

Modelos matemáticos para problemas en biología: población y competición entre el cáncer y el sistema inmune

Ditz Yanina Alejandra, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa
2015

Introducción

El siguiente trabajo se basa en la biomatemática, ciencia multidisciplinaria que se basa en modelizar procesos biológicos utilizando herramientas matemáticas.

Aquí se presentan algunos modelos matemáticos, los cuales nos dan una representación imperfecta de la realidad, principalmente veremos modelos poblacionales y modelos que intentan interpretar la competición entre el cáncer y el sistema inmune, mostrando la provechosa interacción entre la biología y la matemática.

Unos de los conceptos principales del trabajo son las ecuaciones diferenciales, las cuales son ecuaciones donde se encuentran derivadas de una o más funciones desconocidas. Se la puede clasificar según el número de variables independientes respecto de las que se derivan, en:

- *Ecuaciones diferenciales ordinarias* (EDO): contienen derivadas respecto a una sola variable independiente.
- *Ecuaciones en derivadas parciales* (EDP): contienen derivadas respecto a dos o más variables. [1]

Los modelos matemáticos están formados por las ecuaciones diferenciales.

Por último, debemos destacar el gran avance de la tecnología, que nos facilitó la simulación de los modelos matemáticos a través de software.

1. Modelos poblacionales

Los primeros modelos matemáticos aplicados en Biología han sido quizás los modelos que intentan describir la dinámica de poblaciones. Para saber cómo evoluciona una determinada población es necesario conocer o suponer cómo varía el número de efectivos de dicha población (Ecuación diferencial) y tener datos del número de individuos que componen dicha población en un instante determinado (condiciones iniciales).

Vamos a discutir aquí brevemente algunos de ellos.

1.1. El modelo de Fibonacci

Es uno de los modelos más antiguos en modelos poblacionales, el cual fue creado por Leonardo de Pisa (o Fibonacci, como se le conoce desde el siglo XVIII) y describe el crecimiento de una población de conejos.

Para resolverlo Fibonacci supuso ciertas reglas:

1. Comenzar con una única pareja de conejos (macho y hembra).
2. Cada pareja de conejos (macho y hembra) madura (puede reproducirse) pasado cierto tiempo T (una temporada de crianza).
3. Cada pareja madura de conejos produce una única nueva pareja de conejos (macho y hembra) cada temporada de crianza (o sea pasado el tiempo T).
4. Los conejos son inmortales.

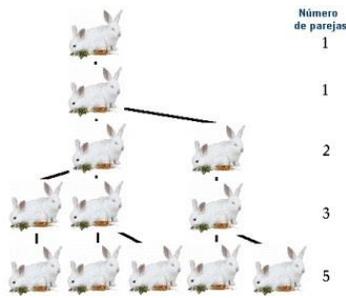


Figura 1: Los conejos de Fibonacci.

En cada fila se representan las parejas de conejos por temporada.

La población de conejos se describe por la ecuación de recurrencia.

$$N_{t+1} = N_t + N_{t-1}, \quad t = 1; 2; 3; \dots,$$

con N_t el número de parejas de conejos

Si empezamos por $t = 1$ con las condiciones iniciales $N_0 = N_1 = 1$, la fórmula anterior nos genera la famosa sucesión de Fibonacci:

1; 1; 2; 3; 5; 8; 13; 21; 34; 55; ...

La solución general de dicha ecuación es una ecuación en diferencias lineal y homogénea. Si buscamos la solución en forma $N_t = t$, sustituyendo en la ecuación anterior obtenemos:

$$\lambda^2 - \lambda - 1 = 0 \Rightarrow \lambda_{1,2} = \frac{1}{2}(1 \pm \sqrt{5});$$

Así, su solución general es: $N_t = A\lambda_1^t + B\lambda_2^t$, que usando las condiciones iniciales $N_0 = N_1 = 1$ nos da:

$$N_t = \frac{1}{\sqrt{5}}(\lambda_1^{t+1} - \lambda_2^{t+1}).$$

Un hecho curioso es que $N_{t+1}/N_t \approx \frac{1+\sqrt{5}}{2}$, que es la famosa razón áurea. [3]

1.2. El modelo malthusiano o exponencial

Consideremos que tenemos una población de cierta especie con un alto número de individuos y sea $p(t)$ el número de individuos de dicha especie en el momento t (evidentemente $p(t) \in N$).

