UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas

MFC
Facultad de Matemática
Física y Computación

Departamento de
Matemática

TRABAJO DE DIPLOMA

Título: Modelación del proceso de maduración de las células madre mediante ecuaciones diferenciales estocásticas

Autor: Dennis Lumpuy Obregón

Tutor: Miguel Ángel Martínez Hernández

Santa Clara, junio, 2018

Copyright©UCLV

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubian” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

Atribución- No Comercial- Compartir Igual

Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419

No Hay rama de la matemática, abstracta que sea, que no pueda aplicarse algún día a los fenómenos del mundo real.

Nikolai Ivanovich Lobachevski

Resumen

En el presente trabajo se realiza un estudio del proceso de maduración celular modelado mediante ecuaciones diferenciales estocásticas. Partiendo de las hipótesis biológicas, se plantean los modelos deterministas que representan dicho proceso y se escoge el caso a estudiar, a partir del cual se presenta el modelo probabilístico que posee la influencia del ruido como nuevo termino a analizar. El modelo probabilístico planteado se resuelve para los casos de dos, seis y ocho compartimientos, se llega a conclusiones sobre los efectos de la representación estocástica a partir de su representación mediante el software Wolfram Mathematica y se comparan los resultados con los presentes en la bibliografía consultada. Se realiza además de una interpretación biológica de los resultados matemáticos obtenidos en la resolución de los sistemas estocásticos planteados y se realiza una interpretación biológica del parámetro ruido estocástico introducido en los diferentes modelos multicompartimientos de subpoblaciones de células madre.

Abstract

In the present work, a study of the cell maturation process modeling by stochastics differentials equations is performed. Starting from the biological hypothesis, the deterministic models that represent this process are presented and the case to be studied is chosen, from which the probabilistic model that has the influence of noise as a new term to analyze is presented. The proposed probabilistic model is solved for the cases of two, six and eight compartments, conclusions are reached about the effects of stochastic representation from its representation using Wolfram Mathematica software and the results are compared with those present in the consulted bibliography. In addition to a biological interpretation of the mathematical results obtained in the resolution of the stochastic systems and a biological interpretation of the stochastic noise parameter introduced in the different multicompartment models of stem cell subpopulations is made.

Índice

Introducción 1
Problema científico 4
Hipótesis de Investigación 4
Objetivo general: 4
Objetivos específicos: 4
Aportes de la investigación: 5
Estructura de la investigación: 5
Capítulo 1: Preliminares biológicos y matemáticos. 7
1.1 El ciclo celular: mitosis y meiosis: 7
1.2 Un modelo determinista 8
1.2.1 Una versión especial del modelo: 11
1.3 Modelo estocástico 16
1.3.1 Definiciones básicas 16
1.3.2 Efectos Biológicos del ruido en el modelo bidimensional 19
Capítulo 2: Experimentación numérica 20
2.1 Justificación Matemática y Biológica del Sistema Estocástico 20
2.2 Solución, Representación e Interpretación de algunos casos particulares del modelo 21
2.2.1 Modelo Bidimensional o de dos compartimientos 21
2.2.2 Modelo de 6 dimensiones (célula hematopoyética) 26
2.2.3 Modelo de 8 dimensiones 31
2.3 Conclusión Parcial 37
Capítulo 3: Discusión de los resultados 38
3.1 Comparación del modelo bidimensional con la literatura 39
3.2 Comparación del modelo de seis dimensiones con el modelo determinístico 41
3.3 Análisis del modelo de ocho dimensiones 42
Conclusiones 45
Recomendaciones 47
Anexos 48
1- Data Clínica 48
2- Simulaciones numéricas de los modelos deterministas.. **¡Error! Marcador no definido.**

2.1 Caso Bidimensional: 49
2.2 Caso de seis compartimientos: 49
3- Simulaciones numéricas de los modelos estocásticos mediante Matlab 50
3.1 Caso Bidimensional: 50
3.1 Caso de ocho compartimientos: 51
4- Fundamentos Matemáticos Esenciales ..... **¡Error! Marcador no definido.**
4.1 Definiciones básicas 52
4.2 Teorema de aproximación para una ecuación diferencial estocástica Ito unidimensional 54
4.3 Resultados teóricos 57
5- Resultados analíticos (caso bidimensional estocástico) 59
6- Resultados biológicos 60
7- Glosario 61
Referencias 64

Introducción

El tejido de un organismo superior puede describirse como un conjunto de un gran número de células en relación con las funciones y la morfología. Sin embargo, la mayoría de las células maduras se ven privadas del potencial de reponerse. Esta imperfección de las células maduras es compensada por la presencia de poblaciones de células madre adultas que posee la capacidad de auto-renovarse y diferenciarse en varios linajes celulares. Incuestionablemente, la capacidad más importante de las células madre para mantener la homeostasis es suministrar tejidos con las células especializadas.

Las células madre son células que tienen capacidad de renovarse continuamente por sucesivas divisiones por mitosis y de poder especializarse (diferenciarse) y convertirse en muchos tipos de células del organismo y, por tanto, producir células de uno o de varios tejidos perfectamente funcionales. Las células madre se pueden dividir sin perder sus propiedades, de manera que en la mayoría de los tejidos de una persona adulta existen poblaciones de células madre que, al dividirse, van renovando las células muertas y regenerando los tejidos dañados. Cuando una célula madre se divide, cada célula nueva puede seguir siendo una célula madre o convertirse en otro tipo de célula con una función más especializada, como una célula muscular, un glóbulo rojo o una célula cardíaca.

Las células madre poseen, por tanto, tres características que las hacen únicas (Rudnicki, 2003) (S. Ehnert, (2009)) (J. E. Till, A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells, 1964) (Z. Wu):

– Son células indiferenciadas, es decir, no tienen ninguna especialización que les permita realizar una función concreta (contraerse, transmitir el impulso nervioso, transportar oxígeno, segregar hormonas, etc.)

– Son autorrenovables, es decir, capaces de dividirse durante largos períodos de tiempo generando células idénticas a ellas.

– En determinadas condiciones, pueden generar células especializadas (como neuronas, células epiteliales, musculares, células del hígado, etc.) mediante un proceso denominado diferenciación.

La posibilidad de poder mantener en un cultivo células madre durante largos períodos de tiempo (sobre todo las embrionarias) y de diferenciarse hacia distintos tipos de células, permite que se puedan utilizar en medicina regenerativa, para poder sustituir tejidos dañados por lesiones o enfermedades degenerativas.

Un considerable número de células son generadas cada día, alrededor de 10^{11} o 10^{12} de células sanguíneas por día, en el caso de humanos adultos (K. Pichor, 1997) (R. Rudnicki, 2002). Entonces existe la esperanza de que las células madre puedan ser usadas para reparar o reemplazar órganos (Rudnicki, 2003). El trasplante de células madre sanguíneas ha sido usado por décadas en el tratamiento de leucemias y otras enfermedades (T. Stiehl, 2010).

Este tipo de estudios podrían permitir en un futuro utilizar células madre del cordón umbilical en terapia génica, para tratar enfermedades causadas por la falta o el defecto de un determinado gen. Se podría introducir el gen sano en las células madre, cultivarlas en laboratorio y luego trasplantarlas al paciente.

La comprensión de los mecanismos que gobiernan los procesos de diferenciación y el mantenimiento de las células madre es el interés central del desarrollo de la biología y la medicina regenerativa, incrementando el interés en la caracterización molecular de las células madre.

Recientemente el concepto de células madre ha sido extendido para incluir células madre cancerosas, células malignas que mantienen y permiten crecer las poblaciones de células en el tumor. De aquí que, las células madre, además son herramientas científicas para estudiar cómo se especializan las células (diferenciación celular), y que podamos comprender mejor, procesos como el cáncer o el envejecimiento. Otra posible aplicación sería conocer los efectos de nuevos medicamentos aplicados en ciertos tejidos, antes de ser utilizados en animales o personas.

El tratamiento con células progenitoras hematopoyéticas es un procedimiento conocido que cura ciertas enfermedades del sistema hematopoyético, esta efectividad es confirmada por el paulatino incremento en el número de procedimientos realizados en el mundo y reportados en los distintos registros (americano, europeo, internacional, etc.). Los trasplantes pueden ser autólogos o

provenir de un donante alogénico. Son parte del proceso de tratamiento y tienen lugar en el algoritmo de los procedimientos provistos para ciertos tipos de leucemias, linfomas, mielomas y otras enfermedades menos comunes. Cada vez hay más conocimiento sobre las células madre hematopoyéticas, la sangre periférica ha sustituido a la medula ósea como fuente de progenitores en la mayoría de las patologías, la sangre del cordón umbilical se ha establecido como fuente viable de progenitores.

Debido al creciente interés en las aplicaciones de células madre, como las terapias basadas en células madre para órganos alterados, enfermedades degenerativas (A. Gratwohl, 2009) o reconstitución de la estructura sanguínea después de la quimioterapia en el tratamiento de leucemias (A. Marciniak-Czochra T. S.), espectro amplio de los métodos han sido desarrollados para ampliar el conocimiento sobre las reglas de este proceso. Varios modelos matemáticos y numéricos se desarrollaron para ayudar en la comprensión de la diferenciación de células madre (T. Stiehl, 2010) (A. Marciniak-Czochra T. S., 2009) (J. E. Till, A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells, 1964) (Z. Wu) (Mackey C. C., A mathematical model of hematopoiesis: I Periodic chronic myelogenous leukemia, 2005). Los modelos mencionados presentan diferentes enfoques matemáticos para describir los procesos de diferenciación y auto-renovación (M. Doumic) (T. Stiehl, 2010) (A. Marciniak-Czochra T. S., 2009)que implican la proliferación de células madre (J. E. Till, A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells, 1964) y los mecanismos de diferenciación en cada etapa. (Z. Wu). Todos estos modelos describen diferentes partes del proceso de homeostasis en tejido adulto. Estos modelos representan un primer acercamiento determinista para entender matemáticamente esta compleja dinámica. Otro aspecto importante en la modelación matemática es incorporar aquellas perturbaciones ambientales y externas al sistema, que en los modelos anteriores no son consideradas, pero que influyen positiva y negativamente en el proceso de maduración y autorrenovación de las células madre. Esto da pie a considerar modelos estocásticos que como característica fundamental consideran las perturbaciones ambientales del sistema,

que son expresadas de forma matemática mediante los coeficientes de difusión y se conocen como ruido aleatorio o estocástico. Este nuevo factor considerado tiene una reflexión directa en la modelación y representación del proceso de maduración celular. El desarrollo y estudio de este tipo de modelos expresa el interés existente en profundizar el conocimiento en las aplicaciones que posee el área de los procesos estocásticos a la biología y fundamentalmente al área de la medicina. De aquí que en esta investigación nuestro problema científico se deriva de la interpretación de este ruido aleatorio en el proceso de maduración celular.

Problema científico

¿Es posible determinar matemáticamente la influencia del ruido estocástico en el proceso de regeneración tisular?

Hipótesis de Investigación

El ruido estocástico tiene un impacto directo sobre la mortalidad y estabilidad de las células maduras durante el proceso de maduración celular.

Objetivo general:

Valorar los efectos de diversos ruidos estocásticos en el proceso de regeneración tisular modelado mediante un sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas de Itô (SEDE).

Objetivos específicos:

1. Comparar las soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas de Itô con coeficientes de difusión lineal basados en el modelo determinista de linajes celulares de varias etapas obtenidas por otros autores con las soluciones obtenidas en la investigación.

2. Realizar las simulaciones numéricas del modelo estocástico para un número diferente de etapas de diferenciación no reportado en la literatura consultada.
3. Interpretar los efectos matemáticos del ruido estocástico en los diferentes casos estudiados.
4. Analizar los efectos biológicos del ruido estocástico con bajos y altos niveles en el experimento largo plazo para los diferentes modelos.

Aportes de la investigación:

En la investigación se realiza en análisis de los modelos estocásticos a partir de uno de los modelos deterministas planteados en la bibliografía. Se realizan las simulaciones numéricas con el software Mathematica y se llega a conclusiones a partir de los resultados obtenidos y su comparación con los expresados en la misma. Como aportes fundamentales se realiza el análisis de la influencia del ruido estocástico en el modelo de seis compartimientos al compararlo con el resultado de la representación determinista y se da una interpretación biológica general de los efectos de los coeficientes de difusión en los modelos multicompartimientos expresados de forma probabilística.

Estructura de la investigación:

La investigación que se realiza en el presente trabajo, parte en un primer capítulo del planteamiento de las hipótesis y fundamentos biológicos, además se presentan los modelos generales deterministas que a partir de estas hipótesis modelan el proceso de maduración celular y se escoge el modelo a estudiar. A partir del modelo escogido, se plantea el sistema estocástico, que se caracteriza por la introducción del factor ruido ambiental y se concluye el primer capítulo con el planteamiento de los fundamentos matemáticos necesarios para la investigación. En el segundo capítulo se realiza la justificación biológico-matemática de la introducción de los coeficientes de difusión y del planteamiento estocástico en general, además de las simulaciones numéricas con el software Wolfram Mathematica, de los sistemas multicompartimientos probabilísticos y la interpretación de las mismas. Para concluir

en el tercer capítulo se llega a conclusiones sobre los efectos del ruido estocástico tanto de forma particular como general sobre los diferentes modelos multicompartimientos.

Capítulo 1: Preliminares biológicos y matemáticos

1.1 El ciclo celular: mitosis y meiosis:

El **ciclo celular** es un conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. Las etapas son G_1-S-G_2 y M. El estado G_1 quiere decir «GAP 1» (Intervalo 1). El estado S representa la «síntesis», en el que ocurre la replicación del ADN. El estado G_2 representa «GAP 2» (Intervalo 2). El estado M representa «la fase M», y agrupa a la mitosis o meiosis (reparto de material genético nuclear) y la citocinesis (división del citoplasma). Las células que se encuentran en el ciclo celular se denominan «proliferantes» y las que se encuentran en fase G_0 se llaman células «quiescentes». Todas las células se originan únicamente de otra existente con anterioridad. El ciclo celular se inicia en el instante en que aparece una nueva célula, descendiente de otra que se divide, y termina en el momento en que dicha célula, por división subsiguiente, origina dos nuevas células hijas.

En biología, la **mitosis** es un proceso que ocurre en el núcleo de las células eucariotas y que precede inmediatamente a la división celular, consistente en el reparto equitativo del material hereditario (ADN) característico. Este tipo de división ocurre en las células somáticas y normalmente concluye con la formación de dos núcleos separados (**cariocinesis**), seguido de la separación del citoplasma (**citocinesis**), para formar dos células hijas.

La mitosis completa, que produce células genéticamente idénticas, es el fundamento del crecimiento, de la reparación tisular y de la reproducción asexual. La otra forma de división del material genético de un núcleo se denomina meiosis y es un proceso que, aunque comparte mecanismos con la mitosis, no debe confundirse con ella, ya que es propio de la división celular de los gametos. Produce células genéticamente distintas y, combinada con la fecundación, es el fundamento de la reproducción sexual y la variabilidad genética.

Meiosis es una de las formas de la reproducción celular, este proceso se realiza en las glándulas sexuales para la producción de gametos. La meiosis es un proceso de división celular en el cual una célula diploide $(2n)$ experimenta dos divisiones sucesivas, con la capacidad de generar cuatro células haploides (n). En los organismos con reproducción sexual tiene importancia ya que es el mecanismo por el que se producen los óvulos y espermatozoides (gametos).

Este proceso se lleva a cabo en dos divisiones nucleares y citoplasmáticas, llamadas primera y segunda división meiótica o simplemente **meiosis I** y **meiosis II**. Ambas comprenden profase, metafase, anafase y telofase.

Durante la meiosis I miembros de cada par homólogo de cromosomas se emparejan durante la profase, formando bivalentes. Durante esta fase se forma una estructura proteica denominada complejo sinaptonémico, permitiendo que se produzca la recombinación entre ambos cromosomas homólogos. Posteriormente, se produce una gran condensación cromosómica y los bivalentes se sitúan en la placa ecuatorial durante la primera metafase, dando lugar a la migración de *n* cromosomas a cada uno de los polos durante la primera anafase. Esta división reduccional es la responsable del mantenimiento del número cromosómico característico de cada especie.

En la meiosis II, las cromáticas hermanas que forman cada cromosoma se separan y se distribuyen entre los núcleos de las células hijas. Entre estas dos etapas sucesivas no existe la etapa S (replicación del ADN). La maduración de las células hijas dará lugar a los gametos.

1.2 Un modelo determinista

En este epígrafe se presenta una generalización del modelo presentado en (A. Marciniak-Czochra T. S.) por el equipo liderado por Anna Marciniak. El modelo está basado en la tradicional suposición de que en cada linaje de células

precursoras de la sangre existe una cadena discreta de etapas de maduración (Figura 1), que son atravesadas secuencialmente.

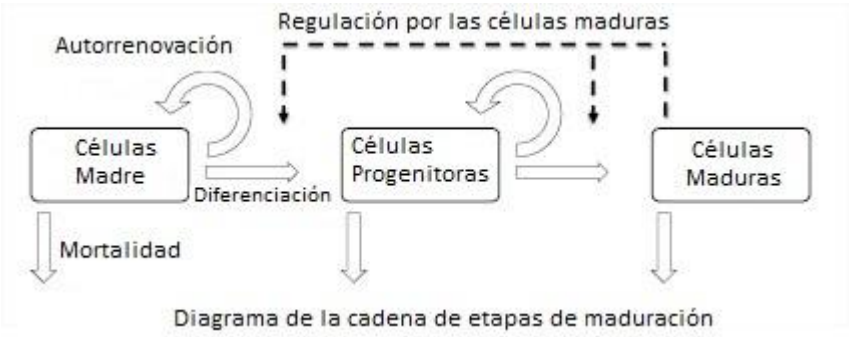


Figura 1

El comportamiento celular está caracterizado por una actividad de proliferación, por una probabilidad de diferenciarse y por una probabilidad de morir. Se asume que las propiedades de las células cambian durante el proceso de maduración.

