

Usando Matemáticas para luchar contra el cáncer y otras enfermedades

Enrique FERNÁNDEZ CARA
EDAN/IMUS - Univ. de Sevilla
cara@us.es

Zaragoza, Marzo 2019

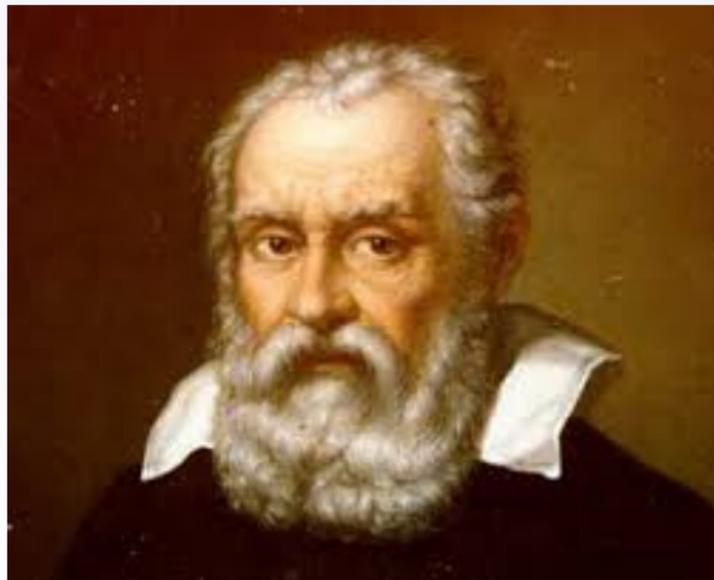
- 1 Preliminares
 - Frases
 - Conceptos
- 2 Ecuaciones diferenciales
- 3 Evolución y terapia de tumores
- 4 Otras aplicaciones
 - Control de la diabetes
 - Más ...

PALABRAS CLAVE

- **Ecuaciones diferenciales**
- Evolución y terapia de tumores
- Otras aplicaciones . . .

Galileo Galilei, 1564–1642:

Dios escribió el universo con lenguaje matemático



Henri Poincaré, 1854–1912:

- Matemáticas = arte de dar el mismo nombre a cosas diferentes
- Ciencia = sistema de leyes (deducidas de observaciones)
- Leyes = ecuaciones diferenciales



Funciones:

Reglas que asignan ciertas cantidades a otras cantidades

Ejemplo:

- La posición de una partícula: $t \mapsto \mathbf{x}(t)$

Derivadas:

Herramientas que muestran cómo de rápido cambia una función

Ejemplo:

- La velocidad y aceleración de una partícula: $t \mapsto \dot{\mathbf{x}}(t)$, $t \mapsto \ddot{\mathbf{x}}(t)$

Ecuaciones diferenciales:

Identidades donde aparecen algunas funciones (desconocidas) y sus derivadas

Usualmente: motivadas por leyes de la Física, Química, Biología, etc.

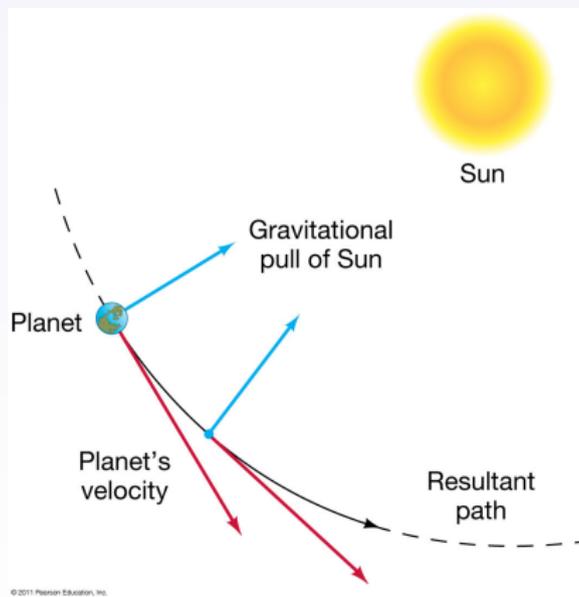
Ejemplo:

- 2a. Ley de Newton (equilibrio de momentos lineales)

$$m\ddot{x} = F(x)$$

Usadas por Newton:

- Aparición de las ecuaciones diferenciales, el Cálculo (¿Leibniz?)
- Explicaciones de los fenómenos observados (¿Hooke?)



Lotka-Volterra modelos presa-depredador

Alfred J. Lotka (1880–1940), Vito Volterra (1860–1940)

$$\begin{cases} \dot{x} = ax - bxy \\ \dot{y} = -cy + dxy \end{cases}$$

$x = x(t)$ e $y = y(t)$ son las poblaciones presa y depredador, resp.

