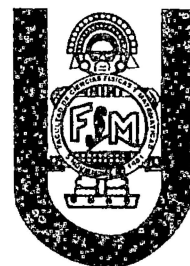


*Universidad Nacional*  
*"Pedro Ruiz Gallo"*



**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS**

## **TESIS**

**"ECUACIONES DIFERENCIALES QUE DESCRIBEN  
LA INTERACCIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO  
INNATO CON CÉLULAS TUMORALES"**

### **AUTORES:**

**DELGADO GUEVARA JOSÉ MANUEL  
SEMINARIO ALARCÓN KARINA JANETT**

### **ASESOR:**

**SÁNCHEZ GARCÍA DOLORES**

**LAMBAYEQUE - PERÚ**

**2015**



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
“PEDRO RUIZ GALLO”**



**FACULTAD DE CIENCIAS FISICAS Y  
MATEMATICAS**

## **TESIS**

**“Ecuaciones diferenciales que describen la  
interacción del sistema inmunológico  
innato con células tumorales”**

**Autores:**

Delgado Guevara José Manuel  
Seminario Alarcón Karina Janett

**Asesor:**

SÁNCHEZ GARCÍA Dolores

Lambayeque – Perú  
2015

## **DEDICATORIA**

Dedicamos esta tesis a DIOS y a la Virgen María, quienes inspiraron nuestro espíritu para la conclusión de esta tesis. A nuestros padres quienes nos dieron vida, educación, apoyo y consejos. A nuestros compañeros de estudio, maestros y amigos, quienes sin su ayuda nunca hubiéramos podido hacer realidad esta tesis. A todos ellos les agradecemos desde el fondo de nuestra alma. Para todos ellos hago esta dedicatoria.



UNIVERSIDAD NACIONAL "PEDRO RUIZ GALLO"
OFICINA CENTRAL DE BIBLIOTECA
PROCESOS TECNICOS
Nº DE INGRESO:
COD. DE CLASIFICACION:

## ÍNDICE GENERAL

### DEDICATORIA

ÍNDICE GENERAL.....	3
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
Objetivo General.....	9
Objetivos Específicos .....	9
CAPITULO I. PRELIMINARES.....	10
1.1. Resumen del Capítulo I.....	10
1.2. El sistema inmunológico.....	10
1.3. Tumores.....	13
1.4. El Enfoque Matemático.....	15
CAPÍTULO II. EL MODELO MATEMÁTICO QUE DESCRIBE LA INTERACCIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO INNATO CON CÉLULAS TUMORALES. ....	42
2.1 Introducción.....	42
2.2. Modelo Matemático. ....	45
2.3. DISCUSIÓN.....	63
CONCLUSIONES.....	64
BIBLIOGRAFÍA.....	66
ANEXOS.....	70
DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	70

### ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Sistema inmunológico humano y sus células	12
TABLA 2. Los valores y parámetros de la investigación	53

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1. El Papel de las DC en la eliminación de las células tumorales</b>	<b>44</b>
<b>FIGURA 2. Células tumorales</b>	<b>54</b>
<b>FIGURA 3. Células NK</b>	<b>55</b>
<b>FIGURA 4. Células DC</b>	<b>55</b>
<b>FIGURA 5. Células CD+8 T</b>	<b>56</b>
<b>FIGURA 6. Células tumorales</b>	<b>57</b>
<b>FIGURA 7. Células NK</b>	<b>57</b>
<b>FIGURA 8. Células Dendríticas</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA 9. Células CD+8T</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA 10. Evolución de células NK</b>	<b>60</b>
<b>FIGURA 11. Evolución de células CD8+ T</b>	<b>61</b>
<b>FIGURA 12. Evolución de células tumorales</b>	<b>62</b>
<b>FIGURA 13. Evolución de células tumorales en soluciones numéricas</b>	<b>63</b>
<b>FIGURA 14. Evolución de células NK</b>	<b>64</b>

## RESUMEN

En esta tesis, se presenta un modelo del sistema inmune verificándose una conexión establecida entre las células del sistema inmune y las células tumorales mediante el uso de un modelo matemático que descubre el comportamiento de las mismas.

En el Capítulo I, se hace una revisión de las teorías biológicas que se presentan con relevancia para el problema de interés. Esto incluye una discusión del sistema inmune, el crecimiento de tumores y la interacción del sistema inmune con un tumor en crecimiento. Se presenta una visión biológica del sistema inmune y sus interacciones con células cancerosas. En este capítulo se describe información de los principales componentes del sistema inmunológico, células asesinas naturales (NK), Las células dendríticas (DCs), células CD8+T y células tumorales. Después se describe una breve reseña de algunos modelos matemáticos relevantes.

En el Capítulo II, se describe el modelo matemático de la interacción entre un tumor y células del sistema inmunológico innato (células NK y DCs) y el sistema inmunológico específico (CD8+T). En la descripción de esta interacción, el modelo matemático se realizó de cuatro ecuaciones diferenciales. Se evalúa la estabilidad del modo, como el comportamiento de bifurcación simple. Se realizó también otro modelo matemático para tener una visión distinta de lo que ya se modelo, primero se realiza el modelo preliminar para servir como un ejemplo introductorio a realizar.

En este capítulo también se resuelve el modelo matemático que describe y grafica la dinámica del sistema inmunológico innato (NK, CDs) y el sistema inmunológico específico (CD8+T) y las células tumorales que describen los puntos de equilibrio resueltos numéricamente establecido en valores iniciales que enmarcan los efectos sobre el crecimiento tumoral de los valores iniciales correspondientes con el sistema inmunológico. Se establece el equilibrio libre del tumor que es un punto de equilibrio estable. Se encuentra finalmente que existen dos puntos, puntos de equilibrio entre la coexistencia de las células del sistema inmunológico y un tumor que tienen un significado biológico y una evolución a través del tiempo.

Finalmente se describe las conclusiones conseguidas en esta investigación.

## **ABSTRACT**

In this thesis, a model of the immune system that is established between the verification of immune cells and tumor cells by using a mathematical model which reveals the behavior of the same connection is presented.

