



CAMPUS
DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL



POLITÉCNICA

"Ingeniamos el futuro"

Graduado en Matemáticas e Informática

Universidad Politécnica de Madrid

Escuela Técnica Superior de
Ingenieros Informáticos

TRABAJO FIN DE GRADO

Modelo Matemático de reconstrucción del sistema
inmune posterior a la quimioterapia

Autor: Pablo Portillo Garrigues

Director: José Ignacio Tello del
Castillo

MADRID, ENERO 2017

Abstract

El objetivo de este trabajo es la modelización del proceso de reconstrucción del sistema inmune de un paciente. El sistema inmune del paciente ha sido eliminado tras recibir radio o químico terapia, a continuación se procede a realizar trasplante de células blancas. Con el objetivo de modelizar el proceso, se consideran cuatro ecuaciones diferenciales del modelo propuesto en Szymanska [R.4] y una quinta ecuación del modelo propuesto en de Colijn et al [R.2]. Ésta última ecuación contiene seis parámetros desconocidos, para estimarlos se ha implementado el método de los mínimos cuadrados utilizando un algoritmo de optimización, conocido como Algoritmo de la colonia de hormigas (Ant colony Optimization). El método de los mínimos cuadrados se utiliza para hallar una combinación de parámetros que minimice el error cometido entre los datos reales y los obtenidos mediante la simulación numérica. La simulaciones numéricas son obtenidas por el método de Runge-Kutta y se compara con los datos clínicos proporcionados por el Servicio de Inmunología del Hospital La Paz. La optimización de la colonia de hormigas es un método basado en el comportamiento de las hormigas cuando éstas buscan el camino más corto a la fuente de comida.

Abstract

The main goal of this paper is to model the reconstruction process of the immune system of a patient. Due to the chemotherapy, the immune system of the patient has been destroyed; in order to reconstruct it the patient receives a white cells transplant. Having this objective in mind, 4 differential equations from the Szymanska's model [R.4] and a fifth equation from Colijn's model [R.5] have been studied. The latter has 6 unknown parameters, in order to estimate them the least squares method has been applied using an optimization algorithm known as the ant colony optimization. The least square method has been used to compute a parameter combination that minimize the distance between the real data and the approximated data. The numerical simulations have been obtained through the Runge-Kutta method and are compared to clinical data provided by the Hospital La Paz. The ant colony optimization is a method based on the ant's behavior when they are looking for the shortest path to the food source.

Índice

1	Introducción	1
2	Antecedentes y estado actual	3
3	Hipótesis de partida y objetivos generales	6
4	Modelización	8
4.1	Simplificación del modelo	12
4.2	Detalle de los parámetros	14
4.3	Datos Clínicos	15
5	Simulaciones numéricas	16
5.1	Runge-Kutta	16
5.2	Estimación del error	18
5.3	Estimación de los parámetros desconocidos	19
5.4	Simulaciones con los parámetros	23
6	Conclusiones	26

1 Introducción

La leucemia es el cancer más frecuente durante la infancia, mueren entorno a 6 personas por cada 100.000 habitantes por esto es uno de los cánceres con más interés de estudio. Uno de los problemas del tratamiento de quimio o radioterapia es que el sistema inmune acaba muy deteriorado y es muy importante restaurarlo para que continúe protegiendo al paciente y lo defienda de las células tumorales que hayan subsistido. Una de las técnicas para solventar este problema es el trasplante de células hematopoyéticas -o progenitoras- al paciente que acaba de terminar el tratamiento contra el cáncer.

El fin de este trabajo es modelizar el sistema inmune de un paciente que ha finalizado el tratamiento con radio o quimioterapia y ha recibido un trasplante de las siguientes células blancas:

- Células NK o Natural Killers (CD3+), están especializadas en la destrucción de células infectadas o cancerígenas;
- Célula LAK o Lymphokine-Activated Killer Cells, son Natural Killers que activadas por la proteína interleucina-II son más efectivas a la hora de destruir células cancerígenas;
- Linfocitos T Cooperadores o Helper Cells (CD4+), proporcionan una gran ayuda a otro tipo de células blancas como a las NK que las convierten en LAK para que sean más efectivas en la neutralización de cierto tipo de células malignas.
- Células Progenitoras, son unas células capaces de convertirse en diversos tipos de células blancas entre las que destacan todas las anteriormente citadas.

Se partirá del modelo propuesto por Szymanska [R.4], el cual contempla las células anteriormente descritas y las tumorales, y de la ecuación de las células progenitoras del modelo de Colijn et al [R.2]. Éstos se aunarán en un solo modelo ya que es interesante realizar simulaciones de las interacciones entre estas células. En Szymanska el nacimiento de las Natural Killers y Helper Cells son dos constantes y lo que se pretende en este estudio es cambiar estas constantes por dos miembros de la ecuación de Colijn que representan el número de células progenitoras que se convierten en Natural Killer o Helper Cells. Estos miembros están compuestos por 6 parámetros desconocidos, los cuales se han calculado mediante el método de los mínimos cuadrados a través del algoritmo de la colonia de hormigas.

Para realizar las simulaciones se han usado datos clínicos proporcionados por el Hospital La Paz, los cuales detallan la composición del trasplante de células blancas

al paciente y el valor en el que se estabilizan las células progenitoras. Para hacer las simulaciones se ha hecho uso del método de Runge-Kutta de orden 4 con paso de un día, ya que los datos clínicos son a diario.

Para la estimación de los parámetros se parte de las aproximaciones obtenidas por el método de Runge-Kutta. Estas aproximaciones y los datos clínicos son utilizados para calcular el error relativo que comete la aproximación respecto a los datos clínicos y buscar la combinación de los parámetros que minimiza este error. En un principio se intentó usar el método de los mínimos cuadrados, pero éste conlleva una carga computacional muy grande y por ello se tuvo que descartar.

La optimización de la colonia de hormigas se basa en cómo las hormigas interactúan entre ellas a través de una feromona con el fin de encontrar el camino más corto hasta la fuente de comida. Este algoritmo parte de n soluciones del tipo $x_n = (\alpha_P, \sigma_P, \alpha_K, \sigma_K, \alpha_H, \sigma_H)$, es decir, de n combinaciones de parámetros, y calcula para cada una de las soluciones su error, su peso (el cual depende del error ya que si el error es menor en comparación al resto de las soluciones, el peso será mayor) y su probabilidad. Para calcular las siguientes soluciones se toma como referencia una de las soluciones anteriores de manera aleatoria siguiendo las probabilidades de cada una de las soluciones anteriores. Una vez fijada la referencia, se calcula su desviación típica respecto a las otras soluciones. La nueva solución será la suma de la referencia fijada más la desviación típica multiplicada por un número aleatorio. Este número aleatorio se escoge siguiendo una distribución normal con una media y desviación típica prefijada. Una vez obtenidas las nuevas soluciones, se juntan las anteriores y las nuevas, y se ordenan de menor a mayor en función del error de cada una manteniéndose la mitad de ellas. A partir de aquí, se repite este proceso tantas veces como se considere. La convergencia del algoritmo está marcada por unos parámetros propios al mismo, q y ξ , que afectan al peso y a la desviación típica de cada solución.