Supongamos que en la población no hay emigración ni inmigración. Sea $r(t, p)$ la diferencia entre la razón de natalidad y mortalidad de la población. Entonces la variación $p(t + h) - p(t)$ es proporcional a $p(t)h$ siendo el coeficiente de proporcionalidad $r(t, p)$. Luego

$$p(t + h) - p(t) = r(t, p)p(t)h,$$

De donde tomando el límite cuando $h \rightarrow 0$ queda $p'(t) = r(t, p)p(t)$.

La ecuación más sencilla posible se obtiene si consideramos $r(t, p) = r$ constante. Así, la población de individuos de la especie puede ser modelizada mediante el problema de valores iniciales

$$p'(t) = r p(t) \quad p(t_0) = p_0, \quad r > 0, \quad (1)$$

cuya solución $p(t) = p_0 e^{r(t-t_0)}$. Este modelo fue propuesto por el economista inglés Thomas R. Malthus (1766-1834). Si $r < 0$, la especie está condenada a la extinción y, si $r > 0$, ésta crece en proporción geométrica.

[3]

1.3. Modelo matricial de Leslie

El modelo de crecimiento de Malthus presenta un modelo que no es realista para organismos pluricelulares, los cuales presentan etapas maduras e inmaduras a lo largo de su ciclo de vida.

El modelo de la matriz de Leslie es uno de los modelos más clásicos en unidades de tiempo discretas.

Para deducir este modelo, se considera un vector nt , que contiene las edades de una población:

$$nt = \begin{bmatrix} n_0(t) \\ n_1(t) \\ \vdots \\ n_i(t) \\ \vdots \\ n_d(t) \end{bmatrix}$$

Con:

$n_0 =$ número de individuos de edad 0 a 1 al tiempo t

$n_1 =$ número de individuos de edad 1 a 2 al tiempo t

\vdots

$n_i =$ número de individuos de edad i a $i + 1$ al tiempo t

Donde i es la i -ésima clase de edad.

También es necesario conocer las tasas de fertilidad (F) y sobrevivencia (S) para cada grupo de edad. Éstas se las pueden definir como:

$F_i = m_i p_i =$ número de descendientes hembras nacidas en un intervalo de tiempo, por hembra de la clase de edad i , y que sobreviven al intervalo siguiente.

$S_i = \frac{l_{i+1}}{l_i} =$ probabilidad de que un individuo reproductivo de la clase de edad i sobreviva y forme parte de la clase de edad $i + 1$.

Donde:

$m_i =$ número de nacimientos de hembras, por adulto hembra de la clase de edad i .

$p_i =$ proporción de la descendencia m_i que están vivas al intervalo siguiente.

l_i = proporción de individuos que sobreviven al inicio de cada intervalo i , en relación al número de la primera clase de edad.

En 1945, Leslie resolvió el problema en forma matricial, definiendo una matriz M que contiene parámetros de fertilidad y sobrevivencia, donde quedan definidas las estructuras al tiempo $t + 1$ de la siguiente manera:

$$n(t + 1) = Mn(t)$$

Donde

$$M = \begin{bmatrix} F_0 & F_1 & \dots & F_{d-1} & F_d \\ P_0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & P_1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & P_{d-1} & 0 \end{bmatrix}$$

Finalmente, se puede concluir que: $n_t = M^t n_0$

[4].

1.4. Modelo de depredación de Lotka-Volterra

En 1926, Volterra propone el modelo para explicar las oscilaciones de los bancos de pesca en el Adriático, un trabajo previo de Lotka en 1920:

$$\frac{dN}{dt} = N(a - bP)$$

$$\frac{dP}{dt} = P(cN - d)$$

Donde N es una presa, P es un depredador y a, b, c, d son constantes.

Cerca del equilibrio, las oscilaciones tienen período $T = \frac{2\pi}{\sqrt{a}} = 2\pi\sqrt{\frac{a}{d}}$, que depende de la relación entre la tasa de crecimiento de las presas y la muerte de los depredadores.

“El modelo es estructuralmente inestable y de poco uso práctico, aún para el sistema liebres-linces. Murray muestra cómo las trayectorias en el espacio de fases se mueven al revés que en el sistema de Lotka-Volterra”. [5]

1.5. El modelo logístico

El modelo de Malthus funciona razonablemente bien para poblaciones grandes, pero si $p(t)$ empieza a crecer demasiado habría muchos otros factores como la falta de espacio o de alimentos que frenaría el crecimiento. Esto llevo a que varios años después, en 1837, un matemático y biólogo holandés, P. F. Verhulst, proponga un modelo que se lo conoce como el modelo logístico.

