.29)$$

donde H es una matriz diagonal de valores aleatorios entre 0 y 1 tal que $H = H^T > 0$. Derivando la Ecuación (4.29)

$$\dot{V} = r^T G^{-1} \dot{r} + \frac{1}{2} \left(r^T \dot{G}^{-1} r \right) + \text{tr} \left\{ \tilde{W}^T H^{-1} \dot{\tilde{W}} \right\},$$

sustituyendo (4.28) en la expresión anterior,

$$\begin{aligned} \dot{V} &= r^T \left(-\beta(x) r + \tilde{W}^T \phi(x) - K_v r + \varepsilon \right) + \frac{1}{2} \left(r^T \dot{G}^{-1} r \right) + \text{tr} \left\{ \tilde{W}^T H^{-1} \dot{\tilde{W}} \right\}, \\ \dot{V} &= -r^T K_v r + r^T \left(\frac{1}{2} \dot{G}^{-1} - \beta(x) \right) r + r^T \tilde{W}^T \phi(x) + \text{tr} \left\{ \tilde{W}^T H^{-1} \dot{\tilde{W}} \right\} + r^T \varepsilon. \end{aligned} \quad (4.30)$$

De la Ecuación (4.30), se considera el tercer y cuarto término,

$$\text{tr} \left\{ r^T \tilde{W}^T \phi(x) \right\} + \text{tr} \left\{ \tilde{W}^T H^{-1} \dot{\tilde{W}} \right\} = 0,$$

reacomodando dentro de la traza y resolviendo para $\dot{\tilde{W}}$ se obtiene la siguiente expresión

$$\dot{\tilde{W}} = -H \phi(x) r^T, \quad (4.31)$$

ya que en la Ecuación (4.27) W es constante, la derivada de \tilde{W} , puede ser escrita como

$$\dot{\tilde{W}} = -\dot{\hat{W}},$$

donde la ley de adaptación de pesos estará dada por

$$\dot{\hat{W}} = H \phi(x) r^T \quad (4.32)$$

recordando que $\frac{1}{2}\dot{G}^{-1} - \beta(x) = 0$, la derivada de la función candidata de Lyapunov será

$$\dot{V}(r, \tilde{W}) = -r^T K_v r + r^T \varepsilon,$$

por lo tanto,

$$\dot{V} = -r^T K_v r + r^T \varepsilon \leq -\lambda_{\min}\{K_v\} \|r\|^2 + \varepsilon_N \|r\|,$$

donde λ_{\min} es el valor propio mínimo de K_v . Dado que ε_N es constante, se tienen los casos ([41] Sección 4.2, p. 188):

- $\dot{V} < 0$, si se satisface la siguiente condición

$$\|r\| > \frac{\varepsilon_N}{\lambda_{\min}\{K_v\}},$$

- $\dot{V} = 0$, si se satisface

$$\|r\| = \frac{\varepsilon_N}{\lambda_{\min}\{K_v\}},$$

- $\dot{V} > 0$, si se satisface

$$\|r\| < \frac{\varepsilon_N}{\lambda_{\min}\{K_v\}}.$$

El acotamiento de r garantiza el acotamiento de e y \dot{e} , y dado que la trayectoria deseada x_{1d} está acotada, por consecuencia, la variable de estado x_1 también estará acotada. Por lo anterior es posible concluir estabilidad del tipo UUB, es decir, uniformemente acotada en forma última.

4.6.2. Implementación en Simulink y simulaciones numéricas

Para alcanzar el objetivo de eliminar la población de células cancerosas del sistema, se propone el uso de una red neuronal de enlace funcional de una capa, con 10 neuronas en su capa oculta y funciones de activación tangente hiperbólica.

Ahora, considerando el controlador propuesto en la Ecuación (4.26) y la ley de adaptación de pesos (4.32) se realizó la implementación en Simulink, utilizando un bloque *S-Function Builder*. La red neuronal requiere el siguiente vector de entrada

$$x = [1 \ e \ \dot{e} \ x_{1d} \ \dot{x}_{1d} \ \ddot{x}_{1d}]^T \in R^6,$$

que describe la señal utilizada en la capa de entrada a la red neuronal. En la Figura 4.3 se muestra un diagrama general de la red neuronal propuesta. Primero, para ilustrar el funcionamiento del controlador, se propone que la solución del sistema x_1 se aproxime al punto $x_{1d} = 1 \times 10^4$. Este valor deseado

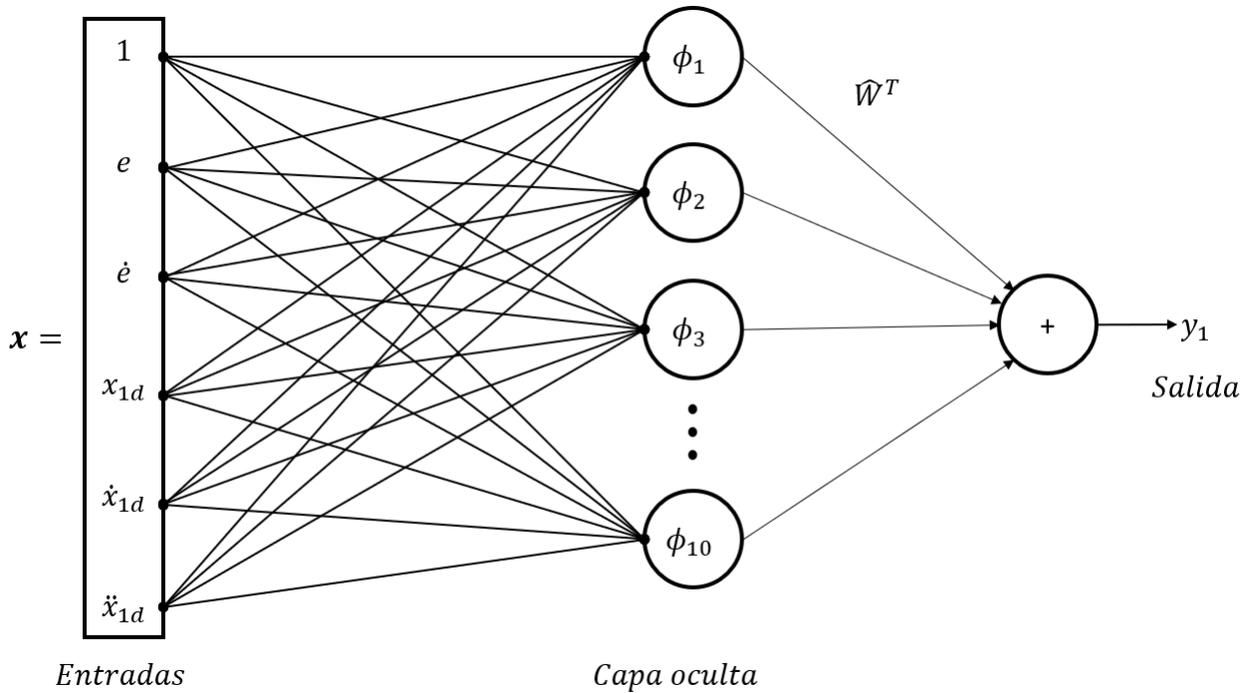


Figura 4.3: Red neuronal de enlace funcional de una capa propuesta.

permite observar que el sistema no convergerá asintóticamente. Los parámetros y ganancias utilizados en la simulación son

$$K_v = 0.6,$$

$$\Lambda = 0.1,$$

En la Figura 4.4 se observa que el parámetro de tratamiento oscila y va disminuyendo a medida que el valor de x_1 , es decir, la población de células cancerosas, se aproxima al valor deseado. Los pesos a la salida de la red neuronal se muestran en la Figura 4.5, adicionalmente, en la Figura 4.6 se muestran los resultados de los valores del error e y la velocidad del error \dot{e} que disminuyen a través del tiempo.

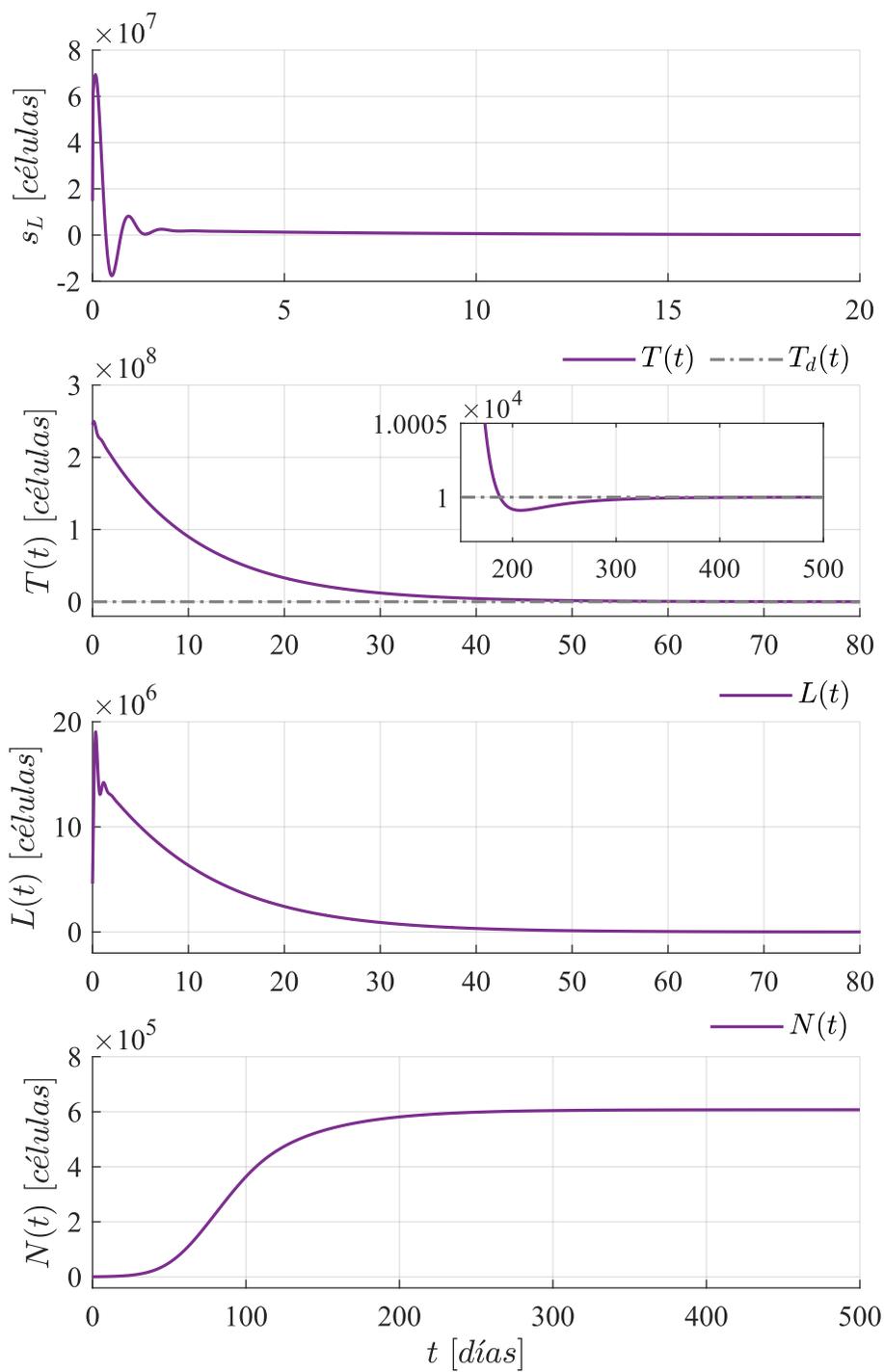


Figura 4.4: Erradicación de células cancerosas al aplicar un tratamiento de inmunoterapia estimado por el controlador neuronal propuesto.