Restringiremos nuestro modelo a un tipo de células maduras y se asume que la regulación de la diferenciación de linajes diferentes es independiente una de la otra. La evidencia para esto es, por ejemplo, la hipoxia, donde la cantidad de células rojas de la sangre disminuye, mientras que la cantidad de células blancas de la sangre se mantiene constante, respuesta inmune relacionada con el cambio de la cantidad de células blancas sanguíneas o la pérdida de sangre, donde la pérdida de células blancas es despreciable con respecto a la pérdida de células rojas. Como siguiente simplificación se asume que el sistema celular considerado está regulado por una sola citosina. Un ejemplo de tales sistemas es la regulación de la producción de células rojas por eritropoyetina (EPO).

Los razonamientos conllevan a las siguientes suposiciones:

(A_1) Se toma en cuenta un solo tipo de células madura.

(A_2) Para madurar las células tiene que pasar un número discreto de pasos de maduración sucesivos (etapas de maduración). Ninguna de estas etapas puede ser

suprimida. El paso de las células por estas etapas es en una dirección, desde las etapas primitivas a las más maduras

(A_3) El comportamiento celular está regulado por señales de retroalimentación. Se toma en cuenta un solo tipo de señal regulatoria.

(A_4) El comportamiento de la célula en la etapa de maduración i en el instante t solo depende de la señal en el instante t y de la cantidad de células maduras en esta etapa i. Esto significa que el comportamiento de las células en la etapa i y la influencia para el estado i del estado $i-1$ son independientes.

(A_5) La concentración de las moléculas de señalización depende de la densidad de células maduras. Si es baja la densidad de células maduras, es alta la concentración de moléculas de señalización.

A partir de las hipótesis planteadas, la evolución en el tiempo de este sistema celular queda descrito por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (modelo de la evolución en el tiempo de un sistema de proliferación celular jerárquico regulado por señales de retroalimentación o modelo multicomportamiento de una población discreta de subpoblaciones celulares):

$$\begin{cases} \frac{dC_1(t)}{dt} = f_1\big(s(t), C_1(t)\big) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} = f_2\big(s(t), C_2(t)\big) + g_1\big(s(t), C_1(t)\big) \\ \quad\vdots \\ \frac{dC_n(t)}{dt} = f_n\big(s(t), C_n(t)\big) + g_{n-1}\big(s(t), C_{n-1}(t)\big) \end{cases} \quad , (1)$$

donde:

$C_1(t)$ es la densidad de la población de células madre en el instante t.

$C_i(t)$ denota la densidad de población de células del tipo i en el instante t, $i = 2,3, \dots n-1$.

$C_n(t)$ es la densidad de población de células maduras en el instante t.

$g_i\big(s(t), C_i(t)\big)$ denota el flujo de células desde el estado de maduración i al estado de maduración $i+1$ debido a la diferenciación (la cual es no negativa basada en (A_2)).

$f_i\big(s(t), C_i(t)\big)$ denota el cambio de $C_i(t)$ que es causado por los procesos de maduración en la etapa i.

$s(t) = s(C_n(t))$ es la señal regulatoria (concentración de moléculas de señalización) ,que solo depende de la concentración de células maduras $C_n(t)$.

Las funciones f y g están caracterizadas por las siguientes propiedades:

6) $f_i\,(s, 0) = 0$,para todos.

7) $g_i\,(s, C_i) \geq 0$ Y $g_i\,(s, 0) = 0$ para todo s.

8) Si $C_i > 0$ entoces $f_i\,(s, C_i)$ es estrictamente monótona creciente respecto a s.

9) Para cada $i < n$ existe una concentración de moléculas de señalización $\tilde{s}_i > 0$ tal que $f_i\,(\tilde{s}_i, C_i) = 0$ para todo $C_i > 0$.

10) $\left.\frac{\partial F(s,C_i)}{\partial C_i}\right|_{C_{i=0}} > 0$ Si $s > \tilde{s}_i$ y

$\left.\frac{\partial F(s,C_i)}{\partial C_i}\right|_{C_{i=0}} < 0$ Si $s < \tilde{s}_i$.

11) En tejido sano las densidades celulares están en equilibrio.

1.2.1 Una versión especial del modelo:

El modelo está basado en la suposición de que el proceso de diferenciación está estrictamente relacionado con la división celular, esto es, que la diferenciación toma lugar solo durante la división celular, luego, la tasa de diferenciación celular es proporcional a la de proliferación.

Para describir cuantitativamente la autorrenovación se introduce la fracción de autorrenovación, $a_i(t)$, que describe cual fracción de células de la progenie

(descendencia) es idéntica a las células progenitoras (esta parámetro puede ser interpretado como la probabilidad de que la célula hija tenga las mismas propiedades que la célula madre)

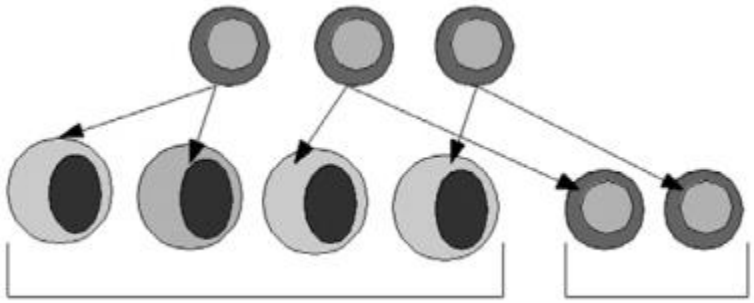


Figura 2: Definición de fracción de autorrenovación

Luego:

$f_i(t) = (2a_i(t) - 1) * p_i(t) * c_i(t) - d_i(t) * c_i(t)\ para\ i < n$

$g_i(t) = 2(1 - a_{i-1}(t)) * p_{i-1}(t) * c_{i-1}(t)\ para$

$1 < i < n$

$f_n(t) = -d_n(t) * c_n(t)$

Se asume que la señal de retroalimentación depende de la concentración de células maduras y está dada por

$s \equiv s(C_n(t)) = \frac{1}{1+k\ c_n(t)}$, donde k es una constante positiva

(esta dependencia puede ser justificada usando un estado quasi-estable de aproximación de las dinámicas posibles de las moléculas de citoquina, (A. Marciniak-Czochra T. S.)])

Considerando diferentes mecanismos de retroalimentación regulatorios posibles se llega a diferentes tipos de no linealidad en las ecuaciones del modelo. En particular en (A. Marciniak-Czochra T. S.) se proponen 3 diferentes mecanismos regulatorios.

M1) p_i=$\frac{p_i}{1+k\mathrm{Cn}}$ y a_i constante, (modelo 1 en (A. Marciniak-Czochra T. S.))

M2) p_i constante y $a_i(s)$=$\frac{a_{i,max}}{1+k\mathrm{Cn}}$, (modelo 2 en (A. Marciniak-Czochra T. S.))

M3) p_i=$\frac{p_i}{1+k\mathrm{Cn}}$ y $a_i(s)$=$\frac{a_{i,max}}{1+k\mathrm{Cn}}$, (modelo 3 en (A. Marciniak-Czochra T. S.))

El comportamiento celular en cada etapa de maduración se describe por parámetros de tasa de mortalidad, tasa de proliferación y una probabilidad de diferenciación. Además, se supone que el sistema está regulado por una única citosina de forma similar a la producción de glóbulos rojos es controlada por la eritropoyetina (Fried, 2009) (A. Lasota, 1981) (Adamson, 1994) (M. Z. Ratajczak, 1997) o el proceso de especialización de los granulocitos es por G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). (Metcalf, 2008) (C. L. Semerad, 2002) (T. H. Price, 1996)

Sea $c_1, \ldots, c_n$ la densidad de población de células madre, células en la etapa i de diferenciación y células maduras, respectivamente. Sea s la concentración de las moléculas de señalización.

Suponiendo que ambos procesos, proliferación y diferenciación están regulados por la señal (modo regulatorio M_3, se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales que describe la dinámica de n subpoblaciones de células:

$$\frac{dc_1}{dt} = \left(2a_1 s_{k_1}(t) - 1\right) p_1 s_{k_2}(t) c_1 - \mu_1 c_1(t)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = \left(2a_2 s_{k_1}(t) - 1\right) p_2 s_{k_2}(t) c_2 + 2\left(1 - a_1 s_{k_1}(t)\right) p_1 s_{k_2}(t) c_1 - \mu_2 c_2(t) \qquad (2)$$

… … … …

una fracción de la progenie directa de Células en la etapa i que están en la misma etapa de diferenciación que sus progenitores. Adicionalmente se supone que:

$$
\begin{aligned}
&t = [0, \infty), \\
&c_{i,0} \geq 0 \; para \; i = 1 \ldots n, \\
&\mu_i = 0 \;\; para \; i = 1 \ldots n - 1, \\
&\mu_n > 0, \\
&p_i \geq 0 \; para \; i = 1 \ldots n, \\
&a_i \in [0,1] \; para \; i = 1 \ldots n
\end{aligned}
\qquad (3)
$$

La tasa de mortalidad, la tasa de proliferación y las condiciones iniciales son no negativas y la fracción de auto-renovación está entre 0 y 1, lo que corresponde a diferentes tipos de diferenciación: auto-renovación simétrica, diferenciación simétrica y asimétrica divisiones.

El modelo se basa en el supuesto de que las células se dividen a la tasa $p_i s_{k_2}(t)$, lo que resulta en $p_i s_{k_2} c_i\,(t)$ de las células descendientes en una unidad de tiempo t y la etapa $i = 1, \ldots, n$. La fracción a_i de las células de la progenie permanece en la misma etapa de diferenciación que la célula madre, mientras que la fracción de $1 - a$ de las células del descendiente se diferencia, es decir, las transferencias a la etapa de diferenciación más alta. Además, la muerte celular a la tasa μ_i es modelada.

También es notable que cuando la población de células maduras c_n llega a algunos valores, entonces el término $\left(2a_i s_{k_1}(t) - 1\right) p_i s_{k_2}(t) c_i\,(t)$ se convierte en negativo y el número de las células en la etapa i disminuye. Por otro lado, cuando la densidad de células maduras es baja, entonces $(2a_i s_{k_1}(t) - 1)\, p_i\, s_{k_2}(t)\, c_i(t)$ es positivo y el número de células en la etapa i aumenta siempre que las tasas de mortalidad no sean demasiado altas. Esto muestra cómo la dinámica de cada subpoblación de células depende del nivel de células maduras.

.

El modelo (2) está bien planteado, la solución existe y es única para $t \in [0, \infty)$ Y para la condición inicial no negativa, la solución del sistema (2) sigue siendo no negativa, lo que se demuestra en (T. Stiehl, 2010). Suponiendo además que

$\mu_1 < (2a_1 - 1)p_1$,

$0 < 2a_1p_1(\mu_i + p_i) - 2a_ip_i(\mu_1 + p_1)$, para $i = 2, \dots, n-1$ (4)

se demuestra que el sistema (2) tiene un único estado estacionario positivo (T. Stiehl, 2010). La primera desigualdad establece que existe un nivel de densidad de células maduras tal que $c'_1 > 0$. En otras palabras, la población de células madre no simplemente disminuye y se extingue, sino que se repone a sí misma. La segunda desigualdad de (4) dice que la intensidad de la señal para el auto-mantenimiento de la población de células madre es menor que la concentración necesaria en alguna etapa de maduración i para mantener la población sin afluencia desde la etapa $i - 1$. Esto implica que $\mu_1 = \dots = \mu_{n-1} = 0$ y $\mu_n > 0$. Entonces, obtenemos que la condición (4) es equivalente a

$$a_1 > \frac{1}{2}, \qquad (5)$$

$$a_1 > a_i, \text{ para } i = 2, \dots, n-1$$

Como se propone en (A. Marciniak-Czochra T. S.), $n = 8$ es un reflejo directo del caso biológico de la diferenciación de las células madre de sangre blanca en granulocitos neutrófilos (H., 1996). El número $n = 6$ considerado en (A. Marciniak-Czochra T. S., 2009)corresponde a células madre repobladoras de largo plazo, células madre repoblativas a corto plazo, células progenitoras multipotentes, células progenitoras comprometidas, precursores y células maduras. También podemos considerar simplificaciones de los modelos con $n = 2$ o $n = 3$. En el primer caso tratamos todas las células inmaduras conjuntamente con células madre como una población y las células maduras como la segunda población. El caso $n = 3$ está relacionado con las propiedades de las células en división. El primer compartimento podría entenderse como células madre y su progenie directa, que se caracterizan

por una baja frecuencia de divisiones, y el segundo como progenitores directos de células maduras, que se caracterizan por una alta frecuencia de división. El tercer compartimiento se trata como una población de células maduras, que no se dividen más.

1.3 Modelo estocástico

1.3.1 Definiciones básicas

Proceso estocástico:

En estadística, y específicamente en la teoría de la probabilidad, un proceso estocástico es un concepto matemático que sirve para tratar con magnitudes aleatorias que varían con el tiempo, o más exactamente para caracterizar una sucesión de variables aleatorias (estocásticas) que evolucionan en función de otra variable, generalmente el tiempo. Cada una de las variables aleatorias del proceso tiene su propia función de distribución de probabilidad y pueden o no, estar correlacionadas entre ellas.

Cada variable o conjunto de variables sometidas a influencias o efectos aleatorios constituye un proceso estocástico. Un proceso estocástico X_t puede entenderse como una familia uniparamétrica de variables aleatorias indexadas mediante el tiempo t. Los procesos estocásticos permiten tratar procesos dinámicos en los que hay cierta aleatoriedad.

Proceso de Wiener:

Un proceso de Wiener W_t se caracteriza por las siguientes tres propiedades:

1. $W_0 = 0$
2. La función $t \rightarrow W_t$ es casi seguramente continua en todas partes

3. W_t tiene incrementos independientes con $W_t - W_s \sim N(0, t-s)$ $(for\ 0 \leq s < t)$, donde $N(\mu, \sigma^2)$ denota la distribución normal con valor esperado μ y varianza σ^2.

La última condición significa que si $0 \leq s_1 < t_1 \leq s_2 < t_2$ entonces $W_{t_1} - W_{s_1}\ y\ W_{t_2} - W_{s_2}$ serán variables aleatorias independientes y será válida una condición similar para los n incrementos.

Una caracterización alternativa del proceso de Wiener es la llamada *caracterización de Lévy* que afirma que un proceso de Wiener es casi seguramente una martingala continua con $W_0 = 0$ y variación cuadrática $[W_t, W_t] = t$ (lo que significa que $W_{t^2} - t$ es también una martingala).

Una tercera caracterización es que un proceso de Wiener admite una representación espectral como una serie trigonométrica cuyos coeficientes son variables aleatorias independientes con distribución *N* (0, 1). Esta representación puede ser obtenida usando el teorema de Karhunen-Loève.

Una última caracterización del proceso de Wiener es la integral definida (entre cero y el tiempo *t* de un proceso gaussiano con media cero, varianza unidad y delta correlacionado ("ruido blanco normalizado").

Además el proceso de Wiener puede ser construido como el límite escalado de un paseo aleatorio u otra proceso de tiempo discreto con incrementos estacionarios e independientes. Esta construcción es una consecuencia del teorema de Donsker. Como el paseo aleatorio, el proceso de Wiener es recurrente en una o dos dimensiones (lo cual significa que vuele a un entorno de un punto de partida casi con seguridad) mientras que no es recurrente en dimensión. A diferencia del paseo aleatorio convencional, el proceso de Wiener posee invariancia de escala, lo que significa que:

es un proceso de Wiener para cualquier valor no nulo de la constante α. La medida de Wiener es una medida de probabilidad en el espacio de funciones continuas *g*,

con $g(0) = 0$, inducidas por el proceso de Wiener. Una integral que usa la medida de Wiener se denomina integral de Wiener.

1.3.2 El modelo estocástico

Presentamos ahora una versión estocástica del modelo determinístico (2). Se transforma el último sistema determinista de ecuaciones diferenciales en un sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas de Itô de la siguiente manera:

$$d\xi_1 = \left(\left(\frac{2a_1}{1+k\xi_n} - 1\right)p_1\xi_1 - \mu_1\xi_1\right)dt + \alpha_1\xi_1 dW_{1,t}$$

$$d\xi_2 = \left(\left(\frac{2a_2}{1+k\xi_n} - 1\right)p_2\xi_2 + 2(1 - \frac{a_1}{1+k\xi_n}) - \mu_1\xi_1\right)dt + \alpha_1\xi_1 dW_{1,t}$$

$$d\xi_n = \left(2\left(1 - \frac{a_{n-1}}{1+k\xi_n}\right)p_{n-1}\xi_{n-1} - \mu_n\xi_n\right)dt + \alpha_n\xi_n dW_{n,t} \qquad (6)$$

Donde los procesos estocásticos $\xi_1, \xi_2, \ldots, \xi_n$ describen las densidades de la población de células madre, células en diferentes etapas de diferenciación y células maduras. Los coeficientes a_i, p_i para $i = 1, \ldots, n-1$ y μ_i para $i = 1, \ldots n$ satisfacen las suposiciones (3), (4). $(W_{1,t}, \ldots W_{n,t})$ es un proceso de Wiener $n - dimensional$ y $\alpha_i\ para\ i = 1, \ldots, n$ son positivos.