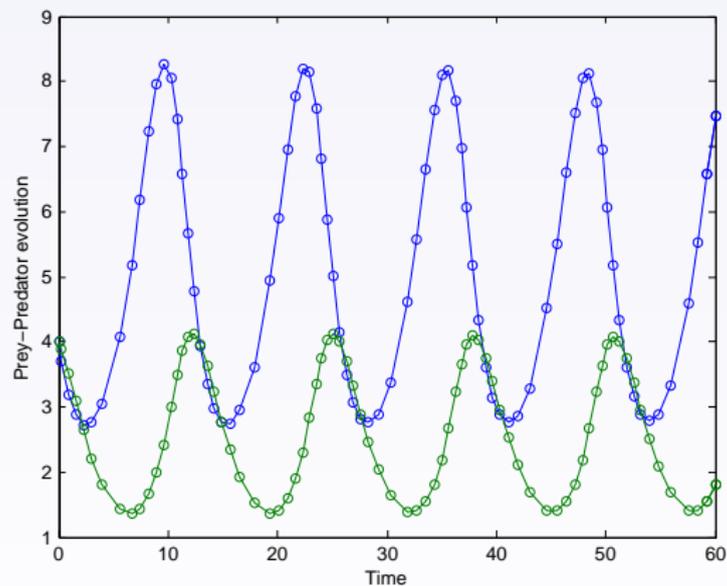


Figura: Evolución en tiempo de la presa (azul) y el depredador (verde)

PALABRAS CLAVE

- Ecuaciones diferenciales
- **Evolución y terapia de tumores**
- Otras aplicaciones . . .

Quimioterapia:

- Uso de fármacos para destruir células cancerosas
- Sobre todo: ataque a células de rápido crecimiento y división
- Efectos secundarios



Figura: Sesión de quimioterapia

Modelo de Lian-Martin

y , v : células cancerígenas y anticuerpos

u : medicación

El sistema:

$$\begin{cases} \dot{y} = \lambda y \log(\theta/y) - k(v - v_*)_+ y \\ \dot{v} = u - \gamma v \end{cases}$$

Modelo de Lian-Martin

y , v : células cancerígenas y anticuerpos generados por u

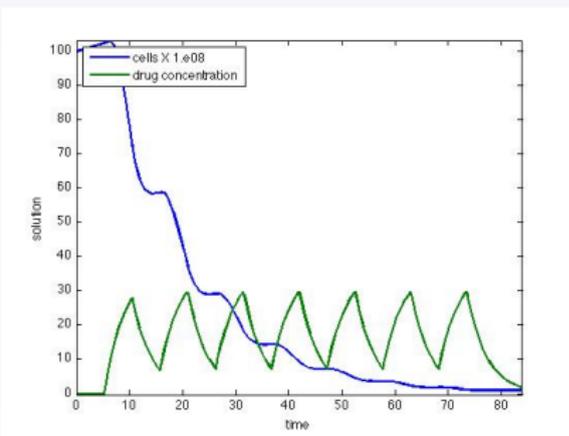
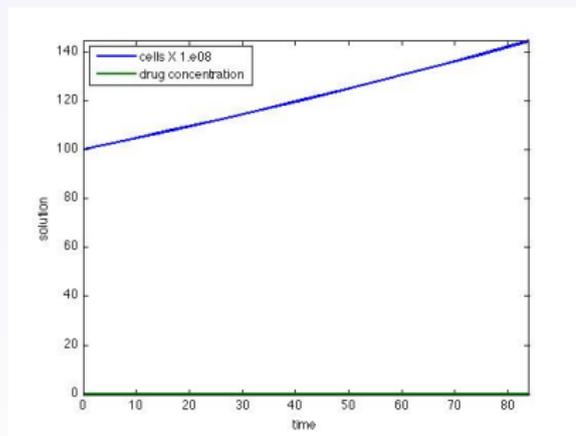


Figura: Evoluciones sin quimioterapia y con quimioterapia óptima

Radioterapia = radiación ionizante, controla o mata células malignas
Cura muchos tipos de cáncer

- Bien **aplicada**
- Bien **distribuida en el tiempo**

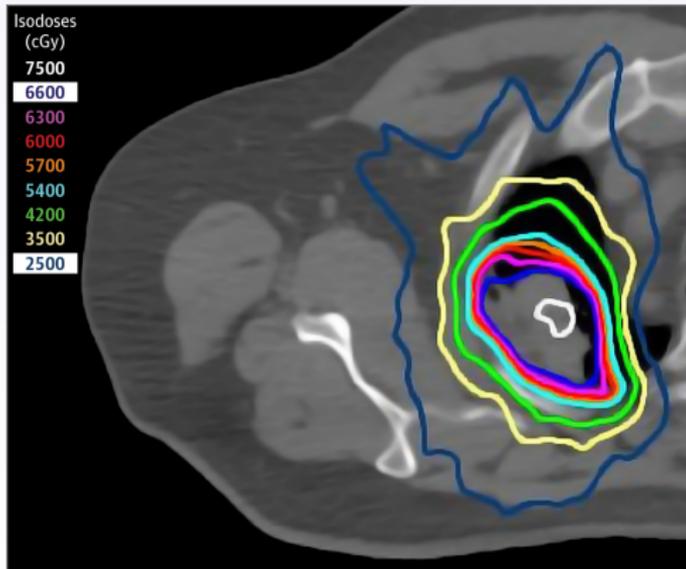


Figura: Efecto de la aplicación de radioterapia en un pulmón

UN MODELO SIMPLIFICADO DE RADIOTERAPIA

A) *Pre-terapia*:

$$\begin{cases} C_{0,t} = \rho(1 - C_0) C_0, & t \in (0, t_1), \\ C_0(0) = c_0, \end{cases} \quad (1)$$