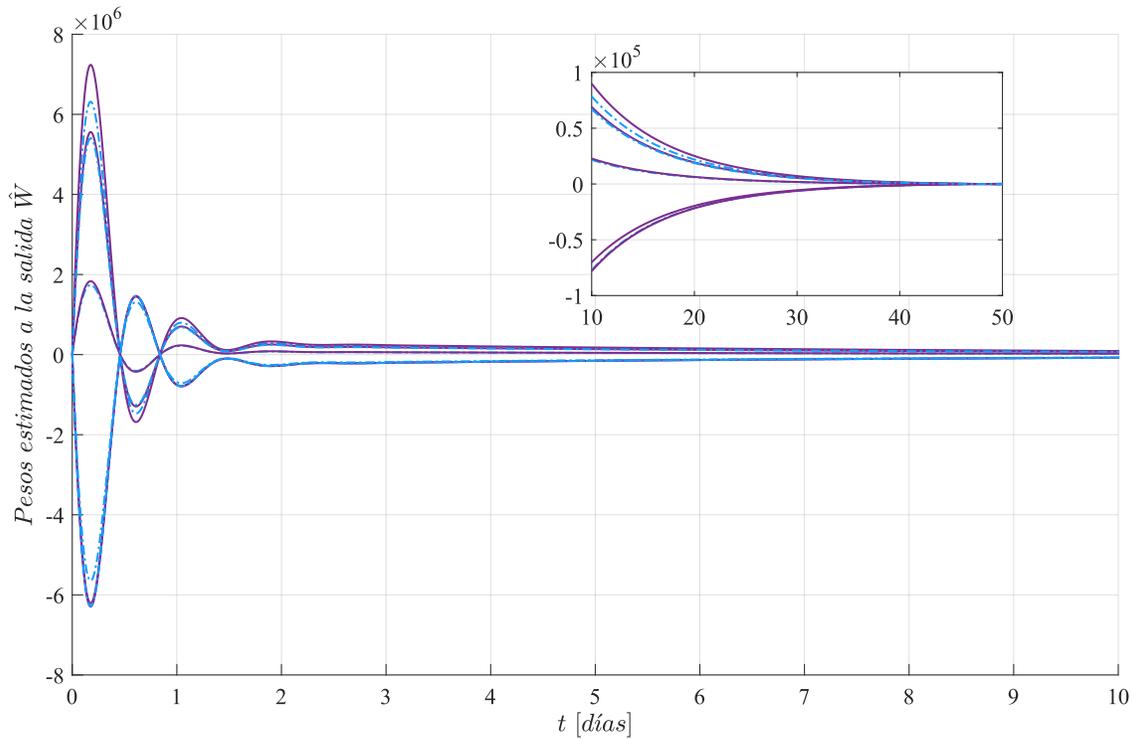


Figura 4.5: Pesos en la capa de salida de la red neuronal.

En el caso anterior, a pesar de que el sistema se aproxima al valor deseado propuesto, es importante mencionar que los valores del parámetro de tratamiento s_L toman valores negativos, esto en la realidad no es posible. Por lo anterior, se enlistan las siguientes consideraciones biológicas:

- El parámetro de tratamiento debe ser no negativo, $s_L \geq 0$.
- La población de células cancerosas tendrá un umbral de 1, es decir, si $x_1 < 1$, entonces es posible asumir que la población ha sido erradicada, $x_1 = 0$ [38].

Los puntos anteriores fueron considerados para realizar las siguientes simulaciones numéricas, ahora, se busca que las células tumorales se aproximen al valor de cero, $x_{1d} = 0$. Los resultados en la Figura 4.7 muestran que la dosis estimada para el tratamiento s_L es suficiente para alcanzar la erradicación de células cancerosas, una vez eliminadas el sistema tiende al punto de equilibrio libre de tumor. La Figura 4.8 ilustra los pesos en la capa de salida de la red neuronal.

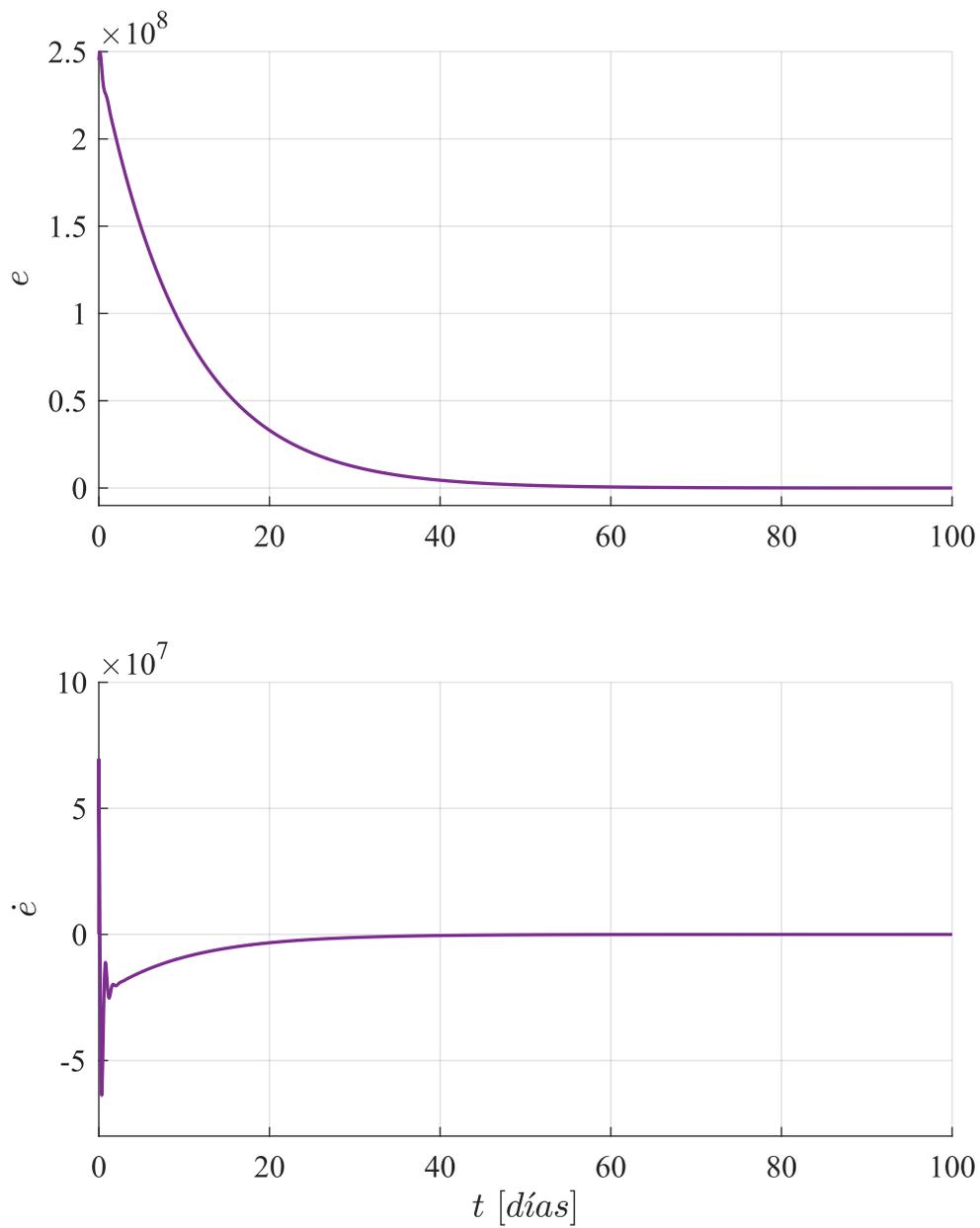


Figura 4.6: Gráficas del error e y velocidad del error \dot{e} .

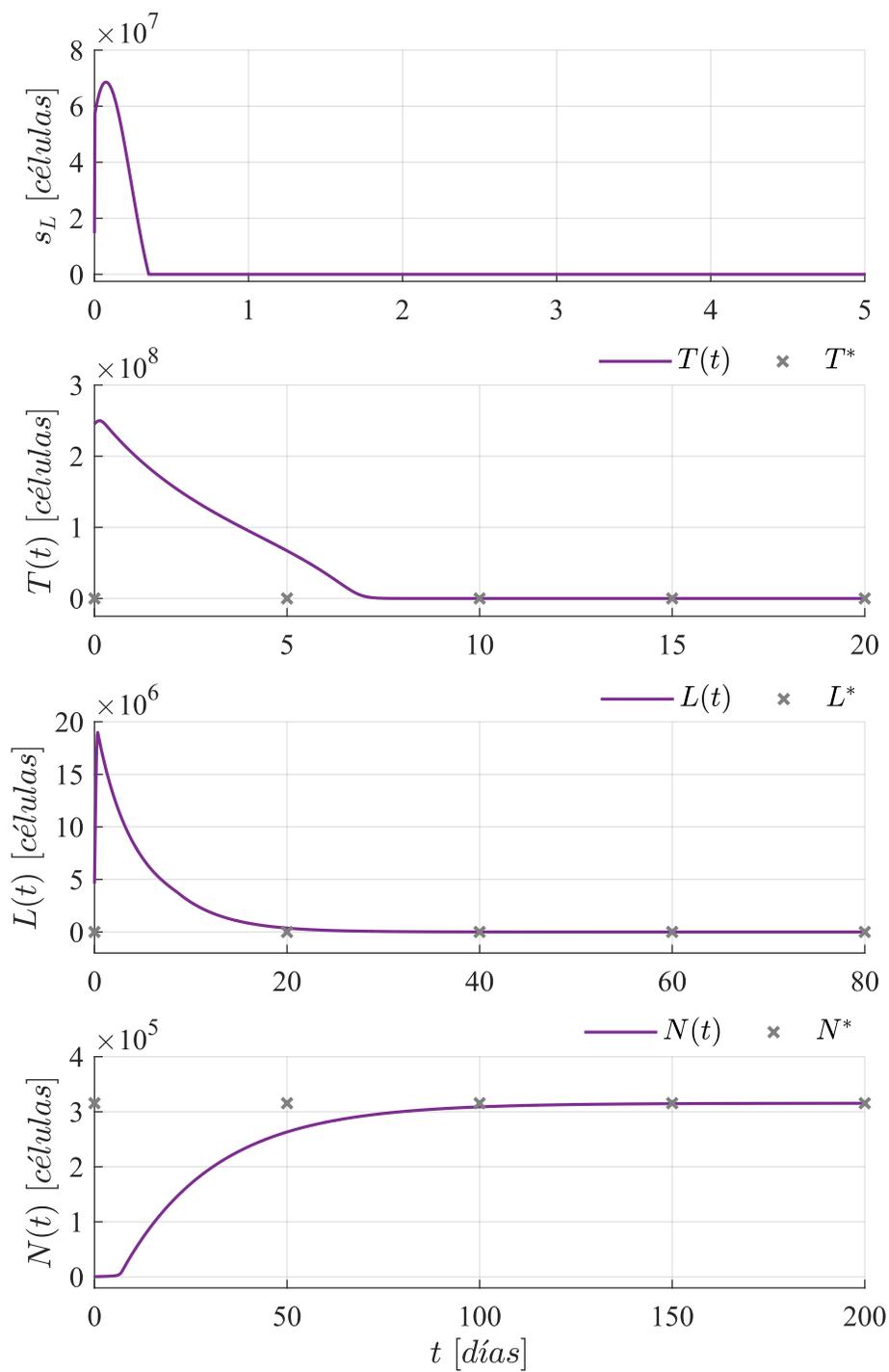


Figura 4.7: Erradicación de células cancerosas al aplicar un tratamiento de inmunoterapia estimado por el controlador neuronal propuesto.