En el resto de este epígrafe consideraremos la siguiente versión bidimensional del modelo (6) como ejemplo inicial para el desarrollo de modelo de 6 y 8 dimensiones:

$$d\xi_1 = \left(\frac{2a}{1+k\xi_n} - 1\right)p\xi_1 dt + \alpha_1\xi_1 dW_{1,t}$$

$$d\xi_2 = \left(2\left(1 - \frac{a}{1+k\xi_2}\right)p\xi_1 - \mu\xi_2\right)dt + \alpha_2\xi_2 dW_{2,t} \qquad (7)$$

Donde como se mencionó anteriormente que el proceso ξ_1, puede interpretarse como una densidad de población de células que aún no están diferenciadas y ξ_2

como densidad de la población de células maduras. Este último modelo está bien planteado, la solución existe y es única, demostrado en (Pa´zdziorek, 2012).

1.3.2 Efectos Biológicos del ruido en el modelo bidimensional

Según (Pa´zdziorek, 2012), el l ruido estocástico en la primera ecuación del sistema (7) puede entenderse como un ruido estocástico ambiental que tiene un impacto en los procesos de muerte y proliferación. Se supone además que este ruido no tiene ningún impacto en la regulación del proceso de diferenciación. El ruido estocástico en la segunda ecuación puede ser interpretado para $\alpha_2 < \mu$ pequeño y una escala a largo plazo como un ruido que actúa sobre el proceso de muerte de la población de células maduras. Para la escala de tiempo corto, puesto que los incrementos del proceso de Wiener se comportan como una raíz cuadrada, la tasa de mortalidad puede ser negativa pero dicho efecto desaparece durante una escala de tiempo prolongada. Debido a que la investigación de los autores está dedicada al comportamiento a largo plazo, esta patología es obviado. Ellos añaden un ruido simple y suponen que los procesos de Wiener $W_{1,t}, W_{2,t}$ no están correlacionados. El caso que los procesos $W_{1,t}, W_{2,t}$ están correlacionados es mucho más complicado y necesitan diferentes métodos matemáticos no tratados en este trabajo.

Capítulo 2: Experimentación numérica

2.1 Justificación Matemática y Biológica del Sistema Estocástico

En el presente capítulo se muestran diferentes versiones del modelo estocástico. Se comienza el análisis con el modelo de dos compartimientos, tratado en el capítulo anterior, y se continúa con los modelos de 6 y 8 dimensiones (compartimientos) del sistema estocástico. Para ello, se mantiene en cada compartimiento el término del ruido y se tratan las densidades de poblaciones como procesos estocásticos. El término del ruido está conformado por la densidad de población del tipo de célula del compartimiento indicado, el proceso de Wiener del mismo, independiente al resto de los procesos y un $\alpha > 0$, que regula la intensidad del proceso de Wiener en cada ecuación, las cuales que representan la dinámica de población de las células en los diferentes estados de maduración, por lo que mientras más pequeño sea más cercano está el sistema al modelo determinista y a medida que aumenta, mayor efecto tiene el proceso de Wiener en la solución que se obtiene.

El modelo determinístico se desarrolla en un ambiente ideal, sin influencia del medio externo para las tasas de autorrenovación y proliferación, por lo que, para el desarrollo de esta investigación se agrega el término del ruido, ya que, se desea llegar a conclusiones sobre la influencia del medio donde se desarrolla el cultivo durante el proceso de división y maduración celular, aplicando diferentes niveles de intensidad del ruido estocástico en cada compartimiento. El proceso de división y maduración celular se representa como una cadena de Markov, por lo que es necesario emplear un proceso de Wiener independiente en cada etapa, puesto que la densidad de población de cada compartimiento i en el instante de tiempo t solo depende de su propia densidad en ese mismo instante de tiempo. Además, se emplea el proceso de Wiener debido a que el modelo sobre la división celular se plantea a partir del cultivo in vitro o en algún tipo de fluido, el cual representa un

movimiento browniano con incrementos estadísticamente independientes y estacionarios.

En términos biológicos, este fluido produce diferentes estímulos aleatorios, que en conjunto con las diferentes señales de retroalimentación sobre las células madre en cada etapa del cultivo, puede influir sobre la velocidad de realización del proceso de división y maduración celular y en la densidad y cantidad de células, tanto del primer tipo (células madre), como del resultado final requerido (células maduras), al concluir el tiempo del cultivo en el ambiente aplicado.

Para la representación de las trayectorias se utilizó el software Mathematica 11 (Worfram Research). El Mathematica es un software matemático para la resolución de problemas de diversa índole: estadísticas y probabilidades, algebra, análisis matemático, ecuaciones diferenciales, matemática numérica, entre otras. Para dar solución al sistema se emplea la función *ItoProcess* una vez introducidos los parámetros. Con la finalidad de la representación se emplean las funciones *RandomFunction* y *ListLinePlot,* la primera como evaluación del parámetro de tiempo y los intervalos de paso y la última permite la visualización de los resultados. La ejecución de estos procedimientos está basado en los resultados teóricos obtenidos en (A. Marciniak-Czochra T. S.) sobre la estabilidad del sistema de dos ecuaciones diferenciales y extendido a n compartimientos. Los resultados se presentan para grandes intervalos de tiempo, en un primer momento con un ruido pequeño, luego se realiza un aumento medio del ruido para arribar a conclusiones sobre la influencia del mismo en el sistema.

2.2 Solución, Representación e Interpretación de algunos casos particulares del modelo

2.2.1 Modelo Bidimensional o de dos compartimientos

A continuación, se presenta el modelo bidimensional analizado en el capítulo 1, este se resuelve utilizando los parámetros indicados en (Pa´zdziorek, 2012) incluyendo los niveles de ruido que se indican en el mismo.

El modelo es el siguiente:

$$\begin{cases} d\xi_1 = \left(\frac{2a}{1+k\xi_n} - 1\right) p\xi_1 dt + \alpha_1 \xi_1 dW_{1,t} \\ d\xi_1 = \left(2\left(1 - \frac{a}{1+k\xi_2}\right) p\xi_1 - \mu\xi_2\right) dt + \alpha_2 \xi_2 dW_{2,t} \end{cases}, \quad (8)$$

evaluado para $a = 0.7,\ p = 0.6,\ \mu = 2.77\ y\ k = 1.28 * 10^{-9}$, condiciones iniciales $\xi_1(0) = 10^5\ y\ \xi_2(0) = 0$, he intensidades de ruido para $\alpha_1 = 0.01\ y\ \alpha_2 = 0.07$.

La estabilidad de la solución del modelo determinístico está garantizada pues se satisfacen las condiciones expresadas en (A. Marciniak-Czochra T. S.) a saber:

$(1)\ (2a_{1,max} - 1)p_1 > \mu_1$

$(2)\ 2a_{1,max}\, p_1(\mu_i + p_i) - 2a_{i,max}\, p_i(\mu_1 + p_1) > 0, for\ i = 2, \ldots, n - 1$ (9)

Al comprobar los parámetros en las ecuaciones queda de la siguiente forma:

$$(2 * 0.7 - 1) * 0.6 = 0.24 > 0 \quad (10)$$

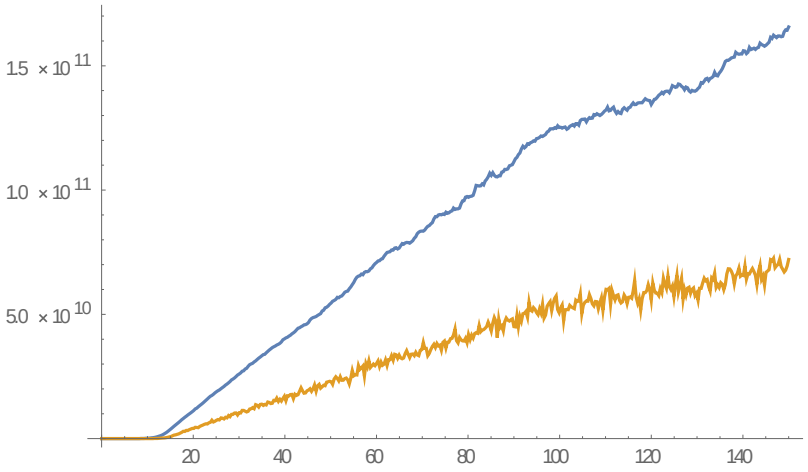
Y también la estabilidad asintótica de la solución del modelo probabilístico pues:

$$(2a - 1)p - \frac{\alpha_1^2}{2} > 0 \qquad (11),$$

$$(2 * 0.7 - 1) * 0.6 - \frac{0.01^2}{2} = 0.23995$$

El primer compartimento contiene a todas las células inmaduras incluyendo las células madre como una población y el segundo compartimiento a las células maduras.

Utilizando las funciones del software Mathematica, el sistema se representa como sigue:



Figura(3) Modelo Bidimensional para un $t - final = 150$ días, $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.07$. La línea azul representa el primer compartimiento y la naranja el segundo.

En la gráfica se observa que, en un primer momento, las densidades de células se mantienen bajas en ambos compartimientos y constantes en un intervalo corto de tiempo inferior a los 15 días. A partir de los 18 días, aproximadamente, empiezan a crecer dichas densidades con un movimiento fluctuante interpretado como la influencia del ruido en el sistema, pero sin grandes afectaciones a largo plazo sobre la mortalidad de células madre. Llegado a un punto el crecimiento de la población de células madre se mantiene estable, a pesar de tener una fluctuación media durante el tiempo del cultivo. Se debe tener en cuenta que el modelo de dos dimensiones se realiza en una escala de tiempo de 1 a 150 días, con un incremento mínimo de 0.33 unidades por punto, para un total de 456 puntos que representan el proceso. En la medida que aumenta el incremento mínimo, disminuyen la cantidad de puntos para la representación observándose mayor fluctuación. En esencia, se toma el incremento mínimo de 0.33 debido a que este permite una buena interpretación de los resultados, siendo la más cercana al compararla con los resultados obtenidos en (Pa´zdziorek, 2012).

De forma general, el experimento permite la elección del intervalo de paso (cualquier valor entre 0.2 y 0.5, se escogió un valor intermedio ya que mientras más hacia el extremo inferior la representación es casi una línea recta y mientras más hacia el

extremo superior la fluctuación parece aumentar considerablemente; pero ha de tenerse en cuenta que dichas densidades se mueven entre valores mayores a 10^5). El crecimiento de la densidad de células maduras en el segundo compartimiento es alto, y a pesar de tener una pequeña fluctuación, no se ve afectado en gran medida por el ruido ambiental de bajos niveles a largo plazo. Al finalizar tiempo de estudio del proceso, la densidad de células maduras se encuentra entre los valores de $5 * 10^{10}\ y\ 1 * 10^{11}$, mientras que la densidad de células madre es superior a los $1.5 * 10^{11}$ para un tiempo de realización de 150 días. Se observa como las densidades en el primer compartimiento se comportan notablemente mayores a las del segundo, valores esperados producto de la modelación matemática para cada compartimiento en el modelo bidimensional. Esto se debe a que, al tratar solo dos dimensiones, la carga de la mortalidad y las condiciones iniciales nulas para el segundo compartimiento es suficientemente fuerte para afectar el rápido crecimiento en la densidad de las células maduras durante el cultivo de las mismas. Se obtiene un resultado satisfactorio que valida las hipótesis biológicas iniciales **[epígrafe 1.2]**.

A continuación, se realizó el análisis para un tiempo de 3000 días y un aumento considerable del ruido en el segundo compartimiento, quedando como sigue:

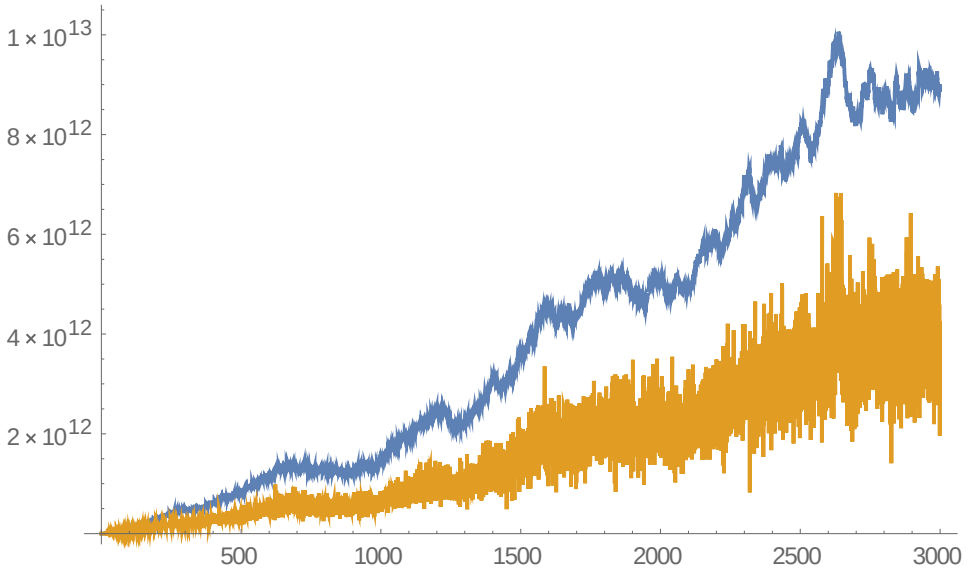
$$1 - ItoProcess[\{d\xi_1[t] == ((\frac{2 * 0.7}{1 + 1.28 * 10^{(-9)}\xi_2[t]})0.6\xi_1[t])\, dt + 0.01\xi_1[t]\, dw1[t],$$

$$d\xi_2[t] == (2(1 - \frac{0.7}{1 + 1.28 * 10^{(-9)}\xi_2[t]})0.6\xi_1[t] - 2.77\xi_2[t])\, dt + 0.3\xi_2[t]\, dw2[t]\}$$

$$, \{\xi_1[t], \xi_2[t]\}, \{\{\xi_1, \xi_2\}, \{11\text{^}5,0\}\}, t, \{w1 \sim WienerProcess[], w2 \sim WienerProcess[]\}]$$

$$2 - RandomFunction[ItoProcess, \{0.,3000.,0.33\}]$$

$$3 - ListLinePlot[path, PlotRange \to All, ImageSize \to 400, PlotLegends \to \{"\xi_1", "\xi_2"\}]$$



Figura(4): Modelo Bidimensional para un $t - final = 3000$ días, $\alpha_1 = 0.01$ y $\alpha_2 = 0.3$. La línea azul representa el primer compartimiento y la naranja el segundo.

Se muestra, como el comportamiento de las densidades tanto de células madre como maduras, aumenta la fluctuación y su mortalidad a medida que se aumenta el ruido estocástico en el sistema. Observando detenidamente la representación del segundo compartimiento, se tiene que la influencia del aumento del ruido en el mismo trae como consecuencia una variación y decrecimiento notables a lo largo de los 3000 días en los niveles de densidad.

Se puede interpretar, que el ruido ambiental tiene un impacto sobre la mortalidad de las células madre y las poblaciones de células maduras al final del cultivo las cuales se encuentran por debajo de 10^{12}. Se muestra, como al aumentar el ruido la variación de las células madre en el primer compartimiento tiene mayor fluctuación que a bajos niveles de ruido, siendo necesario su interpretación mediante el movimiento browniano, ya que a mayor ruido mayor será la cantidad de impulsos aleatorios en el sistema. El efecto del ruido tiende a tener poca influencia a largo plazo, pero en vista de que se utilizó una alta intensidad del mismo, este proceso lejos de desaparecer puede producir mayores tasas de mortalidad y variación, e inclusive para mayores niveles que los empleados puede producir la

extinción de la población de células madre al pasar de un estado al siguiente. En nuestro caso, solo se presenta como un aumento en la variación de las densidades poblacionales de células madre y maduras; además de un mediano crecimiento de la mortalidad en cada instante de tiempo, debido a que solo se analiza el modelo de dos compartimientos propiciando la obtención estable en los niveles de maduración y autorrenovación de las células madre.