B) *j-ésima terapia* para $j = 1, 2, \dots, n - 1$:

$$\begin{cases} C_{j,t} = \rho(1 - C_j) C_j, & t \in (t_j, t_{j+1}), \\ C_j(t_j) = S(d_j)C_{j-1}(t_j), \end{cases} \quad (2)$$

Aquí: $S(d_j) := e^{-\alpha_t d_j - \beta_t d_j^2}$ C) *Post-terapia*:

$$\begin{cases} C_{n,t} = \rho(1 - C_n) C_n, & t \in (t_n, +\infty), \\ C_j(t_n) = S(d_n)C_{n-1}(t_n), \end{cases} \quad (3)$$

Interesa: (a) Resolver; (b) Controlar

Para (b), elegir bien $(t_1, \dots, t_n; d_1, \dots, d_n)$

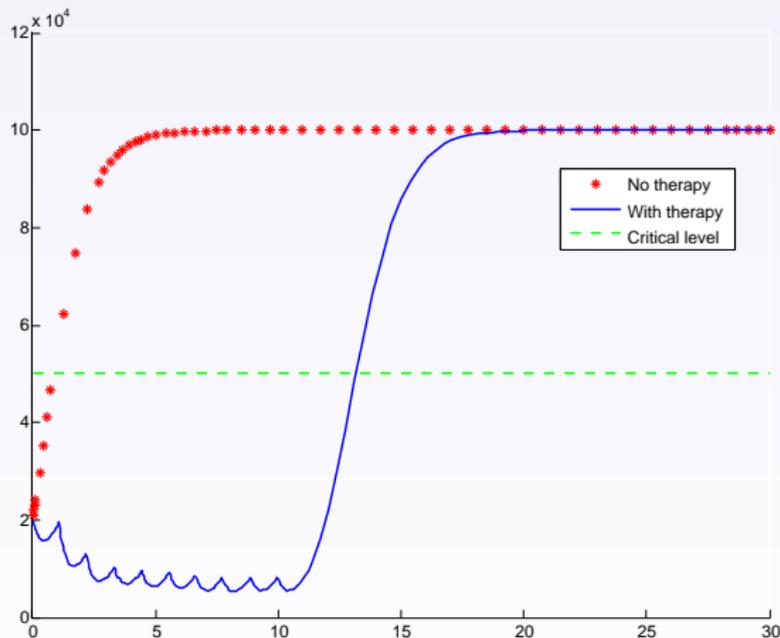


Figura: Efecto de la radioterapia sobre la población de células

ELECCIÓN DE LA TERAPIA ÓPTIMA:

Maximizar

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Maximizar } T_*(t_1, \dots, t_n; d_1, \dots, d_n) := \inf \{ T \in \mathbb{R}_+ : C(T) > M_* \} \\ \text{Sujeto a } (t_1, \dots, t_n; d_1, \dots, d_n) \in \mathcal{U}_{ad} \end{array} \right.$$

Varias dificultades no triviales:

- Acción **bilineal**, actuando sobre los datos iniciales en cada t_j
- Posiblemente $(t_1, \dots, t_n; d_1, \dots, d_n) \mapsto T_*$ **no es regular**

Un experimento numérico en una situación realista Distribución óptima de dosis

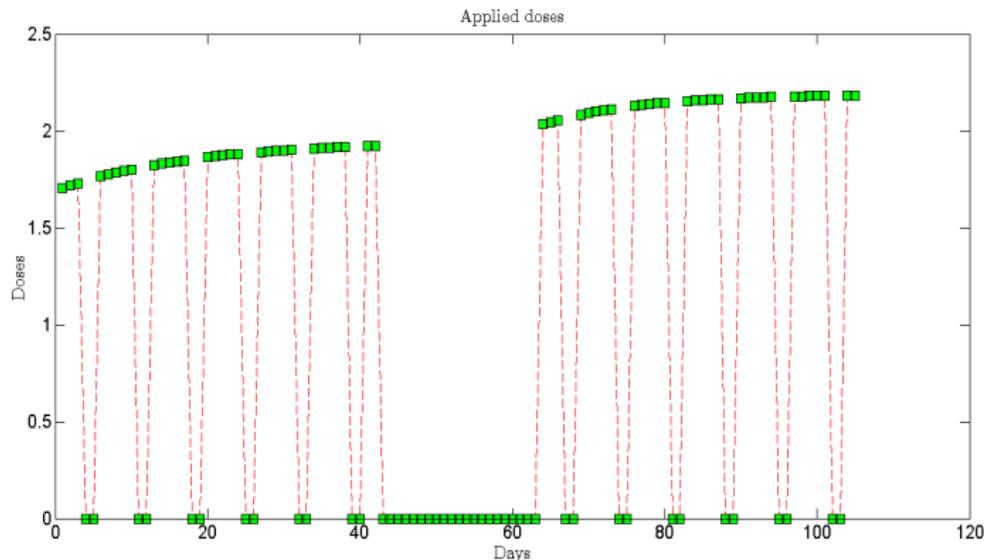
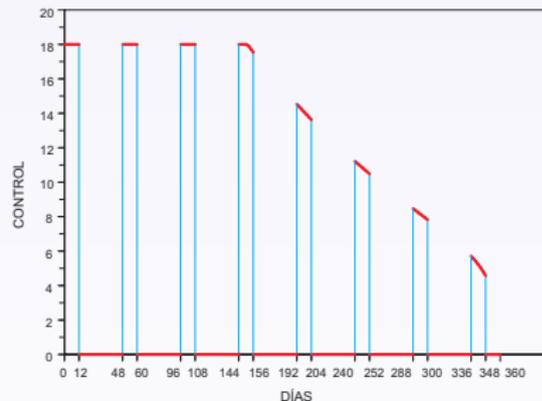
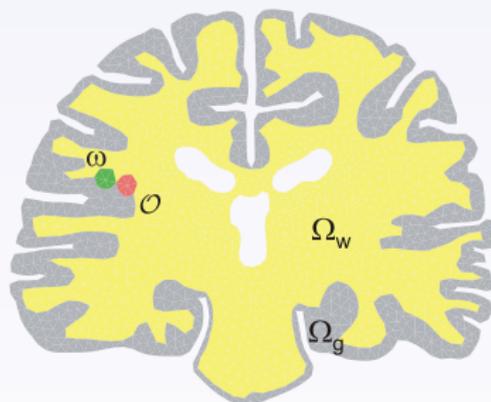