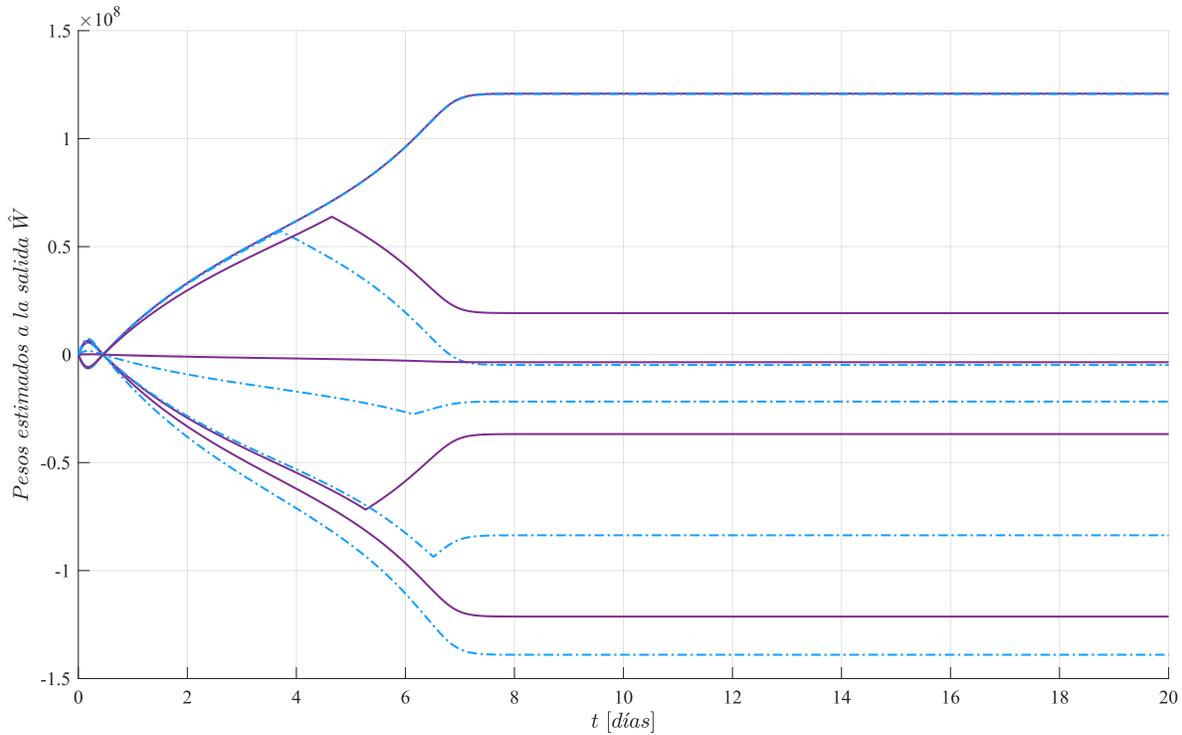


Figura 4.8: Pesos en la capa de salida de la red neuronal.

Por otro lado, la Figura 4.9 muestra la estructura del diagrama a bloques en Simulink donde se utiliza el bloque *S-Function Builder*. Como se mencionó anteriormente, el modelo matemático bajo estudio describe un sistema biológico, esto implica, que los valores del parámetro de tratamiento deberán ser $s_L \geq 0$, de lo contrario carecerían de un sentido biológico. Para satisfacer las consideraciones biológicas propuestas con anterioridad, la salida del controlador es enviada a la sección mostrada en la Figura 4.10, donde se añade un bloque de saturación cuyo objetivo es asegurar que el valor s_L sea igual o mayor que cero, y un switch que establece un umbral para las células cancerosas de 1, por lo que cualquier valor mejor a este umbral será considerado como 0, esto provoca una convergencia del sistema a pesar de que la estabilidad encontrada sea del tipo UUB. Además, el bloque integrador permite obtener el total de tratamiento suministrado a lo largo de la terapia, correspondiente a 1.558×10^7 células.

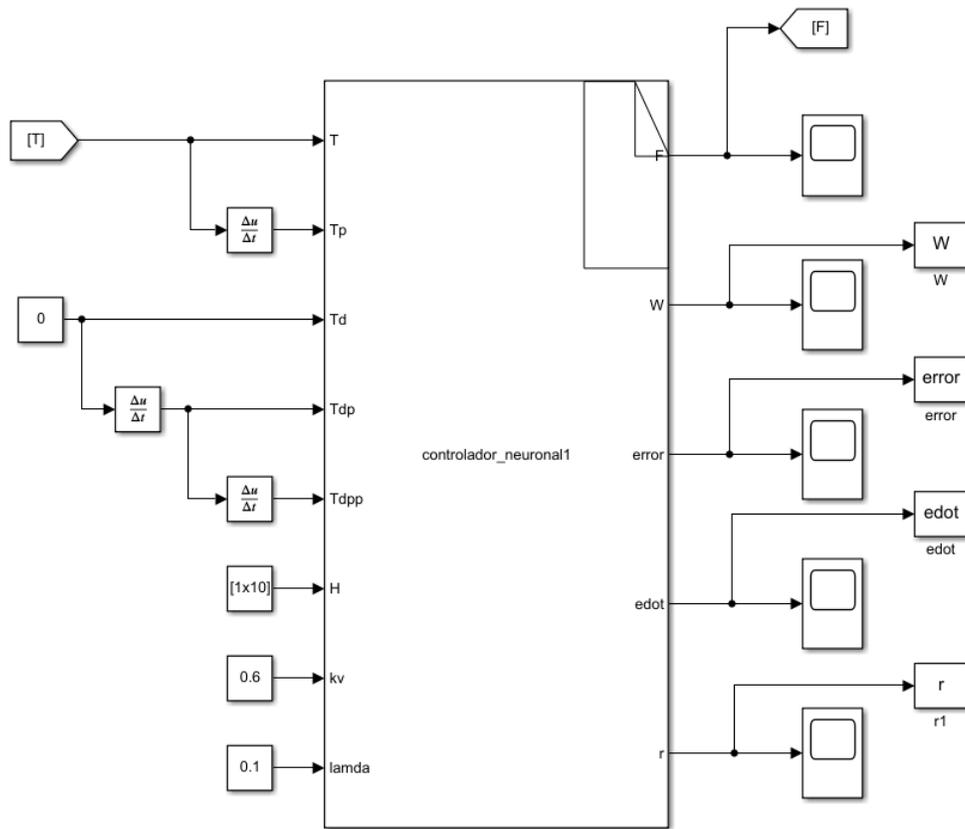


Figura 4.9: Diagrama de bloques del controlador neuronal en Simulink.

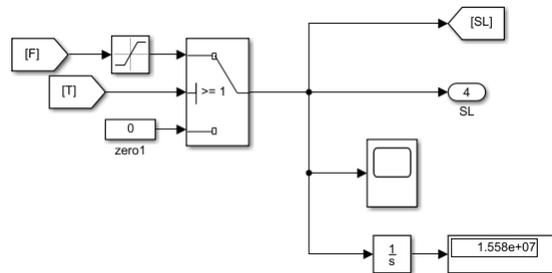


Figura 4.10: Diagrama de bloques donde se muestra la aplicación del tratamiento y el cálculo mediante un integrador del total suministrado.

4.7. Experimentación *in silico*

En secciones anteriores, se obtuvieron valores en el parámetro s_L que permiten alcanzar la eliminación del tumor y llevar al paciente a un estado libre de enfermedad. En esta sección, se realiza una comparación de estos resultados para evaluar su desempeño. Una herramienta clave para realizarlo es la experimentación *in silico*, la cual, permite aprovechar el poder computacional para realizar simulaciones numéricas e ilustrar los distintos escenarios a los que el sistema dinámico bajo estudio puede someterse.

Con este objetivo, se construyó un diagrama a bloques del sistema (4.1)–(4.3) en Simulink. El diagrama principal se muestra en la Figura 4.11, en él se muestran las condiciones iniciales y salidas del sistema. En el subsistema, se encuentran todas las ecuaciones del modelo matemático. Además, se incluyen los valores del parámetro s_L necesarios para estudiar las tres estrategias de tratamiento propuestas en esta sección; aplicación constante, aplicación diaria mediante pulsos con un 20% del ciclo de trabajo por día, y aplicación semanal mediante pulsos con un 50% del ciclo de trabajo por día. En los todos los casos, se considera un umbral de 1 célula para la población de células cancerosas, una vez que esta es menor a esa cantidad, es decir, $T(t) < 1$ se considera que el cáncer ha sido erradicado y el tratamiento se suspende. Ahora, se mostrará el diagrama a bloques de cada una de las ecuaciones del sistema y el término D . En

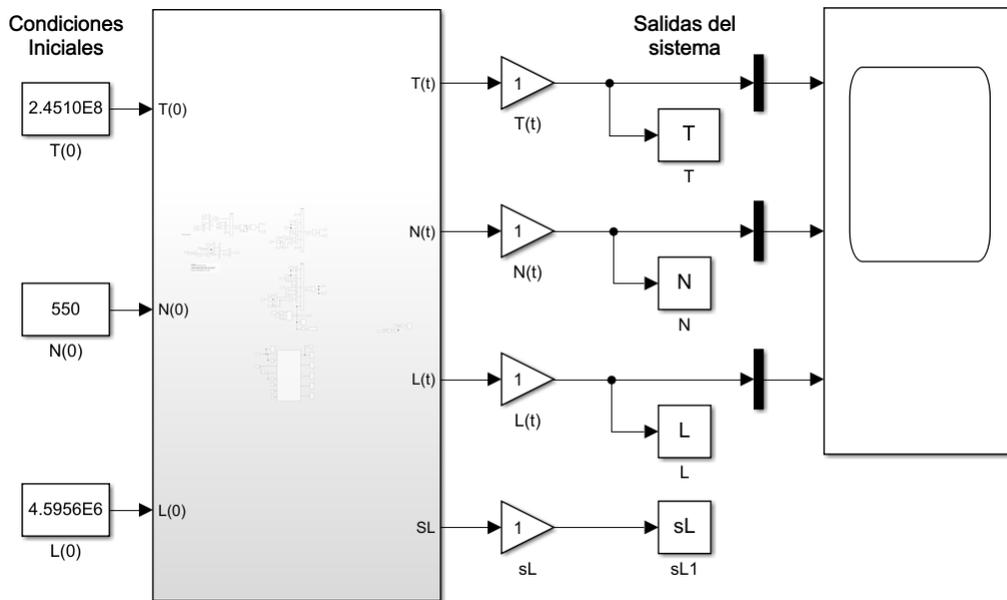


Figura 4.11: Diagrama general del sistema.

la Figura 4.12 puede observarse la ecuación

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - D,$$

que corresponde a la dinámica de la población de células cancerosas y ha sido descrita en secciones anteriores de este trabajo. Por simplicidad, el término D , que es un término fraccional

$$D = \frac{dL^\lambda}{sT^\lambda + L^\lambda}T,$$

fue construido por separado y su estructura se ilustra en la Figura 4.13.