Verhulst razonó que, como estadísticamente el encuentro de dos individuos es proporcional a p^2 entonces al término rp de la ecuación (1) habría que sustraerle el término cp^2 . Así, que el PVI que modeliza el crecimiento de la población será:

$$p'(t) = r p(t) - cp^2(t) \quad p(t_0) = p_0, \quad r, c > 0, \quad (2)$$

En general c ha de ser mucho más pequeño que r ya que si r no es muy grande la ecuación (1) es una aproximación bastante buena, pero si p comienza a crecer demasiado entonces el término $-cp^2$ no se puede obviar y terminar frenando el crecimiento exponencial. Usualmente c se escribe como el cociente r/K donde K es la capacidad de carga que está ligada a los recursos del hábitat.

La EDO (2) es una ecuación de variables separables donde:

$$\frac{dp}{p(r-cp)} = dt \Rightarrow \int \frac{dp}{p(r-cp)} = \frac{1}{r} \log \left| \frac{p}{r-cp} \right| = t + C \Rightarrow p/(r - cp) = Ce^{rt} \text{ y, por lo tanto,}$$

la solución al PVI (2) es:

$$p(t) = \frac{rp_0 e^{r(t-t_0)}}{r - cp_0 + cp_0 e^{r(t-t_0)}}$$

Observar que $\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = \frac{r}{c} = K$ independientemente del valor inicial de p_0 .

“Este modelo se ha comprobado con varias especies y ha dado muy buenos resultados. En particular, el hecho de que la población se estabilice ha sido comprobado en distintos experimentos con paramecios, obteniéndose una gran concordancia entre los resultados teóricos y experimentales”.

El modelo logístico presenta una versión muy interesante determinada por la ecuación sencilla, como sigue:

$u(t + 1) = ru(t)(1 - u(t)); r > 0$; (3) donde se asume que $u_0 \in (0; 1)$. “Este modelo, aparentemente sencillo, esconde bifurcaciones y caos”.

[3]

1.6. Crecimiento de organismos que se reproducen por fisión binaria

Burdon y Williams en 1982 desarrollaron lo que hoy se conoce como fisión transversal o fisión binaria. Se trata de un proceso donde las bacterias a medida que crecen incrementan su tamaño, su peso y la cantidad de material celular hasta un tamaño máximo, después se dividen a lo largo de su eje menor para formar dos nuevas células.

El modelo que le sigue a tal proceso es el siguiente:

Supongamos que N_0 y N_n son los tamaños de población al inicio y al final del período, respectivamente. Para encontrar el número de generaciones teniendo $N_n =$

$2^n N_0$, debemos aplicar logaritmo decimal a ambos miembros de la ecuación obteniendo:

$$n = \frac{(\log N_n - \log N_0)}{\log 2}$$

Mandelstam y McQuillen en 1973 demostraron el intervalo de tiempo requerido para duplicar el número de células, masa, etc. de una población de bacterias. A este tiempo se lo conoce como *tiempo generacional* y varía según los organismos y condiciones del medio.

En 1977, Alexander demostró la fórmula para calcular el tiempo generacional (g). Siendo ésta: $g = \frac{t}{n}$ con t como el intervalo de tiempo transcurrido entre generaciones N_0 y N_n ; y n , el número de generaciones.

[4]

2. Modelos de competición entre el cáncer y el sistema inmune

A continuación, se presenta tres modelos matemáticos que encaran el problema de la competición entre el cáncer y el sistema inmune.

Primero veremos cómo reacciona el sistema inmune ante un tumor; el mismo ataca y elimina bacterias y sustancias extrañas, como también vigilar la aparición de tumores. Una célula cancerosa es una célula cuya función biológica ha sido alterada de tal forma que no responde a los mecanismos de vigilancia inmune, provocando el desarrollo y crecimiento de un tumor, y su posterior propagación por el organismo, en forma descontrolada [5,6].

No se puede comprender bien el carácter y las propiedades del cáncer, pero se supone que se parece a la respuesta de cualquier inflamación. Primero las células

inmunes reconocen el problema y emiten unas señales bioquímicas a las otras células para que acudan al sitio donde el tumor está localizado. Estas segregan unas sustancias tóxicas dentro de las células tumorales para eliminarlas [5].