2.2.2 Modelo de 6 dimensiones (célula hematopoyética)

En la siguiente sección se muestra la versión de seis compartimientos del modelo general sobre la maduración celular presentado en el capítulo anterior, que representa el ciclo celular para las células madre hematopoyéticas. Este se resuelve utilizando los parámetros empleados en el modelo determinístico planteado en (A. Marciniak-Czochra T. S., 2009) con niveles de ruido seleccionados al azar, que incluyen bajos y altos niveles en comparación con los modelos analizados anteriormente, debido a que la intensidad del mismo puede tener diferentes efectos al variar la cantidad de dimensiones analizadas en el sistema estocástico. El modelo planteado para seis dimensiones es el siguiente:

$$d\xi_1[t] = \left(\left(\frac{2a_1}{1+k\xi_6[t]}\right)p_1\xi_1[t]\right)dt + \alpha_1\xi_1[t]\,d\mathrm{w}_1[t]$$

$$d\xi_2[t] = \left(\left(\frac{2a_2}{1+k\xi_6[t]} - 1\right)p_2\xi_2[t] + 2\left(1 - \frac{a_1}{1+k*\xi_6[t]}\right)p_1\xi_1[t]\right)dt + \alpha_2\xi_2[t]\,d\mathrm{w}_2[t]$$

$$d\xi_3[t] = \left(\left(\frac{2a_3}{1+k\xi_6[t]} - 1\right)p_3\xi_3[t] + 2\left(1 - \frac{a_2}{1+k*\xi_6[t]}\right)p_2\xi_2[t]\right)dt + \alpha_3\xi_3[t]\,d\mathrm{w}_3[t]$$

$$d\xi_4[t] = \left(\left(\frac{2a_4}{1+k\xi_6[t]} - 1\right)p_4\xi_4[t] + 2\left(1 - \frac{a_3}{1+k*\xi_6[t]}\right)p_3\xi_3[t]\right)dt + \alpha_4\xi_4[t]\,d\mathrm{w}_4[t] \qquad (12)$$

$$d\xi_5[t] = \left(\left(\frac{2a_5}{1+k\xi_6[t]} - 1\right)p_5\xi_5[t] + 2\left(1 - \frac{a_4}{1+k*\xi_6[t]}\right)p_4\xi_4[t]\right)dt + \alpha_5\xi_5[t]\,d\mathrm{w}_5[t]$$

$d\xi_6[t] = (2\left(1 - \frac{a_5}{1+k*\xi_6[t]}\right) p_5\xi_5[t] - \mu\xi_6[t])\, dt + \alpha_6\xi_6[t]\, d\mathrm{w}_6[t],$

evaluado para $a_1 = 0.51, a_2 = a_3 = a_4 = 0.475, a_5 = 0.41,$ $p_1 = 0.173, p_2 = 0.231, p_3 = 0.347, p_4 = 0.693, p_5 = 1.386,$ $\mu = 0.3, k = 1.28 * 10^{-9}$ y condiciones iniciales $\xi_1(0) = 10^5, \xi_2(0) = 10^6, \xi_3(0) = 10^9, \xi_4 = \xi_5 = \xi_6 = 0,$ e intensidades de ruido para $\alpha_1 = 0.011, \alpha_2 = 0.013, \alpha_3 = 0.015, \alpha_4 = 0.017, \alpha_5 = 0.019, \alpha_6 = 0.025$

Primeramente, como en el modelo bidimensional, se comprueba la estabilidad del sistema quedando de la siguiente forma:

(a_1) $(2 * 0.51 - 1) * 0.173 = 0.00346 > 0$

(a_2) $2 * 0.51 * 0.173 * (0 + 0.231) - 2 * 0.475 * 0.231 * 0.173 = 0.279741 > 0,$

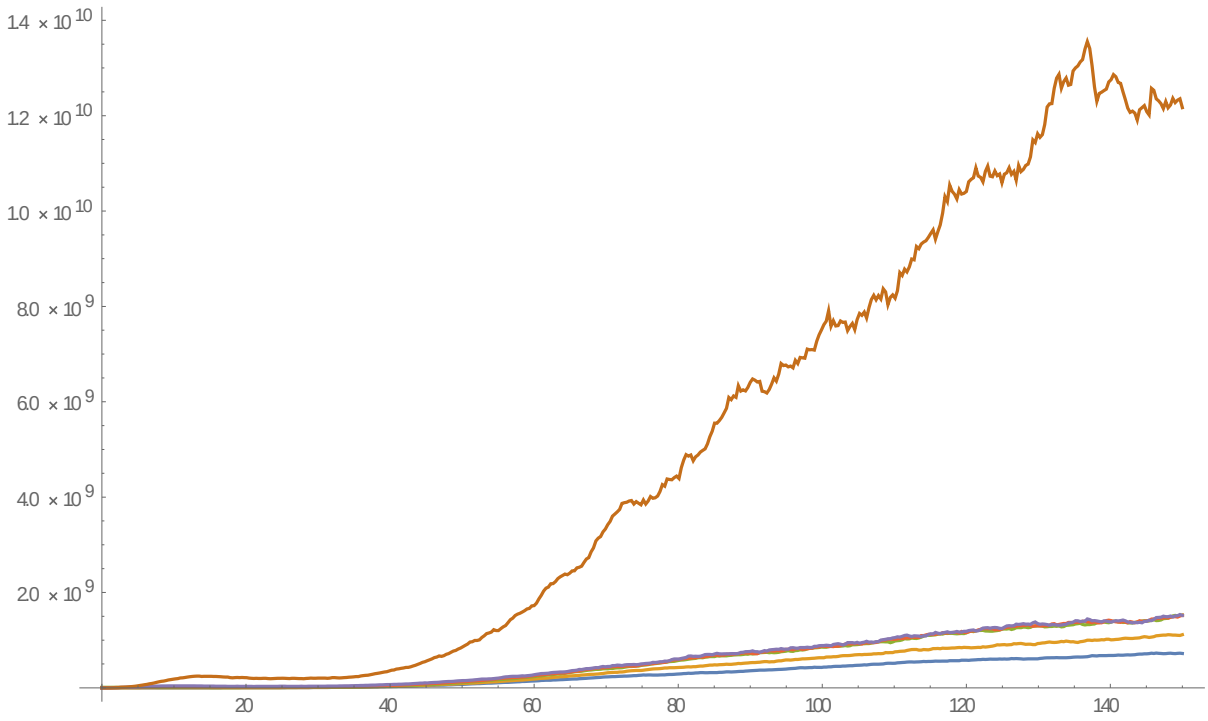
$2 * 0.51 * 0.173 * (0 + 0.347) - 2 * 0.475 * 0.347(0 + 0.173) =$ 0.00420217>0, (13)

$2 * 0.51 * 0.173 * (0 + 0.693) - 2 * 0.475 * 0.693(0 + 0.173) = 0.00839223 >$ $0,$

$2 * 0.51 * 0.173 * (0 + 1.386) - 2 * 0.41 * 1.386(0 + 0.173) = 0.0479556 > 0,$

con lo que se comprueba que el sistema es estable y está bien planteado, por tanto, se puede realizar el análisis del modelo multicompartimiento.

Utilizando las funciones del software Mathematica, el sistema se representa como sigue:



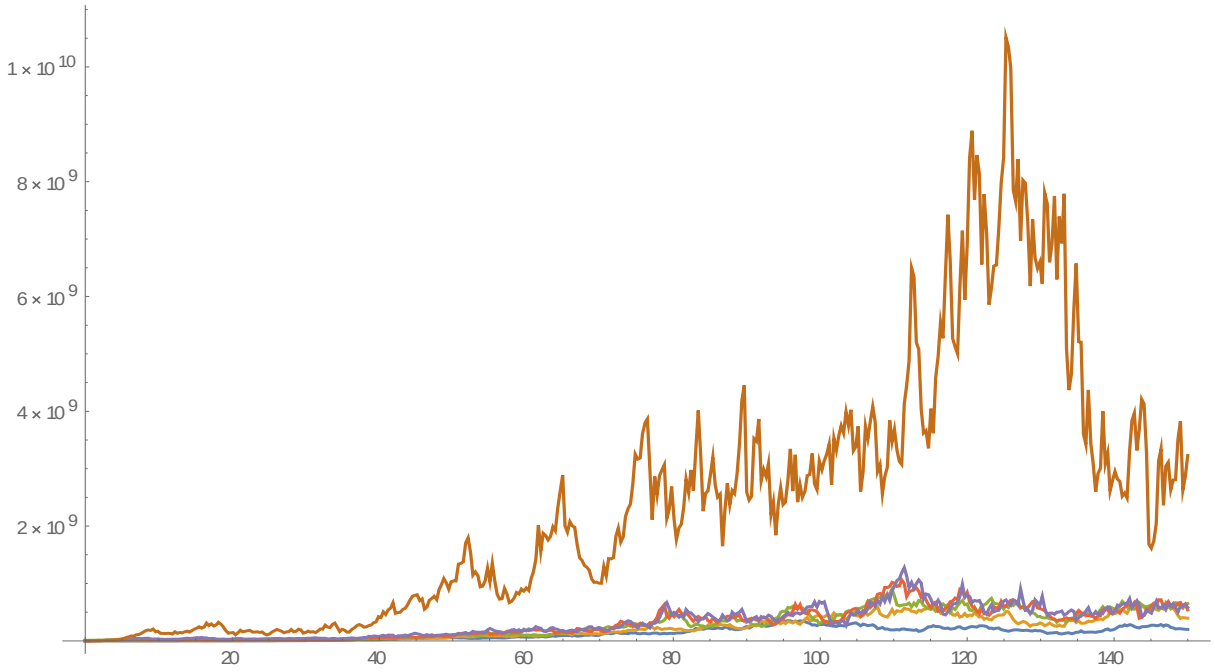
Figura(5): Modelo de seis dimensiones para un $t - final = 150$ días, $\alpha_1 = 0.011, \alpha_2 = 0.013, \alpha_3 = 0.015, \alpha_4 = 0.017, \alpha_5 = 0.019, \alpha_6 = 0.025$, la línea azul representa el primer compartimiento, la naranja el segundo, el color verde el tercer compartimiento, la línea roja, el cuarto compartimiento, la violeta el quinto y la carmelita el sexto compartimiento.

La gráfica muestra el sistema de seis dimensiones del modelo estocástico general planteado en el capítulo anterior. En el presente modelo, se tiene que el primer compartimiento contiene las células del tipo $LT - HSC$ (células madre repobladas a largo plazo), el segundo las del tipo $ST - HSC$ (células madre de repoblación a corto plazo), el tercer compartimiento las células MPC (células progenitoras multipotentes), el cuarto compartimiento, las del tipo CPC (células progenitoras comprometidas), el quinto compartimiento posee las células precursoras y el último compartimiento las células maduras.

En la representación del sistema ITO-Stocastic de ecuaciones, se aprecia como en el sexto compartimiento existe un crecimiento acelerado de las células maduras (para un tiempo mayor a 40 días, la densidad de población de las células maduras se dispara y sobrepasa los $2x10^9$ y continua aumentando a medida que aumenta

el tiempo del cultivo, hasta llegar a superar los $1.2x10^{10}$) mientras que las $[LT - HSC, ST - HSC, MPC, CPC]$ y las células precursoras se mantienen con un crecimiento estable y casi constate en baja medida, todo realizado para un ruido ambiental bajo, modelado mediante un proceso de Wiener. Como se puede apreciar, el ruido al ser a bajos niveles no tiene gran influencia en la muerte de las células madre, solo produce que la maduración de células se produzca en pequeñas proporciones para un intervalo corto de tiempo inferior a los 40 días; además de provocar ligeras variaciones en la densidad de población de las células maduras a partir de los 80 días, alcanzando relativa estabilidad pasados 130 días hasta alcanzar los 150 días totales del experimento. Teniendo en cuenta que el estudio se realiza a largo plazo, el resultado es satisfactorio en ambientes con poca influencia ambiental, propiciando la efectividad del cultivo y maduración de las células hematopoyéticas.

A continuación, se realizó el análisis para un tiempo de 150 días y un aumento considerable del ruido en cada compartimiento, quedando como sigue:



Figura(6): Modelo de seis dimensiones para un $t - final = 150$ días, $\alpha_1 = 0.11, \alpha_2 = 0.13, \alpha_3 = 0.15, \alpha_4 = 0.17, \alpha_5 = 0.19, \alpha_6 = 0.25$, la línea azul representa el primer compartimiento, la naranja el segundo, el color verde el tercer compartimiento, la línea roja, el cuarto compartimiento, la violeta el quinto y la carmelita el sexto compartimiento.

En la representación se observa el modelo de la célula hematopoyética para altos niveles de ruido en cada compartimiento. Se aprecia cómo, a pesar de ser pequeña en representación con los valores de densidad entre los que fluctúa, esta provoca que la estabilidad de las densidades de células en los compartimientos del primero al quinto se vea afectada por la mortalidad de las células en cada intervalo de tiempo, logrando estabilizarse de forma relativa para un tiempo mayor a los 140 días. Por otro lado, el sexto compartimiento se ve alterado, provocando que la estabilidad del crecimiento de la densidad de células maduras se vea afectada por el medio en que se desarrolla el cultivo, representado por la gran fluctuación que posee la densidad de este último tipo de célula. Lo que se interpreta como un incremento en la mortalidad de la población de las células maduras. En sentido

amplio, a grandes niveles de ruido para el sistema planteado se produce un decrecimiento considerable de la estabilidad y a largo plazo una extinción en la población de las células maduras. Debido al incremento de las tasas de mortalidad, producto de los elevados niveles de ruido estocástico, al aumentar el tiempo del experimento, lejos de desaparecer la influencia del mismo, trae consecuencias negativas al cultivo de la célula hematopoyética.

2.2.3 Modelo de 8 dimensiones

A continuación, se presenta la versión de 8 dimensiones del modelo estocástico planteado en (Pa´zdziorek, 2012), con los coeficientes de difusión empleados en el mismo artículo, con el fin de llegar a conclusiones comparativas. Se analiza el proceso para el mejor y el peor de los casos con respecto a la influencia ambiental. Este modelo representa un reflejo directo del caso biológico de la diferenciación de las células madre de sangre blanca en granulocitos neutrófilos. Se plantea el modelo de 8 compartimientos de la siguiente forma:

$$d\xi_1[t] = \left(\left(\frac{2a_1}{1+k\xi_8[t]}\right)p_1\xi_1[t]\right)dt + \alpha_1\xi_1[t]\,d\mathrm{w}_1[t]$$

$$d\xi_2[t] = \left(\left(\frac{2a_2}{1+k\xi_8 t]} - 1\right)p_2\xi_2[t] + 2\left(1 - \frac{a_1}{1+k*\xi_8 t]}\right)p_1\xi_1[t]\right)dt + \alpha_2\xi_2[t]\,d\mathrm{w}_2[t]$$

$$d\xi_3[t] = \left(\left(\frac{2a_3}{1+k\xi_8 t]} - 1\right)p_3\xi_3[t] + 2\left(1 - \frac{a_2}{1+k*\xi_8 t]}\right)p_2\xi_2[t]\right)dt + \alpha_3\xi_3[t]\,d\mathrm{w}_3[t]$$

$$d\xi_4[t] = \left(\left(\frac{2a_4}{1+k\xi_8 t]} - 1\right)p_4\xi_4[t] + 2\left(1 - \frac{a_3}{1+k*\xi_8 t]}\right)p_3\xi_3[t]\right)dt + \alpha_4\xi_4[t]\,d\mathrm{w}_4[t] \qquad (14)$$

$$d\xi_5[t] = \left(\left(\frac{2a_5}{1+k\xi_8[t]} - 1\right)p_5\xi_5[t] + 2\left(1 - \frac{a_4}{1+k*\xi_8 t]}\right)p_4\xi_4[t]\right)dt + \alpha_5\xi_5[t]\,d\mathrm{w}_5[t]$$

$$d\xi_6[t] = \left(\left(\frac{2a_6}{1+k\xi_8[t]} - 1\right)p_6\xi_6[t] + 2\left(1 - \frac{a_5}{1+k*\xi_8[t]}\right)p_5\xi_5[t]\right)dt + \alpha_6\xi_6[t]\,d\mathrm{w}_6[t]$$

$$d\xi_7[t] = \left(\left(\frac{2a_7}{1+k\xi_8[t]} - 1\right) p_7\xi_7[t] + 2\left(1 - \frac{a_6}{1+k*\xi_8[t]}\right) p_6\xi_6[t]\right) dt + \alpha_7\xi_7[t]\, d\mathrm{w}_7[t]$$

$$d\xi_8[t] = (2\left(1 - \frac{a_7}{1+k\xi_8[t]}\right) p_7\xi_7[t] - \mu\xi_8[t])\, dt + \alpha_8\xi_8[t]\, d\mathrm{w}_8[t],$$

el mismo se evalúa para:

$a_1 = 0.735, a_2 = 0.7298, a_3 = 0.7245, a_4 = 0.7140, a_5 = 0.5775, a_6 = 0.4725, a_7 = 0.3675, p_1 = 0.006, p_2 = 0.03, p_3 = 0.18, p_4 = 0.6, p_5 = 0.65, p_6 = 1, p_7 = 1.5, \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5 = \mu_6 = \mu_7 = 0, \mu_8 = 2.77, \alpha_1 = 0.185, \alpha_2 = 0.18, \alpha_3 = 0.1, k = 1{,}28 \cdot 10^{-9}$, con condiciones iniciales $\xi_1[0] = 3 * 10^3, \xi_2[0] = 3 * 10^4, \xi_3[0] = 10^5$.

Al igual que en los modelos anteriores se comprueba la estabilidad antes de realizar el análisis y queda de la siguiente forma:

$$(a_1) \quad (2 * 0.735 - 1) * 0.006 = 0.00282 > 0,$$

$$(a_2) \quad 2 * 0.735 * 0.006(0 + 0.03) - 2 * 0.7298 * 0.03(0 + 0.006) = 1.872 * 10^{-6} > 0,$$

$$2 * 0.735 * 0.006(0 + 0.18) - 2 * 0.7245 * 0.18(0 + 0.006) = 0.00002268 > 0,$$

$$2 * 0.735 * 0.006(0 + 0.6) - 2 * 0.714 * 0.6(0 + 0.006) = 0.0001512 > 0, \quad (15)$$

$$2 * 0.735 * 0.006(0 + 0.65) - 2 * 0.5575 * 0.65(0 + 0.006) = 0.0013845 > 0,$$

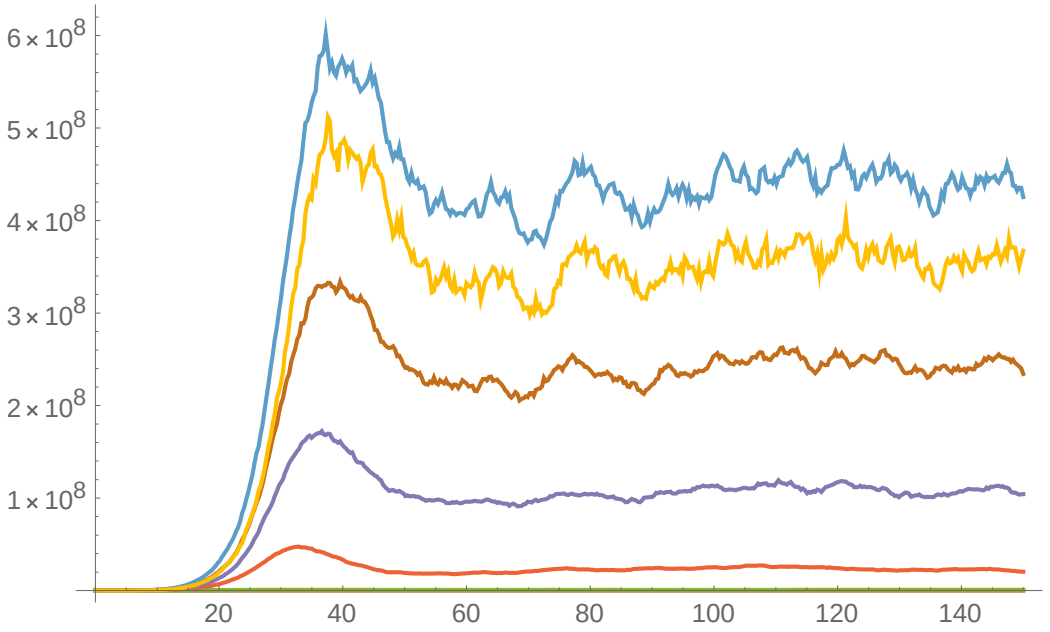
$$2 * 0.735 * 0.006(0 + 1) - 2 * 0.4725 * 1(0 + 0.006) = 0.00315 > 0,$$

$$2 * 0.735 * 0.006(1.5) - 2 * 0.3675 * 1.5(0 + 0.006) = 0.006615 > 0,$$

comprobándose la estabilidad del sistema y que está bien definido para los parámetros escogidos, por lo que se prosigue con el análisis deseado.

