

ANÁLISIS MATEMÁTICO DE UN MODELO DE HAPTOTAXIS PARA LA INVASIÓN TUMORAL



Universidad
Industrial de
Santander

Viviana Niño Celis

Élder Jesús Villamizar Roa

Diego Armando Rueda Gómez

#LaUISqueQueremos





• Haptotaxis



Universidad
Industrial de
Santander

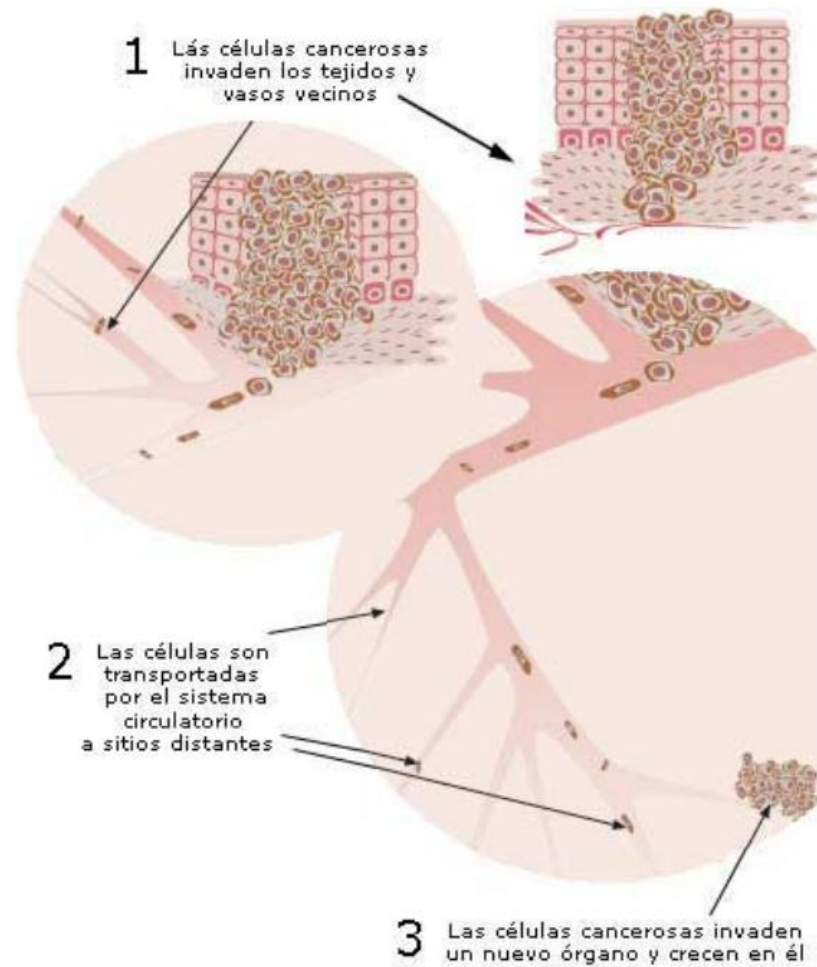


Figura 1: Asociación Española Contra el Cáncer

nos **el mejor** escenario
de creación e innovación.

www.uis.edu.co





Universidad
Industrial de
Santander

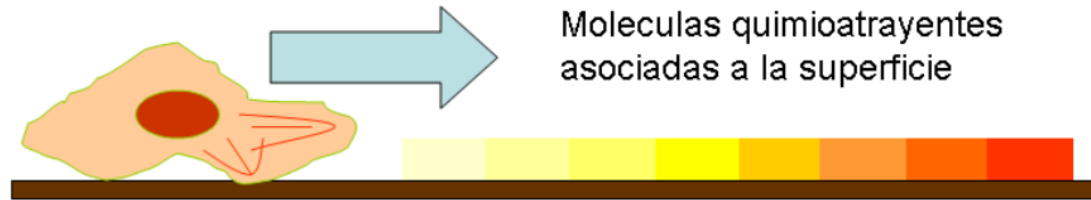


Figura 2: Wikipedia

Somos **el mejor** escenario
de creación e innovación.

www.uis.edu.co





- **Modelo general**

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t u = \overbrace{D_u \Delta u}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\nabla \cdot (\chi(v) u \nabla v)}^{\text{Haptotaxis}} + F_1(u, v, m), \\ \partial_t v = F_2(v, m), \\ \partial_t m = \overbrace{D_m \Delta m}^{\text{Difusión}} + F_3(u, v, m), \end{array} \right.$$

en $\Omega \times (0, T)$, siendo Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^d con $d \leq 3$.





• Antecedentes

- A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, E. L. Newman, R. J. C. Stee-le, A. M. Thompson, Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis, (2000).
- M. A. J. Chaplain, G. Lolas, Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity, (2006).
- N. Bellomo, N. K. Li, P. K. Maini, On the foundations of cancer modeling: selected topics, speculations, and perspectives, (2008).
- A. Marciniak-Czochra, M. Ptashnyk, Boundedness of solutions of a haptotaxis model, (2009).
- T. Hillen, K. Painter, M. Winkler, Convergence of a cancer invasion model to a logistic chemotaxis model, (2013).
- A. Zhigun, C. Surulescu, A. Uatay, Global existence for a degenerate haptotaxis model of cancer invasion, (2016).



• Modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t u = \overbrace{D_u \Delta u}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\nabla \cdot (\chi(v) u \nabla v)}^{\text{Haptotaxis}} + \overbrace{\mu_u u (1 - u - v)}^{\text{Proliferación}} - \underbrace{\alpha m v}_{\text{Degradación}}, \\ \partial_t v = \underbrace{-\alpha m v}_{\text{Degradación}}, \\ \partial_t m = \overbrace{D_m \Delta m}^{\text{Difusión}} - \underbrace{\rho_m m}_{\text{Degradación}} + \underbrace{\mu_m uv}_{\text{Producción}}, \end{array} \right. \quad (1)$$

en $\Omega \times (0, T)$, siendo Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^d con $d \leq 3$.

$$[u(x, 0), v(x, 0), m(x, 0)] = [u_0(x), v_0(x), m_0(x)], \quad x \in \Omega, \quad (2)$$

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial \nu} - \chi(v) u \frac{\partial v(x, t)}{\partial \nu} = 0, \quad \frac{\partial m(x, t)}{\partial \nu} = 0, \quad x \in \partial\Omega, \quad t \in (0, T).$$



• Formulación variacional

Definición 1: (u, v, m) es llamada solución débil de (1)-(2), si $u, v, m \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$, $u, v \in L^\infty((0, T) \times \Omega)$, $u_t, v_t, m_t \in L^2((0, T) \times \Omega)$ tales que:

$$\int_0^T \int_{\Omega} (u_t \varphi_1 + D_u \nabla u \cdot \nabla \varphi_1 - \chi(v) u \nabla v \cdot \nabla \varphi_1) dx dt = \int_0^T \int_{\Omega} \mu_u u (1 - u - v) \varphi_1 dx dt,$$

$$\int_0^T \int_{\Omega} (v_t \varphi_2 + \alpha m v \varphi_2) dx dt = 0,$$

$$\int_0^T \int_{\Omega} (m_t \varphi_3 + D_u \nabla m \cdot \nabla \varphi_3 + \rho_m m \varphi_3) dx dt = \int_0^T \int_{\Omega} \mu_m u v \varphi_3 dx dt,$$

$$\forall \varphi_1 \in L^2(0, T; H^1(\Omega)), \varphi_2 \in L^2((0, T) \times \Omega), \varphi_3 \in L^2(0, T; H^1(\Omega)).$$



TEOREMA 1 - Marciniak - Czocho, A. y Ptashnyk, M. (2010)

Si $u_0 \geq 0$, $v_0 \geq 0$, $m_0 \geq 0$ $u_0, v_0, m_0 \in H^1(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$, y una función continua y positiva χ , entonces existe una solución global y uniformemente acotada de (1)-(2). Adicionalmente, si χ es localmente Lipschitz- continua y $u_0, v_0, m_0 \in L^\infty(\Omega)$, $\nabla v_0, \nabla m_0 \in L^q(\Omega)$, $q \geq d$, $\nabla u_0 \in L^2(\Omega)$, la solución débil es única y $v \in L^\infty(0, T; W^{1,q}(\Omega))$, $m \in L^q(0, T; W^{1,q}(\Omega))$.



TEOREMA 1 - Marciniak - Czocho, A. y Ptashnyk, M. (2010)

Si $u_0 \geq 0$, $v_0 \geq 0$, $m_0 \geq 0$ $u_0, v_0, m_0 \in H^1(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$, y una función continua y positiva χ , entonces existe una solución global y uniformemente acotada de (1)-(2). Adicionalmente, si χ es localmente Lipschitz-continua y $u_0, v_0, m_0 \in L^\infty(\Omega)$, $\nabla v_0, \nabla m_0 \in L^q(\Omega)$, $q \geq d$, $\nabla u_0 \in L^2(\Omega)$, la solución débil es única y $v \in L^\infty(0, T; W^{1,q}(\Omega))$, $m \in L^q(0, T; W^{1,q}(\Omega))$.