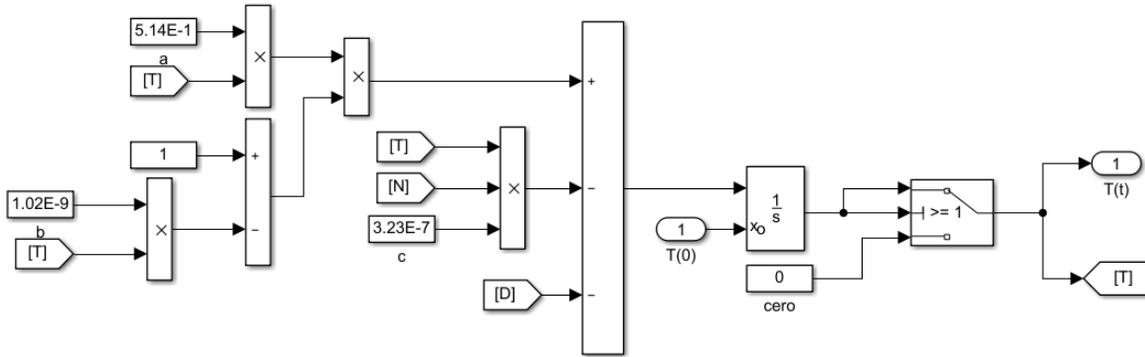


Figura 4.12: Diagrama a bloques de la Ecuación (4.1).

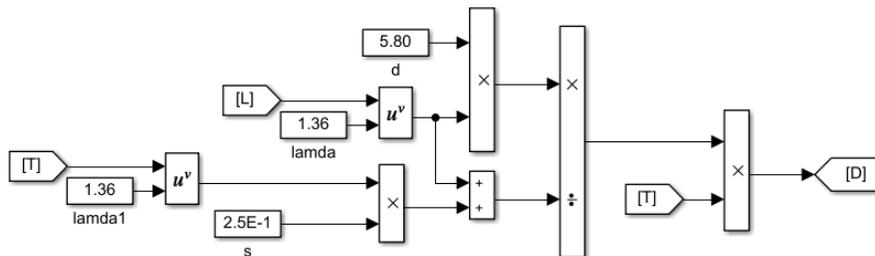


Figura 4.13: Diagrama a bloques de la Ecuación (4.4).

De igual forma, la ecuación

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - pNT,$$

que describe la población de células asesinas naturales puede verse en diagrama a bloques en la Figura 4.14. Por último, se tiene la ecuación correspondiente a la población de células efectoras T CD8⁺

$$\frac{dL}{dt} = -mL + \frac{jD^2}{k + D^2}L - qLT + rNT + s_L,$$

esta incluye el parámetro de tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular s_L y su diagrama a bloques es mostrado en la Figura 4.15.

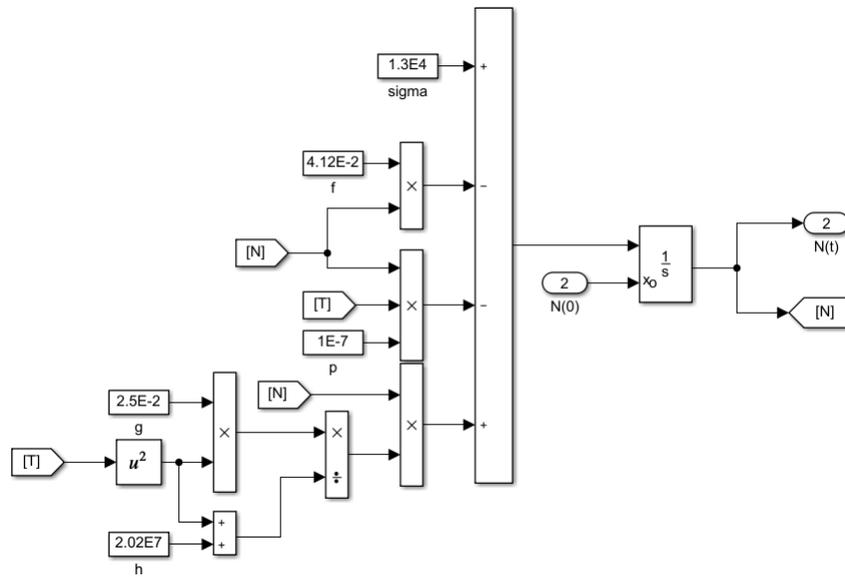


Figura 4.14: Diagrama a bloques de la Ecuación (4.2).

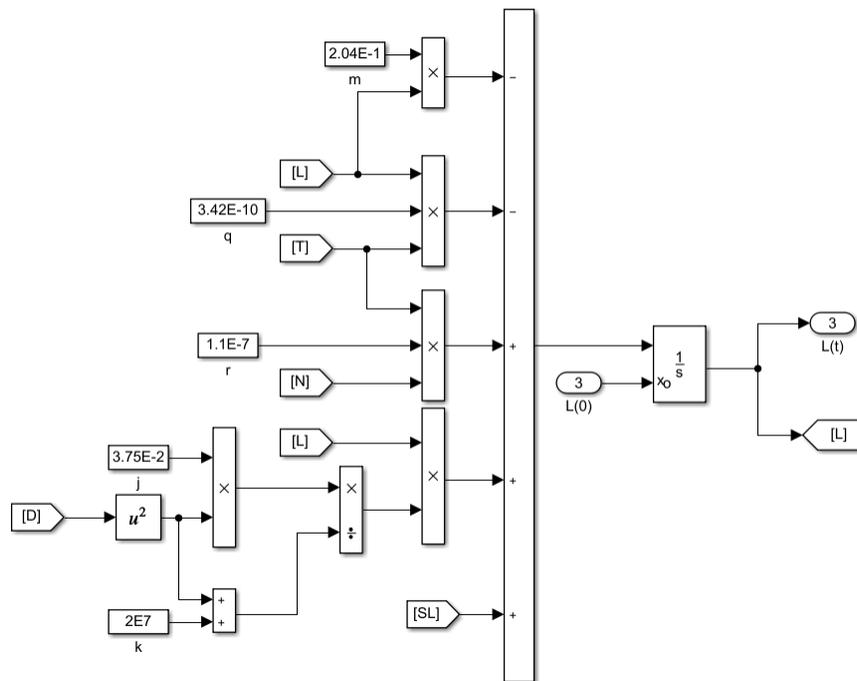


Figura 4.15: Diagrama a bloques de la Ecuación (4.3).

Como se mencionó anteriormente, en la experimentación *in silico* se estudiaron distintos casos para evaluar el desempeño de las estrategias de tratamiento. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en cada uno de ellos:

Caso 1. Aplicación constante.

En este caso, se realiza la aplicación del tratamiento de forma constante $s_L = 3.4727 \times 10^7$ células/día. Un dato de interés en este trabajo es conocer el consumo total de tratamiento de inmunoterapia una vez que el tumor es erradicado, para esto, se utilizó un bloque integrador que permite obtener el área bajo la curva del parámetro s_L lo cual corresponde al total de tratamiento suministrado a lo largo de la terapia. En la Figura 4.16 se muestra que el valor total de tratamiento obtenido por el integrador es de 1.682×10^8 células. Adicionalmente, en la Figura 4.17 se ilustra la dinámica del modelo, puede observarse que el cáncer es eliminado en 4.85 días de aplicación contante, y una vez suspendido el tratamiento el sistema converge hacia el punto de equilibrio libre de tumor.

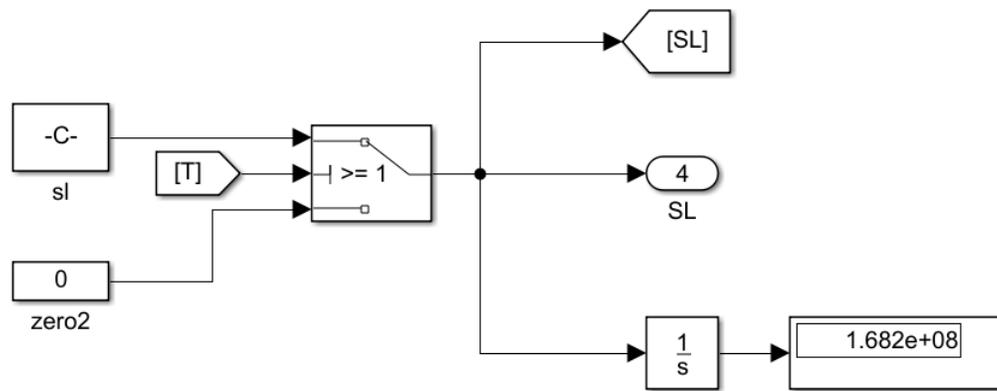


Figura 4.16: Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia de forma constante y total de tratamiento suministrado.