Habiendo obtenido los parámetros se realizan simulaciones para cada ecuación, salvo para la de las tumorales ya que ésta es siempre 0. De las simulaciones se elaborarán las conclusiones.

2 Antecedentes y estado actual

En los últimos años se han desarrollado distintos modelos sobre la evolución de distintas poblaciones del sistema inmune. En todos ellos se busca poder predecir como evolucionarán estas poblaciones para obrar en consecuencia con el único fin de eliminar las células tumorales y preservar el sistema inmune del paciente. En un principio de Pillis et al [R.3] modelizaron simplemente dos células del sistema inmune y las tumorales, pero más tarde añadieron en de Pillis et al [R.6] las funciones de radio y quimioterapia. Este estudio modeliza el comportamiento de las siguientes poblaciones celulares durante el tratamiento del cáncer, y así estos autores destacan:

- Ecuación de las Células Tumorales [R.6]

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cTN - TD - K_T(1 - e^{-M})T$$

En esta ecuación se considera el crecimiento de las células tumorales con un crecimiento de tipo logístico " $aT(1-bT)$ ". Se tiene también en cuenta la acción de los Natural Killers " cTN ", de los linfocitos T " TD " y de la quimioterapia " $K_T(1 - e^{-M})T$ ".

- Ecuación de Natural Killers [R.6]

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

Se considera un crecimiento de tipo exponencial " eC " para los Natural Killers y se incluye su muerte por apoptosis " fN ". Se añade también la posibilidad de reclutamiento por los desechos de las células tumorales al ser eliminadas por otros Natural Killers " $g\frac{T^2}{h+T^2}N$ " y de inactivación de los Natural Killers producido por el excesivo contacto de éstos con las células tumorales " pNT ". La quimioterapia también elimina a los Natural Killers " $K_N(1 - e^{-M})N$ ".

- Ecuación de los linfocitos T [R.6]

$$\frac{dL}{dt} = -mL - qLT + j\frac{T^2D^2}{k+D^2T^2}L + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_1LI}{g_I + I} + v_L(t)$$

Consideran que no hay nacimiento natural ya que se asume que no hay CD8+ T si no hay células tumorales. Incluyen la muerte debido a la apoptosis " mL ". Para las CD8+ T hay tres reclutamientos distintos: el producido por los desechos de células tumorales eliminadas por CD8+ T " $j\frac{T^2D^2}{k+D^2T^2}L$ ", el que se produce por los desechos de CD8+ T dañadas por Natural Killers " r_1NT ", y el que se produce por la identificación de células tumorales por parte de otras CD8+ T " r_2CT ". En este caso hay dos tipos de inactivaciones: el que como

en el caso de los Natural Killers se produce por el excesivo contacto con las células tumorales "qLT" y el que se produce cuando hay una gran cantidad de CD8+ T y no hay suficiente Interleucina-II "uNL²". Se tiene en cuenta para esta ecuación la acción de la inmunoterapia " $\frac{p_1LI}{g_I+I}$ " y la introducción de antígenos en el paciente para incrementar el número de CD8+ T " $v_L(t)$ ".

- Ecuación de Células Blancas [R.6]

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

Para esta ecuación marcan el nacimiento natural como una constante α e incluyen la apoptosis " βC ". Incluyen también los efectos adversos en las células blancas por parte de la quimioterapia " $K_C(1 - e^{-M})C$ ".

- Ecuación de concentración de quimioterapia [R.6]

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

Asumen que la quimioterapia es eliminada del cuerpo de forma exponencial " γM " e incluyen las dosis que se suministran al paciente a lo largo del tratamiento " $v_M(t)$ ".

- Ecuación de concentración de inmunoterapia [R.6]

$$\frac{dI}{dt} = -\mu IM + v_I(t)$$

De manera similar a lo que ocurre con la ecuación de la quimioterapia, ésta es eliminada del cuerpo " μIM " y se incluyen las dosis que se aplican al paciente " $v_I(t)$ ".

Tomando este modelo como base, se han hecho diversas modificaciones, como por ejemplo, en Castillo, Chimal, Tello et al [R.1] donde en vez de utilizar un crecimiento de tipo logístico para las células tumorales, se utiliza un crecimiento de tipo Gompertz con lo que se obtuvieron unos resultados más cercanos a los datos experimentales. Hay también otros estudios que profundizan en la dinámica de poblaciones de las células después de que se haya realizado una quimio o radioterapia. En el modelo de Szymanska [R.4] modelizan distintas poblaciones celulares con el fin de mejorar el tratamiento inmunológico que se le ha de suministrar al paciente. En este estudio tienen muy en cuenta la activación de algunas células blancas a través de la proteína Interleucina-II como en la siguiente ecuación:

- Ecuación de los Helper Cells [R.4]

$$\frac{dH}{dt} = s_4 - d_4H + \alpha_4H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_4T^2(t - \tau)]$$

El termino $\alpha_4 H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_4 T^2(t - \tau)]$ hace referencia a esa activación producida por la proteína Interleucina-II. El resto de la ecuación se detallará más adelante.

Existen estudios relativos a la modelización de células progenitoras, como en Colijn et al [R.2] consideran a las células progenitoras, las cuales pueden transformarse en distintas células blancas o en sí mismas :

- Ecuación de Células Hematopoyéticas [R.2]

$$\frac{dQ}{dt} = -\beta(Q)Q - \left(\alpha_N \frac{\theta_N^{s_2}}{\theta_N^{s_2} + N^{s_2}} + \alpha_R \frac{\theta_R^{s_3}}{\theta_R^{s_3} + R^{s_3}} + \alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}} \right) Q + 2e^{-\gamma_S \tau_S} \beta(Q_{\tau_S}) Q_{\tau_S}$$

En ésta ecuación tienen en cuenta a qué tipo de células se pueden transformar las progenitoras y les asignan unos parámetros para representarlo. Se incluye también la posibilidad de que las células progenitoras mueran durante la mitosis.