Sin embargo, hay que tener en cuenta que cuando se intenta estimular el sistema inmune con frecuencia obtenemos el crecimiento rápido del cáncer y además se alienta su fragmentación y metástasis. La inmunidad adaptativa permite que un cáncer pueda mantener una morfología estable bajo unas condiciones micro-ambientales particulares [6].

Existen 2 tipos de inmunidad, según la especialización de cada una. La inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La innata corresponde a células y moléculas que actúan de manera inespecífica contra agentes extraños y son la primera barrera defensiva, reaccionando de manera rápida.

La inmunidad adaptativa es la que más se relaciona con el sistema inmune contra tumores. Este sistema está compuesto por linfocitos, principalmente.

Se pueden encontrar modelos matemáticos para este tipo de situaciones como por ejemplo, el de Kuznetsov y Taylor [7], Waniewski y Zhivkov [8] o Galach [9]. En todos estos modelos la respuesta inmune está escrita en forma de una función fraccional. En cambio, en el modelo de Chrobak y Herrero se presentan soluciones polinómicas [10].

2.1. Modelo de V. A. Kuznetsov y M. A. Taylor

Vladimir A. Kuznetsov, Iliya A. Makalkin, Mark A. Taylor y Alan S. Perelson diseñaron un modelo para explicar cómo los linfocitos T responden al crecimiento de un tumor.

El modelo es el siguiente:

$$\frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1E - k_1ET + (k_{-1} + k_2)C$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT_{tot}) - k_1ET + C(k_{-1} + k_3)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_1ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C$$

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3C - d_2E^*$$

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2C - d_3T^*$$

Donde E, T, E^* y T^* son las concentraciones locales de células efectoras, las células tumorales, efector conjugados de células de tumor, las células efectoras y células inactivadas, CT " letalmente afectadas ", respectivamente.

Además, E, T, C son el número de células efectoras (CE) y células tumorales (CT) desligadas, y los complejos $CE - CT$, respectivamente, y E^*, T^* y representan el número de CE inactivado y TC letalmente golpea en el sitio del tumor. La población total de células TC de unhit en el bazo es $T_{tot} = T + C$.

Los parámetros k_{-1}, k_1, k_2, k_3 son constantes cinéticas no negativas: k_1 y k_{-1} es el rango de la unión de CE a CT y separación de CE desde CT sin dañar células; k_2 es el rango en el cual C interacciona un programa irreversiblemente de CT para lysis; y k_3 es el rango en el cual C interacciona con CE inactivas.

El parámetro s es el rango "normal" de flujo de las CE maduras dentro de la región de las CT , y d_1, d_2 y d_3 son constantes positivas que representan el rango de eliminación de las células E, E^* y T^* , respectivamente. Y consideremos como rango de crecimiento máximo de la población de CT al parámetro a .

La función $F(C, T)$ caracteriza a la velocidad a la que las células efectoras citotóxicas se acumulan en la región de TC de localización debido a la presencia del tumor. Siendo:

$$F(C, T) = \frac{fC}{g + T}, \text{ con } f \text{ y } g \text{ constantes.}$$

[7]

2.2. Modelo de Galach

Magda Galach se basa en el modelo de Vladimir A. Kuznetsoz y Mark A. Taylor, tratando de dar una versión más simplificada.

Al modelo de V. A. Kuznetsoz y M. A Taylor se lo reemplaza por la forma de Michaelis-Menten de la función F con una forma Lotka-Volterra, volviendo a la función F bilineal y con la forma $F(E, T) = \theta ET$. Así, el modelo a analizar será:

$$\frac{dE}{dt} = s + \alpha_1 ET - dE$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET$$

Donde $\alpha_1 = \theta - m$, y los parámetros a, b, s tienen el mismo significado que en el modelo de Kuznetsoz y Taylor: $n = \frac{k}{k_2}$, $m = \frac{k}{k_3}$ y $d = d_1$. Todos los coeficientes son positivos, salvo α_1 .

El signo de α_1 depende de la relación entre θ y m . Si la estimulación de coeficiente del sistema inmune excede la neutralización de coeficientes de ECs en el proceso de formación de $EC - TC$ complejos, entonces $\alpha_1 > 0$.