TEOREMA 2

Bajo las hipótesis del teorema 1, si $\chi \in C^1$, $u_0, m_0, v_0 \in C^2(\bar{\Omega})$, entonces la solución débil es clásica.

$$\begin{cases} (\partial_t m, \bar{m}) + D_m(\nabla m, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m, \bar{m}) = \mu_m(uv, \bar{m}), \\ \partial_t v = -\alpha mv, \\ (\partial_t u, \bar{u}) + D_u(\nabla u, \nabla \bar{u}) = (\chi(v)u\nabla v, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u - u^2 - uv, \bar{u}), \end{cases} \quad (3)$$

para todo $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in H^1(\Omega) \times H^1(\Omega) \times \mathbf{H}^1(\Omega)$,





$$\begin{cases} (\partial_t m, \bar{m}) + D_m(\nabla m, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m, \bar{m}) = \mu_m(uv, \bar{m}), \\ \partial_t v = -\alpha mv, \\ (\partial_t u, \bar{u}) + D_u(\nabla u, \nabla \bar{u}) = (\chi(v)u\nabla v, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u - u^2 - uv, \bar{u}), \end{cases} \quad (3)$$

para todo $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in H^1(\Omega) \times H^1(\Omega) \times \mathbf{H}^1(\Omega)$,

$$\sigma = \nabla v$$

$$\begin{cases} (\partial_t m, \bar{m}) + D_m(\nabla m, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m, \bar{m}) = \mu_m(uv, \bar{m}), \\ \partial_t v = -\alpha mv, \\ (\partial_t u, \bar{u}) + D_u(\nabla u, \nabla \bar{u}) = (\chi(v)u\sigma, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u - u^2 - uv, \bar{u}), \\ (\partial_t \sigma, \bar{\sigma}) + \alpha(m\sigma, \bar{\sigma}) = -\alpha(v\nabla m, \bar{\sigma}), \end{cases} \quad (4)$$

para todo $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in H^1(\Omega) \times H^1(\Omega) \times \mathbf{H}^1(\Omega)$,



- 1 Sea $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ es una triangulación de $\bar{\Omega}$, casi uniforme formada por triángulos o tetraedros, de modo que $\bar{\Omega} = \bigcup_{K \in \mathcal{T}_h} K$, donde $h = \max_{K \in \mathcal{T}_h} h_K$, con h_K el diametro de K .





1 Sea $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ es una triangulación de $\bar{\Omega}$, casi uniforme formada por triángulos o tetraedros, de modo que $\bar{\Omega} = \bigcup_{K \in \mathcal{T}_h} K$, donde $h = \max_{K \in \mathcal{T}_h} h_K$, con h_K el diametro de K .

2

$$\mathcal{X}_m = \{m_h^n \in C(\bar{\Omega}) : m_h^n|_K \in \mathbb{P}_1(K) \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\}$$



1 Sea $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ es una triangulación de $\bar{\Omega}$, casi uniforme formada por triángulos o tetraedros, de modo que $\bar{\Omega} = \bigcup_{K \in \mathcal{T}_h} K$, donde $h = \max_{K \in \mathcal{T}_h} h_K$, con h_K el diámetro de K .

2

$$\mathcal{X}_m = \{m_h^n \in C(\bar{\Omega}) : m_h^n|_K \in \mathbb{P}_1(K) \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\}$$

3 Interpolador nodal $I_h : C(\bar{\Omega}) \rightarrow \mathcal{X}_m$.

4 Mass lumping:

$$(f, g)^h := \int_{\Omega} I_h(f \cdot g) dx = \sum_{z \in \mathcal{N}} \beta_z (f(z) \cdot g(z)).$$

donde $\beta_z = \int_{\Omega} \varphi_z$.

5 $\|f\|_h = \sqrt{(f, f)^h}$.



$$\left\{ \begin{array}{l} (\partial_t m, \bar{m}) + D_m(\nabla m, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m, \bar{m}) = \mu_m(uv, \bar{m}), \\ \partial_t v = -\alpha m v, \\ (\partial_t u, \bar{u}) + D_u(\nabla u, \nabla \bar{u}) = (\chi(v)u\sigma, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u - u^2 - uv, \bar{u}), \\ (\partial_t \sigma, \bar{\sigma}) + \alpha(m\sigma, \bar{\sigma}) = -\alpha(v\nabla m, \bar{\sigma}), \end{array} \right. \quad (5)$$

para todo $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in H^1(\Omega) \times H^1(\Omega) \times \mathbf{H}^1(\Omega)$,



• Esquema numérico

Inicialización: Sea $[m_h^0, v_h^0, u_h^0, \sigma_h^0] = [\mathbb{P}_m m_0, \mathbb{P}_v v_0, \mathbb{P}_u u_0, \mathbb{P}_\sigma \sigma_0] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$.

Paso de tiempo n : Sea el vector $[m_h^{n-1}, v_h^{n-1}, u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$, $[m_h^n, v_h^n, u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ tal que

- 1) $(\delta_t m_h^n, \bar{m})^h + D_m(\nabla m_h^n, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m_h^n, \bar{m})^h = \mu_m([u_h^{n-1}]_+ v_h^{n-1}, \bar{m}),$
- 2) $\delta_t v_h^n = -\alpha m_h^n v_h^n,$
- 3) $(\delta_t u_h^n, \bar{u}) + D_u(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) = (\chi(v_h^n) u_h^{n-1} \sigma_h^{n-1}, \nabla \bar{u})$
 $+ \mu_u(u_h^{n-1} - (u_h^{n-1})^2 - u_h^n v_h^n, \bar{u}),$
- 4) $(\delta_t \sigma_h^n, \bar{\sigma}) + \alpha(m_h^n \sigma_h^n, \bar{\sigma}) = -\alpha(v_h^n \nabla m_h^n, \bar{\sigma})$ (6)

para todo $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$; se denota, $\delta_t z_h^n = \frac{z_h^n - z_h^{n-1}}{\Delta t}$ y $z_+ = \max\{z, 0\} \geq 0$.