3 Hipótesis de partida y objetivos generales

Se partirá de las cuatro ecuaciones simplificadas del modelo de Szymanska [R.4], las cuales modelizan las células tumorales, los Natural Killers, los Helper Cells y los LAK. Además se introducirá una versión simplificada de la ecuación descrita en Colijn [R.2] con la que modelizan las células progenitoras. La representación de las células tumorales aparece modelizada en la literatura mediante términos del tipo Gompertz, logístico o exponencial. Los dos primeros tienen un comportamiento similar para valores pequeños, pero para magnitudes superiores el logístico tiene una asíntota mientras que el exponencial no tiene ninguna cota de crecimiento. Por otro lado, el crecimiento de tipo Gompertz tiene un crecimiento más atenuado y como ocurría con el logístico, también tiene una asíntota. A continuación los crecimientos y sus respectivos comportamientos:

- Ecuación del crecimiento de tipo Gompertz

$$\frac{dP}{dt} = \alpha \log\left(\frac{K}{P}\right)P$$

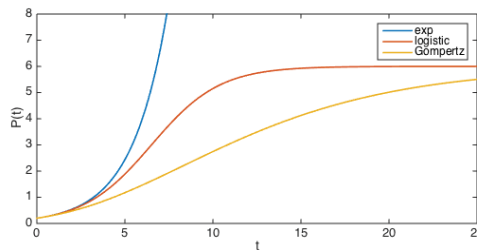
- Ecuación del crecimiento de tipo exponencial

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P$$

- Ecuación del crecimiento de tipo logístico

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P(1 - \beta P)$$

Fig. 1: Gráfico comparativo de los tres crecimientos.



En la ecuación de las células tumorales se usará un crecimiento de tipo exponencial, un decrecimiento causado por la presencia de Natural Killers así como de LAK. Para la ecuación de los Natural Killers, en cuanto a su crecimiento, se sustituirá el parámetro que utilizan en Szymanska [R.4] para representar la transformación de células progenitoras en Natural Killers, además se producirá un aumento en la

población de Natural Killers debido a la presencia de células tumorales. Aparecerá la apoptosis (muerte natural de las células) y también se considerará el decrecimiento que produce el reclutamiento de Natural Killers por parte de las Helper Cells. En la ecuación de los LAK, solo se tendrá en cuenta la apoptosis como decrecimiento y como crecimiento a aquellas Natural Killers reclutadas por los Helper Cells. Como anteriormente ocurría con la ecuación de los Natural Killers, el crecimiento de los Helper Cells se verá marcado por las células progenitoras y un parámetro asociado a los Helper Cells (que indica el número de células progenitoras que se convierten en Helper Cells) y también aparecerá la estimulación por Interleucina-II segregado por los propios Helper Cells al detectar el antígeno del cáncer. La Interleucina-II actúa como factor de crecimiento de las Helper Cells, por otro lado en el decrecimiento de los Helper Cells solo se tendrá en cuenta la apoptosis.

Objetivos generales

- O.1 - Modelización del sistema inmune, mediante un sistema de EDOs.
- O.2 - Realizar una simulación numérica del modelo mediante Runge-Kutta de orden cuatro.
- O.3 - Encontrar los valores de los parámetros del modelo que faltan mediante el método de los mínimos cuadrados optimizado con la optimización de la colonia de hormigas.
- O.4 - Interpretación de los resultados.

4 Modelización

Partimos de los modelos existentes en la literatura, en particular de los modelos propuestos en Zuzanna Szymanska [R.4] y de Colijn et al [R.2]. Se consideran 7 ecuaciones diferenciales ordinarias con retardo para las poblaciones de:

1. Células cancerígenas modelizadas como T,
2. Células Natural Killers modelizadas como K,
3. Linfocitos LAK (Linfocitos Activados) modelizadas como L,
4. Linfocitos B modelizadas como B,
5. Células CD8+ T
6. Células colaboradoras modelizadas como H.
7. Células progenitoras modelizadas como P.

A continuación las ecuaciones que se consideran para el modelo obtenidas de Szymanska [R.4] y de Colijn et al [R.2]:

- Ecuación de las Células Tumorales

$$\frac{dT}{dt} = a_1T(1 - bT) - \alpha_1TK - \beta_1TL - \gamma_1TB - \delta_1TC$$

- El término

$$a_1T(1 - bT)$$

hace referencia al crecimiento logístico de las células tumorales.

- El término

$$-\alpha_1TK$$

hace referencia a la neutralización de células tumorales por parte de los Natural Killers

- El término

$$-\beta_1TL$$

hace referencia a la neutralización de células tumorales por parte de los LAK

- El término

$$-\gamma_1TB$$

hace referencia a la neutralización de células tumorales por parte de las células B

- El término

$$-\delta_1 TC$$

hace referencia a la neutralización de células tumorales por parte de las células CD8+ T

- Ecuación de los Natural Killers

$$\frac{dK}{dt} = s_2 - dK - \alpha KH + \beta_2 T$$

- El término

$$s_2$$

hace referencia a las células progenitoras que se convierten en Natural Killers y pasan al flujo sanguíneo.

- El término

$$-dK$$

hace referencia a la apoptosis (muerte natural) de los Natural Killers

- El término

$$-\alpha KH$$

describe la posibilidad de que bajo la presencia de cierta citoquina que producen los Helper Cells

- El término

$$\beta_2 T$$

modela el suceso de que al aparecer células tumorales aumenta la presencia del antígeno y por ello aumenta el reclutamiento de Natural Killers

- Ecuación de los LAK

$$\frac{dL}{dt} = -dL + \alpha KH$$

- El término

$$-dL$$

hace referencia a la apoptosis (muerte natural) de los LAK

- El término

$$\alpha KH$$

representa las Natural Killers anteriormente mencionadas que se convierten en LAK

- Ecuación de los B Cells

$$\frac{dB}{dt} = s_5 - d_5 B + \alpha_5 H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_5 T^2(t - \tau)]B(t - \tau)$$

- El término

$$s_5$$

hace referencia a las células prognitoras que se convierten en B Cells en la médula ósea y pasan al flujo sanguíneo.

- El término

$$-d_5B$$

hace referencia a la apoptosis (muerte natural) de los B Cells.

- El término

$$\alpha_5H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_5T^2(t - \tau)]B(t - \tau)$$

hace referencia al aumento de Helper Cells que al "entrar en contacto" con células tumorales segregan la proteína Interleucina II la cual activa la proliferación de estas células. Además, cuando los Helper Cells detectan células tumorales, segregan el antígeno apropiado activando a las B Cells.