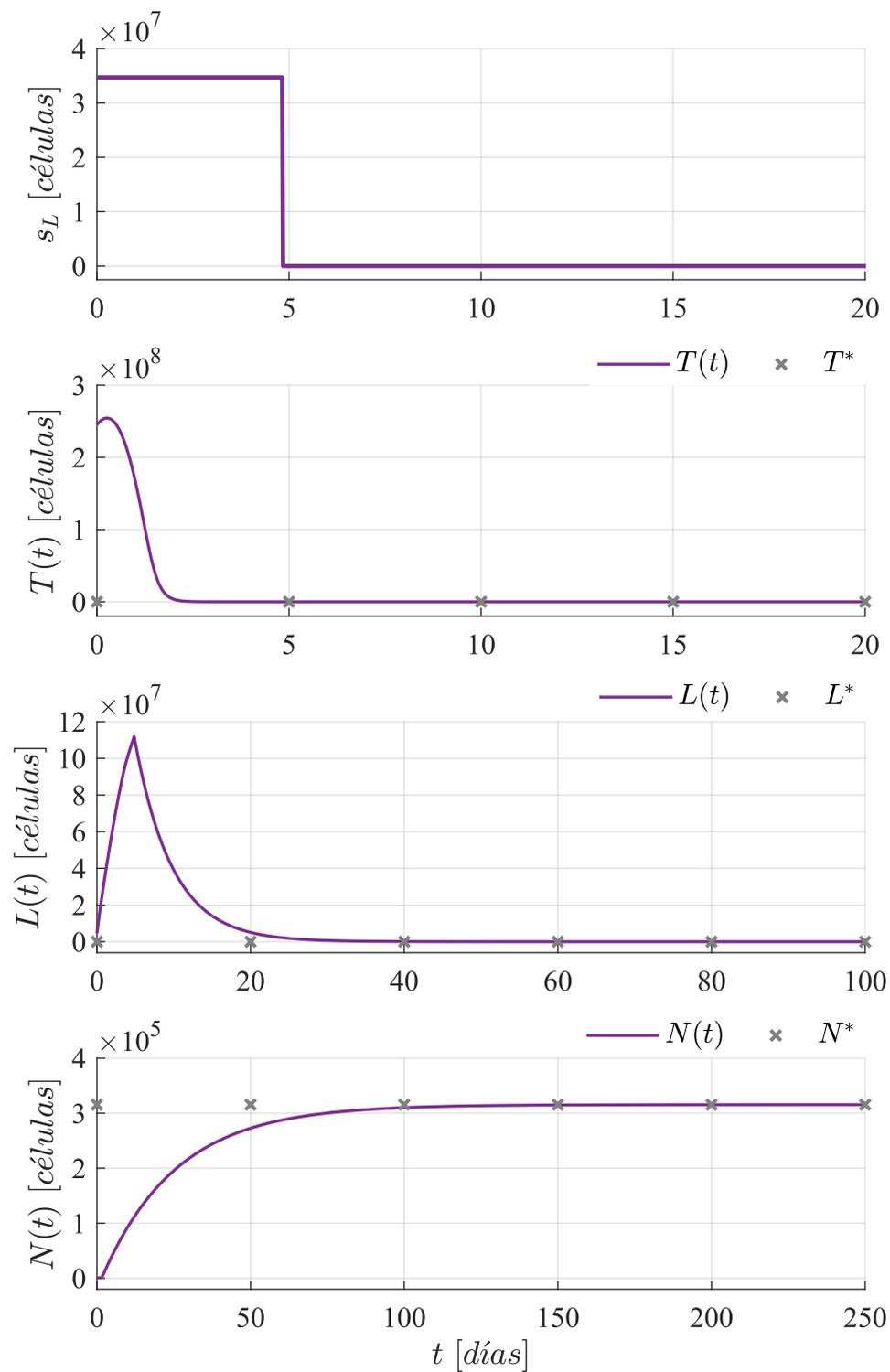


Figura 4.17: Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento de forma constante.

Caso 2. Aplicación con un ciclo de trabajo del 20% por día.

En el segundo caso, el tratamiento es aplicado diariamente mediante pulsos de 4.8 horas, correspondiente al 20% del ciclo de trabajo diario, nótese que una vez las células tumorales son eliminadas, el tratamiento se suspende, es decir, $s_L = 0$ y las soluciones del sistema convergen hacia el punto de equilibrio libre de tumor, en esta estrategia destaca que las células cancerosas son erradicadas en 8.2 días y que el consumo total de tratamiento como se muestra en la Figura 4.18 es de 6.25×10^7 células, una cantidad menor que la obtenida en el caso 1.

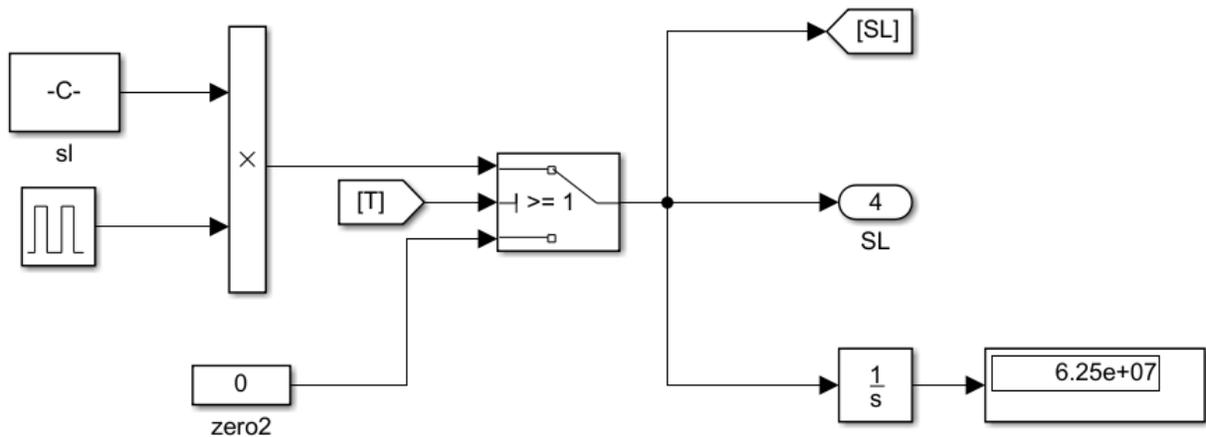


Figura 4.18: Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia mediante pulsos con un 20% del ciclo de trabajo por día y total de tratamiento suministrado.

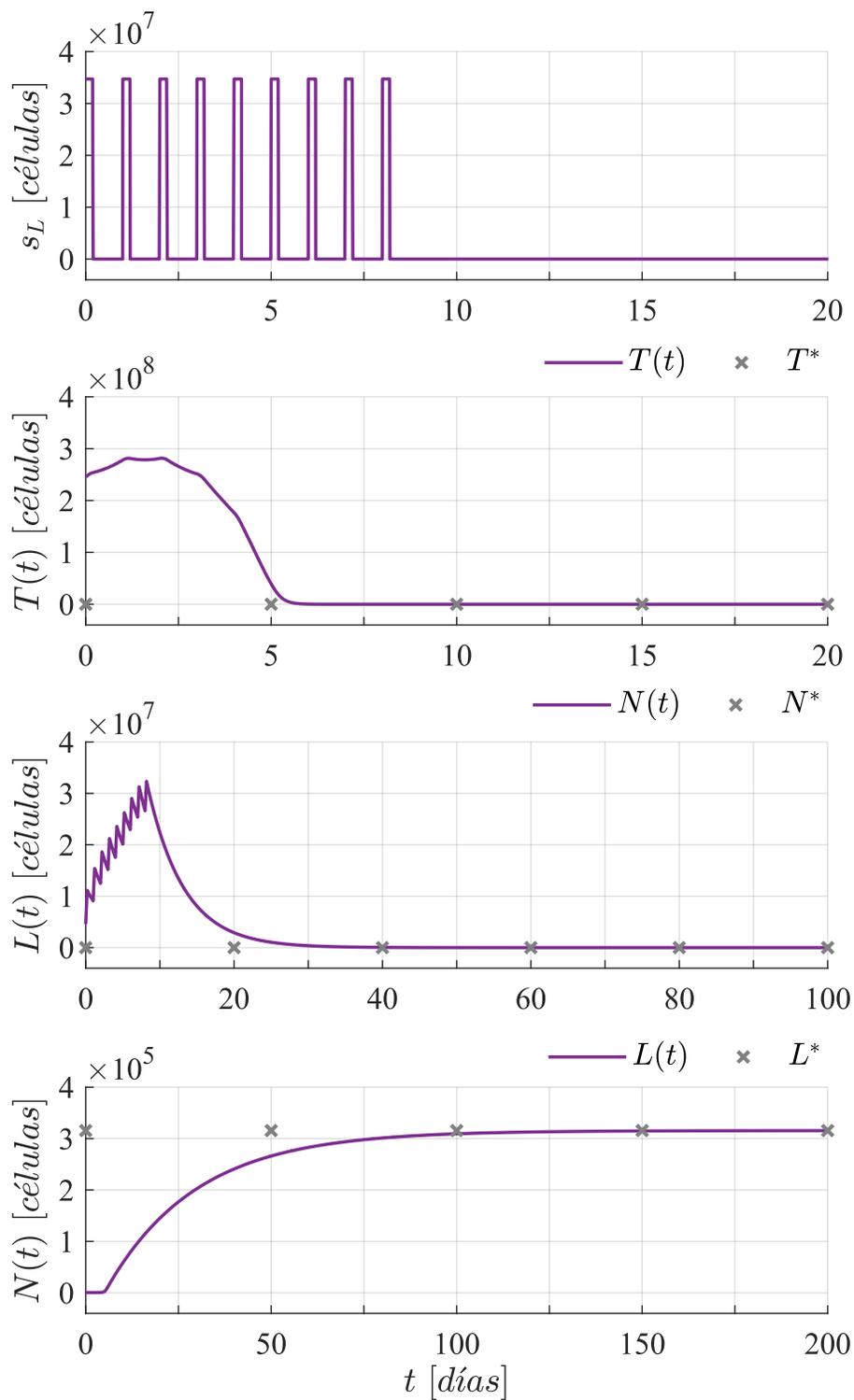


Figura 4.19: Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento mediante pulsos con un 20% del ciclo de trabajo por día.

Caso 3. Aplicación semanal con un ciclo de trabajo del 50 % por día.

En el tercer caso, se propone evaluar el desempeño del tratamiento al ser aplicado de forma semanal con un ciclo de trabajo del 50 % por día. En la Figura 4.21 se observa que el tratamiento logra eliminar el tumor y de nuevo, el sistema converge hacia el punto de equilibrio libre de tumor, además, el cáncer es eliminado en 7.3 días. También, es importante notar que en este caso el consumo total de tratamiento es 2.898×10^7 células, una cantidad aún menor que la obtenida en los casos anteriores.

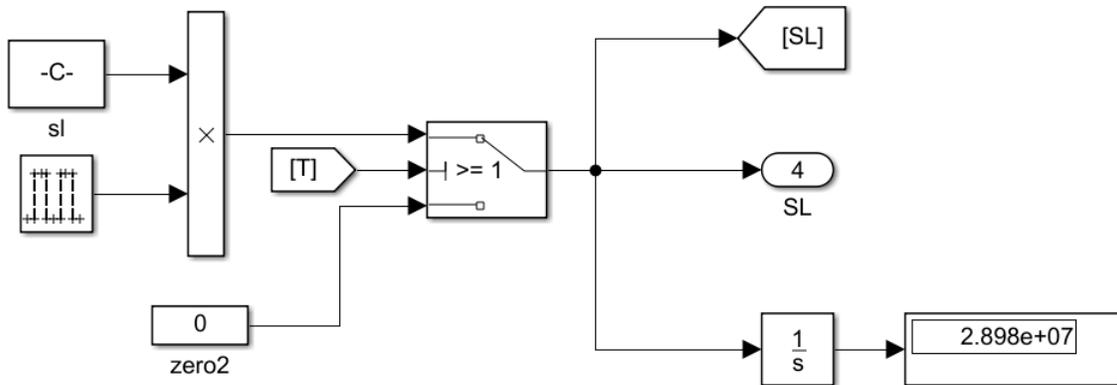


Figura 4.20: Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia mediante pulsos semanales con un 50 % del ciclo de trabajo por día y total de tratamiento suministrado.