[9]

2.3. Modelo de Chrobak-Herrero

Se presenta el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, como sigue:

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax + xy(x - b) - cx^2, \\ \frac{dy}{dt} = 0.5x^2y - dxy + y^2(c - 0.5y) \end{cases}$$

Donde $x(t)$ son las células tumorales, $y(t)$ son las células inmunes y $a = 4\sqrt{3}\gamma^2$, $b = 4\gamma$, $c = \sqrt{3}\gamma$ y $d = 2\gamma$, donde $\gamma > 0$ [4].

Supongamos que las células tumorales y las células inmunes se encuentran en el mismo ambiente como dos especies que compiten entre ellas. No se consideran limitaciones espaciales. La tasa del crecimiento del tumor está representada ax . $xy(x - b)$ describe la interacción entre el cáncer y el sistema inmune. Si $x < b$, el tumor es más pequeño que un nivel constante b , la respuesta inmune puede vencerlo o entrar en equilibrio con él. Si $x > b$, el cáncer sigue creciendo y el sistema inmune no puede destruirlo [3]. La parte $-cx^2$ es el núcleo de las células muertas en el centro del tumor.

“Esto es uno de los pasos en la evolución de esta enfermedad: al principio las células malignas crean un pequeño esferoide que crece hasta que el nivel de los nutrientes cae tanto que las células en el centro no pueden sobrevivir y mueren”.

La parte $0.5x^2y$ es la estimulación del sistema inmune por el tumor: sus células producen antígeno (reconoce el problema) $-dxy$ describe estas células inmunes que mueren en la lucha con el cáncer. La parte $y^2(c - 0.5y)$ es la descripción de la respuesta inmune. Cuando $y < 2c$ la concentración de las células inmunes sigue

creciendo, cuando $y > 2c$ dicha concentración empieza a decrecer, después de alcanzar el nivel de saturación $2c$.

Podemos observar que las ecuaciones diferenciales son polinomio, entonces para cualquiera condición inicial existe una única solución del sistema. “Se demuestra fácilmente que para cualquiera condición inicial no negativa la solución también es no negativa, entonces el sistema es positivamente invariante.”

Teorema I. “Todas las soluciones $(x(t), y(t))$ del sistema, para cualquiera condición inicial $(x_0(t_0), y_0(t_0))$ tal que $0 \leq x_0(t_0) \leq 4\lambda$, están acotadas.”

[10]

3. Simulación de Modelos: Octave y Mathematica

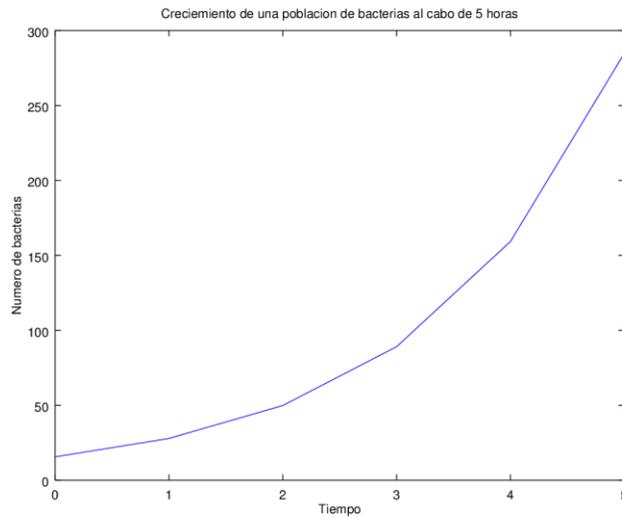
Para hacer simulación de modelos matemáticos existe un software libre que se llama Octave. También se lo puede reemplazar por MatlabOctave permite la modelación y significado de los modelos, aportando gran motivación a la hora de enseñar.

A continuación se presenta el código del Modelo de Malthus, donde se dan los valores que representan el número promedio de organismos presentes en un cultivo, en función del tiempo:

```
### Modelo de Malthus ###  
t = 0:1:5;  
Nt = [15, 27, 53, 92, 171, 259];  
LnNt = log(Nt);  
cc = polyfit(t, LnNt, 1);  
No = exp(cc(2));  
Ntc = No * exp(cc(1) * t);  
plot(t, Ntc);  
title('Crecimiento de una poblacion de bacterias al cabo de 5 horas')  
xlabel('Tiempo')
```

```
ylabel('Numero de bacterias')
```

Dando por resultado el siguiente gráfico:



[4]