- Ecuación de los CD8+ T

$$\frac{dC}{dt} = s_6 - d_6C + \alpha_6H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_6T^2(t - \tau)]C(t - \tau)$$

- El término

$$s_6$$

hace referencia a las células prognitoras que se convierten en CD8+ T en la médula ósea y pasan al flujo sanguíneo.

- El término

$$-d_6C$$

hace referencia a la apoptosis (muerte natural) de los CD8+ T.

- El término

$$\alpha_6H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_6T^2(t - \tau)]C(t - \tau)$$

hace referencia al aumento de Helper Cells que al "entrar en contacto" con células tumorales segregan la proteína Interleucina II la cual activa la proliferación de estas células. Además, cuando los Helper Cells detectan células tumorales, segregan el antígeno apropiado activando a las CD8+ T.

- Ecuación de los Helper Cells

$$\frac{dH}{dt} = s_4 - d_4H + \alpha_4H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_4T^2(t - \tau)]$$

– El término

$$s_4$$

hace referencia a las células prongitoras que se convierten en Helper Cells en la médula ósea y pasan al flujo sanguineo.

– El término

$$-d_4H$$

hace referencia a la apoptosis (muerte nautral) de los Helper Cells.

– El término

$$\alpha_4H(t - \tau)[T(t - \tau) - q_4T^2(t - \tau)]$$

hace referencia al efecto de la Interleucina-II com factor de crecimiento, siendo la Interleucina-II segregada por los propios Helper Cells al detectar células cancerígenas.

- Ecuación de las células progenitoras

$$\frac{dP}{dt} = -\left(\alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}} + \alpha_K \frac{\theta_K^{s_2}}{\theta_K^{s_2} + K^{s_2}} + \alpha_H \frac{\theta_H^{s_3}}{\theta_H^{s_3} + H^{s_3}}\right)P + 2\alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}(t - \tau)} e^{-\gamma_P \tau} P(t - \tau)$$

– El término

$$-\left(\alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}} + \alpha_K \frac{\theta_K^{s_2}}{\theta_K^{s_2} + K^{s_2}} + \alpha_H \frac{\theta_H^{s_3}}{\theta_H^{s_3} + H^{s_3}}\right)P$$

hace referencia a las células prongitoras que se transforman a otro tipo de células. Asi, " $\alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}}$ " modeliza las Celulas Progenitoras que regresan a la fase proliferacion, " $\alpha_K \frac{\theta_K^{s_2}}{\theta_K^{s_2} + K^{s_2}}$ " las que se transforman en Natural Killers y " $\alpha_H \frac{\theta_H^{s_3}}{\theta_H^{s_3} + H^{s_3}}$ " son aquellas Células Progenitoras que se convierten en Helper Cells .

– El término

$$d_5B$$

hace referencia a la apoptosis (muerte nautral) de los B Cells.

– El término

$$2\alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}(t - \tau)} e^{-\gamma_P \tau} P(t - \tau)$$

hace referencia a la mitosis de las células progenitoras y el hecho de que estas tienen un retardo τ para su maduración.

4.1 Simplificación del modelo

Siguiendo el modelo [R.4], teniendo en cuenta la complejidad del modelo, y que los B Cells y Cd8+ T afectan mínimamente en las poblaciones de células tumorales el modelo se simplifica eliminando las ecuaciones 4 y 5r. También se simplifica el retardo ya que la activación de la proliferación de Helper Cells debido a la segregación de Interleucina II es casi inmediata en la escala de tiempo en la que se trabaja. Además, se va a introducir la ecuación de células progenitoras al modelo. Como las células progenitoras son el estado previo de las Helper Cells y de las Natural Killers, sus parámetros de ratio de crecimiento se verán sustituidos por esta nueva interacción.

Así, se obtiene el siguiente modelo:

- Ecuación de las Células Tumorales

$$\frac{dT}{dt} = c_T T - d_{TK} TK - d_{TL} TL$$

Los términos $\gamma_1 TB$ y $\delta_1 TC$ desaparecen al eliminar las ecuaciones de CD8+ T y B Cells.

- Ecuación de los Natural Killers

$$\frac{dK}{dt} = \alpha_K \frac{\theta_K^{s_2}}{\theta_K^{s_2} + K^{s_2}} P - d_{KL} K - d_{KH} KH + c_K T$$

El término s_2 es sustituido por $\alpha_K \frac{\theta_K^{s_2}}{\theta_K^{s_2} + K^{s_2}} P$ el cual representa las células progenitoras que se transforman en Natural Killers.

- Ecuación de los LAK

$$\frac{dL}{dt} = -d_{KL} L + d_{KH} KH$$

Esta ecuación no se ha visto afectada por ninguna modificación ya que ni interaccionaba con los CD8+ T ni los B Cells, y las Células Progenitoras no se pueden transformar en ellas.

- Ecuación de los Helper Cells

$$\frac{dH}{dt} = \alpha_H \frac{\theta_H^{s_3}}{\theta_H^{s_3} + H^{s_3}} P - d_H H + c_H HT$$

En esta ecuación, de forma análoga a la ecuación 2, el parámetro de crecimiento se ve sustituido por $\kappa_H P$. Además se ve afectada por la eliminación del retardo por lo que se simplifica en gran manera.

- Ecuación de las células progenitoras

$$\frac{dP}{dt} = \left(\alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}} - \alpha_N \frac{\theta_N^{s_2}}{\theta_N^{s_2} + N^{s_2}} - \alpha_H \frac{\theta_H^{s_3}}{\theta_H^{s_3} + H^{s_3}} \right) P$$

Se simplifica ya que se elimina el retardo τ igualandolo a cero. Esta simplificación permite quitar carga computacional.

4.2 Detalle de los parámetros

A continuación una tabla que detalla los parámetros salvo α_P , σ_P , α_N , σ_N , α_H y σ_H , que han sido estimados en la sección 5.3.