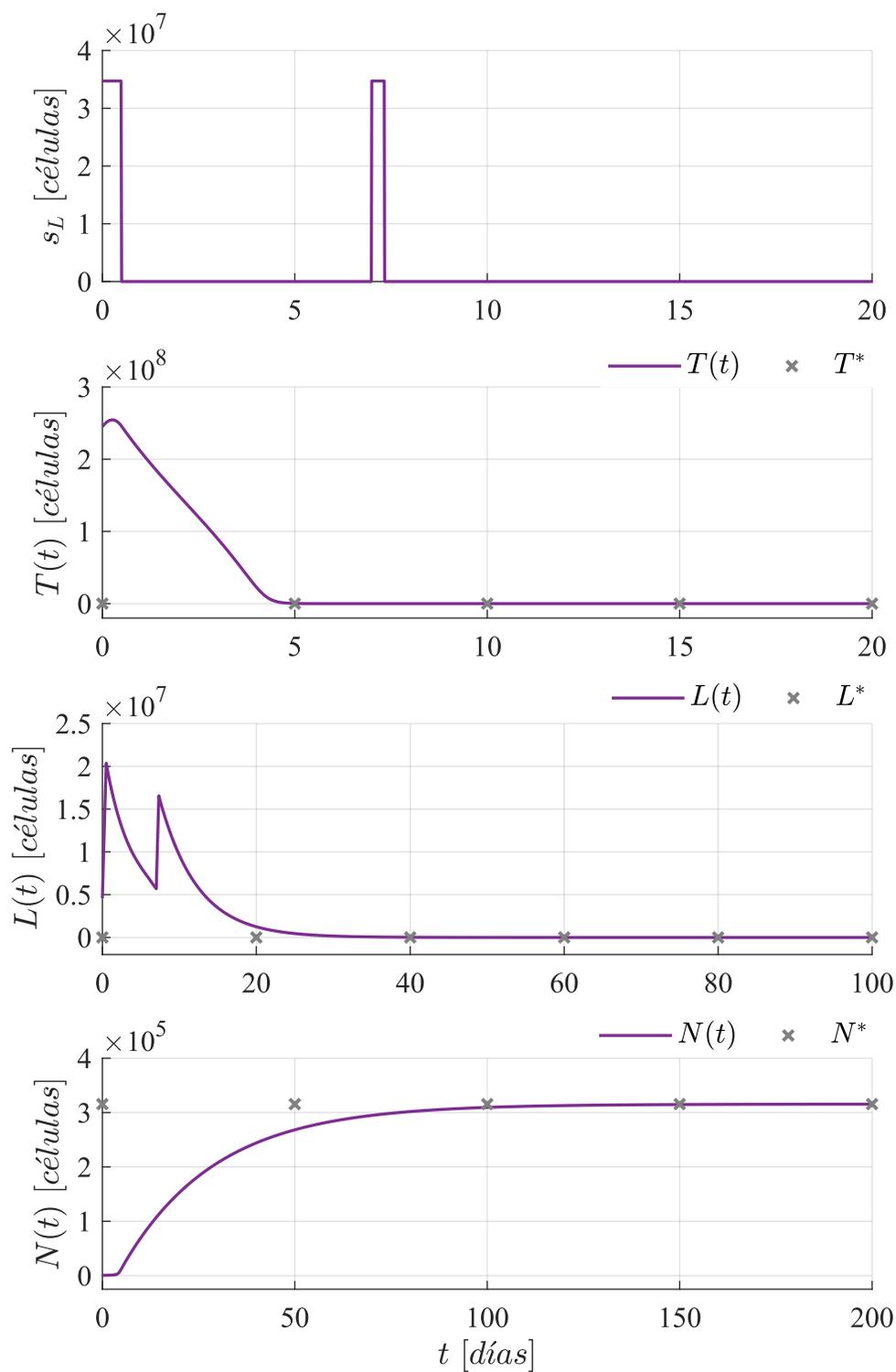


Figura 4.21: Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento mediante pulsos semanales con un 50% del ciclo de trabajo por día.

Caso 4. Aplicación mediante un pulso con un ciclo de trabajo del 51.2% por día.

En este último caso, se propone evaluar el desempeño del tratamiento al ser aplicado mediante un pulso de 51.2% del ciclo de trabajo por día. En la Figura 4.23 se ilustra como esta cantidad de tratamiento es suficiente para eliminar la población de células cancerosas en 6.98 *días*. En esta estrategia se registró un consumo total de tratamiento es 1.778×10^7 *células*.

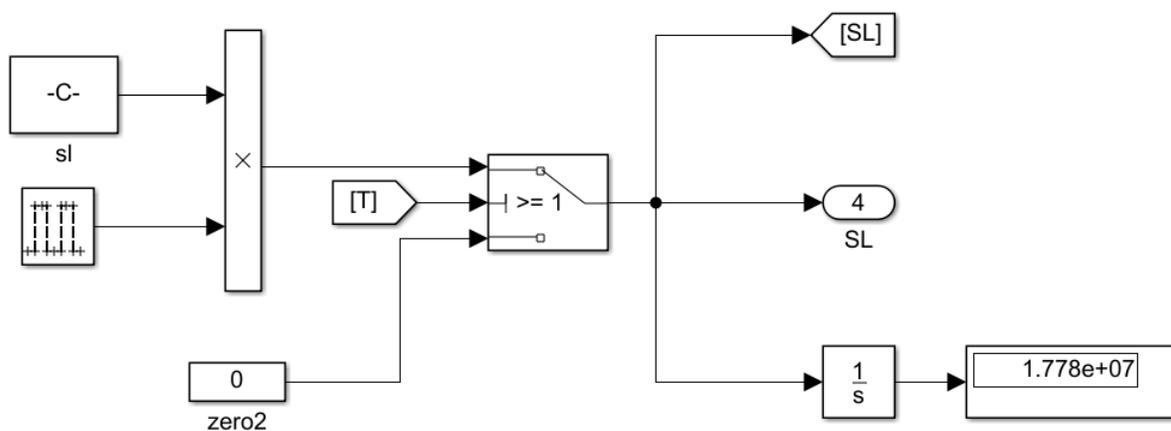


Figura 4.22: Diagrama a bloques de la aplicación de tratamiento de inmunoterapia por medio de un solo pulso con un 51.2% del ciclo de trabajo por día y total de tratamiento suministrado.

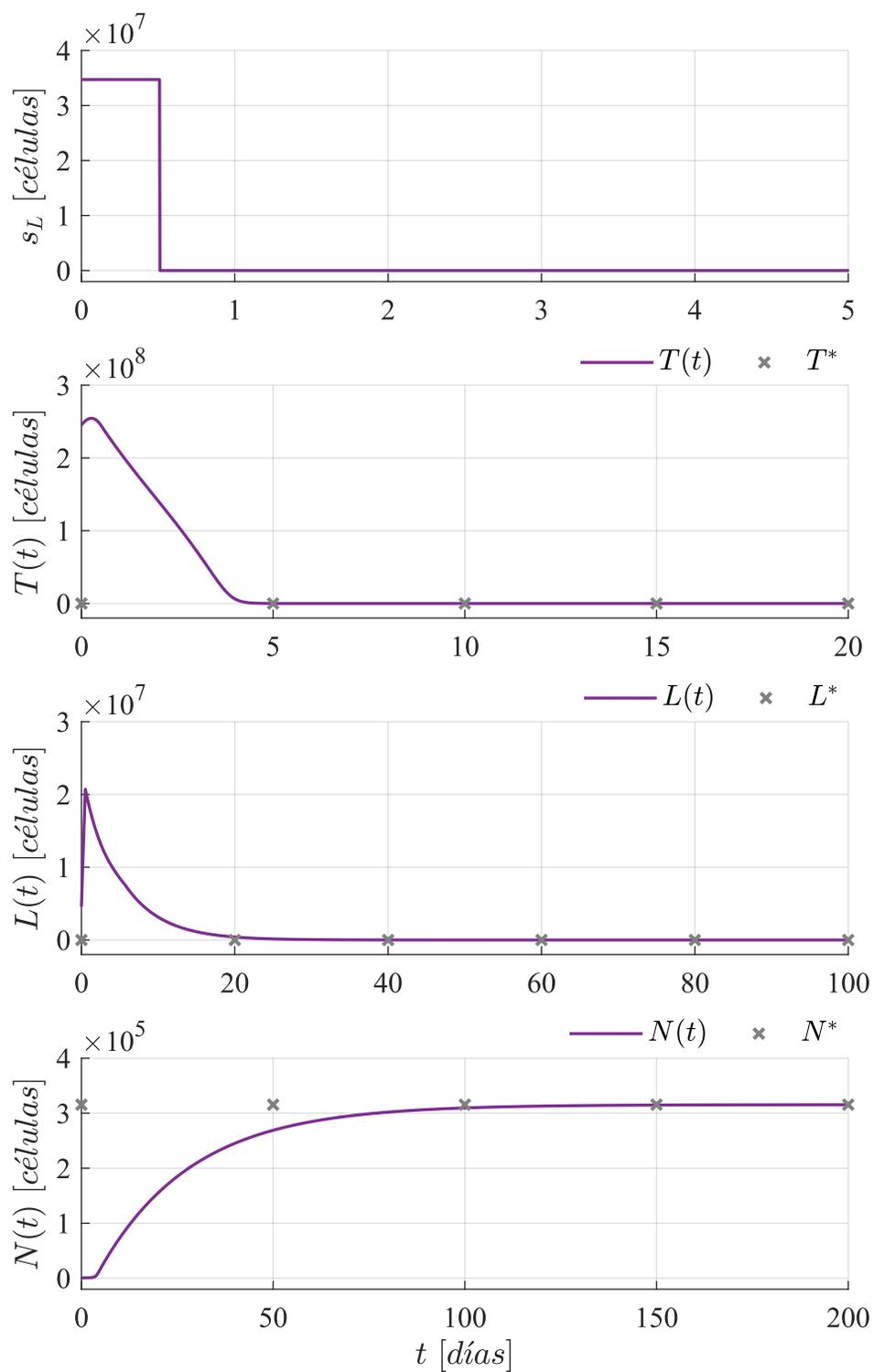


Figura 4.23: Eliminación de células cancerosas al aplicar el tratamiento por medio de un solo pulso con un 51.2% del ciclo de trabajo por día.

Tabla 4.2: Estrategia de aplicación, consumo total de tratamiento y días que el tratamiento permanece activo.