El siguiente código se basa en el modelo de fisión binaria que toma datos de una gráfica de crecimiento de la población de *Escherichia coli*, donde se muestra que, en 2 horas con 50 minutos, la población de bacterias se incrementa de 1.5×10^6 a 6.3×10^7 ind/ml en su fase exponencial, dando como resultado las estimación del número de generaciones transcurridas y del tiempo generacional.

```
### Fisión Binaria ###  
No = 1.5e6;  
Nn=6.3e7;  
horas =2;  
minutos = 50;  
min_a_horas = minutos/60;  
n =log10(Nn/No)/log10(2)  
t = horas+ min_a_horas;  
g = t/n
```

Salida del programa:

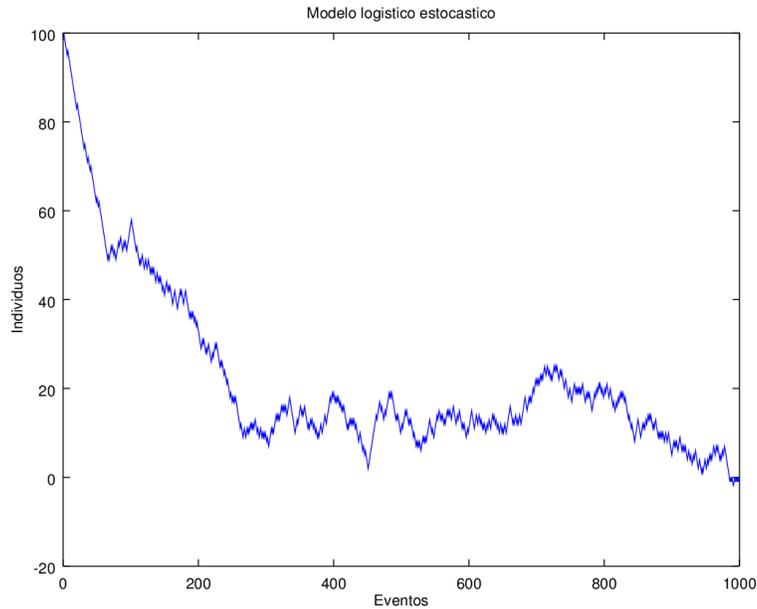
```
fision_binaria  
n = 5.3923  
g = 0.52544
```

El siguiente código corresponde al modelo estocástico logístico. Vamos a considerar una población con parámetros: $N_0 = 100$, $b = 0.9$, $d = 0.7$, $a_1 = 0.005$ y $a_2 = 0.009$. Además consideremos la densidad de equilibrio que ocurre cuando el número de nacimientos es igual al número de muertes, con lo que se obtiene un patrón de crecimiento que seguirá una trayectoria aleatoria y oscilará alrededor de la capacidad de carga (k).

En el modelo se utiliza el método de Monte Carlo, con lo que queda definido el código como sigue:

```
##### MODELO ESTOCASTICO DE CRECIMIENTO LOGISTICO
#####
%Hay dos posibilidades de eventos: Nacimiento o Muerte
N = 100; %individuos iniciales
b=0.9;%tasa de natalidad cuando el tamaño de la población es cercano a cero
d=0.7;%tasa de mortalidad cuando el tamaño de la población es cercano a cero
a1=0.005; %refleja el grado en que la densidad hace decrecer
           %la tasa de crecimiento de la población
a2=0.009;%refleja el grado en que la densidad hace aumentar
           %el número de muertes en la población
K = (b-d)/(a1 + a2); %K=14 capacidad de carga
NN=1:1:1000;
for i = 1:1000
NN(i)=N;
Pr = (b*N-a1*N*N)/((b+d)*N - (a1-a2)*N*N);
al=rand();
if al <= Pr
N = N + 1;
else
N = N - 1;
end
end
t=1:1:1000;
plot(t,NN)
xlabel('Eventos')
ylabel('Individuos')
title('Modelo logistico estocastico')
```

La salida del código es el siguiente gráfico:



. Además, hay otro software que se lo conoce como Mathematica, el cual no es libre. Al igual que Octave, tiene comando que nos simplifican ciertos algoritmos.