In Chapter I, first you have a review of the biological theories presented with relevance to the problem of interest. This includes a discussion of the immune system, tumor growth and immune system interaction with a growing tumor. A biological vision of the immune system and their interactions with cancer cells is presented NK, dendritic cells - - DCS, CD + 8 T cells and tumor cells in this chapter information of the main components of the immune system, natural killer cells described. Then it describes a brief overview of some relevant mathematical models. This review includes models simply seeking tumor growth alone as modeling that incorporates elements of the host immune response.

In Chapter II, the mathematical model of the interaction between tumor cells and the innate immune system (NKY cell DCs) and specific immune system (CD + 8 T) is described. In the description of this interaction, the mathematical model is made of four differential equations. Be assesses the stability of the way, as simple bifurcation behavior. Other mathematical model to have a different view of what has already also made model, the preliminary model to serve as an introductory example to do is first performed. This is before a complex mathematical model is provided. This mathematical model is extended to the model of optimal control.

In this chapter, the mathematical model describing is also solved and plots the dynamics of the innate immune system (NK, CDs) and the specific immune system (CD + 8 T) and tumor cells that describe points unresolved balance numerically set to initial values framing effects on tumor growth in the corresponding initial values to the immune system. Tumor free balance which is a stable equilibrium point is established. It is finally there are two points, points of balance between the coexistence of cells of the immune system and tumor that have a biological significance and evolution over time.

Finally the findings obtained in this research is described.

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es un conjunto de células, tejidos y moléculas que median la resistencia a la enfermedad, la enfermedad infecciosa específica. La reacción coordinada de estas células y moléculas a los microbios infecciosos es la respuesta inmune. La inmunología es el estudio del sistema inmune y su respuesta a los patógenos invasores.

Componentes celulares del sistema inmunológico pueden ser considerados como mediadores de la inmunidad innata o adaptativa.

Los virus y células tumorales interactúan en diferentes niveles con el organismo huésped, y en particular con el sistema inmunológico.

Estas interacciones son complejas, y por lo tanto es importante modelar matemáticamente. Los modelos matemáticos pueden ayudar a comprender mejor estas interacciones. El sistema inmune comprende dos partes: el sistema inmune innato que protege el cuerpo de un gran número de patógenos utilizando defensas que se movilizan y provocan rápidamente que los receptores reconozcan un amplio espectro de patógenos; y el sistema inmune adaptativo que produce células específicas de lucha contra infecciones por agentes virales. El objetivo de esta tesis es establecer el comportamiento de las células en el sistema inmunológico humano empleando ecuaciones diferenciales.

En experimentos realizados en vivo se describen que son cruciales para la comprensión de las interacciones entre el sistema inmune y las células tumorales. Sin embargo, son por lo general muy costosos y pueden tomar meses para que un equipo con experiencia pueda llevar a cabo. También son muy complejos de seguir ya que son difíciles de observar sin interrumpir el proceso en curso.

Así que, en vivo los experimentos útilmente pueden complementarse con un enfoque matemático. En la elaboración del modelo matemático del sistema inmunológico humano y las células tumorales se puede describir mejor la comprensión del sistema inmunológico y sus interacciones por lo que permite describir la dinámica de estos sistemas complejos y comportamientos que no pueden ser observados directamente.



Los modelos matemáticos pueden describir experimentos que toman años duraderos en tiempo real en un tiempo mucho más corto y dar acceso a la información que es normalmente escondida durante los estudios en vivo. La precisión de estos modelos depende del modelo utilizado para representar las interacciones de respuesta de las células tumorales.

En esta tesis, se presenta un modelo matemático, que describe, una ecuación diferencial que se realizó para investigar la interacción entre el sistema inmunológico y un tumor en crecimiento.

Esta tesis está realizada en dos capítulos.

## **Objetivos:**

### **Objetivos General**

Describir la interacción del sistema inmunológico innato con células tumorales

### **Objetivos Específicos**

- Establecer las características y el funcionamiento del sistema inmunológico frente al reconocimiento de células tumorales.
- Determinar el modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales del sistema inmunológico frente al reconocimiento de células tumorales.
- Elaborar la simulación del modelo matemático basado, en ecuaciones diferenciales del sistema inmunológico frente al reconocimiento de células tumorales en el tiempo.

# **CAPÍTULO I**

## **PRELIMINARES**

### **1.1. Resumen del Capítulo I.**

En esta sección presentamos una breve revisión de la Teorías biológicas relevantes en particular, del sistema inmunológico humano y las células tumorales. El sistema inmune también ha sido discutido y, en particular, que se ha descrito diferentes tipos de respuesta inmune, así como diferentes componentes del sistema inmune y los tipos de células asociadas. Esta información básica, es importante, ya que se conoce, desarrolla y servirá en la construcción de los modelos matemáticos presentados más adelante en esta tesis, esta información, junto con más detalles presentados en los capítulos posteriores, la cual informará la relevancia biológica de los modelos.

### **1.2. El sistema inmunológico.**

El sistema inmunológico es una colección de mecanismos biológicos y procesos en el interior de un organismo con el propósito de proteger el organismo contra las enfermedades e infecciones, identificando y eliminando elementos (extraños) los cuales son partículas virales, parásitos, y también en mayor importancia las células tumorales. Hay un número de maneras de proporcionar una clasificación para el sistema inmunitario humano y una implica dividir el sistema en dos componentes, a saber, los sistemas innato y adaptativo. El sistema inmune innato puede reconocer materia extraña sin el reconocimiento previo de antígenos específicos no propios. El sistema inmune adaptativo puede reconocer objetivos específicos, después de reconocer antígenos que han sido procesados y presentados en combinación con un auto-receptor o complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) molécula en la superficie de una célula, lo que resulta en la producción de memoria inmune celular. [3]

#### **1.2.1. Mecanismos efectores en la inmunidad antitumoral.**

##### **1.2.1.1. Linfocitos T:**

Los linfocitos T citotóxicos (CTL) proporcionan inmunidad antitumoral eficaz en vivo. Son predominantemente CD8<sup>+</sup>T y llevan a cabo su función de vigilancia mediante el reconocimiento y destrucción de células potencialmente malignas

que expresan péptidos derivados de proteínas celulares mutantes u oncogénicas virales presentadas en asociación a moléculas MHC de clase I. [2].

#### **1.2.1.2. Células Naturales Asesinas:**

Las células NK (natural killer) son efectoras de las respuestas inmunitarias innata y específica, y pueden ser activadas directamente por el contacto con el tumor o como consecuencia del estímulo recibido por citoquinas como los interferones, TNF, IL-2 e IL -12, liberadas por los linfocitos T específicos del tumor y los macrófagos. [2].