En el siguiente análisis se varían los coeficientes de difusión para cada uno de los análisis, con el fin de interpretar de forma precisa la influencia del ruido estocástico en el proceso de maduración celular para 8 etapas del cultivo.

Empleando las funciones del software Mathematica, el sistema se representa de la siguiente forma:

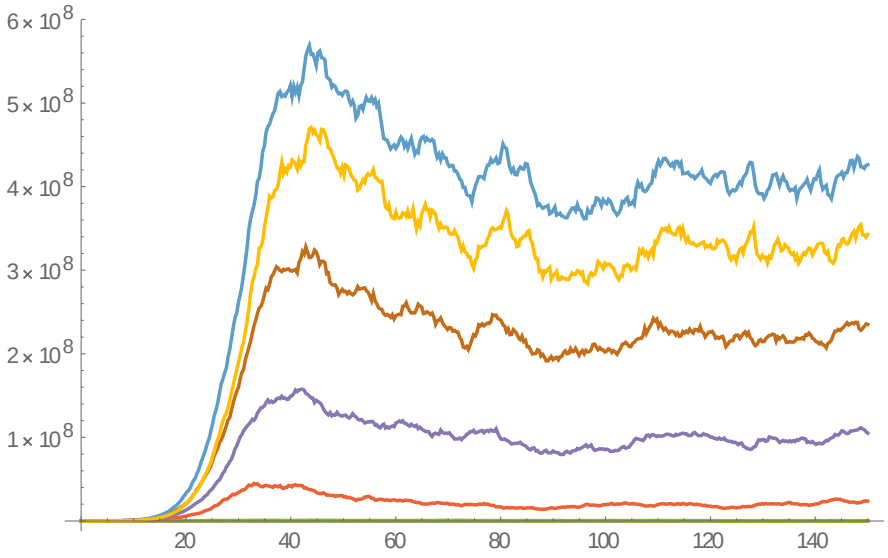


Figura(7): Modelo de 8 dimensiones para un $t - final = 150$ días, $\alpha_1 = 0.011, \alpha_2 = 0.013, \alpha_3 = 0.015, \alpha_4 = 0.017, \alpha_5 = 0.019, \alpha_6 = 0.021, \alpha_7 = 0.023, \alpha_8 = 0.025$, la línea azul fuerte representa el primer compartimiento, la naranja el segundo, el color verde el tercer compartimiento(los tres primeros compartimientos tienden a cero y se encuentran superpuestos sobre la recta de tiempo), la línea roja, el cuarto compartimiento, la violeta el quinto, la carmelita el sexto compartimiento, la azul claro la séptima etapa del proceso y la amarilla oscuro el último compartimiento.

En el grafico se observa como las poblaciones de células en los tres primeros compartimientos tiende a desaparecer, producto del mismo proceso de diferenciación celular, ya que las células presentes en estos tres primeros son del tipo células madre repoblativas a largo y corto plazo y progenitoras multicomponentes. Afectadas en este caso por una alta probabilidad de diferenciación y un descenso acelerado de la capacidad de autorrenovación, generando células de la etapa posterior sin esta capacidad. Los niveles de ruido analizados en este primer caso son bajos y tienen poca influencia en la muerte de

las células en cada etapa del proceso de diferenciación celular. Sin embargo, se aprecia como el nivel de densidad de la población de células precursoras está por encima en todo momento de la densidad de células maduras del último compartimiento, esto se interpreta por la influencia del componente de mortalidad en el último término del sistema, afectando ligeramente la densidad de población de este último tipo de célula. En sentido general para un intervalo de tiempo amplio, en nuestro experimento de 150 días, el ruido tiene poca influencia sobre el sistema, manteniendo la estabilidad del proceso del Markov representado en las dinámicas de las poblaciones de células en cada etapa presentada del cultivo celular.

Para dar continuidad a análisis del modelo multicompartimiento de 8 dimensiones, se realiza la representación manteniendo los mismos parámetros, variando solamente la intensidad del ruido, en este caso en los tres primeros compartimientos se aumenta, mientras que los coeficientes de difusión se tratan con baja intensidad en el resto de las etapas. El sistema queda como sigue:

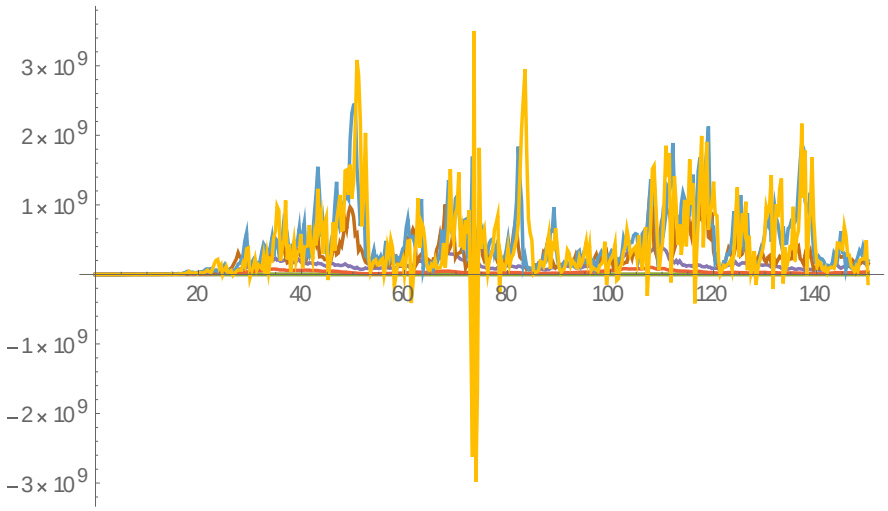


Figura(8): Modelo de 8 dimensiones para un $t - final = 150$ días, $\alpha_1 = 0.185, \alpha_2 = 0.18, \alpha_3 = 0.1, \alpha_4 = 0.05, \alpha_5 = 0.03 \alpha_6 = 0.025, \alpha_7 = 0.02, \alpha_8 = 0.015$, la línea azul fuerte representa el primer compartimiento, la naranja el segundo, el color verde el tercer compartimiento(los tres primeros compartimientos tienden a cero y se encuentran superpuestos sobre la recta de tiempo), la línea roja, el cuarto compartimiento, la violeta el quinto, la

carmelita el sexto compartimiento, la azul claro la séptima etapa del proceso y la amarilla oscuro el ultimo compartimiento.

En la anterior representación se observa como altos niveles de ruido en las tres primeras ecuaciones, tienen un impacto directo pequeño en la mortalidad de las células en los tres compartimientos iniciales. Esto indica que la población en dichos compartimientos tiende a cero al finalizar el tiempo total del cultivo. Este efecto es independiente de los demás compartimientos, o sea, el resto de las etapas no se ven afectadas en gran medida por los altos coeficientes de difusión, sin embargo, los niveles intermedios en los mismos provocan una ligera variación de las densidades de las poblaciones de células madre en cortos intervalos de tiempo. Provocando, además, que el sistema necesite mayor cantidad de tiempo para lograr la estabilidad en el cultivo de las células en sangre blancas. Por otro lado, se observa como la densidad de células en cada compartimiento es mayor que en el anterior, pero en el último ocurre lo contrario con el precedente, esto ocurre debido a la influencia de la mortalidad solo en la última etapa que sumado a las distintas señales de retroalimentación produce un declive de la densidad de población de las células maduras, además que en esta última etapa las células ya no serán capaces de autorrenovarse o diferenciarse, siendo capaces de cumplir solo su función específica o morir producto de las propias hipótesis biológicas y condiciones iniciales.

Para finalizar el análisis del modelo de 8 dimensiones, se presenta el mismo con un aumento significativo de los coeficientes de difusión en los últimos cuatro compartimientos, manteniendo bajos, pero de forma creciente los anteriores. Para un tiempo fina de 150 días se realiza el experimento y queda de la siguiente forma:



Figura(9): Modelo de 8 dimensiones para un $t - final = 150$ días, $\alpha_1 = 0.01, \alpha_2 = 0.012, \alpha_3 = 0.018, \alpha_4 = 0.03, \alpha_5 = 0.18 \alpha_6 = 0.5, \alpha_7 = 0.6, \alpha_8 = 1$, la línea azul fuerte representa el primer compartimiento, la naranja el segundo, el color verde el tercer compartimiento(los tres primeros compartimientos tienden a cero y se encuentran superpuestos sobre la recta de tiempo), la línea roja, el cuarto compartimiento, la violeta el quinto, la carmelita el sexto compartimiento, la azul claro la séptima etapa del proceso y la amarilla oscuro el ultimo compartimiento.

En la representación del proceso se observa como el ruido en las últimas etapas tiene una influencia directa sobre la estabilidad y la mortalidad de las células correspondientes. Se aprecia como las células en las últimas etapas del cultivo tienden a cero, o sea altos coeficientes de difusión provocan la extinción de la población de células. Además de la pérdida total de la estabilidad en el proceso, variando grandemente las densidades de la población de células madre y en varios casos tomando valores negativos. Para un análisis más detallado y producto de la desestabilidad del experimento para 150 días, se llevó a cabo una representación con un tiempo final de 50 días para obtener datos más claros del proceso en cuestión, que se presenta de la siguiente forma:

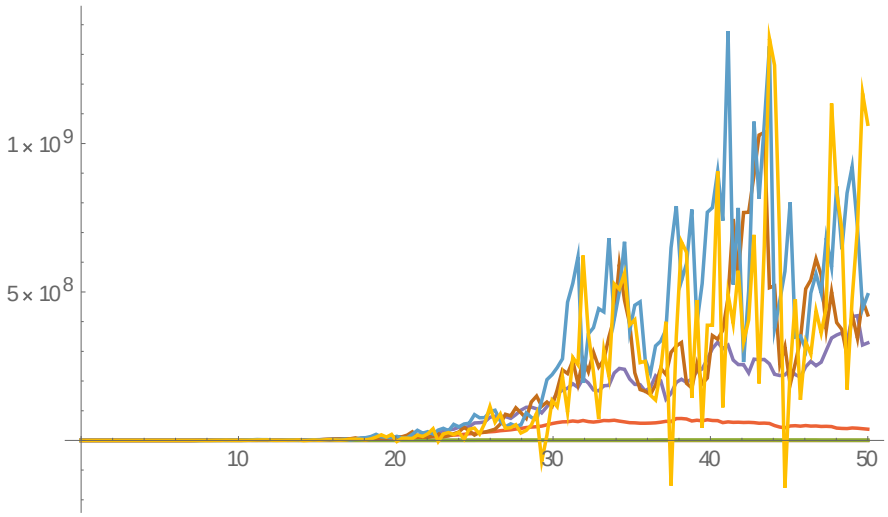


Gráfico (8): Modelo de 8 dimensiones para un $t - final = 50$ días, $\alpha_1 = 0.01, \alpha_2 = 0.012, \alpha_3 = 0.018, \alpha_4 = 0.03, \alpha_5 = 0.18 \alpha_6 = 0.5, \alpha_7 = 0.6, \alpha_8 = 1.$

en este grafico se observa como en pequeños intervalos de tiempo la densidad de células madre en cada compartimiento con alto coeficiente de difusión varía de forma elevada. En el resto de los compartimientos, dígase del primero al cuarto, la densidad se comporta de forma estable, pero este hecho no es significativo debido a que al pasar a las últimas cuatro etapas las células se ven afectadas por el alto nivel de ruido y la densidad tiende a desestabilizarse y a morir.

2.3 Conclusión Parcial

De forma general, se aprecia como en condiciones no ideales, con altos niveles de los coeficientes de difusión, el cultivo celular se ve afectado en gran medida por el medio en donde se realiza el proceso; se aprecia como al aumentar el tiempo, los efectos negativos lejos de desaparecer, provocan aún más daño a las poblaciones de células madre, impidiendo en varios casos la realización de dicho proceso.

Capítulo 3: Discusión de los resultados

En el presente capítulo se realiza un análisis de los resultados obtenidos mediante la experimentación numérica, los cuales se presentan como modelos teóricos e iniciales en el desarrollo de este trabajo. De los tres diferentes modos regulatorios, planteados en el primer capítulo, se toma para el análisis estocástico el tercer modo regulatorio, debido a su simplicidad, su enfoque general macroscópico del problema y su correspondencia con datas clínicas reportadas.

El modelo seleccionado se caracteriza por la variabilidad presentes en dos de los parámetros fundamentales: fracción de autorrenovación y tasa de proliferación. Por consiguiente, el trabajo se dedica a analizar la versión estocástica del modelo determinista seleccionado. Este no es más que un tipo de serie de tiempo, en el mismo se introducen los diferentes parámetros con el fin obtener el comportamiento de las densidades de células en diferentes etapas de diferenciación durante el proceso; dichos parámetros se seleccionan de forma tal que describan el proceso del tipo de célula específica y garanticen la estabilidad del sistema. El empleo de este sistema se basa en que cada tipo de célula tiene un número diferente de etapas en su proceso de maduración, donde cada ecuación representa la dinámica de un compartimiento especifico un compartimiento especifico en el mismo (el modelo bidimensional se refiere al proceso que contiene en el primer compartimiento las células inmadura y entre ellas a las células madre y en el segundo a las células maduras, o sea, de forma general una versión reducida del modelo general; el de seis dimensiones representa la maduración de la célula hematopoyética y el de ocho representa una reflejo directa del caso biológico de la diferenciación de las células madre de sangre blanca en granulocitos neutrófilos), presentado esto inicialmente en el modelo determinista, pero no se aprecia la influencia del medio en que se desarrolla el proceso.

Se desea conocer el comportamiento de diferentes subpoblaciones de células madre durante su proceso de maduración, teniendo en cuenta la influencia del medio externo en el que se desarrolla el cultivo. Para ello, se realizan diferentes

análisis, se parte del modelo de dos dimensiones y se termina con el de ocho, en los cuales individualmente se introducen diferentes parámetros de ruido, se comienza con bajos niveles, hasta introducirles altas frecuencias de los mismos. Con esto, se caracteriza específicamente el efecto del ruido estocástico en cada compartimiento o etapa de maduración y el impacto que este posee de forma tanto individual como en sentido amplio.

3.1 Comparación del modelo bidimensional con la literatura

Para un análisis más general del modelo bidimensional, se compara el modelo determinista con el modelo estocástico planteado en la bibliografía consultada. Para verificar la validez de los resultados presentados en la bibliografía con el software Matlab, se realizó un análisis de estabilidad y la corrida del sistema en el software Mathematica. Las corridas numéricas del modelo bidimensional se aprecian **[anexo 2.1]**.

En el modelo bidimensional, planteado en la literatura, se observa primeramente la estabilidad del modelo, para los parámetros dados, el resultado del análisis es satisfactorio, el sistema está bien definido y por tanto tiene solución única. Se aprecia como el modelo determinista del mismo se desarrolla en un ambiente estable, por lo que el cultivo de células madre no sufre afectaciones o grandes fluctuaciones, desarrollándose de forma satisfactoria para el tiempo final propuesto. Al analizar el modelo estocástico, a partir del primer sistema determinístico planteado, se aprecian cambios en el comportamiento del cultivo a lo largo del tiempo de desarrollo del mismo.

En primer lugar, se mantienen los parámetros del modelo determinista y se introducen bajos niveles en los coeficientes de difusión y al comparar el primer resultado con el presentado a partir del software Matlab se aprecia como los resultados se aproximan al modelo determinista y al aumentar el tiempo el efecto del ruido estocástico, en este caso un movimiento browniano, tiende a desaparecer. Esto indica que bajos coeficientes de difusión implican una baja influencia del medio

sobre el proceso de división celular, manteniéndose estable, poco variable y eficiente el desarrollo de dicho cultivo. Luego se realiza la comparación del primer modelo con los resultados obtenidos en la bibliografía con el Matlab aumentando considerablemente el nivel de ruido estocástico en el segundo compartimiento. A partir de este análisis, se aprecia como la representación del sistema estocástico planteado para dos ecuaciones sufre grandes variaciones en cortos intervalos de tiempo. Se aprecia como aumenta considerablemente la mortalidad de células maduras, debido a que, el aumento del ruido es en el último compartimiento.