A continuación se presenta un ejemplo del modelo de decrecimiento de Lotka- Volterra. El mismo sigue el siguiente código:

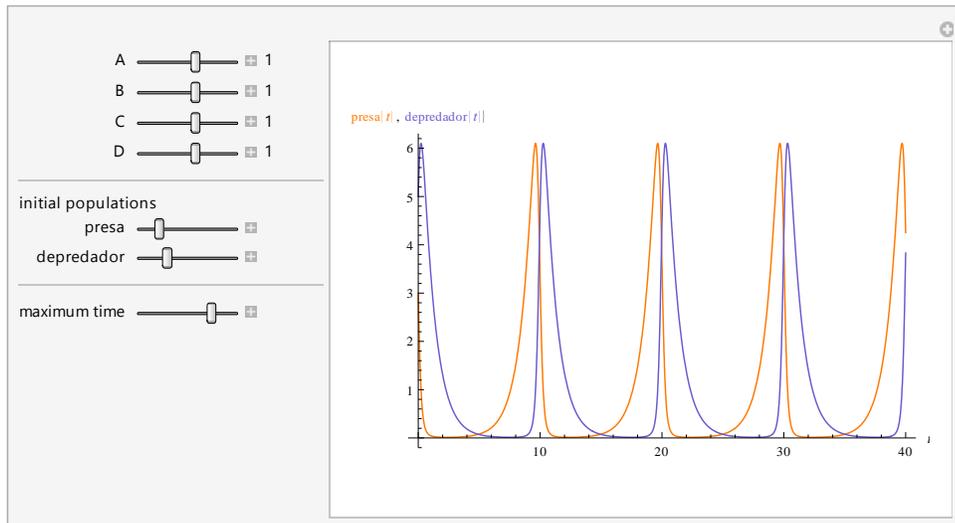
```
Manipulate[ Module[ {soln, col1 = RGBColor[1, .47, 0], col2 =
ColorData["HTML", "SlateBlue"]},
Plot[Evaluate[{{#[1]][t], #[2]][t]} &[
soln = Quiet@LotkaVolterra[{a, b, c, d}, {presa0, depredador0},
tmax]], {t, 0, Min[tmax, Min[#[1, 1, 2]] & /@ soln]],
AxesLabel -> TraditionalForm /@ {t, {Style[presa[t], col1],
Style[depredador[t], col2]}},
PlotRange -> All, AxesOrigin -> {0, 0}, PlotStyle -> {col1, col2},
ImageSize -> {400, 300}, ImagePadding -> {{40, 10}, {10, 25}}]
```

```

],
{{a, 1, "A"}, -5, 5, .01, ImageSize -> Tiny,
Appearance -> "Labeled"}, {{b, 1, "B"}, -5, 5, .01,
ImageSize -> Tiny, Appearance -> "Labeled"}, {{c, 1, "C"}, -5,
5, .01, ImageSize -> Tiny, Appearance -> "Labeled"}, {{d, 1, "D"}, -5, 5,
.01, ImageSize -> Tiny, Appearance -> "Labeled"}, Delimiter,
"initial populations", {{presa0, 3, "presa"}, 0, 20, ImageSize -> Tiny},
{{depredador0, 5, "depredador"}, 0, 20, ImageSize -> Tiny}, Delimiter,
{{tmax, 40, "maximum time"}, .01, 50, ImageSize -> Tiny},
SaveDefinitions -> True, ControlPlacement -> Left]

```

Esto nos muestra una imagen dinámica para ver cómo varían las poblaciones de la presa y del depredador en un determinado tiempo, como se puede observar en el siguiente gráfico:



4. Conclusión

Además de los modelos que se mencionó en el trabajo también existen otros modelos aplicados a propagación de enfermedades como un modelo que explica el comportamiento de una enfermedad infecciosa sin extensión espacial. Para ello, se toma una población total constante y se le introduce un número de individuos infectados a la población susceptible más grande. A ese modelo se lo denomina *SIR*, ya que a la población se la divide en 3 clases: *Susceptibles* (pueden infectarse), *Infectados* (infectan a otros) y *Removidos* (recuperados e inmune, o aislados, o muertos).

Sean $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ la cantidad de miembros de cada clase después de un cierto tiempo t . Teniendo en cuenta ciertas suposiciones y considerando una población bien mezclada se obtiene el siguiente modelo:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -rSI \\ \frac{dI}{dt} &= rSI - aI \\ \frac{dR}{dt} &= aI \quad [4]\end{aligned}$$

Un ejemplo en donde se utilizó este modelo es en la peste de Bombay en 1905, que duró un año.