#### **1.2.1.3. Macrófagos:**

Los macrófagos son mediadores celulares capaces de lisar células tumorales mediante la liberación de una gran cantidad de enzimas lisosómicas y metabolitos reactivos de oxígeno. Una vez activados también producen citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), que desempeña un importante papel en la muerte del tumor a través de apoptosis mediada por macrófagos. [2].

#### **1.2.1.4. Células Dendríticas:**

Las células dendríticas (DC) y otras células presentadoras de antígenos (APC) se encuentran dispersas entre los tejidos como centinelas o sistemas de alarma prestos a detectar la presencia de antígenos extraños. [2].

#### **1.2.1.5. Anticuerpos:**

Se considera que los Ac son menos importantes que las células T, para mediar respuestas inmunitarias antitumorales. No obstante existen respuestas de Ac específicas contra Ag virales, como ocurre en pacientes con linfomas asociados a VEB; y también es posible que se generen Ac contra el tumor que a veces son compartidos por células normales. [2].

#### **1.2.1.6. Identificación de las Células en el Sistema Inmunológico Humano**

El patólogo tiene a su alcance de una manera relativamente sencilla numerosos Ac monoclonales que le permiten el estudio inmunohistoquímico de las diferentes subpoblaciones celulares que constituyen la respuesta inmunitaria in situ.

**TABLA N°1. EL SISTEMA INMUNOLÓGICO HUMANO Y SUS CÉLULAS.**

CÉLULAS INMUNES/ ANTICUERPOS	CLONE/FUENTE	DILUCIÓN	LOCALIZACIÓN DE LA TINCIÓN
Linfocitos T CD4 CD8	1F6/ Novo castra 1A5/ Novo castra	1:5 1:20	Membrana Membrana
Células Naturales Asesinas CD56 CD57	1B6/ Novo castra NK1/ Dako	1:25 1:50	Membrana Citoplasma
Células Citotóxicas Granzima TIA1 Perforina	11F1/ Novo castra 2G9/ Master Diagnostica 2G9/ Master Diagnostica	1:40 1:50 1:50	Citoplasma Citoplasma Citoplasma
Células dendríticas CD21 S-100	1F8/ Dako Polyclonal/ Dako	1:20 1:2000	Membrana Citoplasma
Células plasmacitoides CD123	6H6/ EBioscience	1:25	Citoplasma/nuclear
Macrófagos CD68	KP1/ Dako	1:1200	Citoplasma
Células T reguladoras FOXP3	CNIO	1:500	Nuclear

**FUENTE :** Adam C, King S, Allgeier T, Braumuller H, Luking C, Mysliwietz J et al. DC -NK cell cross talk as a novel CD4+ T-cell-independent pathway for antitumor CTL induction. Blood2005; 106:338-344.

**Objetivo 1:** Desarrollar un modelo matemático basado en una ecuación diferencial de un cultivo, tejido del huésped y el sistema inmunológico, las interacciones asociadas y sus resultados obtenidos. Sobre la base de, de Pillis y modelo Radunskaya [16]. Y Castiglione y Piccoli [15], se construye un nuevo modelo matemático que explica con más detalle el papel de las DCS con la incorporación de células NK, las células CD8+T y las células tumorales. Este modelo puede proporcionar una herramienta para describir relaciones cualitativas basadas en determinados hallazgos de laboratorio.

Para este fin, la investigación requiere una comprensión del trabajo biológico y Matemáticas. Los modelos matemáticos realizados incorporan, ecuaciones diferenciales. El resto de este capítulo está organizado de la siguiente manera. Aspectos técnicos también son revisados y, en particular, una discusión se presenta en el uso de la teoría de control óptimo y de autómatas celulares en el crecimiento del tumor modelado. Finalmente, la estructura de la tesis como un todo, así es como se resumen sus principales conclusiones.

### **1.3. Tumores**

Con respecto a una discusión general de lo que es un tumor se puede encontrar en muchas referencias. Por ejemplo, el Instituto Australiano de Salud y Bienestar discute una forma de base resumida de la siguiente manera [3]. Normalmente, las células crecen y se reproducen de una manera ordenada y la generación de tejidos y órganos se producen para satisfacer una función particular en el cuerpo. Con poca frecuencia, sin embargo después ser afectado por un carcinógeno, o después de desarrollar una mutación genética aleatoria, las células se replican en una manera incontrolada y forman una masa que se llama un tumor o neoplasia.

Los tumores se pueden clasificar en dos grupos, tumores benignos que no se extienden y otros tumores malignos del tejido y que se extienden o invaden a otros tejidos. Los tumores benignos a menudo se cree que son menos peligrosos que su malignidad invasiva en contrapartes, sin embargo hay que señalar que el crecimiento de un tumor benigno puede ser peligroso debido a la obstrucción resultante de las funciones corporales naturales. La principal característica de un tumor maligno es su capacidad para crecer en un incontrolado camino y para invadir o propagarse a otros tejidos en el cuerpo. Las células tumorales se propagan a otras partes del cuerpo cuando el torrente sanguíneo o el sistema linfático llevan algunas células cancerosas y les aloja a cierta distancia. A continuación, puede empezar a formar un nuevo tumor y continuar para invadir de nuevo. Algunos tumores pueden permanecer en el cuerpo durante años sin mostrar ningún síntoma otros pueden crecer, invadir o propagarse rápidamente, y causar la muerte en un corto período de tiempo.

La migración celular es un factor esencial en la invasión de células tumorales y esta migración puede ser promovida por numerosos factores, entre ellos las sustancias químicas, los gradientes de presión y los componentes de la matriz extracelular (ECM). Normalmente, las células en el tejido están unidas a la ECM y también el uno al otro en formas específicas relacionadas con el

propósito de esas células. La interrupción de esta adhesión conduce a un aumento de la motilidad de células y posible invasividad de las células a través de la ECM. Receptores de superficie celular que es la adhesión celular mediato son llamados integrinas. Las interacciones entre las células, a través de estos receptores, también son cruciales en la regulación normal de la proliferación y diferenciación de las células [27]. Estas interacciones están mediadas por la adhesión celular moléculas (CAM), que es una familia de moléculas expresadas en la superficie de las células [112,117].