Proposición 1 - Positividad de v_h^n y m_h^n

Sea $([u_h^n, v_h^n, \sigma_h^n, m_h^n])_{n \in \mathbb{N}}$ la secuencia definida en el esquema. Si $v_h^{n-1}, m_h^{n-1} \geq 0$, entonces $v_h^n, m_h^n \geq 0$.





Proposición 2 - Existencia y unicidad

Existe una única solución $[v_h^n, u_h^n, m_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_\sigma$ del esquema.



TEOREMA 3- Errores discretos

Sea $[m_h^n, v_h^n, u_h^n, \sigma_h^n]$ una solución para el esquema y se considera una solución suficientemente regular $[m, v, u, \sigma]$ del sistema equivalente. Existe una constante $C > 0$ tal que si $\Delta t C < \frac{1}{2}$, se tiene la siguiente estimación para los errores discretos

$$\|[\xi_m^n, \xi_v^n, \xi_u^n, \xi_\sigma^n]\|_{l^\infty(L^2)} + \|[\xi_m^n, \xi_u^n]\|_{l^2(H^1)} \leq C \left(\Delta t + \max\{h^{r_1}, h^{r_2+1}, h^{r_3+1}, h^{r_4+1}\} \right).$$



Corolario 1 - Errores totales

Bajo las hipótesis del teorema 3 para errores discretos, se tiene la siguiente estimación para los errores totales

$$\| [e_m^n, e_v^n, e_u^n, e_\sigma^n] \|_{l^\infty(L^2)} \leq C(T) \left(\Delta t + \max\{h^{r_1}, h^{r_2+1}, h^{r_3+1}, h^{r_4+1}\} \right),$$

$$\| [e_m^n, e_u^n] \|_{l^2(H^1)} \leq C(T) \left(\Delta t + \max\{h^{r_1}, h^{r_2+1}, h^{r_3}, h^{r_4+1}\} \right).$$

Notación:

$$e_a^n = (a^n - \mathbb{P}_a a^n) + (\mathbb{P}_a a^n - a_h^n) = \theta_a^n + \xi_a^n,$$



Corolario 2

$[u_h^n, \sigma_h^n]$ converge a $[u, \sigma]$ en $l^\infty(L^2)$ y $[v_h^n, m_h^n]$ converge a $[v, m]$ en $l^\infty(L^2)$ y en $l^2(H^1)$, cuando los parámetros Δt y h convergen a cero.





• Simulaciones numéricas

- 1 Se utiliza el Software FreeFem++
- 2 Se considera los espacios discretos $\mathcal{X}_m, \mathcal{X}_v, \mathcal{X}_u, \mathcal{X}_\sigma$ aproximados por \mathbb{P}_1 – continuo, dominio rectangular $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$ y malla no estructurada.



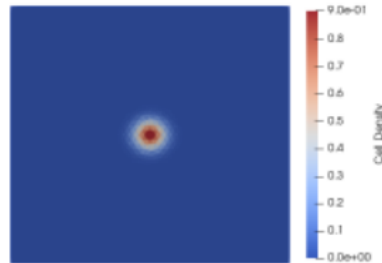
• Simulaciones numéricas

- 1 Se utiliza el Software FreeFem++
- 2 Se considera los espacios discretos $\mathcal{X}_m, \mathcal{X}_v, \mathcal{X}_u, \mathcal{X}_\sigma$ aproximados por \mathbb{P}_1 – continuo, dominio rectangular $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$ y malla no estructurada.
- 3 Evolución espacio- temporal de la invasión de la matriz extracelular por las células cancerosas.
- 4 Dos tipos diferentes de matriz extracelular.
- 5 Se compara el comportamiento cuando hay ausencia y presencia de proliferación celular.