Por otro lado, realizar la representación del modelo bidimensional con el software Mathematica, se obtienen resultados similares. Se observa como en el primer compartimiento la densidad de la población de las células inmaduras es mayor que en el segundo, el cual tiende a la estabilidad a bajos niveles de los coeficientes de difusión. Se mantiene, además la alta variación o descontrol de la densidad de población de las células maduras debido al impacto del aumento del ruido en dicho compartimiento y a los efectos de la mortalidad.

En sentido amplio, el ruido estocástico tiene un impacto directo en la mortalidad de las células maduras y el mantenimiento de la estabilidad del proceso de dos compartimientos. A medida que se aumentan los niveles de los coeficientes de difusión, el sistema tiende a la inestabilidad y la población de células maduras a la extinción, en este caso tiende a cero. Sin embargo, no se aprecian cambios significativos en el proceso de diferenciación y proliferación, esta última en las primeras etapas, propiciando que sean necesarios altos niveles de ruido estocástico para afectar en gran medida el cultivo de células. Se tiene en cuenta que los efectos de bajos niveles de los coeficientes de difusión desaparecen con el tiempo, pero al aumentar estos los efectos sobre el proceso de maduración celular solo provocan más daño a las poblaciones de células maduras.

3.2 Comparación del modelo de seis dimensiones con el modelo determinístico

A continuación, se realiza una comparación del modelo de seis dimensiones determinístico presente en la literatura, para el cual se realizaron las corridas numéricas **[anexo 2.2]**, con el modelo probabilístico, este último se representó con los mismos parámetros que el modelo determinista, pero se introduce el término del ruido estocástico. En el término agregado se encuentran los coeficientes de difusión, los cuales se variaron en dos etapas; una primera etapa con bajos niveles y una segunda con medio y altos niveles, priorizando los más elevados para los últimos compartimientos. Esto se realiza debido a que se desea conocer el impacto del movimiento browniano sobre la dinámica del proceso en el caso de las células madre del tipo hematopoyética. El experimento se realizó para un tiempo final de 150 días, con parámetros de autorrenovación y proliferación que garantizan la estabilidad del sistema, y por ende las hipótesis iniciales.

Primeramente, se aprecia como al igual que en el modelo bidimensional el sistema no sufre grandes cambios en la variabilidad y se mantiene relativamente constante a partir de un tiempo mayor a los 40 días. Alcanzando altos niveles en la densidad de población de células en las últimas etapas de maduración, sin afectaciones en el proceso de diferenciación y autorrenovación. En este caso, se observa como los tres primeros compartimientos poseen a las células proliferativas ($LT - HSC,\ ST - HSC, MPC$), mientras que los demás compartimientos poseen a las no proliferativas (CPC, células precursoras, células maduras).

Al realizar el análisis del modelo estocástico, se realizaron las corridas numéricas utilizando el software Mathematica. En un primer caso, como se había planteado, se agrega el término del ruido estocástico con bajos niveles en los coeficientes de difusión. Se aprecia gran semejanza entre el primer modelo determinista y el modelo estocástico, debido a que mientras menor sea la influencia del ruido estocástico mayor tendencia tendrá el sistema probabilístico al determinista. A pesar de provocar ligeras variaciones, principalmente en la última etapa, el proceso tiende a

la estabilidad y el proceso de diferenciación no se ve afectado en ningún momento. Quedando demostrado cómo el efecto bajo tiende a desaparecer a medida que aumenta el tiempo del cultivo de células. Para este caso, el mayor peso lo tiene el coeficiente de mortalidad, que provoca algunas fluctuaciones en las densidades de células maduras del último compartimiento. En segundo lugar, se aprecia cómo al aumentar los niveles de los coeficientes de difusión el proceso sufre diferentes alteraciones en el último compartimiento. Dichas alteraciones están basadas, en un principio, en la presencia del parámetro mortalidad; pero el factor fundamental es descrito por el movimiento browniano, el cual provoca un aumento considerable de las variaciones de la densidad de células maduras en cortos intervalos de tiempo, lo que a su vez trae efectos negativos en la mortalidad de las poblaciones de estas células, se observa como altas variaciones provocan la extinción de la población de las mismas.

En amplio sentido comparativo, se aprecia cómo al pasar del modelo determinista al estocástico con altos niveles de ruido, el cambio en las densidades y la variación de las densidades poblacionales es significativo y un poco más allá al pasar de ruido bajo a alto también demuestra el impacto en las densidades poblacionales. Esto indica que el proceso de maduración de la célula hematopoyética se ve severamente afectado por el medio en que se desarrolle el proceso. Mientras se aumente el factor ambiental, representado mediante impulsos aleatorios, más afectaciones traerá sobre el cultivo de este tipo de célula madre.

3.3 Análisis del modelo de ocho dimensiones

En el presente epígrafe se realiza el análisis del modelo de ocho compartimientos de células de la sangre, que representa la diferenciación de las células madre de sangre blanca en granulocitos neutrófilos. Para ello, se plantea el modelo con los coeficientes planteados en la literatura y se realizan variaciones de los niveles de los coeficientes de difusión. Primeramente, como se plantea en el capítulo anterior, el modelo es estable para los parámetros seleccionados, por lo que el sistema está

bien definido y tiene solución. Luego, al realizar la representación numérica, se observa cómo la introducción de un ruido estocástico bajo, tiene poca influencia o casi ninguna sobre el desarrollo del proceso de maduración de este tipo de célula madre. Esto se evidencia en el mantenimiento de la estabilidad en cada compartimiento y la poca variabilidad que presentan las células en cada etapa de maduración en el mismo. Se tiene presente que en el modelo analizado comienza la proliferación a partir de la segunda etapa, hasta la cuarta (Myelo-blast, Promyelo-cyte, Myelo-cyte) y las restantes son no proliferativas (Metamyelo-cyte, Band, Seg y célula de la sangre). Se observa que el penúltimo compartimiento posee mayor densidad de células que el final, esto se debe nuevamente a la influencia del parámetro de mortalidad en la última ecuación del sistema.

A continuación, se procede a realizar un aumento medio y descendente del ruido en las tres primeras etapas, se mantiene el nivel de los coeficientes de difusión relativamente bajos en el resto de los compartimientos. En este se aprecia cómo no existen grandes cambios con respecto a los niveles de ruido introducidos anteriormente, aunque sí se percibe una variación media de las densidades de las poblaciones de células en cada etapa de maduración. Esta variación se observa, en un inicio, con la tendencia a cero de los tres compartimientos iniciales, sin tener afectaciones sobre el proceso de diferenciación. Esto se aprecia debido a que la densidad del tipo de célula superior al tercer compartimiento se mantiene relativamente estable a partir de un tiempo mayor a 40 días. Se presenta este caso como ejemplo de que la diferencia en la variación del resultado es mínima si se introducen bajos coeficientes de difusión.

Para concluir, se introdujeron altos niveles de ruido estocástico en las últimas etapas del cultivo celular en el modelo de ocho compartimientos. En este último análisis, se encuentra que las poblaciones de células maduras se extinguen al elevar el nivel de ruido estocástico, en este caso es la tendencia a cero, además de poseer gran variabilidad en las densidades de las poblaciones de células del tipo correspondiente en cada compartimiento. El nivel elevado de los coeficientes de difusión en este caso no tiene un efecto negativo sobre las etapas proliferativas y

de diferenciación, esto se refleja en la representación con la aparición de densidades negativas en varios casos a lo largo del tiempo del proceso de división celular. Debido a que la representación de este proceso para 150 días presenta poca información sobre las trayectorias de la mayoría de los compartimientos, se realiza un análisis para un tiempo más corto, manteniendo el mismo intervalo de paso. Se aprecia cómo las densidades de población de las células en todos los compartimientos a partir del cuarto se desestabilizan y mueren en corto tiempo, mientras que el resto solo tiende a desaparecer de manera rápida, pero sin grandes variaciones. En sentido amplio, el ruido tiene impacto directo y negativo sobre las poblaciones de células madre en el modelo de ocho compartimientos, siendo este menor que la mortalidad en cada caso, pero afectando grandemente la mortalidad de la densidad poblacional de las células maduras en general.

Conclusiones

El término que representa el ruido estocástico en el SEDE está compuesto por el producto de la densidad de células maduras en el instante i de tiempo, el proceso de Wiener característico de ese compartimiento (independiente al resto) y un αmayor que cero que representa la intensidad del coeficiente de difusión y regula el efecto del proceso de Wiener.

Se aprecia que, durante los análisis realizados, pequeños niveles de los coeficientes no afectan en sentido amplio a las densidades poblacionales de células en sus diferentes etapas de maduración. Esto se debe a que mientras menor sea el ruido estocástico, mayor será la tendencia hacia el modelo determinístico y por tanto mayores condiciones existen que garantizan la estabilidad del modelo en cuestión. Mientras que un aumento significativo, principalmente en las últimas etapas no proliferativas, conlleva a la desaparición de las células analizadas y a la desaparición de la estabilidad, se concluye que el proceso no puede ser llevado a la práctica en el ambiente seleccionado o por lo menos no en las condiciones de influencia ambiental que se encuentra el medio.

También es apreciable cómo el efecto a pesar de ser casi el mismo para los tres modelos, tiene diferentes impactos sobre las poblaciones de células atendiendo al número de etapas que posee cada ciclo celular (compartimientos). A mayor cantidad de etapas de maduración menor es la influencia del ruido estocástico a lo largo del tiempo, sí y solo sí los mayores niveles de ruido se encuentren en los primeros compartimientos (los proliferativos), debido a que estos procesos tienen poca influencia o ninguna sobre los compartimientos indicados, siendo significativamente negativa en las últimas etapas (no proliferativas).

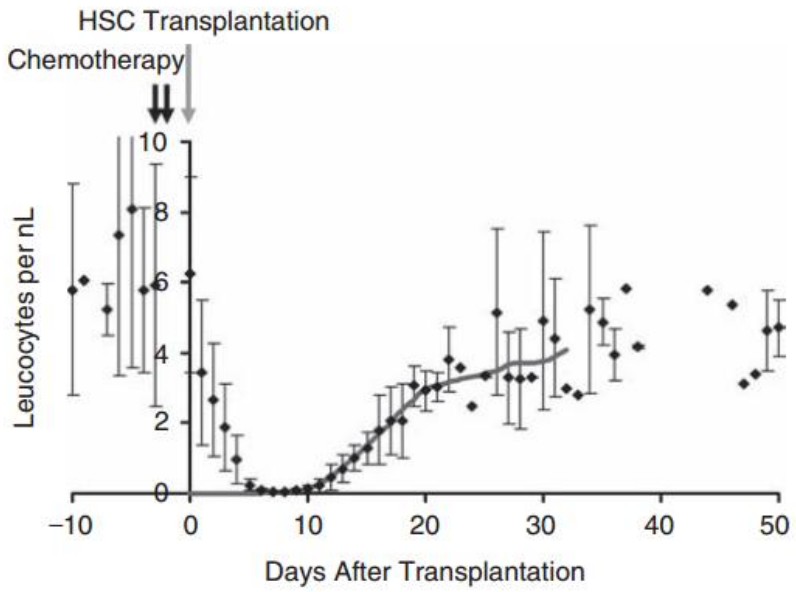
De esta forma queda analizada la influencia de los factores ambientales en el proceso de maduración de las células madre, siendo de gran importancia para la correcta realización de los cultivos y mejorar la eficiencia de estos en la implementación de los tratamientos de regeneración celular.

Recomendaciones

En la presente investigación se trabaja sobre la base de la modelación del proceso de maduración celular mediante los modelos multicompartimiento determinista y estocásticos, este último con la influencia de coeficientes de difusión. Estos modelos multicompartimiento expresan el proceso de maduración de células madre de forma natural, sin influencia de estímulos artificiales. Se plantea como interrogante a resolver y analizar, ¿cuál es la influencia de los estímulos artificiales en este proceso, tanto en el modelo determinista como en el estocástico? Como se puede apreciar en los diferentes análisis realizados, la densidad de población en la última etapa es mayor que las anteriores exceptuando la inmediata anterior. Este es un fenómeno común en los casos de dos y ocho compartimientos, pero no ocurre así en el de seis. Por este motivo se plantea realizar un estudio más detallado de este modelo para analizar cuál es el factor determinante en la aparición de esta característica. Para concluir, en la investigación realizada, se planteó la estabilidad para cada modelo multicompartimiento y solo se comprueba estabilidad asintótica para el bidimensional, por lo que se recomienda continuar la realización de la investigación de forma más detallada con la comprobación de la estabilidad asintótica en los modelos de seis y ocho compartimientos.

Anexos

1- Data Clínica reportada en A. Marciniak-Czochra, T. S. (2009)



La reconstitución hematopoyética después del trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC). Después de una quimioterapia de dosis alta, la cantidad de leucocitos en la sangre periférica disminuye rápidamente. Para garantizar la reconstitución hematopoyética confiable, un trasplante autólogo de HSC previamente cosechadas se administra después de la quimioterapia. Aquí, se proporcionan recuentos de leucocitos de 20 pacientes con mieloma múltiple (media ± SD de todos los análisis de sangre para cada día después del trasplante). Pacientes fueron tratados bajo el mismo régimen terapéutico con altas dosis de quimioterapia (días -3 y -2, flechas negras) y sucesivos trasplantes autólogos (día 0, flecha gris). Existen diferencias interindividuales y el curso de tiempo promedio del aumento en los recuentos de leucocitos después del trasplante de HSC está indicado por la línea continua curva.

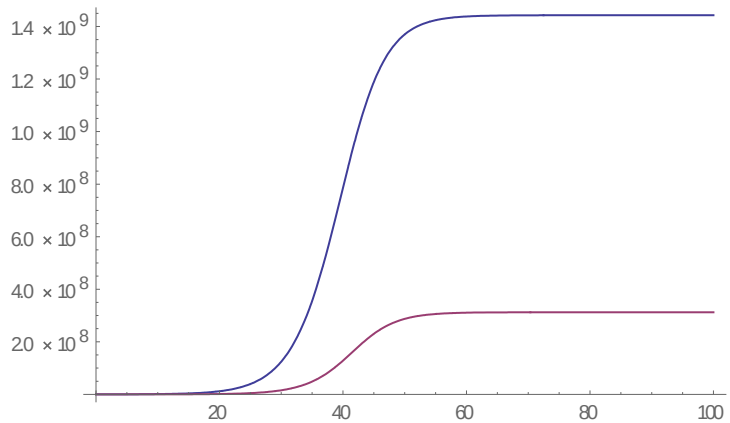
2- Soluciones numéricas mediante el paquete Mathematica de los modelos deterministas con modo regulatorio M2

2.1 Caso Bidimensional:

$$y'[t] == ((\frac{2*0.7}{1+1.28*10^{\wedge}(-9)*z[t]}) - 1) * 0.6 * y[t] \quad (16)$$

$$z'[t] == (2 * (1 - \frac{0.7}{1+1.28*10^{\wedge}(-9)*z[t]})) * 0.6 * y[t] - 2.77 * z[t]$$

$$y[0] = 10^5, z[0] = 0$$



Anexo (1): Caso bidimensional para $a = 0.7, p = 0.6\ y\ \mu = 2.77\ con\ k = 1.28 * 10^{-9}$

2.2 Caso de seis compartimientos:

$$x'[t] == ((\frac{2*0.7}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]}) - 1) * 0.08 * x[t] * \frac{1}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]}$$

$$y'[t] == (\frac{2*0.65}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]} - 1) * 0.11 * y[t] * \frac{1}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]} + (2 * (1 - \frac{0.7}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]})) * 0.08 * x[t] * \frac{1}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]}$$

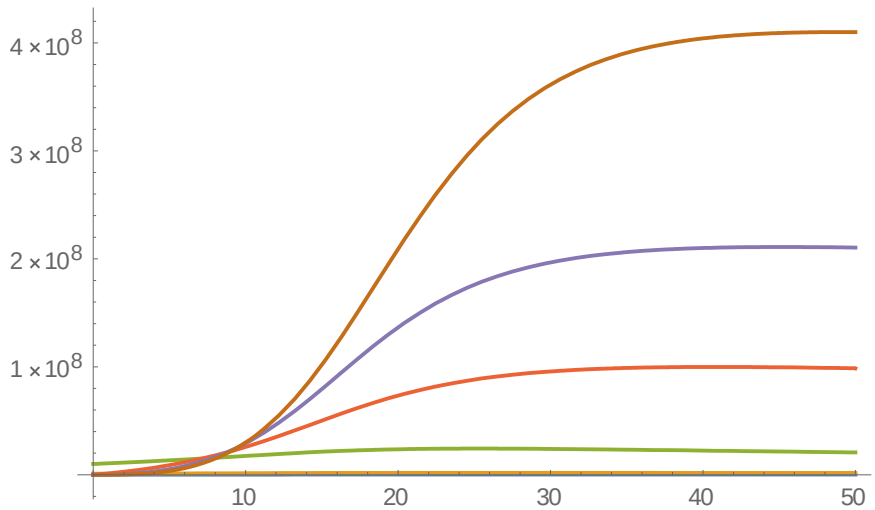
$$z'[t] == (\frac{2*0.65}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]} - 1) * 0.17 * z[t] * \frac{1}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]} + (2 * (1 - \frac{0.65}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]})) * 0.11 * y[t] * \frac{1}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]}$$

$$u'[t] == (\frac{2*0.65}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]} - 1) * 0.34 * u[t] * \frac{1}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]} + (2 * (1 - \frac{0.65}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]})) * 0.17 * z[t] * \frac{1}{1+1.2*10^{\wedge}(-9)*w[t]}$$

$$v'[t] == (\frac{2*0.55}{1+1.2*10\hat{}(-9)*w[t]} - 1) * 0.69 * v[t] * \frac{1}{1+1.2*10\hat{}(-9)*w[t]} + (2 * (1 - \frac{0.65}{1+1.2*10\hat{}(-9)*w[t]})) * 0.34 * u[t] * \frac{1}{1+1.2*10\hat{}(-9)*w[t]}$$

$$w'[t] == 2 * (1 - \frac{0.55}{1+1.2*10\hat{}(-9)*w[t]}) * 0.69 * v[t] * \frac{1}{1+1.2*10\hat{}(-9)*w[t]} - 0.3 * w[t] \quad (17)$$