Figura: Distribución óptima de 60 dosis

Tiempo de supervivencia: $T_* = 358$ días

Todas las d_j iguales a d_{\max} produce $T_* = 350$ días

Modelo de Swanson (glioblastoma)



Evolución tras detección (sin terapia)

Evolución tras detección (con terapia)

Mucho más en:

- <http://mathematicalneurooncology.org/>
- <http://mathcancer.org/>

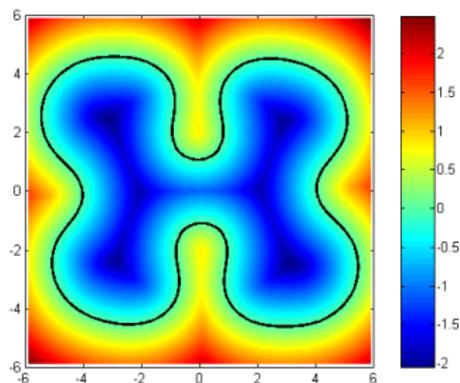
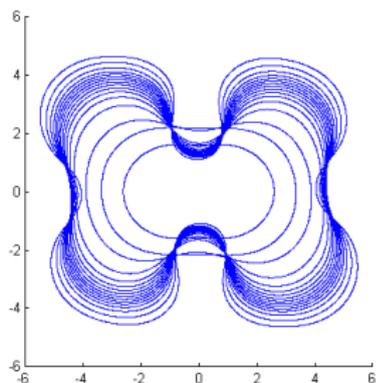
Evolución de un tumor, fases: (a) **avasacular**; (b) **vascular**

Un sistema complejo (quimiotaxis, angiogénesis):

$$\left\{ \begin{array}{l} N_t + \mathbf{u} \cdot \nabla N - \nabla \cdot (D(N)\nabla N) = -\nabla \cdot (N\nabla h) + H(N) \\ h_t + \mathbf{u} \cdot \nabla h - \nabla \cdot (E(h)\nabla h) = K(N, h) \\ \rho(\mathbf{u}_t + (\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u}) - \mu\Delta\mathbf{u} + \nabla p = \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} + \rho\mathbf{f} \\ \nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \\ \tau_t + (\mathbf{u} \cdot \nabla)\boldsymbol{\tau} + a\boldsymbol{\tau} + g(\nabla\mathbf{u}, \boldsymbol{\tau}) = 2bD\mathbf{u} \end{array} \right.$$

Resultados numéricos satisfactorios

Evolución de un tumor en régimen vascular



Nanoterapia del cáncer

- Medicamentos standard: no siempre llegan (barreras)
- **Encapsulados, transportados por partículas microscópicas:** Pasan, llegan, actúan
- Cuestiones aún no exploradas: modelos, posibles acciones, etc.

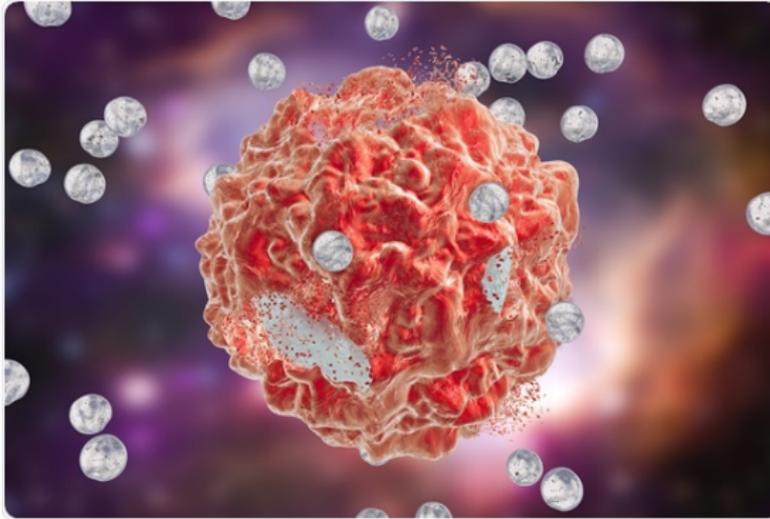


Figura: Ilustración de una acción nanoterapéutica

PALABRAS CLAVE

- Ecuaciones diferenciales
- Evolución y terapia de tumores
- **Otras aplicaciones ...**

Diabetes mellitus: enfermedad metabólica, alto nivel de **glucosa** en sangre
Incurable, pero **controlable** ...