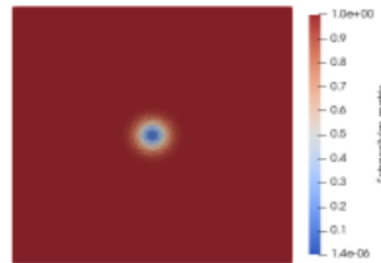
- 1 Los valores utilizados $D_m = 0,001$, $\rho_m = 0$, $\mu_m = 0,1$, $\alpha = 10$, $D_u = 0,001$ y $\chi = 0,005$. Los parámetros discretos se toman $\Delta t = 10^{-2}$ y $h = 1/50$; y los resultados se muestran para tiempos $t = 1, 5, 10, 15$.
- 2 Test 1: Matriz extracelular homogénea: para simular la ausencia y presencia de proliferación celular se considera $\mu_u = 0$ and $\mu_u = 2$ y la siguiente condición inicial

$$u_0 = \exp(-400(x - 0,5)^2 - 400(y - 0,5)^2),$$

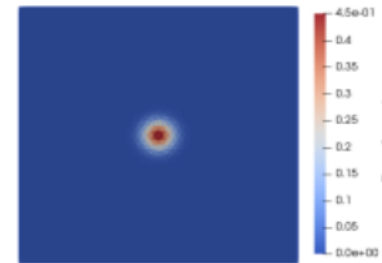
$$m_0 = 0,5u_0 \quad \text{and} \quad v_0 = 1 - u_0.$$