### **1.3.1. TRATAMIENTO.**

Existen tres procedimientos de terapia tradicionales practicados para el tratamiento de tumores: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia [26]. Cirugía intenta directamente extirpar tumores y por lo tanto reduce la carga tumoral. La radioterapia destruye y mata las células tumorales por la aplicación directa de la radiación en el área afectada. La quimioterapia intenta destruir las células tumorales con las drogas. Sin embargo, todos estos procedimientos se identifican por una eficacia relativamente baja y alta toxicidad para el paciente. La posibilidad de tratamiento a través de la inmunoterapia es relativamente nueva en relación con el tratamiento de tumores y ofrece la promesa debido al hecho de que imita la respuesta natural a las entidades de uno mismo. La inmunoterapia normalmente implica el uso de citoquinas junto con la inmunoterapia adoptiva celular (ACI). Las citoquinas son las hormonas de proteínas que median tanta inmunidad natural y específico [77,98]. Entre las citoquinas que han sido evaluadas en la inmunoterapia del cáncer son interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), IFN- $\beta$ , y IFN- $\gamma$ , interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-6, e IL-12; de colonias de granulocitos y macrófagos factor estimulante (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF) [21]. Las citoquinas se producen principalmente por las células T activadas (linfocitos) mediante la respuesta inmune celular. La interleucina-2 producido por CD4+Las células T es la principal citoquina responsable de la activación de linfocitos, el crecimiento y la diferenciación. ACI se refiere a la inyección de las células inmunes cultivadas con reactividad anti-tumor, en un huésped portador de un tumor [22]. Este tipo de tratamiento se compone de dos enfoques:

- (Linfocito activado asesino) terapia LAK: se obtienen estas células a partir de la alta concentración de IL-2 en los leucocitos de sangre periférica tomada de los pacientes, a través de cultivo in vitro. Los Laks se inyectan de vuelta en el sitio del tumor.

- TIL (linfocito infiltrado en el tumor) terapia: Estas células se obtienen de invitro incubado con una alta concentración de IL-2 de linfocitos recuperado desde el tumor en sí y se componen de células NK activadas y CTL células. A continuación, se inyectan de vuelta en el sitio del tumor.

#### **1.4. El Enfoque Matemático**

En esta tesis, dos metodologías matemáticas son fundamentalmente diferentes de realización en el modelado de interacciones del crecimiento del tumor y el sistema inmunológico posterior interacciones. En particular, primero se emplea ecuaciones diferenciales ordinarias para formar una descripción del crecimiento y las interacciones, que se acopla entonces en una óptima estrategia de control para investigar el tratamiento de tumores. Entonces se emplea modelo de autómatas celular para llevar a cabo una investigación ampliada del sistema.

Las ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs) de aproximación de modelado son extremadamente bien probadas en este contexto (véase la revisión presentada en las próximas secciones), pero mientras que tiene varios puntos fuertes como una estrategia de modelado que no deja de tener sus ventajas.

Ecuaciones diferenciales ordinarias, en particular se emplean tradicionalmente para modelar el crecimiento del tumor y se resuelven con bastante facilidad en el sentido numérico, así como en muchos casos es susceptible de investigación analítica, como a través de plano de fase, la estabilidad y el análisis de bifurcación. Las ODEs permiten al investigador observar los cambios en la dinámica del sistema en un sentido que es similar a cómo los investigadores experimental se conducen sus investigaciones; es decir, la salida natural de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias es el transcurso de tiempo de cada variable de interacción este presente, al igual que las observaciones precedentes de un sistema en el tiempo.

Sin embargo, restringiendo un estudio para la utilización de las ODE impone un supuesto de que el sistema está espacialmente bien mezclado. Esto es por supuesto problemático cuando la variación espacial es importante ante un sistema. Además, ODE del tipo utilizado en la mayoría de modelos de tumor solo permiten trabajar en consideración de las interacciones a nivel de población. Cuando en un individuo se dan interacciones entre las células y/o



entre las células y otras materias son importantes, a continuación, se disminuye la utilidad de los modelos de ODE.

Más recientemente, los enfoques discretos tales como autómatas celulares (CA) y modelos de autómatas celulares híbrido se han utilizado para los sistemas modelados tumorales modelado.

Mientras que es simple conceptualmente, tales modelos no facilitan las investigaciones analíticas excepto en los casos más básicos (completamente irreales). Sin embargo, los modelos de CA son sencillos de implementar computacionalmente y la falta de un medio en general análisis se compensa con la facilidad con la que los modelos se pueden simular. Simulación simple también significa que, cuando los parámetros del sistema son desconocidos, es posible computacionalmente investigar el espacio de parámetros posibles. Otra ventaja de los modelos de CA es que permiten interacciones individuales a nivel ser capturado. En particular, cada célula individual puede ser investigada por las interacciones con otras células, otra materia en la región, las fuerzas, los gradientes químicos e incluso variación interna, en cualquier punto en la progresión de la solución del modelo.

Una revisión de algunos de los modelos matemáticos existentes pertinentes de los sistemas tumorales ahora se presenta en el resto de esta sección. En esta revisión, algunas de las ideas expuestas anteriormente, se ha analizado en el contexto de los estudios que ya tuvieron lugar.

La revisión también demuestra que las metodologías aplicadas en las investigaciones actuales están bien situadas en términos de trabajo existente en el campo. Presentando primero una revisión de algunos de los primeros modelos de crecimiento del tumor basado en la difusión de nutrientes, así como una inspección de algunos modelos de migración celular.

Estos modelos que incorporan el sistema inmunológico y utilizan un enfoque ODE están cubiertos, incluyendo modelos ODE modelos de crecimiento del tumor y el sistema inmune que se acoplan con análisis de control óptimo.

Finalmente, se discuten brevemente los modelos basados en CA de al tumor interacciones del sistema inmune.

## 1.4.1 ECUACIONES DIFERENCIALES.

### 1.4.1.1 TEORÍA BÁSICA DE LAS ECUACIONES DIFERENCIALES

En el estudio de fenómenos reales en los que se analiza un cambio o una variación, aparecen ecuaciones que relacionan determinadas funciones y sus derivadas. A este tipo de ecuaciones se les denomina ecuaciones diferenciales.