Un modelo simplificado:

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = -(b_1 + v(t))G - b_2IG + b_3 \\ \frac{dI}{dt} = -b_4I + b_5 \int_{t-b_6}^t G(s) ds \end{cases}$$

$G = G(t)$ glucosa, $I = I(t)$ insulina, $b_i > 0$ dadas

Acción de control:

- En todo t : aumento de v (ejercicio, dieta, ...)
- En los instantes t_1, t_2, \dots : incrementos de I (dosis de insulina)

$$I(t_i^+) = (1 + S(d_i))I(t_i^-)$$

Otras ecuaciones y aplicaciones más complicadas

Control de la diabetes

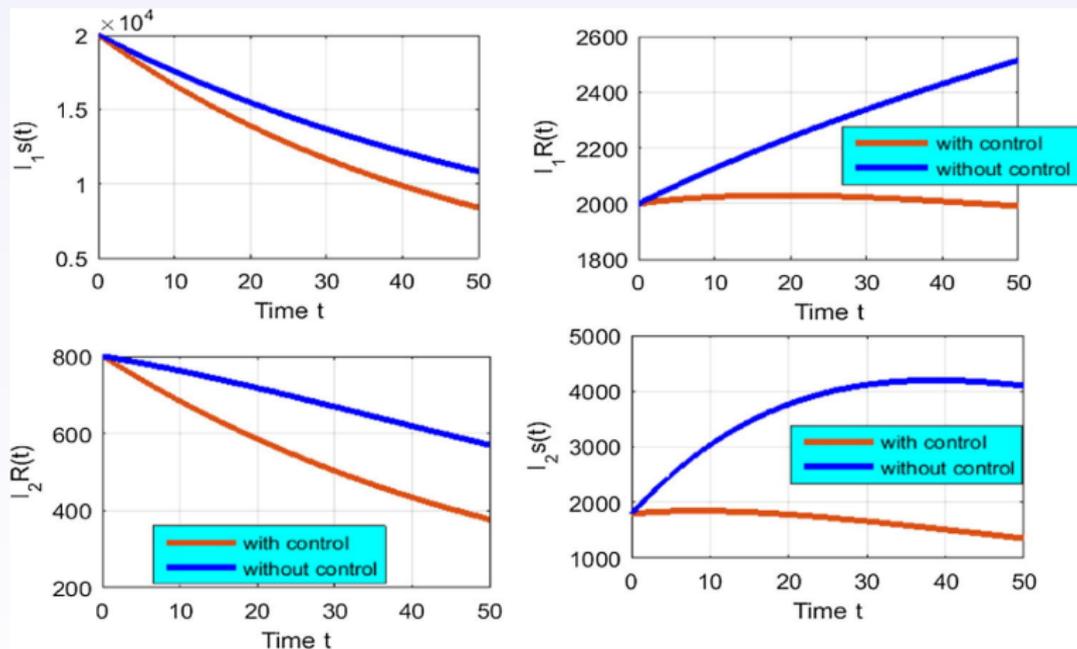


Figura: Diabetes. Efectos de la acción terapéutica

Ecuación de Navier-Stokes

C. Navier (1785–1836), G.G. Stokes (1819–1903)

Describe el comportamiento de un fluido:

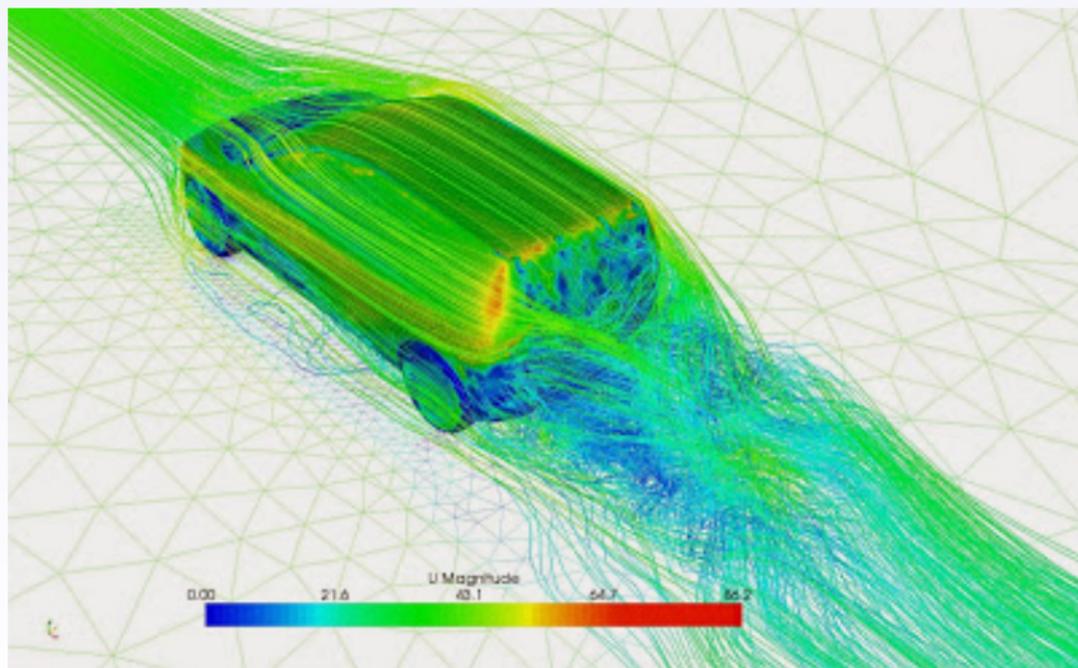
$$\begin{cases} \rho(\mathbf{u}_t + (\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u}) - \mu\Delta\mathbf{u} + \nabla p = \rho\mathbf{f} \\ \nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \end{cases}$$