(a) Cell density

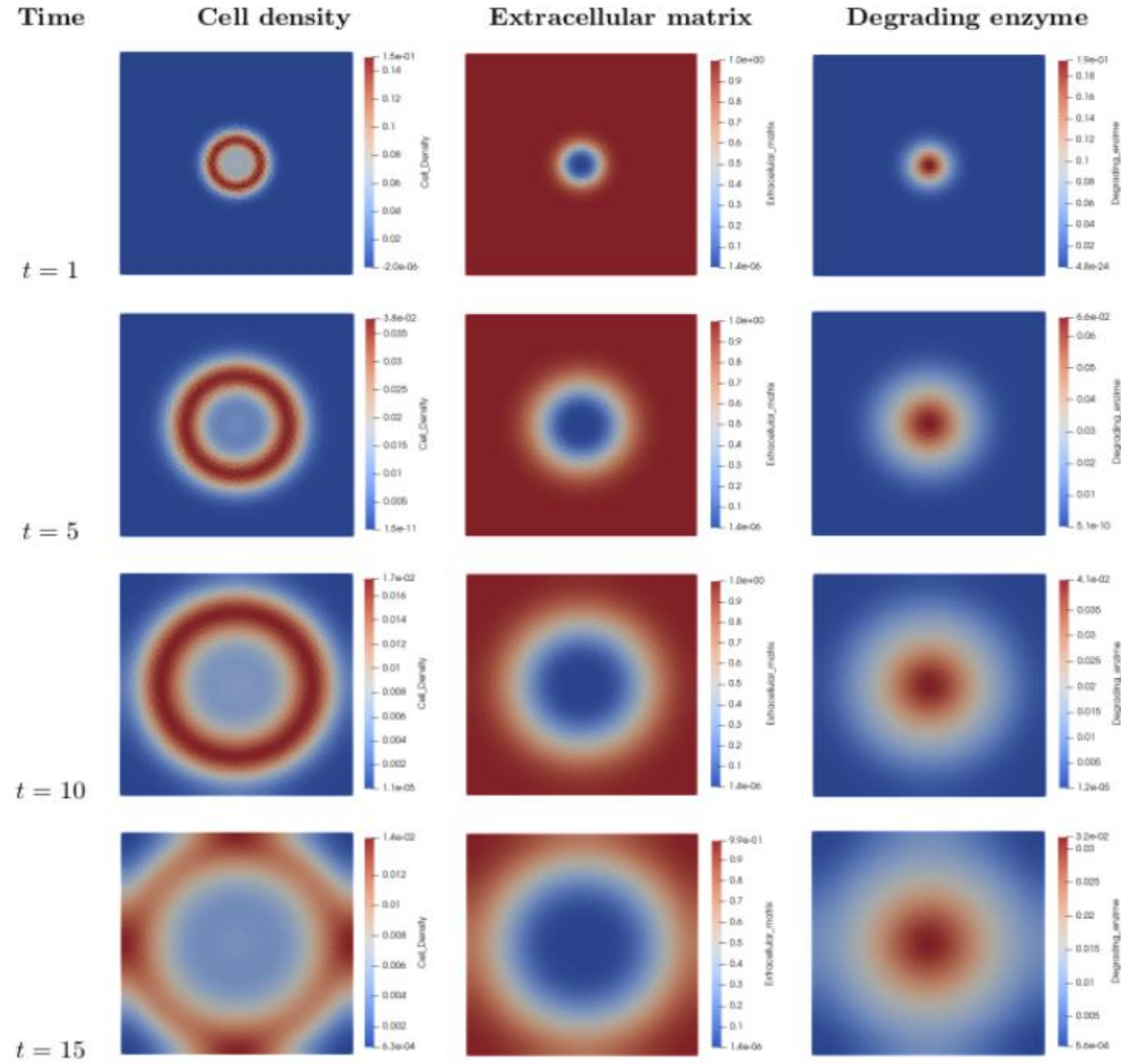


(b) Extracellular matrix



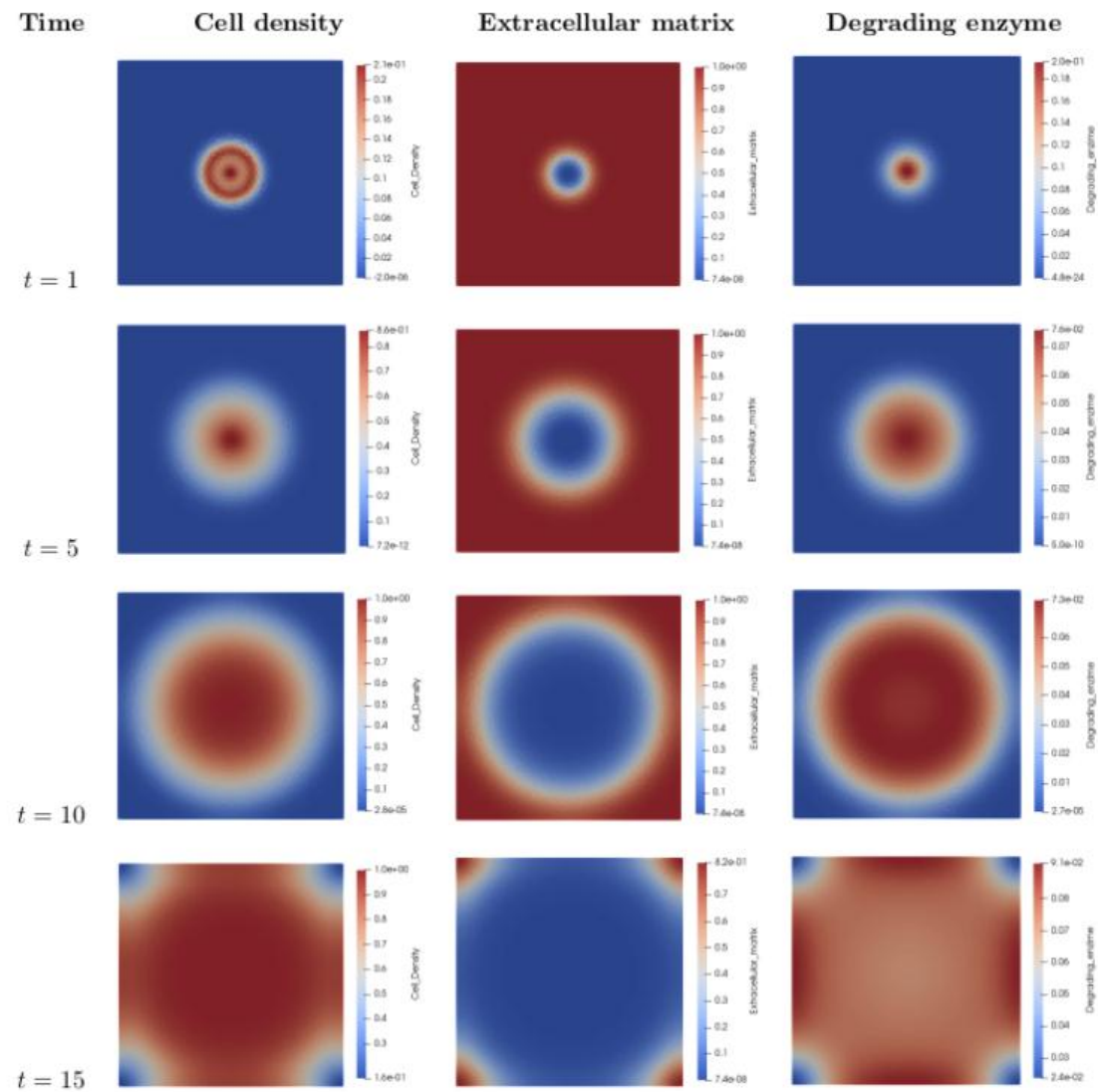
(c) Degrading enzyme

- Test 1: Matriz extracelular homogénea, proliferación $\mu_u = 0$





• Test 1: Matriz extracelular homogénea, proliferación $\mu_u = 2$



1 Test 1: Matriz extracelular heterogénea:

$$u_0 = \exp(-400(x - 0,5)^2 - 400(y - 0,5)^2), \quad m_0 = 0,5u_0,$$

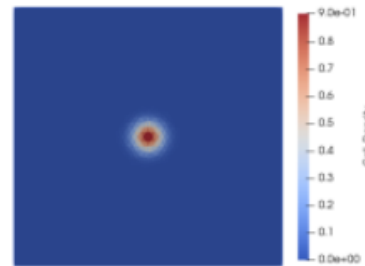
$$v_0 = 1 - \sum_{i=1}^7 \exp(-b_i(x - x_i)^2 - c_i(y - y_i)^2),$$

donde $b_1 = b_2 = 800$, $b_3 = b_4 = b_5 = 600$, $b_6 = 400$, $b_7 = 100$,

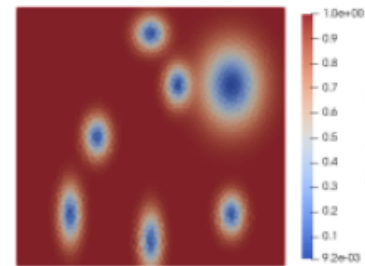
$c_1 = c_2 = 100$, $c_3 = c_4 = c_5 = 200$, $c_6 = 300$, $c_7 = 50$,