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
c_T	Ratio de crecimiento de T	[0.23, 0.35]	[R.4]
d_{TK}	Ratio de decrecimiento de T por NK	0.00001	[R.4]
d_{TL}	Ratio de decrecimiento de T por LAK	0.001	[R.4]
d_{KL}	Ratio de decrecimiento de las NK y LAK	0.0014	[R.4]
d_{KH}	Coefficiente de conversión de NK en LAK	0.0001	[R.4]
c_K	Coefficiente de crecimiento de NK por T	[0, 0.05]	[R.4]
d_H	Coefficiente de decrecimiento de las H	0.00055	[R.4]
c_H	Coefficiente de crecimiento de H por T	[0, 0.05]	[R.4]

4.3 Datos Clínicos

El Servicio de Inmunología del Hospital La Paz, está desarrollando un estudio en el que se reconstruye el sistema inmune de un paciente que acaba de recibir una terapia mixta de radio y quimio a través de un trasplante de células blancas. Han proporcionado, para el desarrollo de este trabajo, el tipo y número de células que se transplantan, así como el valor al que tienden a estabilizarse las células progenitoras:

- Rango de valores iniciales de las células progenitoras

$$P(0) = [12.6 * 10^7, 31.5 * 10^7]$$

- Rango de valores iniciales de las Helper Cells

$$H(0) = [5.04 * 10^6, 12.6 * 10^6]$$

- Rango de valores iniciales de las Natural Killers

$$N(0) = [2.8 * 10^6, 7 * 10^6]$$

- Rango de valores en los que se estabilizan las células progenitoras

$$P(30) = [42.6 * 10^6, 70 * 10^6]$$

Los parámetros de Szymanska tienen las unidades en mm^3 y los datos anteriores son el total de células que se transplantan a un paciente. Se realizará la conversión de unidades suponiendo que un humano tiene de media 5 litros de sangre, es decir, $5 * 10^6 mm^3$ de sangre. Así,

- Valor inicial de las células progenitoras

$$P(0) = [25 \frac{células}{mm^3}, 63 \frac{células}{mm^3}]$$

- Valor inicial de las Helper Cells

$$H(0) = [1.008 \frac{células}{mm^3}, 2.52 \frac{células}{mm^3}]$$

- Valor inicial de las Natural Killers

$$N(0) = [0.56 \frac{células}{mm^3}, 1.4 \frac{células}{mm^3}]$$

- Valor en el que se estabilizan las células progenitoras

$$P(30) = [8.4 \frac{células}{mm^3}, 14 \frac{células}{mm^3}]$$

Se realizarán simulaciones con los valores mínimos, medios y máximos para analizar los distintos resultados que se obtienen debido a los distintos valores iniciales.

5 Simulaciones numéricas

Para poder realizar simulaciones del modelo, se ha utilizado el método de Runge-Kutta de orden cuatro. Las aproximaciones de las células progenitoras obtenidas a través de este método se compararon con los datos clínicos. Sigue existiendo el problema de los seis parámetros desconocidos, para obtenerlos se ha utilizado una derivación del método de los mínimos cuadrados optimizado a través de la optimización de la colonia de hormigas que utiliza técnicas basadas en el comportamiento de las hormigas a la hora de buscar el camino más corto [R.7]. Se usarán 3 datos iniciales distintos correspondientes a los valores mínimos, medios y máximos de los datos del trasplante. Se harán simulaciones con un tiempo de 70 días para que el modelo se pueda ajustar a la estabilización de los datos clínicos a partir del día 30.

5.1 Runge-Kutta

El método de Runge-Kutta es un algoritmo iterativo que tiene como fin el aproximar el problema del valor inicial de una ecuación o sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Si, por ejemplo, se tiene la ecuación $y'(t) = f(t, y(t))$ con el valor inicial $y(t_0) = x_0$ y tanto f como (y_0, t_0) pertenecen a un conjunto abierto Ω , entonces, esta sería la expresión del método de Runge-Kutta de orden 4:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}h(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

$$k_1 = f(t_n, y_n)$$

$$k_2 = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1h\right)$$

$$k_3 = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2h\right)$$

$$k_4 = f(t_n + h, y_n + k_3h)$$

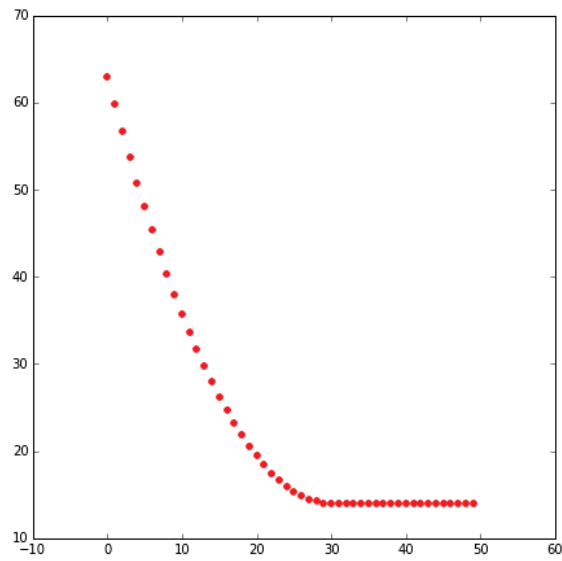
Donde h es el incremento de t_n entre t_n y t_{n+1} (paso) y los $k_i, \forall i = 1..4$ son evaluaciones de f de manera local entre t_n y $t + n + 1$.

En lo referente a la elección del paso se ha tenido en cuenta que las mediciones son a diario y por ello el paso más conveniente es 1 día.

5.2 Estimación del error

Para la estimación del error se comparara la aproximación obtenida $f(t_n)$ con el valor real de la función $Rd(t_n)$. Así, para cada t_n se haya el error relativo, es decir, $E(t_n) = \frac{Rd(t_n)-f(t_n)}{Rd(t_n)}$. Se utilizará el método de los mínimos cuadrados, el cual busca hallar una combinación de parámetros que obtenga el error menor. En el caso a tratar, $f(t_n)$ es la aproximación de las progenitoras, $Rd(t_n)$ son los datos clínicos y $t_n, \forall n = 1..50$ son los días en los que se estima el error. La función $Rd(t_n)$ se ha construido uniendo con una curva el dato inicial y el dato de estabilización.

Fig. 2: Datos clínicos de las Células Progenitoras.



5.3 Estimación de los parámetros desconocidos

La estimación de parámetros no es, en general, tarea sencilla. En el problema se tienen 6 parámetros desconocidos: $\alpha_P, \sigma_P, \alpha_N, \sigma_N, \alpha_H$ y σ_H . Todos ellos hacen referencia al cambio de estado de las células progenitoras a Helper Cells o Natural Killers. Para poder decidir que parámetros son los que mejor se ajustan, se ha utilizado una derivación del método de los mínimos cuadrados y se ha optimizado con el algoritmo de la Colonia de Hormigas.

Se ha utilizado el error relativo, es decir, $E(t_n) = \frac{Rd(t_n) - f(t_n)}{Rd(t_n)}$, donde $E(n)$ representa el error cometido en el instante t_n , $Rd(t_n)$ representa los datos clínicos en el instante t_n y $f(t_n)$ la aproximación en el mismo instante.