$\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ velocidad, $p = p(\mathbf{x}, t)$ presión, $\rho, \mu > 0$, \mathbf{f} dadas
 $(\mathbf{x}, t) \in D \times (0, +\infty)$, $D \subset \mathbf{R}^3$

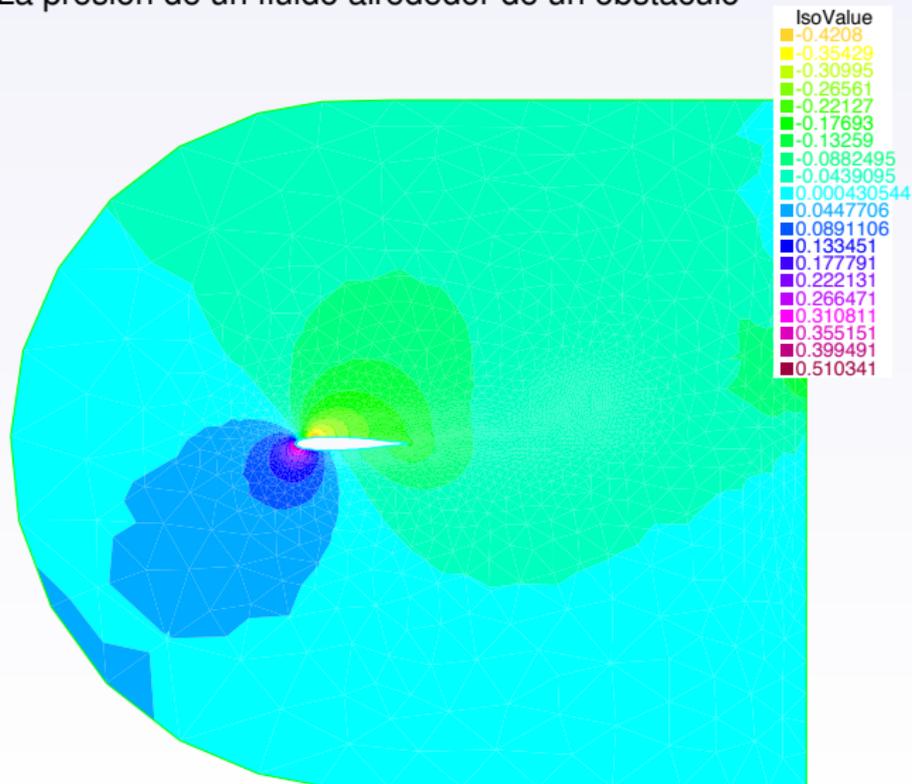
Premio del Clay Institute, existencia de solución clásica: 10⁶ \$!

Ver <http://www.claymath.org/millennium-problems>

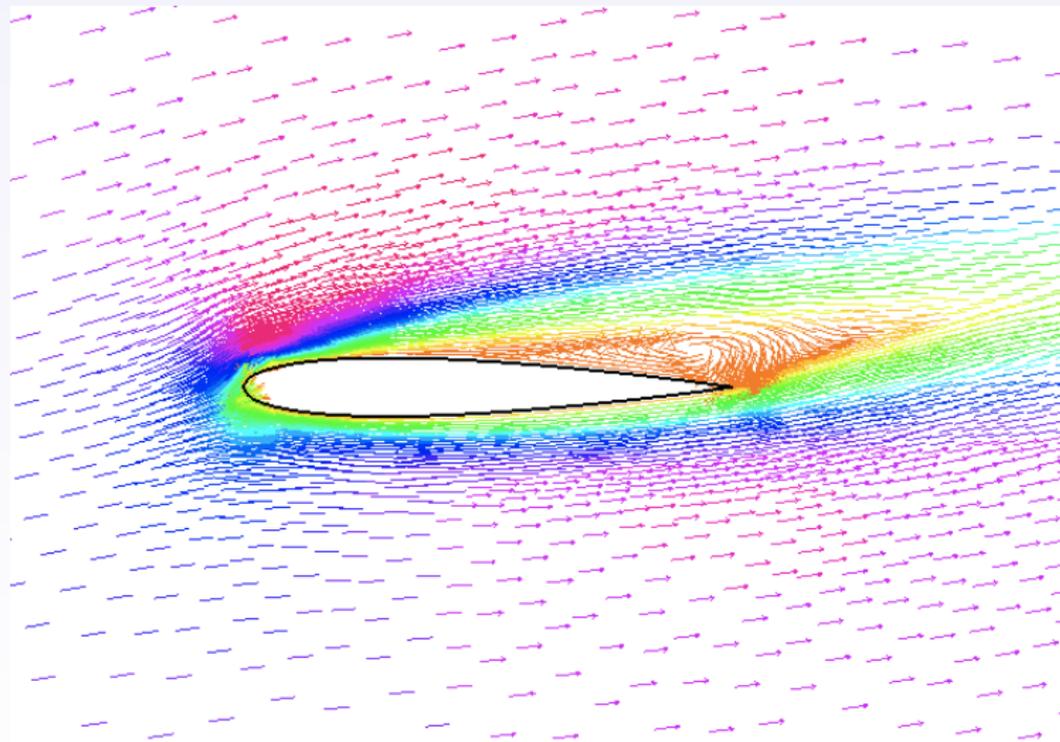
El flujo del aire alrededor de un obstáculo