La información que se obtiene a partir de estas ecuaciones nos permite predecir cómo va a evolucionar el modelo que se está estudiando. En particular, la solución de la ecuación diferencial es una función que representa una cantidad cuya variación estamos analizando.

Esta información se puede obtener de una manera explícita, cuando se obtiene la solución de la ecuación diferencial analíticamente. Pero esto no siempre es posible, por ello recurrimos a otras técnicas como el cálculo numérico, que nos permite obtener aproximaciones, o el estudio cualitativo, que permite analizar el comportamiento de las soluciones aunque la expresión de estas no sea conocida [4].

### 1.4.1.2 DEFINICIÓN DE ECUACIÓN DIFERENCIAL

Una ecuación diferencial es aquella que involucra una función junto con sus derivadas y la variable o variables de la que depende:

**1.4.1.2.1. Definición.-** Una ecuación diferencial es una ecuación que relaciona una función desconocida (la variable dependiente), las variables de las que depende (variables independientes) y sus derivadas respecto de estas variables independientes:

$$F\left(x_1, x_2, \dots, x_n, y, \frac{\partial y}{\partial x_1}, \frac{\partial y}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial y}{\partial x_n}, \frac{\partial^2 y}{\partial x_1^2}, \frac{\partial^2 y}{\partial x_1 \partial x_2}, \dots\right) = 0 \dots \dots \dots (1.1)$$

En las ecuaciones diferenciales pueden aparecer ciertos términos constantes, relacionados con el problema, que reciben el nombre de parámetros. Por ejemplo, las constantes k, m y g que hemos visto en los problemas introductorios [4].

Las ecuaciones diferenciales se dividen en dos grupos:

**1.4.1.2.1.1. Las ecuaciones diferenciales ordinarias:** son aquellas en las que la función incógnita depende de una sola variable independiente,  $y = y(x)$  y tienen la forma:

$$F(x, y, y', y'', \dots) = 0$$

**1.4.1.2.1.2. Las ecuaciones en derivadas parciales:** son aquellas en las que la función incógnita depende de varias variables; por tanto, relacionan la función, sus variables y las derivadas parciales de dicha función. Son de la forma (1.1). [4].

#### **1.4.1.3 .CLASIFICACIÓN DE LAS ECUACIONES DIFERENCIALES.**

A continuación, clasificamos las ecuaciones diferenciales según el orden y según la linealidad.

**1.4.1.3.1. Definición.** Se llama orden de una ecuación diferencial al orden de la mayor derivada que aparece en la ecuación [4].

Veamos qué orden tienen las ecuaciones diferenciales siguientes:

$$(a) y'' - 5y' + 3y^3 = 0$$

$$(b) \frac{d^3y}{dx^3} + 2\frac{d^2y}{dx^2} + y = x$$

$$(c) M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0$$

**Solución:**

(a) La ecuación diferencial  $y'' - 5y' + 3y^3 = 0$  es de orden 2.

(b) La ecuación diferencial  $\frac{d^3y}{dx^3} + 2\frac{d^2y}{dx^2} + y = x$  es de orden 3.

(c) La ecuación diferencial  $M(x, y)dx + N(x, y)dy = 0$  es de orden 1.

**Definición 1.3.** Una ecuación diferencial es lineal si se puede expresar de la forma:

$$a_n(x)y^{(n)} + a_{n-1}(x)y^{(n-1)} + \dots + a_1(x)y' + a_0(x)y = g(x)$$

Donde  $a_0(x), a_1(x), \dots, a_n(x), g(x)$ , dependen solo de la variable  $x$ . En caso contrario se dice que la ecuación diferencial es no lineal.

**La linealidad de la ecuación diferencial solo se exige para  $y$  y sus derivadas.**

Dentro de las ecuaciones diferenciales lineales distinguimos:

- Ecuaciones diferenciales lineales con coeficientes constantes, cuando todos los coeficientes son constantes:  $a_i(x) = cte; \forall i = 1, \dots, n$ .
- Ecuaciones diferenciales lineales con coeficientes variables si algún coeficiente es una función  $a_i(x)$  que depende de " $x$ " y no es constante [4].

#### 1.4.1.3.2. Ecuación diferencial ordinaria (Edo).

Una Ecuación diferencial Ordinaria es una relación que involucra derivadas de una función incógnita.

Si la función incógnita (variable dependiente) depende de una sola variable dependiente la Ecuación se llama Ecuación diferencial ordinaria.

En general una EDO de orden  $n$  se escribe como:  
 $F(Xx, u, u', u'', u''', \dots, u^n) = 0$

Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias

Su forma general es:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} = g_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = g_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{cases} \quad (1)$$

El sistema (1) es un sistema de Ecuaciones diferenciales ordinarias lineales y no lineales.

Solamente nos ocuparemos de ecuaciones diferenciales de 1er orden.  
 [5]. [6].

Los sistemas de Ecuaciones diferenciales lineales de 1er orden toman la siguiente forma.

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \dots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t) \\ \vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} = a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t) \end{cases} \quad (2)$$

El sistema (2) en su forma matricial está dado por:

$$\begin{bmatrix} \frac{dx_1(t)}{dt} \\ \frac{dx_2(t)}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11}(t) & \cdots & a_{1n}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1}(t) & \cdots & a_{nn}(t) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} f_1(t) \\ \vdots \\ f_n(t) \end{bmatrix} \quad (2')$$

Dónde:  $a_{ij}$

$f_j(t)$  Son funciones continuas definidas en un intervalo.

El sistema matricial escrito en forma más resumida está dado por:

$$x'(t) = \begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} \end{bmatrix} \quad A(t) = \begin{bmatrix} a_{11}(t) & \cdots & a_{1n}(t) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1}(t) & \cdots & a_{nn}(t) \end{bmatrix} \quad X = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \quad F(t) = \begin{bmatrix} f_1(t) \\ \vdots \\ f_n(t) \end{bmatrix}$$

$$x'(t) = A(t).X + F(t)$$

Si en (2'')

$$F(t) = 0$$

-> El sistema es homogéneo

$$F(t) \neq 0$$

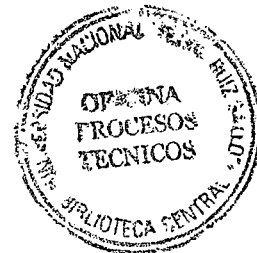
-> El sistema es no homogéneo

**A (t) es una matriz cuyos elementos son funciones continuas en 1**

En esta investigación se emplearan modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales de, Pillis, Radunskaya, Castiglione y Piccoli. Que permitirá la realización de ecuaciones diferenciales que describan el comportamiento del sistema inmunológico en frente del reconocimiento de células tumorales en desarrollo.