Estrategia	Consumo total de tratamiento	Días para erradicar el tumor
Aplicación constante	1.682×10^8 células	4.85 días
Aplicación mediante pulsos con un 20 % de ciclo de trabajo por día	6.25×10^7 células	8.2 días
Aplicación semanal mediante pulsos con un 50 % del ciclo de trabajo por día	2.898×10^7 células	7.3 días
Aplicación mediante un pulso con un 51.2 % del ciclo de trabajo por día	1.778×10^7 células	6.98 días
Aplicación mediante el valor estimado por el controlador neuronal	1.558×10^7 células	9.84 días

En la Tabla 4.2, se muestra el consumo total de tratamiento y el tiempo en que el sistema alcanza la eliminación del tumor obtenidos en cada una de las estrategias y por el controlador neuronal. Se observa que al aplicar la dosis estimada mediante el controlador neuronal se obtiene un menor consumo de tratamiento, ya que este estima una gran cantidad en su dosis inicial, que permite que la población de células tumorales disminuyan hasta llegar a cero. Por otro lado, la aplicación mediante un pulso con el 51.2% del ciclo de trabajo por día, reduce considerablemente el consumo de tratamiento y además las células cancerosas alcanzan su valor mínimo en una menor cantidad de tiempo. Sin embargo, es necesario continuar investigando para lograr formular un protocolo de administración de inmunoterapia. Una de las ventajas de utilizar Simulink para estos experimentos, es que permite hacer uso de la aplicación por pulsos sin necesidad de realizar un código más complejo en Matlab y explorar los distintos escenarios modificando las propiedades del bloque, como su periodo y ciclo de trabajo. Otra ventaja, es la utilización de un switch para establecer un umbral para la población de células tumorales, lo que permite al programa considerar como 0 cualquier valor de T menor que 1. Además, estas simulaciones numéricas permiten verificar que las condiciones de estabilidad asintótica no necesitan satisfacerse de forma permanente para que el sistema converja al punto de equilibrio libre de tumor cuando se incorpora el umbral de eliminación a la programación por bloques en Simulink.

Capítulo 5

Conclusiones

Desde hace varios años, el cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Actualmente existen diversos tratamientos para combatir el cáncer, sin embargo, estos presentan efectos secundarios adversos y no aseguran una erradicación total de la enfermedad. Por este motivo, distintas áreas del conocimiento han dedicado sus esfuerzos a formular y estudiar modelos matemáticos que describen la dinámica de este padecimiento, con el objetivo de evaluar estrategias de control que permitan optimizar los efectos generales de la terapia y reducir algunos de los efectos secundarios provocados por ella. El método de LCCI y la teoría de estabilidad de Lyapunov son algunas de las herramientas matemáticas reportadas en la literatura que permiten estudiar los modelos matemáticos del cáncer y obtener información importante acerca de su dinámica en el corto y largo plazo, además de explorar los distintos escenarios y los efectos producidos por algún tratamiento.

En este trabajo, se estudia la dinámica global de un modelo matemático que describe la interacción entre la población de células cancerosas y el sistema inmunitario formulado por de Pillis *et al.* [6]. Adicionalmente, se introduce en la Ecuación (4.3) el parámetro s_L que representa la aplicación externa de un tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular. Mediante el método de LCCI y el método directo de Lyapunov, se logró establecer condiciones suficientes sobre el parámetro de tratamiento s_L que permiten la erradicación de las células cancerosas y determinar estabilidad asintótica del punto de equilibrio libre de tumor. Así como determinar límites ínfimos y supremos para cada una de las poblaciones celulares y definir un dominio de localización en el que se encuentran todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (4.1)–(4.3). Finalmente, aplicando la teoría de estabilidad de Lyapunov y la propiedad de aproximación universal de las redes neuronales se diseñó un controlador neuronal capaz de estimar una dosis de tratamiento que permita eliminar la población de células cancerosas.

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo de tesis, fue posible confirmar la hipótesis planteada al inicio de este proyecto. La aplicación de las metodologías mencionadas en el párrafo anterior, permitió explorar la dinámica del sistema en presencia del tratamiento de inmunoterapia adaptativa celular, además, se demostró mediante simulaciones numéricas que las dosis de tratamiento obtenidas en el parámetro s_L permiten llevar al sistema al punto de equilibrio libre de tumor.

Los resultados de este trabajo se ilustran mediante simulaciones numéricas con los valores de la

Tabla 4.1, como se muestra en la Figura 4.2, al aplicar el tratamiento s_L satisfaciendo las condiciones de estabilidad asintótica (4.13) obtenidas mediante el método directo de Lyapunov, el sistema converge hacia el punto de equilibrio libre de tumor (4.5), lo que implica la eliminación de las células cancerosas, además se observa que las soluciones del sistema se encuentran dentro del dominio de localización (4.12). Sin embargo, este corresponde al caso ideal en el que el tratamiento se suministra de forma constante. Posteriormente, para explorar un escenario más apegado a la realidad, se propone la aplicación del tratamiento s_L mediante pulsos y una vez que la población de células tumorales es erradicada, el tratamiento se suspende, es decir, $s_L = 0$. Para ilustrar el desempeño de la aplicación del tratamiento por medio de pulsos, se enlistan cuatro casos. Como se observa en las Figuras 4.17, 4.18, 4.21 y 4.23, las cuales corresponden a una aplicación constante, la aplicación diaria con un ciclo de trabajo del 20 % por día, la aplicación semanal con un 50 % del ciclo de trabajo por día, y la aplicación mediante un pulso con un 51.2 % del ciclo de trabajo por día respectivamente, una vez que el cáncer es eliminado el tratamiento se apaga y el sistema converge al punto de equilibrio libre de tumor (4.5). Las simulaciones numéricas muestran que el tratamiento aplicado mediante pulsos es suficiente para alcanzar la erradicación del tumor. Esto sugiere que las condiciones de estabilidad asintótica no necesitan satisfacerse de forma permanente, se cree que al estudiar la dinámica de las poblaciones celulares de este modelo en particular, la dosis estimada en el parámetro de tratamiento potencia el sistema inmunitario permitiendo que este continúe combatiendo el cáncer de forma efectiva aun cuando el tratamiento ha sido suspendido.

Al aplicar la propiedad de aproximación universal de redes neuronales se deriva la dinámica en lazo cerrado del sistema (4.1)–(4.3), dicha dinámica es descrita por la Ecuación (4.28), esta expresión en conjunto con la teoría de estabilidad de Lyapunov, permite obtener la ley de adaptación de pesos de la red neuronal (4.32) y proponer la ley de control (4.26), además de concluir estabilidad del tipo UUB, es decir, uniformemente acotada en forma última. Con lo anterior, se diseñó una red neuronal de enlace funcional de una capa, con 10 neuronas en su capa oculta, que permitió estimar una dosis total de tratamiento y una función de aplicación de la dosis capaz de eliminar la población de células cancerosas. Como se muestra en la Figura 4.7, el valor estimado por la red neuronal es suficiente para eliminar el tumor. Una vez el cáncer ha sido eliminado el sistema tiende al punto de equilibrio libre de tumor. Nótese que la estabilidad del sistema fue del tipo UUB, por lo que la convergencia en las soluciones es provocada por las consideraciones biológicas mencionadas en la *Sección 4.2.6*. A pesar de que la red neuronal obtuvo una dosis total de tratamiento adecuada para combatir el cáncer, actualmente no existe la tecnología para medir en tiempo real la cantidad de células tumorales en el paciente, lo que representa una limitante del controlador al ser aplicado a este tipo de sistemas, por lo que sería interesante explorar la aplicación del control neuronal en periodos de tiempo definidos.

Un punto de interés en este trabajo, es la comparación entre el consumo total de tratamiento y el tiempo que transcurre hasta alcanzar la eliminación del tumor. Los resultados obtenidos para cada una de las estrategias de tratamiento se muestran en la Tabla 4.2 donde se puede observar que al aplicar la dosis estimada mediante el controlador neuronal se obtiene un consumo menor en el total de tratamiento, debido a que estima una dosis inicial más alta. Por otro lado, mediante la experimentación *in silico* se logró determinar que al aplicar un pulso con un 51.2 % del ciclo de trabajo por día satisfaciendo las condiciones de estabilidad asintótica, se reduce considerablemente el consumo de tratamiento en comparación con las otras aplicaciones por pulsos, además que las células tumorales alcanzan su valor mínimo en una menor cantidad de tiempo.

Como trabajo futuro, se pretende incluir en la dinámica en lazo cerrado del sistema las consideraciones biológicas propuestas en el diseño del controlador neuronal, así como explorar la posible aplicación de esta estrategia de control periodos de tiempo definidos, permitiendo estudiar un escenario más cercano a la realidad y analizar las implicaciones que esto tendría en el análisis de estabilidad en el sentido de Lyapunov. Además, al realizar la aplicación de tratamiento mediante pulsos el ciclo de trabajo utilizado se determinó de forma heurística, por lo que se propone establecer una metodología que permita determinar un mínimo ciclo de trabajo capaz de erradicar la población de células cancerosas. Lo observado en la experimentación *in silico* sugiere que el control por pulsos puede ser la clave para optimizar el consumo de tratamiento y reducir el periodo durante el cual debe ser suministrada la terapia. Otras consideraciones interesantes, sería la exploración de un análisis de estabilidad en tiempo finito que permita estudiar la dinámica del sistema en un intervalo de tiempo específico y comprobar el desempeño del controlador neuronal al aplicar pequeñas perturbaciones externas y variaciones en los parámetros del modelo que representan el estado de salud del individuo.

Referencias

- [1] *World Health Organization. Cancer*, <https://www.who.int/cancer/en/>, 2021, Último acceso: 21/11/2021.
- [2] *Instituto Nacional de Estadística y Geografía*, https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf, 2021, Último acceso: 21/11/2021.
- [3] *INFOCANCER México. El cáncer en el mundo y México*, <http://www.infocancer.org.mx/?c=conocer-el-cancer&a=estadisticas-mundiales-y-locales>, 2019, Último acceso: 21/11/2021.
- [4] *INFOCANCER México. Tratamiento*, <http://www.infocancer.org.mx/?c=vivir-con-cancer&a=tratamiento>, 2019, Último acceso: 21/11/2021.
- [5] *World Health Organization. Cancer*, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, 2021, Último acceso: 21/11/2021.
- [6] **de Pillis, L. G., Radunskaya, A. E. and Wiseman, C. L.**, *A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth*, *Cancer research*, Vol. 65, No. 17, pp. 7950–7958, 2005, doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0564>.
- [7] **de Pillis, L., Renee Fister, K., Gu, W., Collins, C., Daub, M., Gross, D., Moore, J. and Preskill, B.**, *Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy*, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Vol. 10, No. 3, pp. 165–184, 2009, doi: <https://doi.org/10.1080/17486700802216301>.
- [8] **Krishchenko, A. P.**, *Localization of invariant compact sets of dynamical systems*, *Differ Equ*, Vol. 41, No. 12, pp. 1669–1676, 2005, doi: <https://doi.org/10.1007/s10625-006-0003-6>.
- [9] **Korobeinikov, A., Starkov, K. E. and Valle, P. A.**, *Modeling cancer evolution: evolutionary escape under immune system control*, *J Phys Conf Ser*, Vol. 811, No. 1, pp. 012004, 2017, doi: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/811/1/012004>.
- [10] **Starkov, K. E. and Garfias, G. A.**, *Dynamics of the tumor-immune-virus interactions: Convergence conditions to tumor-only or tumor-free equilibrium points*, *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, Vol. 16, No. 1, pp. 421–437, 2018, doi: <https://doi.org/10.3934/mbe.2019020>.