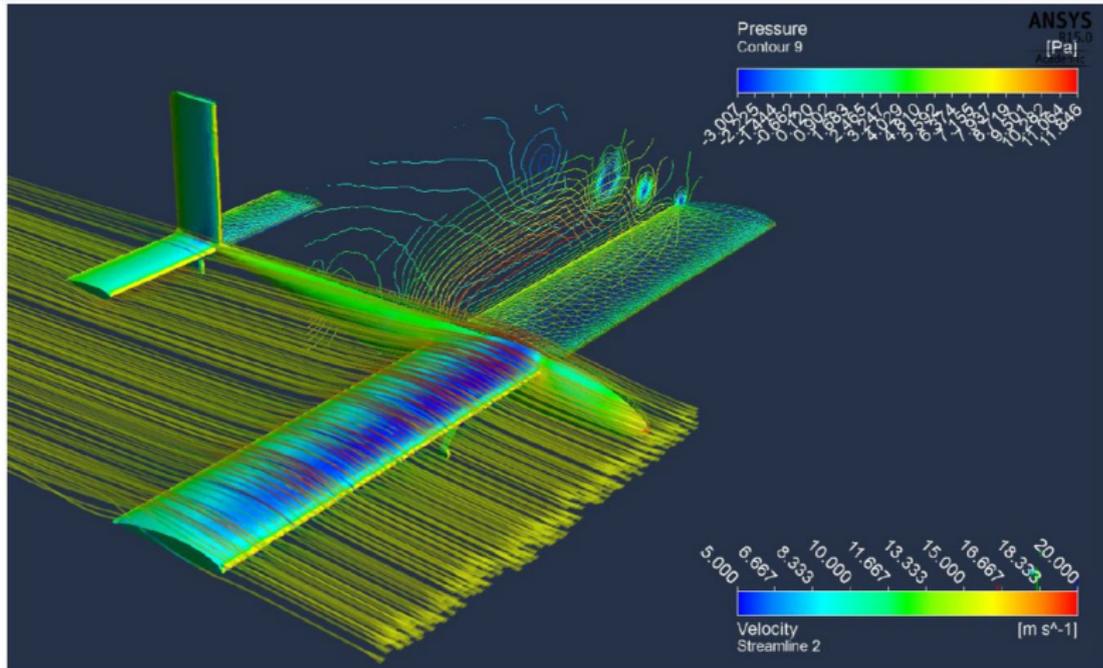
Determinación de perfiles aerodinámicos óptimos
La presión de un fluido alrededor de un obstáculo



La velocidad de un fluido alrededor de un obstáculo



La velocidad de un fluido alrededor de un obstáculo



Un modelo aceptable de contaminación en el mar (sistema de EDPs):

$$\begin{cases} E_1(\mathbf{u}, p) = \mathbf{B}(\mathbf{v}, \psi) & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ E_2(\mathbf{u}) = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ E_3(\psi, \mathbf{u}) = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ \dots \end{cases}$$

\mathbf{u}, p : campo de velocidades y presión

ψ : densidad de contaminación

\mathbf{v} : acción de limpieza (por ej., densidad de disolvente)

(funciones de $x \in \Omega$ y $t \in (0, T)$)

Interesa:

- Calcular \mathbf{u}, p y ψ para \mathbf{v} dada
- Determinar \mathbf{v} tal que ψ sea “pequeña” en el tiempo T

Un problema muy serio: **plásticos** en 5 “manchas” en el océano

La mayor de todas: la **Great Pacific Garbage Patch**, entre Hawai y California (superficie $\approx 3 \times$ superficie de Francia)

Normativa Parlamento Europeo (27-03-2019): prohibidos a partir de 2021 los artículos de plástico de usar y tirar, platos, cubiertos, pajitas para beber, etc.



Solución propuesta: Ocean Cleanup System001, Boyan Slat, 2013

Estructura flexible (600 m) + Red (3 m)

Misión: rodear + acumular en puntos estratégicos

Después: recogida + transporte + depuración



Figura: El "Ocean Cleanup System001"

El Ocean Cleanup System001 (Boyan Slat, 2013)



Figura: El “Ocean Cleanup System001”

Ver <https://www.theoceancleanup.com>

Para un correcto funcionamiento: mucha matemática que aplicar

- Un buen **modelo**
- **Resolución** teórica y numérica
- **Respuestas** a preguntas esenciales

¿Dónde comenzar las operaciones? ¿Qué perfil dar al OCS001?