La optimización de la colonia de hormigas se basa en el comportamiento de las hormigas cuando buscan el camino más corto a la fuente de comida. Este comportamiento se fundamenta en el uso de una feromona la cual segrega una hormiga y siguen el resto de las hormigas las cuales segregan de nuevo la feromona, reforzando así este camino.

El algoritmo de la optimización de la colonia de hormigas busca optimizar una función, en el caso que se está tratando será el máximo que se obtenga del error indicado anteriormente, es decir, $\max(E(t_n)), \forall n = 0..70$. El algoritmo parte de A_0 soluciones del tipo $x_k = (\alpha_P, \sigma_P, \alpha_N, \sigma_N, \alpha_H, \sigma_H)$ donde cada x_k tiene asociado el error que comete Err_k que siguen el orden de la función objetivo, es decir, el x_k que tenga asociado el menor Err_k va primero. Estos x_k en la primera iteración se generan de manera uniformemente aleatoria en el espacio de búsqueda de valores para los parámetros. Después, se hallan los pesos w_k asociados a cada x_k de la siguiente manera:

$$w_k = \frac{1}{qA_l\sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-(pos(k) - 1)^2}{2(qA_l)^2}\right)$$

Donde q es un parámetro del propio algoritmo que representa la localidad de la búsqueda, A_0 el número de soluciones obtenidas en la iteración $l - 1$ y $pos(k)$ la posición de x_k según su error, esto significa que cuanto menor es $pos(k)$ su error asociado es menor y por ello, mayor es su peso. Una vez obtenido el peso se procede a calcular la probabilidad de cada x_k :

$$p_k = \frac{w_k}{\sum_{l=0}^{A_l} w_l}$$

Teniendo ya estos datos, se dispone a calcular la nueva solución. Esta depende de una de las soluciones obtenidas en la iteración anterior. Se decide que solución $x_k \in A_l$ de manera aleatoria siguiendo las probabilidades anteriormente calculadas. Una vez fijada la x_k de referencia, se calcula cada parámetro de la nueva solución

de manera independiente, como se indica a continuación:

$$x_m^i = x_k^i + \sigma_k^i r$$

Donde x_m^i es el parámetro i de la nueva solución x_m , x_k^i es el valor del parámetro i de la solución $x_k \in A_l$ elegida previamente, σ_k^i es la desviación típica respecto de x_k^i y r es un número aleatorio. El número aleatorio r sigue una distribución normal cuya media y desviación típica están marcadas por las restricciones de los parámetros, es decir, en el sistema que se está estudiando, los parámetros $\alpha_P, \sigma_P, \alpha_N, \sigma_N, \alpha_H, \sigma_H$ representan la conversión de células progenitoras en Natural Killers o Helper Cells y estas nunca pueden volver al estado previo de células progenitoras, es por esto que su restricción es que los parámetros han de ser positivos. Por esto, a la hora de generar este número aleatorio se fijó que su media sería de 0 y su desviación típica de $\frac{1}{3}$ donde en pocos casos ocurre que el parámetro fuese negativo. La desviación típica σ_k^i se calcula de la siguiente manera:

$$\sigma_k^i = \xi \sum_j^{A_l} \frac{\|x_k^i - x_j^i\|}{A_l - 1}$$

El parámetro ξ , es otro parámetro del propio algoritmo y su valor afecta al rango que puede tomar la desviación típica, es decir, que si este es mayor, la nueva solución puede tomar más valores. Por ello afecta a la velocidad de convergencia del algoritmo [R.8].

A continuación el pseudocódigo del algoritmo de la Optimización de la Colonia de Hormigas basado en el de Lombera [R.8]:

Algoritmo 1 ACO

```
1: Procedure ACO( $E, q, \xi, hor, gen$ )
2:   Input:  $E$  es el error que se quiere mejorar,  $q$  y  $\xi$  son los parámetros
      del algoritmo,  $hor$  es el número de hormigas y  $gen$  es el número de
      generaciones.
3:   for  $k \leftarrow 1, hor$  do
4:      $A_{hor}^k \leftarrow x_k$ , soluciones generadas uniformemente aleatorias de tal
      manera que cada  $x_k^i$  sea positiva
5:   end for
6:   ordena( $A_{hor}$ ), ordena las soluciones obtenidas de menor a mayor según
      cada valor de  $E(x_k)$ .
7:   for  $k \leftarrow 1, hor$  do
8:      $w_k \leftarrow$  calcular el peso de cada solución  $x_k$ 
9:   end for
10:  for  $k \leftarrow 1, hor$  do
11:     $p_k \leftarrow$  calcular la probabilidad de cada solución  $x_k$ 
12:  end for
13:  while  $gen > 0$  do, se calcularán  $gen$  número de generaciones
14:    for  $k \leftarrow 1, hor$  do
15:      for  $i \leftarrow 1, 6$  do
16:         $\mu_{ki} \leftarrow x_k^i$ 
17:      end for
18:    end for
19:    for  $k \leftarrow 1, hor$  do
20:      for  $j \leftarrow 1, hor$  do
21:         $\sigma_k^i$ , calcular todas las desviaciones típicas.
22:      end for
23:    end for
24:    for  $t \leftarrow 1, hor$  do
25:      for  $i \leftarrow 1, 6$  do
26:         $f \leftarrow$  escoger de manera aleatoria siguiendo las
          probabilidades de  $p_k$ 
27:         $x_t^i \leftarrow \mu_f^i + \sigma_f^i * rand()$ , genera las nuevas soluciones que
          deberían ser positivas
28:      end for
29:      Se calculan los errores de las nuevas soluciones
30:    end for
31:     $A_{hor} \leftarrow x_t \forall t = 1..hor$ 
32:    ordena( $A_{hor}$ ), se ordenan el conjunto de soluciones obtenidas y se
      criban para que solo haya  $hor$  soluciones
33:     $gen - -$ 
34:  end while
35:  output  $A_{hor}^0$ 
36: end procedure
```

Para decidir que valores dar a los parámetros del algoritmo, q y ξ , se asignaron dos rangos a cada uno de ellos y se probó todas sus posibles combinaciones con 20 generaciones de hormigas, ya que cada prueba, de cada combinación de parámetros, conlleva mucha carga computacional. Se halló que la combinación que más rápido converge es $q = 0.7$ y $\xi = 0.6$ y por ello es la que se usó para todas las estimaciones que se realizaron.