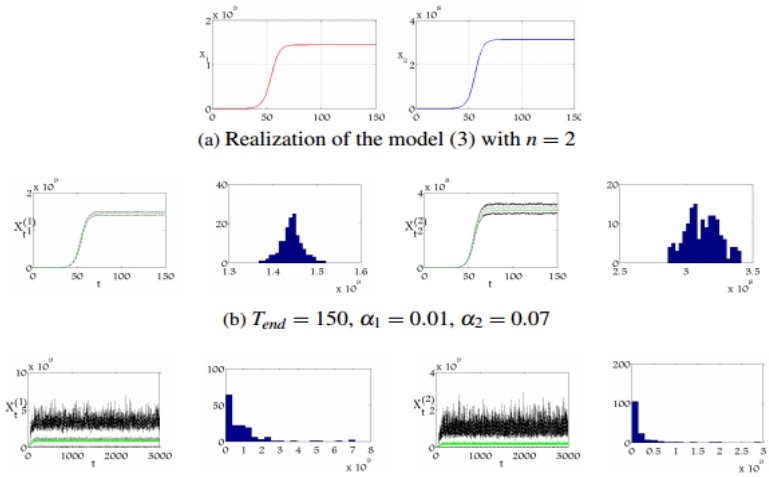
$$x[0] = 10^5, y[0] = 10^6, z[0] = 10^7, u[0] = 0, v[0] = 0, w[0] = 0$$



Anexo (2): Caso de seis compartimientos para $a_1 = 0.7, a_2 = 0.65, a_3 = 0.65, a_4 = 0.65, a_4 = 0.55, a_5 = 0.55\ , p_1 = 0.8, p_2 = 0.11, p_3 = 0.17, p_4 = 0.34, p_5 = 0.69\ y\ \mu = 0.3\ con\ k = 1.2 * 10^{-9}$

3- Simulaciones numéricas de los modelos estocásticos mediante Matlab reportados en (Pa´zdziorek, 2012)

3.1 Caso Bidimensional:



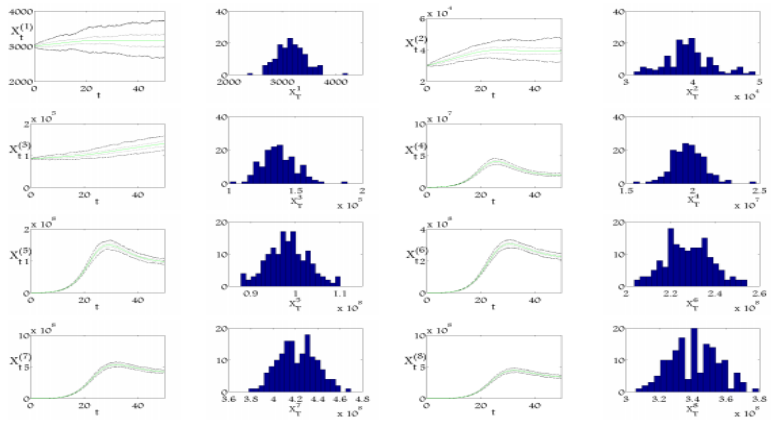
(a) Realization of the model (3) with $n = 2$

(b) $T_{end} = 150$, $\alpha_1 = 0.01$, $\alpha_2 = 0.07$

Anexo (3): Versión bidimensional del modelo (6), donde $a = 0.7, p = 0.6, \mu = 2.77, k = 1{,}28 \cdot 10^{-9}$.

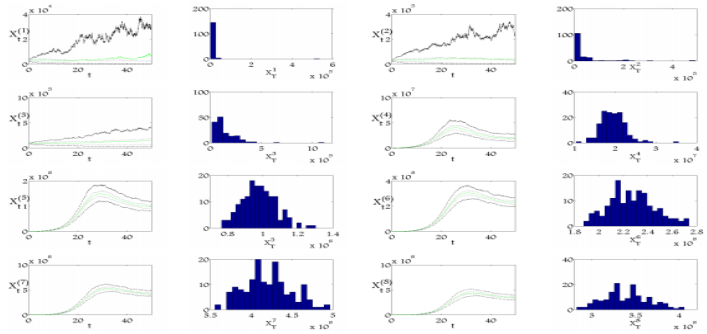
3.1 Caso de ocho compartimientos:

Ruido bajo:



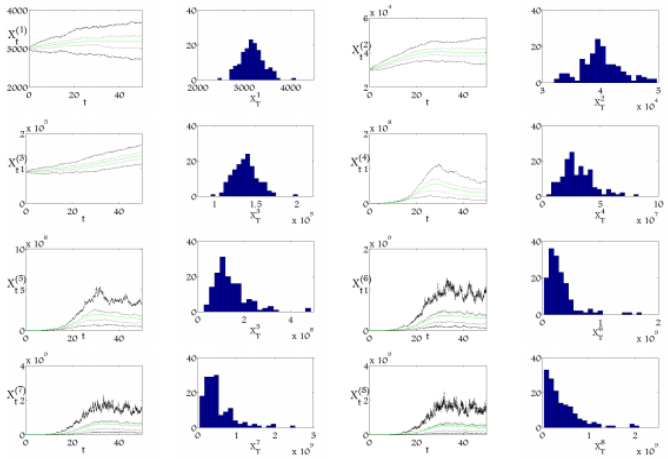
Anexo (4): Versión de 8 dimensiones del modelo (6) con pequeña difusión coeficientes, donde $a1 = 0.735, a2 = 0.7298, a3 = 0.7245, a4 = 0.7140, a5 = 0.5775, a6 = 0.4725, a7 = 0.3675, p1 = 0.006, p2 = 0.03, p3 = 0.18, p4 = 0.6, p5 = 0.65, p6 = 1, p7 = 1.5, \mu1 = \mu2 = \mu3 = \mu4 = \mu5 = \mu6 = \mu7 = 0, \mu8 = 2.77, \alpha1 = 0.011, \alpha2 = 0.013, \alpha3 = 0.015, \alpha4 = 0.017, \alpha5 = 0.019, \alpha6 = 0.021, \alpha7 = 0.023, \alpha8 = 0.025, k = 1{,}28 \cdot 10^{-9}$.

Ruido medio en las tres primeras etapas:



Anexo (5)Versión de 8 dimensiones del modelo (6) con gran difusión coeficientes para subpoblaciones ξt1, ξt2, ξt3, donde $a1 = 0.735, a2 = 0.7298, a3 = 0.7245, a4 = 0.7140, a5 = 0.5775, a6 = 0.4725, a7 = 0.3675, p1 = 0.006, p2 = 0.03, p3 = 0.18, p4 = 0.6, p5 = 0.65, p6 = 1, p7 = 1.5, \mu1 = \mu2 = \mu3 = \mu4 = \mu5 = \mu6 = \mu7 = 0, \mu8 = 2.77, \alpha1 = 0.185, \alpha2 = 0.18, \alpha3 = 0.1, \alpha4 = 0.05, \alpha5 = 0.03, \alpha6 = 0.025, \alpha7 = 0.02, \alpha8 = 0.015, k = 1{,}28 \cdot 10^{-9}$.

Ruido medio en las tres primeras etapas y alto en las tres últimas:



versión de 8 dimensiones del modelo (6) con grandes coeficientes de difusión para subpoblaciones ξt5, ξt6, ξt7, ξt8, donde $a1 = 0.735, a2 = 0.7298, a3 = 0.7245, a4 = 0.7140, a5 = 0.5775, a6 = 0.4725, a7 = 0.3675, p1 = 0.006, p2 = 0.03, p3 = 0.18, p4 = 0.6, p5 = 0.65, p6 = 1, p7 = 1.5, \mu1 = \mu2 = \mu3 = \mu4 = \mu5 = \mu6 = \mu7 = 0, \mu8 = 2.77, \alpha1 = 0.01, \alpha2 = 0.012, \alpha3 = 0.018, \alpha4 = 0.03, \alpha5 = 0.18, \alpha6 = 0.5, \alpha7 = 0.6, \alpha8 = 1, k = 1{,}28 \cdot 10^{-9}$.

4- Resultados analíticos reportados en Pa´zdziorek, P. I. (2012).

4.1 Definiciones básicas

Sea (S, Σ, m) un espacio de medida σ-finita y permita que $D \subset L^1 = L^1(S, \Sigma, m)$sea el conjunto de densidades, es decir

$$D = \{ f \in L^1; f \geq 0, \|f\| = 1\} \quad (18)$$

Llamamos a un mapeo lineal $P : L^1 \to L^1$ un operador de Markov si $P(D) \subset D$. Una familia $\{P(t)\}_{t\geq 0}$ de los operadores de Markov se llama un semigrupo de Markov si y solo si:

1. $P(0) = id$
2. $P(t + s) = P(t)P(s)$ para toda $t, s \geq 0$
3. para cada $f \in L^1$ la función $t \to P(t)\, f$ es continua con respecto a la norma L^1

Definición 2: Un semigrupo de Markov $\{P(t)\}_{t\geq 0}$ se llama parcialmente integral si hay existe una función medible $k : S \to S$ tal que

$$\int_{SxS} k(x,y)m(dx)m(dy) > 0 \quad (19)$$

para casi todos $y \in S$, y $t_0 > 0$ tal que

$$P(t_0)f(x) \geq \int_S k(x,y)f(y)m(dy) \quad (20)$$

Para toda $f \in D$.

Definición 3: Una densidad f^* se llama invariante si $P\,(t)f^* = f^*$ para cada $t > 0$.
Definición 4: El semigrupo de Markov $\{P\,(t)\}_{t\geq 0}$ se denomina asintóticamente estable si hay una densidad invariante f^* tal que

$$\lim_{t\to\infty} \|P(t)f - f^*\| = 0 \text{ para toda } f \in D. \quad (21)$$

Definición 5: Un semigrupo de Markov $\{P\,(t)\}_{t\geq 0}$ se denomina barrido con respecto a: $A \in \Sigma$ si para cada $f \in D$

$$\lim_{t\to\infty} \int_A P(t)f(x)m(dx) = 0 \quad (22)$$

Definición 6 (Alternativa de Foguel): Decimos que un semigrupo de Markov $\{P\,(t)\}_{t\geq 0}$ satisface la alternativa de Foguel si es asintóticamente estable o está barriendo desde una familia de conjuntos suficientemente grande. Por ejemplo, esta familia puede ser todos conjuntos compactos.

Teorema 7: Sea $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$ un semigrupo de Markov parcialmente integral, entonces es asintóticamente estable o barrido con el respeto a la familia de conjuntos compactos.

Definición 8: Una función medible $V: S \rightarrow [0, \infty)$ se llama función Hasminskií para el semigrupo de Markov $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$ y un conjunto $Z\ \in\ \Sigma$ si existe $M >\ 0\ y\ \varepsilon >\ 0$ tal que

$$\int_S V(x)Rf(x)dm(x)\ \leq \int_S (V(x) -\ \varepsilon)f(x)dm(x) + \int_S MRf(x)dm(x) \quad (23)$$

donde R es un operador resolvente en el punto 1 para un generador infinitesimal semigrupo de Markov $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$

Teorema 9: Sea $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$ el semigrupo de Markov y sea A^* un operador disjunto del generador infinitesimal A de este semigrupo. Supongamos que existe un $C^2\ función\ V: S\ \rightarrow\ [0, \infty)$, configure $Z\ \in\ \Sigma\ y\ \varepsilon >\ 0$ tal que

$$\max_{x\notin Z} A^*V(x)\ \leq\ -\varepsilon \quad (24)$$

Entonces V es una función Hasminskií para el semigrupo de Markov $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$ y establece Z, por lo tanto, el semigrupo $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$ no está barriendo con respecto al conjunto Z.

Podemos observar que si el semigrupo de Markov $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$ satisface la alternativa de Foguel y existe una función Hasminskií para este semigrupo, entonces el semigrupo de Markov $\{P\ (t)\}_{t\geq 0}$ es asintóticamente estable.

4.2 Teorema de aproximación para una ecuación diferencial estocástica Itô unidimensional

Suponga que μ y σ son funciones de Lipschitz y $\sigma(x) >\ 0$. Deje que $X\ (t)$ sea la solución de la siguiente SDE con $X\ (0)\ =\ x_0$

$$dX(t)\ =\ \mu(X(t))dt\ +\ \sigma\big(X(t)\big)dW_t. \quad (25)$$

Sea

$$I_1(x) = \int_{-\infty}^{x} \exp(-\int_0^S \frac{2\mu(r)}{\sigma^2(r)} dr) ds,$$

$$I_1(x) = \int_{x}^{-\infty} \exp(-\int_0^S \frac{2\mu(r)}{\sigma^2(r)} dr) ds .$$

Si $I_1(x) = \infty \; y \; I_2(x) = \infty$, entonces

$$P(\lim_{t\to\infty} sup\, X_t = \infty) = P(\lim_{t\to\infty} sup\, X_t = -\infty) = 1. \quad (26)$$

Si $I_1(x) < \infty \; y \; I_1(x) < \infty$, entonces

$$P\left(\lim_{t\to\infty} supX_t = \infty\right) = \frac{I_1(x)}{I_1(x) + I_2(x)}, \quad (27)$$

$$P\left(\lim_{t\to\infty} supX_t = -\infty\right) = \frac{I_2(x)}{I_1(x) + I_2(x)},$$

Si $I_1(x) < \infty$ y $I_2(x) = \infty$, entonces

$$P(\lim_{t\to\infty} X_t = -\infty) = 1. (28)$$

Si $I_1(x) = \infty$ y $I_2(x) < \infty$, entonces

$$P(\lim_{t\to\infty} X_t = \infty) = 1. (29)$$

Una densidad invariante f^* del semigrupo $\{P(t)\}_{t\geq 0}$ relacionada con la ecuación (23) debería cumplir la siguiente ecuación

$$\frac{d}{dx}\left(\mu(x) f_*(x)\right) + \frac{1}{2}\frac{d^2}{dx^2}\left(\sigma^2(x) f_*(x)\right) = 0 \quad (30)$$

y la densidad invariante f_* existe si y solo si

$$\int_{\infty}^{\infty} \frac{1}{\sigma(x)}^{2} \exp\left(2\int_0^x \frac{\mu(r)}{\sigma^2(r)} dr\right) dx < \infty. \quad (31)$$

Además, podemos obtener

$$f_*(x) = C\frac{1}{\sigma^2(x)}\exp\left(2\int_0^x \frac{\mu(r)}{\sigma^2(r)}dr\right) \quad (32)$$

para $C > 0$. Consideramos la primera ecuación del sistema de diferencial estocástico ecuación (11)

$$dN(t) = (2a-1)pN(t)dt + \alpha_1 N(t)dW_t, \text{ (33)}$$

donde $a > \frac{1}{2}$, p, $\alpha > 0$ y $N(0) = n_0$. Una densidad invariante para la difusión $N(t)$ no existe lo que se ve por

$$I = \int_0^\infty \frac{1}{\alpha_1^2}\exp(\int_1^S \frac{2(2a-1)pr}{\alpha_1^2 r^2}dr)ds \quad (34)$$

$$= \int_0^\infty \frac{1}{\alpha_1^2}\exp(\frac{2(2a-1)p}{\alpha_1^2}\ln(s))ds$$

$$= \int_0^\infty \frac{1}{\alpha_1^2} s^{\frac{2(2a-1)p}{\alpha_1^2}} ds = \infty$$

Para investigar el comportamiento de las trayectorias, debemos notar que $N(t) > 0$ a.s. para $n_0 > 0$. Por lo tanto, podemos escribir las siguientes integrales

$$I_1(x) = \int_0^{n_0} exp\,(\int_0^S \frac{2(2a-1)pr}{-\alpha^2 r^2}dr)ds \quad (35)$$

$$= \int_0^{n_0} s^{\frac{2(2a-1)p}{-\alpha^2}} ds$$

$$I_1(x) = \int_{n_0}^\infty exp\,(\int_0^S \frac{2(2a-1)pr}{-\alpha^2 r^2}dr)ds$$

$$= \int_{n_0}^\infty s^{\frac{2(2a-1)p}{-\alpha^2}} ds$$

Se puede notar que para $(2a-1)\,p - \frac{\alpha^2}{2} < 0$ obtenemos que $I_1(x) < \infty\ e\ I_2(x) = \infty$. Por lo tanto, desde (26), obtenemos

$$P(\lim_{t\to\infty} N(t) = 0) = 1 \text{ (36)}$$

y para $(2a-1)\,p-\frac{\alpha^2}{2} > 0$ obtenemos que $I_2\,(x) < \infty\; y\; I_1\,(x)$¡ ∞ así a partir de (28)

$$P(\lim_{t\to\infty} N(t) \;=\; 0) \;=\; 1 \text{ (37)}$$

Como se muestra en el epígrafe 1.4 el proceso estocástico $\xi 1\,(t)$ está limitado desde arriba por el proceso $N\,(t)$ a.s. Por lo tanto, para $(2a-1)\,p-\frac{\alpha^2}{2} < 0$ obtenemos

$$P(l\lim_{t\to\infty} \xi 1(t) \;=\; 0) \;\geq\; P(\lim_{t\to\infty} N(t) \;=\; 0) \;=\; 1. \text{ (38)}$$

4.3 Resultados teóricos para los modelos deterministas con modos regulatorios M2 y M3.

Lema 1: (Soluciones globales) Las soluciones del modelo existen para todo tiempo positivo. (A. Marciniak-Czochra T. S.)