$x_1 = y_1 = y_5 = 0,2$, $x_2 = x_6 = y_3 = 0,5$, $y_2 = 0,1$, $x_3 = 0,3$, $x_4 = 0,6$,

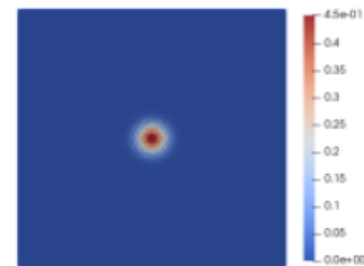
$y_4 = y_7 = 0,7$, $x_5 = x_7 = 0,8$ y $y_6 = 0,9$



(a) Cell density



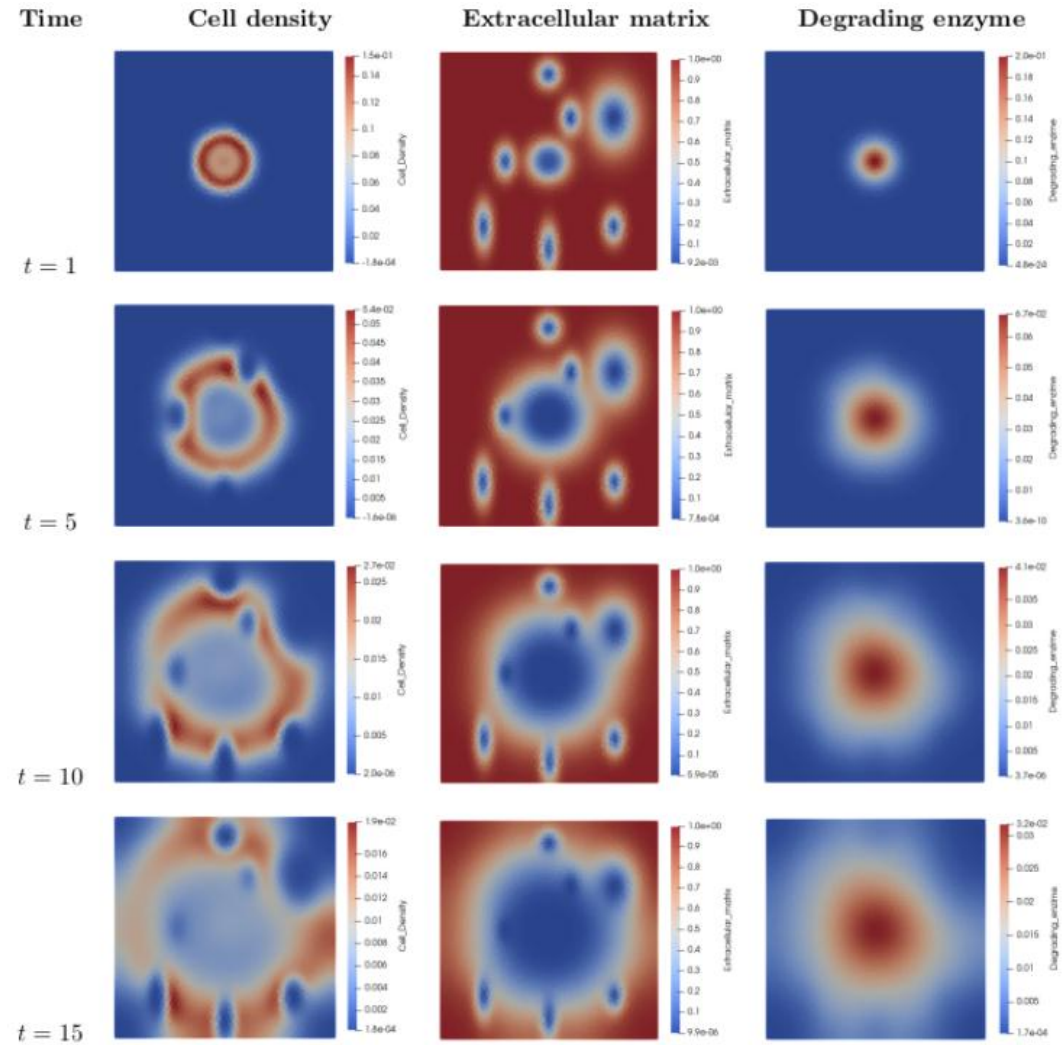
(b) Extracellular matrix



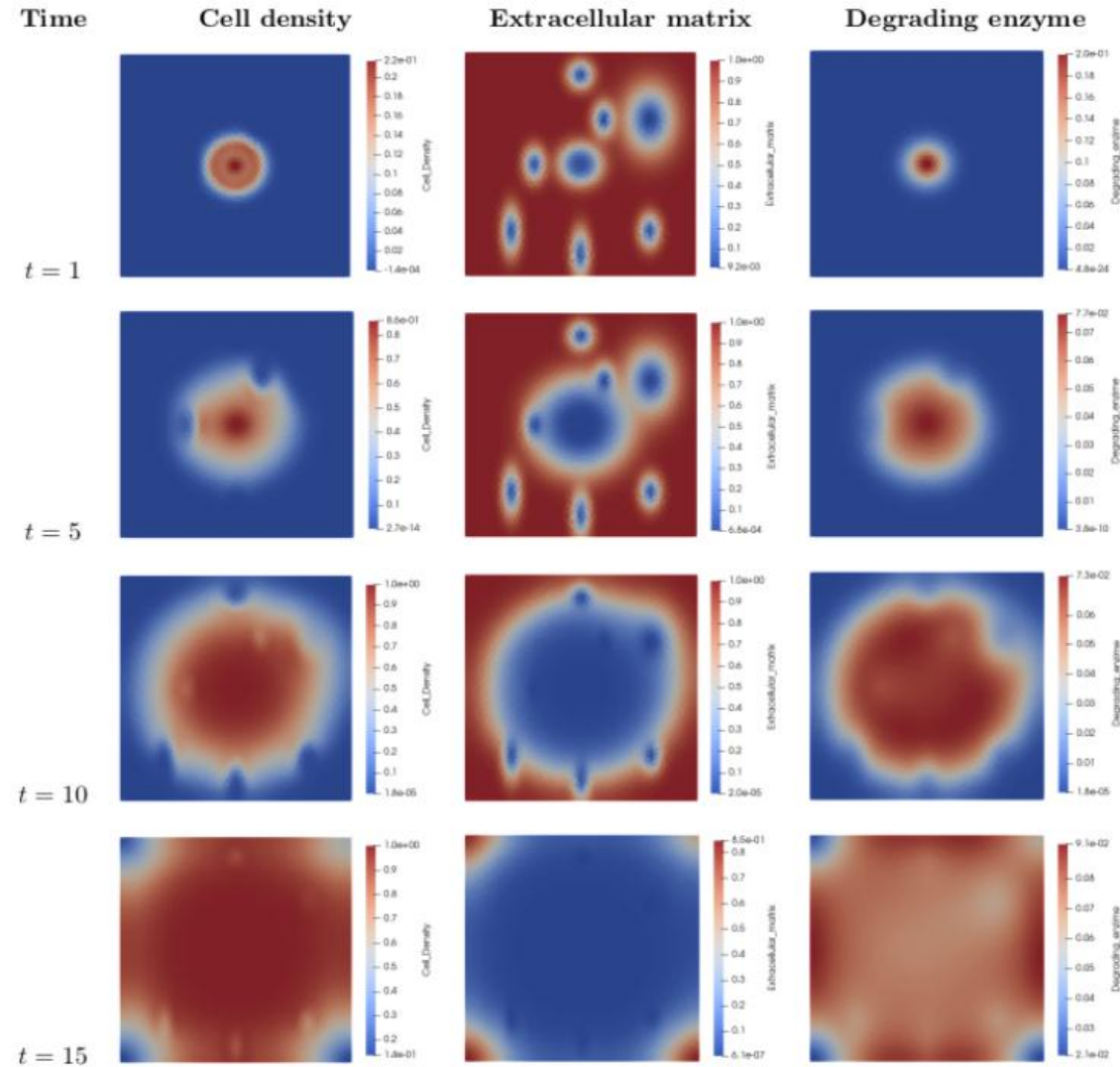
(c) Degrading enzyme



• Test 2: Matriz extracelular heterogénea, proliferación $\mu_u = 0$



• Test 2: Matriz extracelular heterogénea, proliferación $\mu_u = 2$





• Bibliografía

- [1] Anderson, A.R., Chaplain, M.A., Newman, E.L., Steele, R.J., Thompson, A.M. *Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis*. Computational and mathematical methods in medicine, 2(2), 129-154.
- [2] Marciniak-Czochra, A. y Ptashnyk, M., *Boundedness of solutions of a haptotaxis model*, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 20(03), 449-476.
- [3] Duarte-Rodríguez, A., Rodríguez-Bellido, M.A., Rueda-Gómez, D.A., Villamizar-Roa, É.J. *Numerical analysis for a chemotaxis-Navier-Stokes system*, *Aceptado para publicación en ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis* (2020).
- [4] Niño-Celis V., Rueda-Gómez, D.A., Villamizar-Roa, É.J., *Convergence and positivity of finite element methods for a haptotaxis model of tumoral invasion*. Preprint. Submitted.



Universidad
Industrial de
Santander



Somos **el mejor** escenario
de creación e innovación.

www.uis.edu.co



Universidad
Industrial de
Santander

#LaUISqueQueremos

iGracias!