Se han hecho pruebas con los siguientes conjuntos de valores iniciales:

- $v_{min} = [P(0) = 25, K(0) = 0.56, H(0) = 1.008, P(\text{estabilización}) = 8.4]$
- $v_{med} = [P(0) = 44, K(0) = 0.98, H(0) = 1.764, P(\text{estabilización}) = 11.2]$
- $v_{max} = [P(0) = 63, K(0) = 1.4, H(0) = 2.52, P(\text{estabilización}) = 14]$

Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Con v_{min} se obtuvieron los siguientes valores para los parámetros, $\alpha_P = 2.5315855392761892$, $\sigma_P = 0.27335648121100636$, $\alpha_K = 0.0081635507059407558$, $\sigma_K = 554.60160440341099$, $\alpha_H = 0.082668101305335959$, $\sigma_H = 2338.1250886430553$ con un error máximo de $Er_{max} = 7.0710601211\%$
- Con v_{med} se obtuvieron los siguientes valores para los parámetros, $\alpha_P = 1.1437250702902808$, $\sigma_P = 0.61166666593284835$, $\alpha_K = 0.075714027263314568$, $\sigma_K = 57.75026565202478$, $\alpha_H = 0.055254652925986955$, $\sigma_H = 122.28255408066634$ con un error máximo de $Er_{max} = 11.5155567624\%$
- Con v_{max} se obtuvieron los siguientes valores para los parámetros, $\alpha_P = 1.2484432164278869$, $\sigma_P = 0.59121081424897182$, $\alpha_K = 0.049406508472647$, $\sigma_K = 38.630262038970763$, $\alpha_H = 0.078709856110609822$, $\sigma_H = 78.895854218354287$ con un error máximo de $Er_{max} = 14.4305255271\%$

5.4 Simulaciones con los parámetros

Se ha decidido realizar simulaciones con todos los valores anteriores, v_{min} , v_{med} y v_{max} .