Proposición 2 (Estados de equilibrio positivos). El sistema tiene un único estado de equilibrio positivo $\bar{c}_1,\ldots,\bar{c}_n$, si y solo si se cumplen las siguientes condiciones:

$(1)\big(2a_1;\max\; -\; 1\big)p_1 \;>\; d_1$

$(2)\; 2a_1;maxp_1(d_i\; + p_i) \;-\; 2a_i;maxp_i(d_1\; +\; p_1) \;>\; 0;\; para$

$i \;=\; 2;\;\; \ldots;\; n-1.$ (A. Marciniak-Czochra T. S.)

Corolario 3. (Estado de equilibrio positivo: <u>caso especial</u>). Si $d1 \;=\; \ldots = \; dn-1 \;=\; 0,\;\; dn \;> 0$, entonces existe un único estado de equilibrio positivo si y solo si las siguientes condiciones son satisfechas:

$(1)\; a1, max > \frac{1}{2},$

$(2)\; a_{1,\max} \;> a_{i,\max}\;,\; para\; i = 2,\ldots,n-1$ (A. Marciniak-Czochra T. S.)

Lema 4. Todo estado de equilibrio semitrivial es de la forma $\bar{c}1 = \cdots \bar{c}k \;=\; 0\; y\; \bar{c}l \;\neq\; 0\; para\; l \;=\; k+1,\; k+2,\ldots,n,\; con\; 1 \leq k \leq n.$

Proposición 5. Asumiendo que:

$(2a1; max- \ 1)p1 \ > \ d1$ y siendo

$$\boldsymbol{s_i} = \left(\frac{\boldsymbol{a_{i,max}\, p_1}}{\boldsymbol{d_1+p_1}}\right) - \frac{\boldsymbol{a_{i,max}\, p_i}}{\boldsymbol{d_i+p_i}}$$

$$\boldsymbol{J} := \{\frac{i}{\boldsymbol{s_i}} \ \leq \ 0\},$$

$$\boldsymbol{S} = \{\frac{\boldsymbol{s_i}}{\boldsymbol{s_i}} \leq \ 0\}, \ k := \ max\{i \in \boldsymbol{J} \ / \boldsymbol{s_i} = min\, \boldsymbol{S}\}$$

Si $\bar{c}_k > 0$, entonces $\bar{c}_l = 0$ para l < k y los valores del estado de equilibrio $\bar{c}_k$, …, $\bar{c}_n$ son positivos y únicos (A. Marciniak-Czochra T. S.)

Corolario 6. (Inestabilidad).

(i) si existe un estado de equilibrio positivo, cada estado de equilibrio semitrivial es inestable. El estado de equilibrio trivial es también inestable.

(ii) Si existe un estado de equilibrio con k componentes positivas, cada estado de equilibrio con menos de k componentes positivas es inestable. (A. Marciniak-Czochra T. S.)

Teorema 7. (Teorema de las células madre) En el modelo dado la población de células madre puede ser caracterizada por las propiedades siguientes:

(1) Para algunos niveles de citoquina la taza de muerte es inferior que la taza de reproducción.

(2) La intensidad de la señal (nivel de citoquina) necesaria para el mantenimiento del tamaño de la población es inferior que el de todas las otras poblaciones celulares. (A. Marciniak-Czochra T. S.)

Corolario 8. Sea p_i, $a_{i,max}$, d_i satisfaciendo las condiciones (1), (2) del teorema 7, entonces se tiene

(1) Existe un único estado de equilibrio con $\bar{c}_1$=… $\bar{c}_{i-1}$ =0 y $\bar{c}_i$>0,…$\bar{c}_n$>0

(2) Todos los otros estados de equilibrio son inestables

(3) Existe un estado estacionario no negativo con $\bar{c}_k$>0 para k < i.

(4) Para asegurar $\bar{c}_i > 0$ con influjo de otros compartimientos, es necesario que la intensidad de la señal sea

$$s_i := \frac{d_i + p_i}{2\, a_{i,max} p_i} \text{ (A. Marciniak-Czochra T. S.)}$$

5- Resultados analíticos (caso bidimensional estocástico)

El resultado principal presentado en este epígrafe está relacionado con un comportamiento a largo plazo de la solución del modelo (9). Se investiga la evolución de la densidad de probabilidad $u\,(t, x, y)$ del proceso estocástico $(\xi_1(t), \xi_2\,(t))$. Debido a que se asume que el proceso de difusión $(\xi_1\,(t), \xi_2\,(t))$ no es degenerado, por lo tanto por la observación (10) en (1.5) la función de probabilidad de transición $P\,(t, \xi_{1,0}, \xi_{2,0}, A)$ del proceso $(\xi_1\,(t), \xi_2\,(t))$ definida como sigue:

$$P\big(t, \xi_{1,0}, \xi_{2,0}, A\big) = Prob((\xi_1(t), \xi_2(t))\epsilon A | \big(\xi_1(0), \xi_2(0)\big) = (\xi_{1,0}, \xi_{2,0}) \qquad (39)$$

Tiene una densidad lisa. La evolución de la densidad del proceso de difusión está relacionada a un semigrupo de Markov $\{P\,(t)\}_{t\geq 0}$ de la siguiente manera

$$P(t)v(x, y) = u(t, x, y) \qquad \text{para } t > 0 \qquad (40)$$

Donde $v\,(x, y)$ es una densidad de probabilidad inicial del proceso $(\xi_1\,(t), \xi_2\,(t))$. Decimos que el semigrupo de Markov es asintóticamente estable si y sólo si existe una única densidad independiente del tiempo $u^*\,(x, y)$ tal que

$$\lim_{t\to\infty} \big|\big|P(t)v(t, x, y) - u^*(x, y)\big|\big| = 0 \qquad (41)$$

Es equivalente a la convergencia de la distribución del proceso $(\xi_1\,(t), \xi_2\,(t))$ a la distribución estacionaria única para el tiempo que tiende al infinito. La siguiente proposición proporciona la condición necesaria a los coeficientes del modelo (7) para garantizar la estabilidad asintótica del semigrupo de Markov relacionado.

Proposición 1: *Sea* $(\xi_1(t), \xi_2(t))$ *una solución del sistema (7) y supongamos* $\text{que}\,(2a-1)p-\frac{\alpha_1^2}{2}>0$. *Entonces, el semigrupo de Markov relacionado con el proceso (ξ1 (t), ξ2 (t)) es asintóticamente estable.* (Pa´zdziorek, 2012)

La condición $(2a-1)p-\frac{\alpha_1^2}{2}>0$ es esencial para el modelo (7). Si no está satisfecho, el proceso ξ_1 en el modelo (8) tiende a cero casi seguro. Y por el hecho de que el crecimiento. Del proceso ξ_2 depende solamente del nivel del proceso ξ_1, podemos concluir que el proceso $\xi_2\,(t)$ tiende a cero casi seguro. Consideración analítica de este hecho y la prueba de la proposición 1 se presenta en el epigrafe1.5.3. La proposición muestra. Un hecho importante que bajo la condición $(2a-1)p-\frac{\alpha_1^2}{2}>0$, la distribución de La población se estabiliza y tiende a la distribución estacionaria. (Pa´zdziorek, 2012)

6- Interpretaciones biológicas

La suposición (1) en la proposición 4.2, esto es, $(2a_{1;max}-1)p_1>d_1$ es equivalente a la existencia de una señal con intensidad s∈ (0,1) tal que $\frac{d_{c_1}}{dt}>0$. En otras palabras, para la existencia de un estado de equilibrio positivo es necesario que exista un nivel de señal tal que la taza de muerte de las células madres sea más pequeña que la taza de reproducción. En el caso en el que la muerte de células madres es omitida esta suposición es equivalente a la suposición de que la fracción máxima de autorrenovación de la población de células madres es mayor que ½, esto es, en el compartimiento de células madres la autorrenovación es más probable que la diferenciación si la concentración de la señale es suficientemente alta.

La suposición (2) en la proposición 4.2, esto es, $2a1;max(p_1\,d_i+p_i)-2ai;max\,p_i(d_1+p_1)>0$, para $i=2,3,\ldots n-1$, es equivalente a la suposición de que la concentración de la señal para el automantenimiento del compartimiento de células madres es más pequeña que para todos los otros tipos de células. Esto significa que las células madres necesitan menos señal que otras

células para mantener el tamaño de su compartimiento sin el influjo de otros compartimientos.

En el caso especial cuando la muerte de las células inmaduras es obviada, la suposición (2) es equivalente a la suposición de que la fracción máxima de autorrenovación de la población de células madres tiene que ser más grande que la fracción máxima de autorrenovación de todos los otros tipos de células. En este caso las células madres están definidas por su alto potencial de autorrenovación. Esta caracterización es bien conocida en biología. (Mackey J. L.) (Adamson, 1994). La caracterización de la población de células madre como la población con la menor concentración de señales para su automantenimiento es más general. Si las tazas de muerte de las células inmaduras son mayores que cero o si la dependencia de la autorrenovación de la concentración de señales es diferente para diferentes tipos de cellas, entonces la fracción de autorrenovación no es aun suficiente para caracterizarla población de células madres. (A. Marciniak-Czochra T. S., 2009)

7- Glosario

Homeostasis: La homeostasis es una propiedad de los organismos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior (metabolismo). Se trata de una forma de equilibrio dinámico que se hace posible gracias a una red de sistemas de control realimentados que constituyen los mecanismos de autorregulación de los seres vivos. Ejemplos de homeostasis son la regulación de la temperatura y el balance entre acidez y alcalinidad (pH).

Mitosis: En biología, la mitosis es un proceso que ocurre en el núcleo de las células eucariotas y que precede inmediatamente a la división celular, consistente en el reparto equitativo del material hereditario (ADN) característico. Este tipo de división ocurre en las células somáticas y normalmente concluye con la formación de dos núcleos separados (cariocinesis), seguido de la separación del citoplasma (citocinesis), para formar dos células hijas

Meiosis: Meiosis es una de las formas de la reproducción celular, este proceso se realiza en las glándulas sexuales para la producción de gametos. La meiosis es un proceso de división celular en el cual una célula diploide (2n) experimenta dos divisiones sucesivas, con la capacidad de generar cuatro células haploides (n). En los organismos con reproducción sexual tiene importancia ya que es el mecanismo por el que se producen los óvulos y espermatozoides (gametos).

Trasplante Autólogo (o autólogo solo):

Donante alogénico: Generalmente es un hermano o hermana, pero puede ser un donante no emparentado. Trasplante de células madre (primer paso). Se toma sangre de una vena del brazo de un donante. El donante puede ser el paciente u otra persona.

Sistema hematopoyético: Sistema de tejidos y órganos del cuerpo especializado en la formación y maduración de los componentes de la sangre (glóbulos rojos, plaquetas, glóbulos blancos, …). Incluye la médula ósea y el bazo**.**

Hipoxia: En medicina, la hipoxia es un estado de deficiencia de dioxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso de la función de los mismos. Esta deficiencia de dioxígeno puede ser debida a muchas causas, como el tabaquismo, la inhalación de gases o la exposición a grandes alturas (mal de montaña).

Eritropoyetina: La eritropoyetina, factor estimulante eritropoyético, hemopoyetina o simplemente EPO es una hormona glicoproteica que estimula la formación de eritrocitos y es el principal agente estimulador de la eritropoyesis natural. En los seres humanos, es producida principalmente por el riñón en las células intersticiales peritubulares, células mesangiales (del 85 al 90 %), el resto en el hígado y glándulas salivales (del 10 al 15 %).

Referencias

A, U. S. (2010). A stochastic model of symbiosis with degenerate diffusion process. *Annales Polonici Mathematici*, 111-127.

A. Gratwohl, H. B. (2009). Trends of hematopoietic stem cell transplantation in the third millennium. *Curr. Opin. Hematol. 16*, 420–426.

A. Lasota, M. M.-C. (1981). Minimizing therapeutically induced anemia. *J. Math. Biol., 13*, 149–158.

A. M Klein, T. N. (2010). Mouse germ line stem cells undergo rapid and stochastic turnover. *Cell stem cell, 7*, ,214-224.

A. Marciniak-Czochra, T. S. (2009). Modelling of asymmetric cell division in hematopoietic stem cells-regulation of self-renewal is essential for efficient repopulation. *Stem Cells Dev. 18*, 377-385.

A. Marciniak-Czochra, T. S. (n.d.). Mathematical models of hematopoietic reconstruction after stem cell transplantation. In C. T. H.G., *Model Based Parameter Estimation: Theory and Applications.* Springer Verlag.

Adamson, J. W. (1994). The relationship of erythropoietin and iron metabolism to red blood cell production in humans. *Sem. Oncol., 21* , 9–15.

C. L. Semerad, F. L. (2002). G-CSF Is an Essential Regulator of Neutrophil Trafficking from the Bone Marrow to the Blood. *Immunity*, 413-423.

E. Clayton, D. P. (2007). A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature*, Volume: 446, 185-189.

ESCUELA EUROPEA DE LUXEMBURGO. (2000). *El ciclo celular. Mitosis y Meiosis.*

Fried, W. (2009). Erythropoietin and erythropoiesis. *Exp. Hematol, 37*, 1007-1015.

H., J. J. (1996). *Blood cell formation. In: Jandl J.H., ed. Textbook of Hematology.Little.* Boston: Brown and Company.

Hajek, B. (315-329). Mean Stochastic Comparison of Diffusions. *Z. Wahrscheinlichkeitstheorie verw. Gebiete*, 1985.

J. E. Till, E. A. (1964, January). *A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells*. Proc Natl Acad Sci U S A.

J. E. Till, E. A. (1964, January). A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells. Proc Natl Acad Sci, U S A.

K. Pichor, R. R. (1997). Stability of Markov semigroups and appplications to parabolic systems. *J. Math. Anal. Appl. 215*, 56–74.

L. Qi, M. X. (2009). Stochastic population dynamics under regime switching. *Journal of Mathematical Analysis and Applications, 335*, 577-583.

L. Qi, M. X. (2009). Stochastic population dynamics under regime switching II. *Journal of Mathematical Analysis and Applications, 335*, 577-583.

M. Doumic, A. M.-C. (n.d.). A Structured Population Model of Cell Differentiation. *SIAM J. Appl. Math.*(71), 1918-1940.

M. Iosifovich Freˇldlin, A. D. (1998). *Random Perturbations of Dynamical Systems.* Springer.

M. Silva, D. G. (1996). Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through bcl-1 and bcl-2. *Blood*(88), 1576–1582.

M. Z. Ratajczak, J. R. (1997). Recombinant human thrombopoietin (TPO) stimulates erythropoiesis by inhibiting erythroid progenitor cell apoptosis. *Br. J. Haematol*(98), 8-17.

Macarthur, B. D. (2009). Systems biology of stem cell fate and cellular reprogramming. *Nature reviews. Molecular cell biology* , vol. 10, 672-681.

Mackey, C. C. (2005). A mathematical model of hematopoiesis: I Periodic chronic myelogenous leukemia. *J. Theoret. Biol, 237*, 117–132.

Mackey, C. C. (2005). A mathematical model of hematopoiesis: I.Periodic chronic myelogenous leukemia. *J. Theoret. Biol., 237*, 117–132.

Mackey, C. C. (2005). A mathematical model of hematopoiesis: II.Cyclical neutropenia. *J. Theoret. Biol., 237*, 133-146.

Mackey, J. L. (n.d.). Stochastic Differential Delay Equation, Moment Stability, and Application to Hematopoietic Stem Cell Regulation System. *SIAM J. Appl. Math., 67*, 387-407.

Metcalf, D. (2008). Hematopoietic cytokines. *Blood, 111*, 485-491.

Pa´zdziorek, P. l. (2012). Mathematical model of stem cell. *Preprint*.

Picchini., U. (n.d.). *SDE Toolbox: Simulation and Estimation of Stochastic Differential Equations with Matlab*. Retrieved from http://sdetoolbox.sourceforge.net

R. Rudnicki, K. P.-K. (2002). Lecture Notes in Physcics 597. *Markov semigroups and their applications, Dynamics of Dissipation*, 215–238. Berlin: Springer.

Rudnicki, R. (2003). Long-time behaviour of a stochastic prey-predator model. *Stochastic Processes and their Applications-vol. 108*, 93-107.

S. Ehnert, M. G. ((2009)). *The possible use of stem cells in regenerative.* Langenbecks Arch. Surg.

S. Tanimukai, T. K. (1997). Recombinant human c-Mpl ligand (thrombopoietin) not only acts on megakaryocyte progenitors, but also on erythroid and multipotential progenitors in vitro. *Exp. Hematol*(25), 1025–1033.

Skwara, U. (2010). A stochastic model of symbiosis. *Annales Polonici Mathematici*, 257-272.

T. H. Price, G. S. (1996). Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans. *Blood, 88*, 335–340.

T. Stiehl, A. M.-C. (2010). Characterization of stem cells using mathematical models of multistage cell lineages. *Mathematical and Computer Modelling*.

Worfram Research. (n.d.). Mathemathica v.11.

Y. Nakata, P. G.-C. (2010). Stability analysis of multi-compartment models for cell production systems. *Journal of Biological Dynamics, 00*(00), 1–20.

Z. Wu, K. L.-P. (n.d.). Capacity for stochastic self-renewal and differentiation in mammalian spermatogonial stem cells. *JCB vol. 187*, 513-524.