#### 1.4.1.3.3. Soluciones de una ecuación diferencial

Ya hemos hablado sobre qué implica obtener la solución de una ecuación diferencial, ahora vamos a mencionar los distintos tipos de soluciones que pueden existir:



**Solución general:** la misma se obtiene calculando una primitiva de dicha ecuación diferencial, sin determinar el valor de la constante de integración, veamos un ejemplo: Sea la ecuación diferencial:

$y' = x + 1$  La solución general de la misma está dada por la siguiente familia de curvas integrales.

$$y = \frac{x^2}{2} + x + C, \text{ con } C \in \mathbb{R}$$

Es decir que, geométricamente encontrar la solución general de una ecuación diferencial implica encontrar una familia de curvas integrales asociadas a la solución.

En el ejemplo empleado vemos que para los distintos valores de la constante  $C$ , obtendremos una familia de parábolas cuyo vértice se desplazará a lo largo de la recta vertical  $x = 1$ .

**Solución particular:** Una solución particular de una ecuación diferencial es una solución en la que no aparecen constantes a determinar, la misma se obtiene fijando condiciones iniciales que permiten la sustitución de los parámetros por valores concretos. Geométricamente la misma se interpreta como una curva determinada de la familia de curvas integrales, obtenidas de la solución general.

Si volvemos al ejemplo anterior y fijamos como condición inicial  $y(-1) = 1/2$ , estamos estableciendo una condición para seleccionar de la familia de curvas integrales aquella que pasa por el punto  $P = (-1; 1/2)$ ; dicha condición está determinando el punto  $P$  del plano por el cual deberá pasar la única parábola de la familia que satisface la condición, de ahí obtenemos la solución particular:

$$y = \frac{x^2}{2} + x + 1$$

La gráfica de la función cuadrática anterior, obtenida como solución particular pasa por el punto  $P = (-1; 1/2)$ .

Veamos un ejemplo en el cual el rigor teórico se pone de manifiesto. Tomemos la ecuación diferencial:

$$y'x - y = 0$$

Al resolverla obtenemos como solución general  $y = Cx$  con  $C$  real. Si fijamos la condición inicial y  $y(0) = 0$  vemos que  $(0) = 0 \cdot C$ , con lo cual cualquier valor de  $C$  satisface la condición inicial.

Si ahora fijamos  $y(0) = 2$ , obtenemos  $2 = C \cdot 0$ , con lo cual ningún valor de  $C$  satisface la condición.

A diferencia del ejemplo anterior no es posible encontrar una solución particular para cualquier  $(x, y)$  perteneciente al plano.

Este hecho está relacionado con que la función derivada primera, obtenida de la ecuación diferencial original no está definida en  $x = 0$ , veamos:

$$y'x - y = 0$$

$$y' = \frac{y}{x} \text{ no esta definida en } x = 0$$

Con lo cual enunciaremos un teorema que especifica una condición suficiente para la existencia y unidad de la solución particular que cumple la condición inicial  $y(x_0) = y_0$

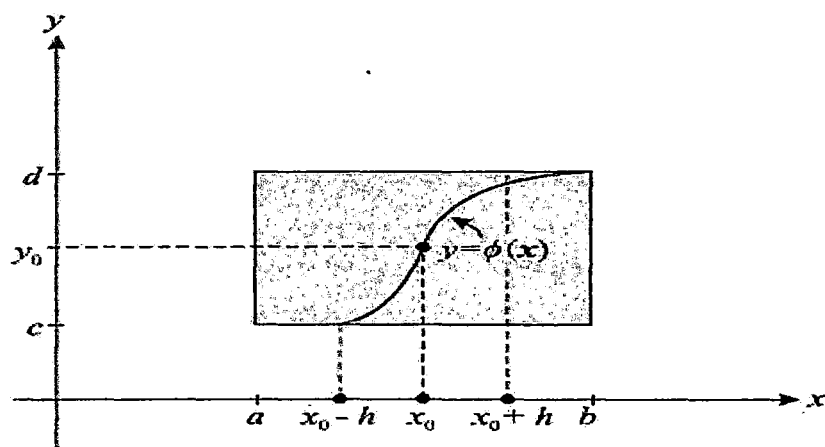
### **Teorema de existencia y unicidad de la solución [7]**

Dado el problema con valor inicial

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y) \quad y(x_0) = y_0$$

Supóngase que  $f$  y  $\partial f / \partial y$  son funciones continuas en un rectángulo.

$R = \{(x, y) / a < x < b \text{ } c < y < d\}$ , que contiene al punto  $(x_0, y_0)$ . Entonces el problema con valor inicial tiene una única solución  $\phi(x)$  en algún intervalo  $x_0 - h < x < x_0 + h$ , donde  $h > 0$



Este teorema nos está diciendo dos cosas:

- a- Cuando una ecuación diferencial satisface las hipótesis del mismo, tenemos la seguridad de que el problema con valor inicial tiene solución.
- b- Cuando se satisfacen las hipótesis podemos asegurar que la solución es única.

Gráficamente el teorema dice que existe una única curva solución por el punto  $(x_0, y_0)$ . Para esta ecuación de primer orden no puede ocurrir que se crucen dos soluciones en algún punto del rectángulo.

### Solución singular

La solución singular es aquella que no puede obtenerse a partir de la solución general por determinación de los parámetros; veamos un ejemplo:  
Sea la ecuación diferencial:

$$y = xy' - (y')^2$$

Que tiene como solución general:

$$y = Cx - C^2$$



Vemos entonces que la solución general está dada por una familia de rectas de pendiente  $C_1$  y ordenada al origen  $C_2$ . Ahora bien, ¿es posible generar todas las soluciones de la ecuación diferencial?, la respuesta es no ya que  $y = \frac{1}{4}x^2$ , también satisface la ecuación dada, con lo cual ésta última también es solución de la ecuación, en este caso decimos que  $y = \frac{1}{4}x^2$  es solución singular de la ecuación diferencial.