También se pueden modelar la propagación espacial de agentes contagiosos, los rumores, la desinformación, los hábitos de droga, modas, y otros, mediante un mismo modelo: *Modelo difusivo*. Aquí se tiene en cuenta dos clases: los *infectados* $I(x, t)$ y los *Susceptibles* $S(x, t)$, las cuales depende del espacio x y del tiempo t . Se modela la propagación espacial como un proceso de difusión, donde ambas

clases tienen el mismo coeficiente de difusión D . Al igual que el modelo anterior, se debe tener en cuenta ciertas suposiciones, con lo que queda definidas las siguientes ecuaciones:

$$\frac{\partial I}{\partial t} = -rIS + D\nabla^2 S,$$

$$\frac{\partial S}{\partial t} = rIS - aI + D\nabla^2 I.$$

Donde r, a y D son constantes positivas. Estas ecuaciones son las mismas que en el modelo SIR , salvo que éstas tienen el coeficiente de difusión. Con este modelo se intenta interpretar la propagación espaciotemporal de la enfermedad cuando se introduce un pequeño número de infectados en una población medianamente susceptible.

Otro modelo interesante en biología es el modelo que representa el rango de crecimiento de la *Escherichia Coli*. Para el experimento se usó la *E. coli* O157:H7 y se consideraron 3 modelos: *modelo de la raíz cuadrada* (1), *modelo de Ratkowski* (2) y *el modelo de suma exponencial* (3):

$$\sqrt{\mu} = a(T - T_{min}) \quad (1)$$

$$\mu = a(T - T_{min})^2(1 - \exp(b(T - T_{max}))) \quad (2)$$

$$\mu = ae^{bT} + ce^{dT} \quad (3)$$

Donde μ es el rango de crecimiento, T es la temperatura, T_{min} y T_{max} son las temperaturas mínimas y máximas que se necesitan para el crecimiento y a, b, c, d son constantes de regresión. [11]

En tiempos recientes ha habido una considerable explosión en lo que se ha dado en llamar biomatemática o biología matemática.

En Argentina, hay algunas universidades donde se encuentran grupos de biomatemática. El número y la frecuencia de conferencias o congresos dedicados a la interacción entre la biología, la matemática, y otras ciencias han ido en aumento y los posgrados y especializaciones en biomatemática que ofrecen los centros de educación superior se han incrementado notablemente. Un ejemplo de ello es el FAMAF, donde allí se encuentra diferentes grupos trabajando en conjunto sobre biomatemática. También en la UNNE hay investigadores que se encuentran trabajando en lo mismo. [12]

Por último, es importante tener en cuenta la interesante relación que hay con la informática, sin ello esto no hubiese sido posible.

*“La matemática nos conduce al territorio de la necesidad absoluta,
al cual no solamente el mundo real debe someterse
sino también todos los mundos posibles.”*

Bertrand Russe

Bibliografía

- [1] Wikipedia, La Enciclopedia Libre.
- [2] R. Álvarez-Nordarse, Modelos matemáticos en Biología: un viaje de ida y vuelta, Departamento de análisis matemático, Universidad de Sevilla.
- [3] X. Chiappa Carrara, M. del C. Galindo de Satiago y A. Cervantes Sandoval, Introducción a los modelos Matemáticos de crecimiento con aplicaciones en sistemas biológicos, UMDI-Sisal, Facultad de Ciencias y Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.
- [4] G. Abramson, La matemática de los sistemas biológicos, Centro Atómico Bariloche, Instituto Balseiro y CONICET
- [5] Boletín informativo de salud. Disponible *on line* en <https://www.msdsalud.es>
- [6] Boletín informativo de cáncer de Chile. Disponible *on line* en <http://www.canceronline.cl>
- [7] V. A. Kuznetsov and M. A. Taylor *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis* Bull. Math. Biol., 56 (1994), 295-321.
- [8] J. Waniewski and P. Zhivkov *A simple mathematical model for tumour-immune system interactions* Proc. 8-th Nat. Conf. Applications of Mathematics in Biology and Medicine, LAjs (2002), 149-154.
- [9] M. Galach *Dynamics of the tumor-immune system competition - the effect of time delay* Int. J. Appl. Math. Comput. Sci., 13 (2003), 395-406.
- [10] J. M. Chrobak y H. Herrero, *Un modelo matemático de competición entre cáncer y sistema inmune*, Dpto. de Matemáticas, Universidad de Castilla- La Mancha.

[11] Boletín informativo del Centro Nacional para biotecnología en ciencia y salud.
Disponible on line <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

[12] Boletín informativo de universidades argentinas. Disponible *on line* en:
<http://argentinainvestiga.edu.ar>