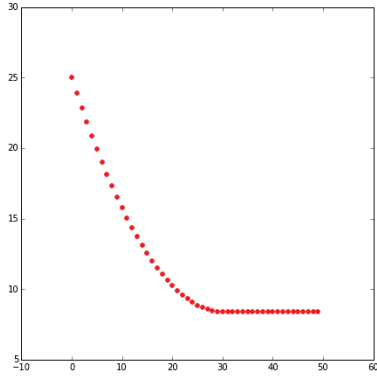


Fig. 3: Datos clínicos de las progenitoras con v_{min}

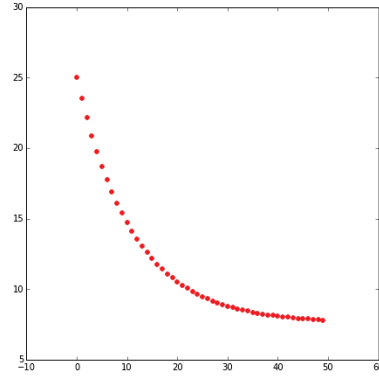


Fig. 4: Simulación de las progenitoras con v_{min}

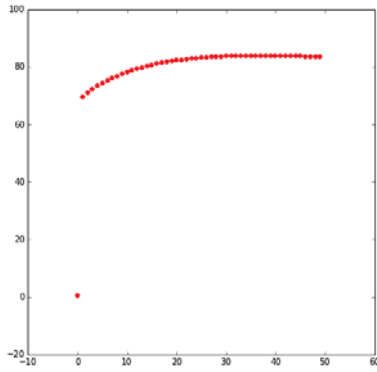


Fig. 5: Simulación de las NK con v_{min}

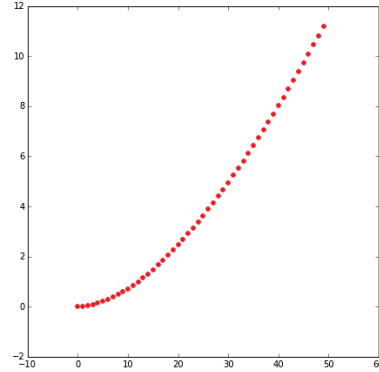


Fig. 6: Simulación de las LAK con v_{min}

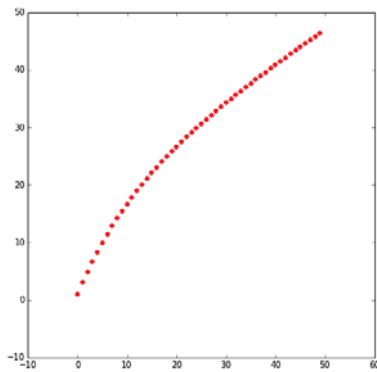


Fig. 7: Simulación de las Helper con v_{min}

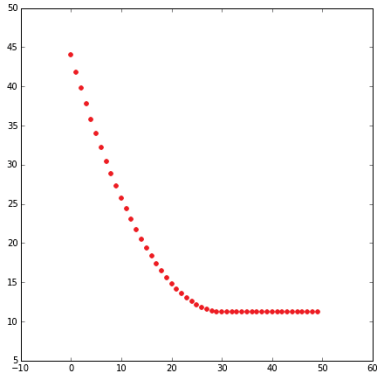


Fig. 8: Datos clínicos de las progenitoras con v_{med}

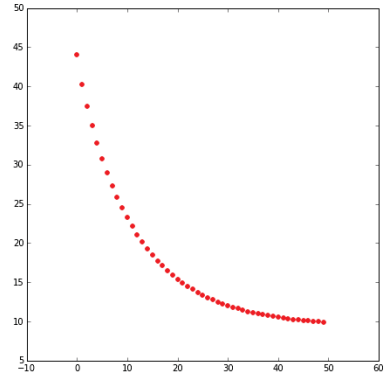


Fig. 9: Simulación de las progenitoras con v_{med}

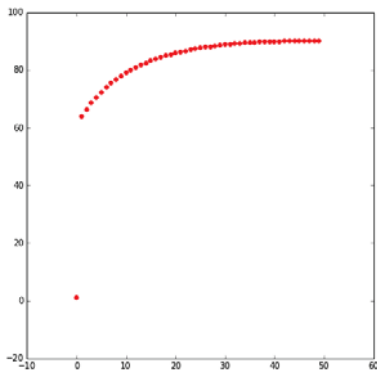


Fig. 10: Simulación de las NK con v_{med}

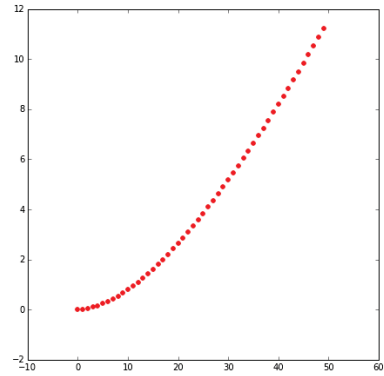


Fig. 11: Simulación de las LAK con v_{med}

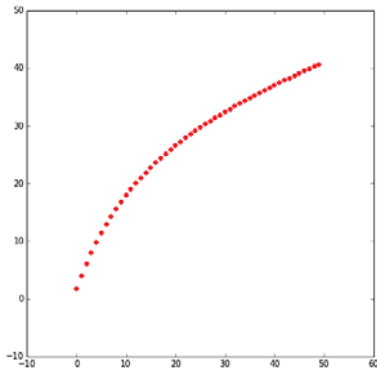


Fig. 12: Simulación de las Helper con v_{med}

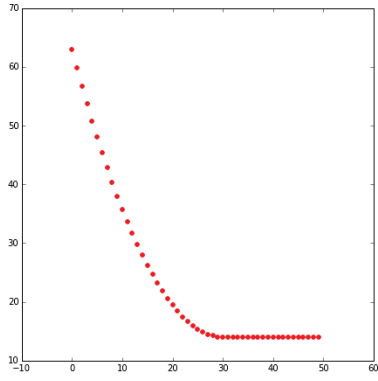


Fig. 13: Datos clínicos de las progenitoras con v_{max}

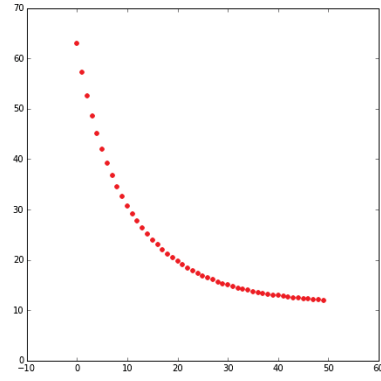


Fig. 14: Simulación de las progenitoras con v_{max}

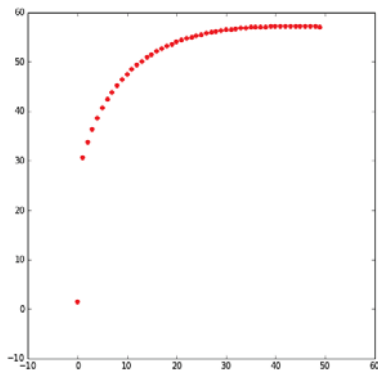


Fig. 15: Simulación de las NK con v_{max}

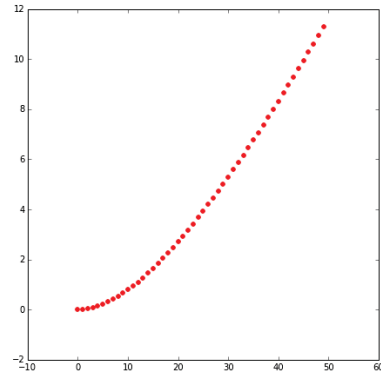


Fig. 16: Simulación de las LAK con v_{max}

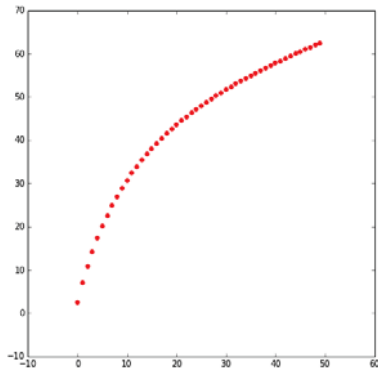


Fig. 17: Simulación de las Helper con v_{max}

6 Conclusiones

Teniendo en cuenta las simulaciones obtenidas, se observa lo siguiente: el salto que hace la simulación de las Natural Killers del día uno al día dos. Esto probablemente se deba a que desde el momento en el que una célula progenitora se convierte en Natural Killer, en Helper Cells o incluso en sí misma, hasta que ha madurado y es una célula funcional transcurre una serie de días. Este suceso está comprendido en el segundo miembro de la ecuación de Colijn [R.2]:

$$\bullet 2\alpha_P \frac{\theta_P^{s_1}}{\theta_P^{s_1} + P^{s_1}(t-\tau)} e^{-\gamma_P \tau} P(t - \tau)$$

Éste no se ha contemplado en el modelo por la carga computacional que conllevaría. La segunda es el hecho de que tanto las LAK como las Helper Cells se estabilizan al cabo de un largo periodo de tiempo, esto está influido también por no incluir la maduración en las progenitoras, ya que tanto el crecimiento de las LAK como de las Helper Cells depende de éstas.

En cuanto a la estimación de parámetros, el resultado sobre el error obtenido ha sido un éxito teniendo en cuenta el número de parámetros a estimar. Parece que se puede hacer un estudio mayor en cuanto a qué valores dar a los parámetros propios de algoritmo de la optimización de la colonia de hormigas, q y ξ .

Bibliografía

E. Castillo-Montiel, J.C. Chimal-Eguía, J.I. Tello, G. Piñon-Zaráte, M. Herrera-Enríquez, A.E. Castell-Rodríguez. Enhancing dendritic cell immunotherapy for melanoma using a simple mathematical model. *Theor Biol Med Model* (2015).

C. Colijn, M. C. Mackey. A mathematical model of hematopoiesis. Periodic chronic myelogenous leukemia. *Journal of Theoretical Biology* 237 (2005).

G. L. de Pillis, A. E. Radunskaya y C. L. Wiseman. A Validated Mathematical Model of Cell-Mediated Immune Response to Tumor Growth. *Cancer Res* 2005.

Zuzanna Szymanska Analysis of immunotherapy models on the context of cancer dynamics (2003).


Laird, A. K. Dynamics of growth in tumors and in normal organisms. *Nati. Cancer Inst. Monogr.*

G. L. de Pillis, A. E. Radunskaya. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations (2006).

Socha, K. and M. Dorigo. Ant colony optimization for continuous domains (2008).

Lombera, Hassán . Comprobar nombre de la tesis de Hassán.

Este documento esta firmado por



Firmante	CN=tfgm.fi.upm.es, OU=CCFI, O=Facultad de Informatica - UPM, C=ES
Fecha/Hora	Wed Jan 24 17:20:55 CET 2018
Emisor del Certificado	EMAILADDRESS=camanager@fi.upm.es, CN=CA Facultad de Informatica, O=Facultad de Informatica - UPM, C=ES
Numero de Serie	630
Metodo	urn:adobe.com:Adobe.PPKLite:adbe.pkcs7.sha1 (Adobe Signature)