¿Dónde fijar los puntos de acumulación de plásticos? , etc.

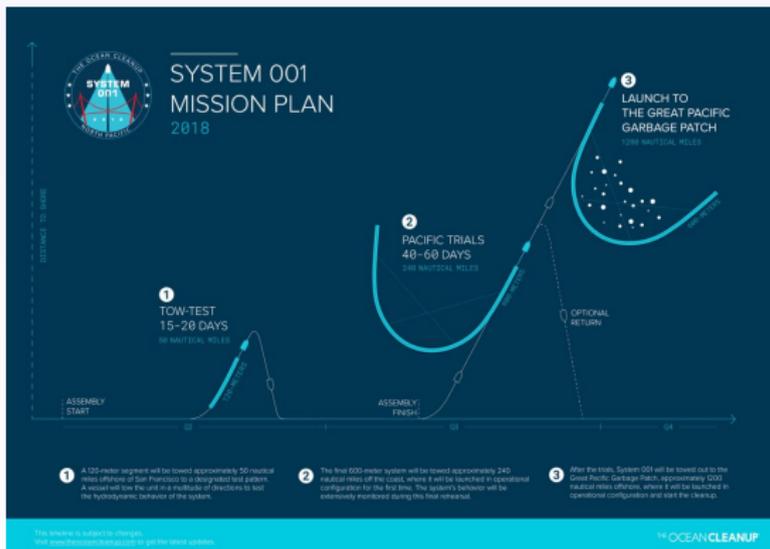


Figura: El plan

Más contaminación: lindano en el Río Gállego

$$\left\{ \begin{array}{l} E_1(\mathbf{u}, p) = \mathbf{B}(\mathbf{v}, \psi) \text{ in } \Omega \times (0, T) \\ E_2(\mathbf{u}) = 0 \text{ in } \Omega \times (0, T) \\ E_3(\psi, \mathbf{u}) = 0 \text{ in } \Omega \times (0, T) \\ \dots \end{array} \right.$$

Insecticida **prohibido**, residuos en Sardas, **Bailín**, Jaca, Puente la Reina, ...



$$\left\{ \begin{array}{l} E_1(\mathbf{u}, p) = \mathbf{B}(\mathbf{v}, \psi) \text{ in } \Omega \times (0, T) \\ E_2(\mathbf{u}) = 0 \text{ in } \Omega \times (0, T) \\ E_3(\psi, \mathbf{u}) = 0 \text{ in } \Omega \times (0, T) \\ \dots \end{array} \right.$$

\mathbf{v} tal que $\psi = 0$ para $t = T$?





Figura: Nissan ID. Conducción automática. 2015–2020

Previsto:

- Nissan ID 1.0 (2015), **atascos y autopista (sin cambio de carril)**
- ID 2.0 (2020), **adelantamiento y cambio de carril**
- ID 3.0 (2022), **3.0, conducción autónoma completa en ciudad**

Ver <https://www.nissan.es>

El problema:

$$\dot{x} = f(x, u), \quad x(0) = x_0$$

con

$$\begin{aligned} \text{dist.}(x(t), Z(t)) &\geq \varepsilon \quad \forall t \\ u &\in \mathcal{U}_{ad} \quad (|u(t)| \leq C) \end{aligned}$$

Objetivos:

- $x(T) = x_T$
- Minimizar $\max_t |x(t) - \hat{x}(t)|$

(x_T y \hat{x} previamente fijados)

Para cada t :

- El entorno $Z(t)$ es captado y analizado
- El control (la acción) $u(t)$ es calculada y aplicada



Figura: Esquema del proceso de conducción automática

CONCLUSIONES

- Hay herramientas que permiten describir multitud de fenómenos
- Una de ellas: **ecuaciones diferenciales**
- Es conveniente: **formular, analizar y resolver**
- También: **Actuar (controlar)**

RECOMENDACIONES

-  I. Steward
Cartas a una joven matemática
Ed. Crítica, Barcelona, 2009

Descripción **completa y realista** de los estudios de Matemáticas, útil ...

- Blog del IMUS: <http://institucional.us.es/blogimus/>
- También: <https://www.sciencealert.com>

MUCHAS GRACIAS ...

NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN (CORTA DESCRIPCIÓN, COMPONENTES):

- **M Delgado**, I Gayte, M Molina, C Morales, **A Suárez**, ...
Theoretical results for PDE models concerning tumor growth: angiogenesis and metastasis modelling, stem cell models, etc.
- B Climent, **F Guillén**, JV Gutiérrez Santacreu, MA Rodríguez Bellido, G Tierra, ...
Theoretical and numerical control for PDE models from fluid mechanics: cristal liquids, solidification processes, etc.
- A Doubova, **EFC**, **M González Burgos**, R. Echevarría, I. Marín Gayte, DA Souza, ...
Theoretical and numerical analysis and control of linear and nonlinear PDEs and systems: Navier-Stokes-like controllability, non-scalar control problems, control oriented to therapy, etc.

Contacto: cara@us.es, manoloburgos@us.es