- [11] **Starkov, K. E.** and **Coria, L. N.**, *Global dynamics of the Kirschner–Panetta model for the tumor immunotherapy*, *Nonlinear Anal Real World Appl*, Vol. 14, No. 3, pp. 1425–1433, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2012.10.006>.
- [12] **Alvarez-Arenas, A.**, **Starkov, K. E.**, **Calvo, G. F.** and **Belmonte-Beitia, J.**, *Ultimate dynamics and optimal control of a multi-compartment model of tumor resistance to chemotherapy*, *Discrete & Continuous Dynamical Systems-B*, Vol. 24, No. 5, pp. 2017, 2019, doi:<https://doi.org/10.3934/dcdsb.2019082>.
- [13] **Krishchenko, A. P.** and **Starkov, K. E.**, *The four-dimensional Kirschner-Panetta type cancer model: How to obtain tumor eradication?*, *Mathematical Biosciences & Engineering*, Vol. 15, No. 5, pp. 1243, 2018, doi:<https://doi.org/10.3934/mbe.2018057>.
- [14] **Starkov, K. E.** and **Bunimovich-Mendrazitsky, S.**, *Dynamical properties and tumor clearance conditions for a nine-dimensional model of bladder cancer immunotherapy*, *Math Biosci Eng*, Vol. 13, No. 1059-1075, pp. 80, 2016, doi:<https://doi.org/10.3934/mbe.2016030>.
- [15] **Starkov, K. E.** and **Krishchenko, A. P.**, *On the global dynamics of one cancer tumour growth model*, *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*, Vol. 19, No. 5, pp. 1486–1495, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2013.09.023>.
- [16] **Valle, P. A.**, **Coria, L. N.** and **Salazar, Y.**, *Tumor Clearance Analysis on a Cancer Chemo-Immunotherapy Mathematical Model*, *Bulletin of mathematical biology*, Vol. 81, No. 10, pp. 4144–4173, 2019, doi:<https://doi.org/10.1007/s11538-019-00636-7>.
- [17] **Valle, P. A.**, **Starkov, K. E.** and **Coria, L. N.**, *Global stability and tumor clearance conditions for a cancer chemotherapy system*, *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*, Vol. 40, pp. 206–215, 2016, doi:<https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2016.04.025>.
- [18] **Rokhforoz, P.**, **Jamshidi, A. A.** and **Sarvestani, N. N.**, *Adaptive robust control of cancer chemotherapy with extended Kalman filter observer*, *Informatics in Medicine Unlocked*, Vol. 8, pp. 1–7, 2017, doi:<https://doi.org/10.1016/j.imu.2017.03.002>.
- [19] **Moreno-Valenzuela, J.**, **Aguilar-Avelar, C.**, **Puga-Guzmán, S.** and **Santibáñez, V.**, *Two adaptive control strategies for trajectory tracking of the inertia wheel pendulum: neural networks vis à vis model regressor*, *Intelligent Automation & Soft Computing*, Vol. 23, No. 1, pp. 63–73, 2017, doi:<https://doi.org/10.1080/10798587.2015.1121618>.

- [20] **Puga-Guzmán, S. A., Aguilar-Avelar, C., Moreno-Valenzuela, J. and Santibáñez, V.**, *Tracking of periodic oscillations in an underactuated system via adaptive neural networks*, Journal of Low Frequency Noise, Vibration and Active Control, Vol. 37, No. 1, pp. 128–143, 2018, doi:<https://doi.org/10.1177/1461348417752988>.
- [21] **Hirsch, M. W., Smale, S. and Devaney, R. L.**, Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos, Academic press, 2012.
- [22] **Khalil, H. K.**, Nonlinear systems, Prentice-Hall, 3rd edn., 2002.
- [23] **De Leenheer, P. and Aeyels, D.**, *Stability properties of equilibria of classes of cooperative systems*, IEEE Transactions on Automatic Control, Vol. 46, No. 12, pp. 1996–2001, 2001, doi:<https://doi.org/10.1109/9.975508>.
- [24] **Perko, L.**, Differential equations and dynamical systems, Springer, 3rd edn., 2001.
- [25] **Krishchenko, A. P. and Starkov, K. E.**, *Localization of compact invariant sets of the Lorenz system*, Phys Lett A, Vol. 353, No. 5, pp. 383–388, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2005.12.104>.
- [26] **Krishchenko, A. P. and Starkov, K. E.**, *Localization of compact invariant sets of nonlinear systems with applications to the Lanford system*, Int J Bifurcat Chaos, Vol. 16, No. 11, pp. 3249–3256, 2006, doi: <https://doi.org/10.1142/S0218127406016768>.
- [27] **Starkov, K. E.**, *Estimation of the domain containing all compact invariant sets of the optically injected laser system*, Int J Bifurcat Chaos, Vol. 17, No. 11, pp. 4213–4217, 2007, doi: <https://doi.org/10.1142/S0218127407019755>.
- [28] **Coria, L. N. and Starkov, K. E.**, *Bounding a domain containing all compact invariant sets of the permanent-magnet motor system*, Commun Nonlinear Sci Numer Simul, Vol. 14, No. 11, pp. 3879–3888, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2008.09.001>.
- [29] **Starkov, K. E.**, *Compact invariant sets of the Bianchi VIII and Bianchi IX Hamiltonian systems*, Phys Lett A, Vol. 375, No. 36, pp. 3184–3187, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2011.06.064>.
- [30] **Kanatnikov, A. and Krishchenko, A. P.**, *Localization of Invariant Compact Sets for Continuous Systems with Uncertainties*, J Math Sci, Vol. 219, No. 1, pp. 150–154, 2016, doi:<https://doi.org/10.1007/s10958-016-3091-8>.

- [31] **Krishchenko, A. P.**, *Global asymptotic stability analysis by the localization method of invariant compact sets*, *Differ Equ*, Vol. 52, No. 11, pp. 1403–1410, 2016, doi:<https://doi.org/10.1134/S0012266116110021>.
- [32] **Kanatnikov, A.** and **Krishchenko, A. P.**, *Localizing sets and trajectory behavior*, *Dokl Math*, Vol. 94, No. 2, pp. 506–509, 2016, doi:<https://doi.org/10.1134/S1064562416050070>.
- [33] **Cruz-Langarica, S. A.**, **Valle, P. A.**, **Coria, L. N.**, **Sotelo, A.** and **Plata, C.**, *Modelo Matemático de VIH bajo la Administración de un Antirretroviral*, *Revista mexicana de ingeniería biomédica*, Vol. 38, No. 3, pp. 563–573, 2017, doi:<https://doi.org/10.17488/rmib.38.3.5>.
- [34] **Starkov, K. E.** and **Pogromsky, A. Y.**, *On the global dynamics of the Owen–Sherratt model describing the tumor–macrophage interactions*, *Int J Bifurcat Chaos*, Vol. 23, No. 02, pp. 1350020, 2013, doi:<https://doi.org/10.1142/S021812741350020X>.
- [35] **Valle, P. A.**, **Coria, L. N.**, **Gamboa, D.** and **Plata, C.**, *Bounding the Dynamics of a Chaotic-Cancer Mathematical Model*, *Math Probl Eng*, Vol. 2018, pp. 14, 2018, doi:<https://doi.org/10.1155/2018/9787015>.
- [36] **Valle, P. A.**, **Coria, L. N.**, **Plata, C.** and **Salazar, Y.**, *CAR-T Cell Therapy for the Treatment of ALL: Eradication Conditions and In Silico Experimentation*, *Hemato*, Vol. 2, No. 3, pp. 441–462, 2021, doi:<https://doi.org/10.3390/hemato2030028>.
- [37] **Valle, P. A.**, **Coria, L. N.** and **Carballo, K. D.**, *Chemoimmunotherapy for the treatment of prostate cancer: Insights from mathematical modelling*, *Applied Mathematical Modelling*, Vol. 90, pp. 682–702, 2021, doi:<https://doi.org/10.1016/j.apm.2020.09.021>.
- [38] **Valle, P. A.**, **Coria, L. N.** and **Plata, C.**, *Personalized Immunotherapy Treatment Strategies for a Dynamical System of Chronic Myelogenous Leukemia*, *Cancers*, Vol. 13, No. 9, pp. 2030, 2021, doi:<https://doi.org/10.3390/cancers13092030>.
- [39] **Krishchenko, A. P.** and **Starkov, K. E.**, *Localization of compact invariant sets of nonlinear time-varying systems*, *Int J Bifurcat Chaos*, Vol. 18, No. 05, pp. 1599–1604, 2008, doi: <https://doi.org/10.1142/S021812740802121X>.
- [40] **Haykin, S. S. et al.**, *Neural networks and learning machines*/Simon Haykin., New York: Prentice Hall, 3rd edn., 2009.
- [41] **Lewis, F.**, **Jagannathan, S.** and **Yesildirak, A.**, *Neural network control of robot manipulators and non-linear systems*, CRC Press, 1998.

- [42] *NIH National Cancer Institute. Cancer*, <https://www.cancer.gov/>, 2021, Último acceso: 30/09/2021.
- [43] **Karp, G., Iwasa, J. and Marshall, W.**, *Karp's Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, Wiley, 8th edn., 2015.
- [44] *Sciencephotolibrary*, <https://www.sciencephoto.com/>, 2021, Último acceso: 11/10/2021.
- [45] **Chabner, B. A. and Longon, D. L.**, *Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy*, Wolters Kluwer, 6th edn., 2019.
- [46] **de Pillis, L. G., Gu, W. and Radunskaya, A. E.**, *Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations*, *Journal of theoretical biology*, Vol. 238, No. 4, pp. 841–862, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>.
- [47] **de Pillis, L. G., Gu, W., Fister, K. R., Head, T., Maples, K., Murugan, A., Neal, T. and Yoshida, K.**, *Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls*, *Mathematical Biosciences*, Vol. 209, No. 1, pp. 292–315, 2007, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.05.003>.

Apéndice A

Participaciones

1. Participación con el trabajo titulado *Asymptotic stability in a cancer-immunotherapy system* en el 4th Conference on Computer Science and Computer Engineering (CoCSCE '21), VII Congreso Internacional de Investigación Tijuana, Mayo 12 a 13, 2021.
2. Publicación arbitrada en el número especial de la revista Aristas: Investigación Básica y Aplicada. Quevedo JA, Valle PA. *Asymptotic stability in a cancer-immunotherapy system*. Revista Aristas. 2021 May 13;8(16):132-8.
http://revistaaristas.tij.uabc.mx/index.php/revista_aristas/article/view/102
3. Participación en el Annual Symposium on Biomathematics and Ecology Education and Research (e-BEER) 2021, Noviembre 12 a 14 por la Illinois State University. Póster presentado: Quevedo JA, Puga SA, Valle PA. *Neural network controller vs pulse control to achieve complete eradication of cancer cells in a mathematical model*. <https://ir.library.illinoisstate.edu/beer/2021/poster/10/>
4. Participación en la 10ma Escuela de verano virtual de matemáticas llevada a cabo del 15 al 19 de Junio del 2020 por el Instituto de Matemáticas, Unidad Juriquilla, UNAM. Tema: Aprendizaje automático en biología de sistemas.