#### Verificación

$$y = \frac{1}{4}x^2; \quad y' = \frac{1}{2}x$$

$$xy' - (y')^2 = x \cdot \frac{1}{2}x - \left(\frac{1}{2}x\right)^2 = \frac{1}{4}x^2 = y$$

Hasta el momento hemos estudiado los diferentes tipos de soluciones de una ecuación diferencial, por otra parte, el teorema de existencia y unicidad estableció las condiciones suficientes para la existencia y unicidad de la solución particular dada una condición inicial, sin embargo ninguna referencia hace respecto a la naturaleza de las soluciones de una ecuación diferencial. Es decir, nada nos dice sobre el valor de la solución en cierto punto, o los intervalos donde la solución es creciente, o los puntos donde la función alcanza un máximo o mínimo. Para contar con esta información sería conveniente obtener una fórmula (representación explícita) para la solución de dicha ecuación [8], sin embargo en la mayoría de los casos las soluciones de ecuaciones diferenciales que describen fenómenos naturales son imposibles de conocer. En estos casos es posible realizar un estudio del comportamiento de dichas soluciones desconocidas desde dos enfoques:

1. Enfoque cualitativo, esto implicará construir el campo de direcciones de la ecuación diferencial.
2. Enfoque cuantitativo, esto implica desarrollar un procedimiento numérico destinado a construir aproximaciones a las soluciones de un problema con valor inicial ( Método de Euler, Euler mejorado, Runge Kutta, Taylor)

Nos ocuparemos del estudio del primer enfoque.

Para poder bosquejar el campo de direcciones de una ecuación diferencial vamos a hacer algunas consideraciones generales:

Sea la ecuación diferencial de primer orden

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y)$$

Donde la construcción del campo implicará pensar la ecuación desde su sentido geométrico: el valor de  $f(x, y)$  determina la pendiente  $m = y', (x, y) = f(x, y)$  de la recta tangente a la gráfica de la curva solución en cada punto  $(x, y)$  del plano, es decir nos proporciona la dirección que debe tener una solución.

Desarrollemos un ejemplo para reforzar el concepto:

Sea la ecuación diferencial:

$$\frac{dy}{dx} = x + 1$$

La primera pregunta sería ¿para qué puntos del plano  $(x, y)$  las gráficas de las curvas integrales tienen recta tangente con pendiente  $m = 0$ ?  $dy/dx = 0$ , entonces  $x + 1 = 0$ ;  $x = -1$ , esto implicará que en todos los puntos de la recta  $x = -1$  se cumple que las pendientes de las rectas tangentes a la familia de curvas solución de la ecuación diferencial tienen pendiente  $m = 0$ ; diremos entonces que  $x = -1$  es una isóclina correspondiente a  $m = 0$ .

Entonces en  $x = -1$  trazamos pequeños segmentos que constituirán las rectas tangentes a las gráficas de la curva integral.

Repetimos el procedimiento para:

$m = 1$ , con lo cual  $y = 1$ , entonces  $x = 0$  (isóclina para  $m = 1$ )

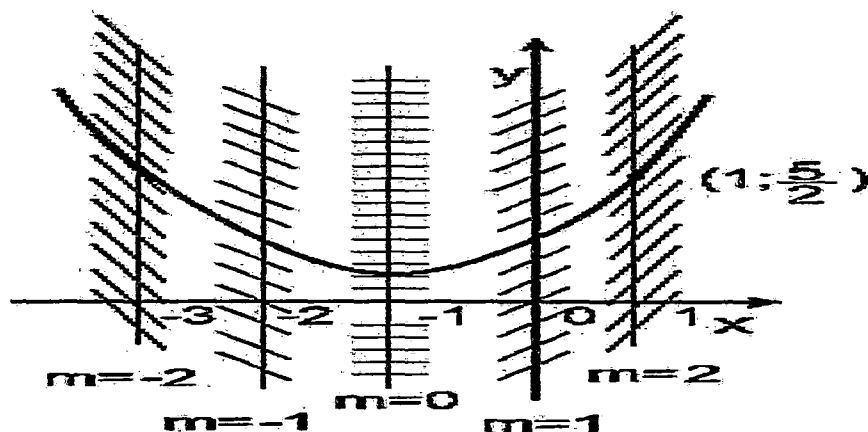
$m = -1$ , con lo cual  $y = -1$ , entonces  $x = -2$  (isóclina para  $m = -1$ )

$m = 2$ , con lo cual  $y = -1$ , entonces  $x = 1$  (isóclina para  $m = 2$ )

Si queremos una expresión generalizada de la isóclina tenemos:

$$y' = m_0 \Rightarrow x + 1 = m_0 \Rightarrow x = m_0 - 1, \text{ isóclina para } x = m_0 - 1$$

Obtenemos de esta forma el siguiente gráfico:



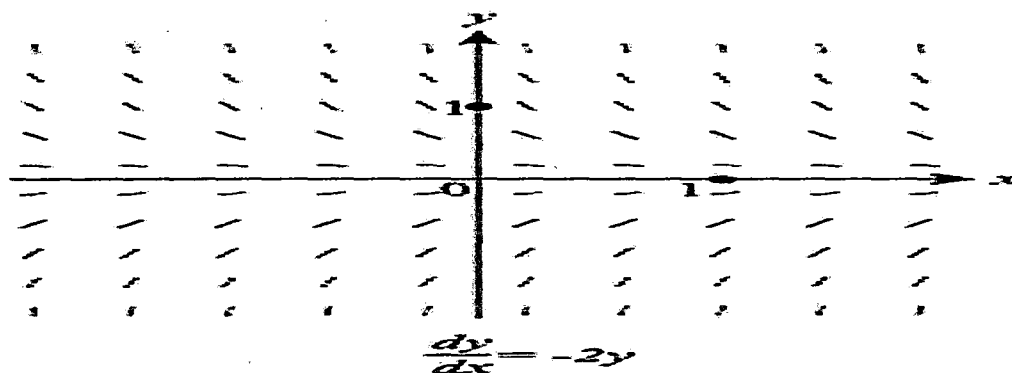
El gráfico obtenido es lo que llamamos campo de direcciones, es decir un bosquejo con pequeños segmentos de recta en puntos  $(x, y)$  que tienen como propósito mostrar la pendientes de la rectas tangentes a las gráficas de la curva solución en el punto correspondiente, se puede ver claramente que el campo indica el flujo de soluciones, facilitando el trazo de cualquier solución particular.

Entonces, ¿qué es una isóclina?, "una isóclina para una ecuación diferencial  $y = f(x, y)$  es un conjunto de puntos del plano  $xy$  donde todas las soluciones tienen la misma pendiente  $dy/dx$ ; así es una curva de nivel para la función  $f(x, y)$ " [9].

Veamos otro ejemplo, con el propósito de estudiar el comportamiento de las soluciones a partir del campo de direcciones.

Sea la ecuación  $dy/dx = -2y$

Empleando el mismo procedimiento que en el ejemplo anterior, llegamos al siguiente gráfico del campo de direcciones

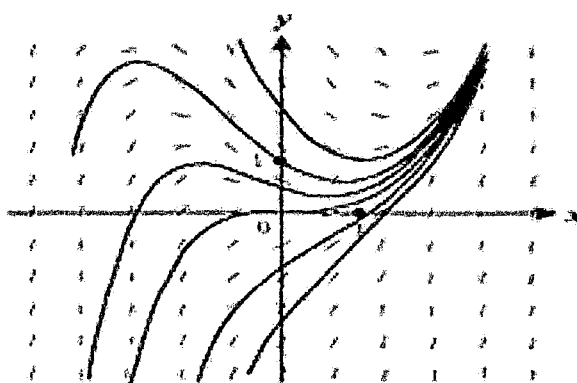


Si volvemos a los primeros ejemplos propuestos podremos observar que la ecuación anterior corresponde a la de decaimiento radiactivo donde  $y$  hace referencia a la cantidad desconocida de sustancia radiactiva, y  $x$  simboliza el tiempo; analizando el campo de direcciones podemos ver que el flujo de las soluciones indican que cuando  $x$  crece las curvas solución se acercan al semieje positivo de  $x$ , esto implica que a lo largo del tiempo el material radiactivo de la sustancia tiende a desaparecer.

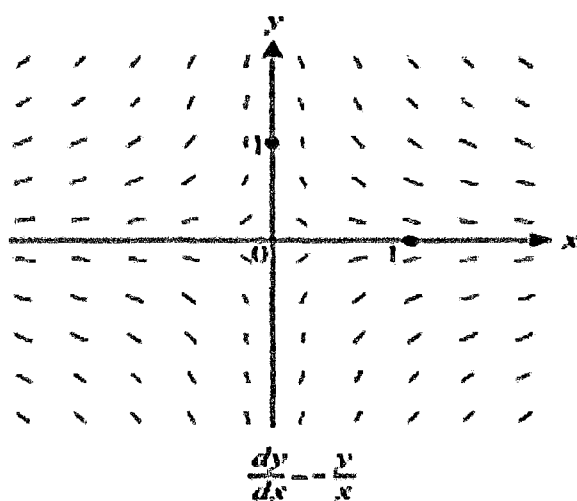
Antes de ver una aplicación a presentar algunos otros ejemplos de campos de direcciones.

Sean las siguientes ecuaciones:

$$dy/dx = x^2 - y$$



$$dy/dx = \frac{-y}{x}$$

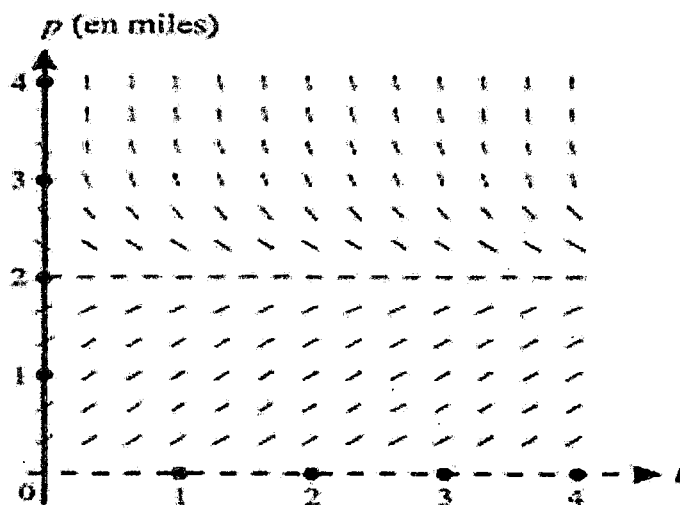


Veamos ahora un ejemplo que nos permitirá estudiar un tipo especial de ecuaciones diferenciales denominadas autónomas.

La ecuación logística para la población  $p$  (en miles) de cierta especie en el instante  $t$  está dada por:

$$dp/dt = p(p - 2), \text{ siendo } p \text{ un número positivo.}$$

Si construimos su campo de direcciones obtenemos el siguiente gráfico



Del campo de direcciones podremos obtener mucha información de esta población.

Vemos que todas las curvas solución (distintas de  $p(t) = 0$ ) tienden a la recta horizontal  $p = 2$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , es decir que reconocemos una asíntota horizontal en  $p = 2$  ya que  $\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = 2$ . Esto implica que todas las poblaciones mayores a 2000 decrecerán poco a poco, mientras que las inferiores a esta cantidad aumentarán. Ahora bien, el campo indica que las poblaciones inferiores a 2000 aumentarán, pero lo harán hasta dicha cantidad; y las superiores a 2000 decrecerán hasta dicha cantidad, con esto diremos que una población de 3000 habitantes nunca podrá decrecer hasta 500.

Con esto diremos que la solución  $p = 2$  es una solución de equilibrio ya que nos asegura que la población no se extinguirá pero tampoco generará crecimiento desmedido.

Si observamos la ecuación diferencial del problema presentado  $dp/dt = p(p - 2)$ , vemos que la derivada de la función desconocida  $p = p(t)$  no depende de  $t$ , es decir "el patrón de pendientes es el mismo a lo largo de cada recta

vertical"[10] , esta es la característica diferencial de las ecuaciones diferenciales autónomas, en ellas  $y$ , es sólo función de la variable dependiente; con lo cual si pensamos a  $t$  como el tiempo, podemos decir que las ecuaciones diferenciales autónomas se gobiernan a sí mismas, ya que la derivada  $y$ , está controlada por una función que está determinada únicamente por el estado actual y no por algún factor externo que dependa del tiempo.

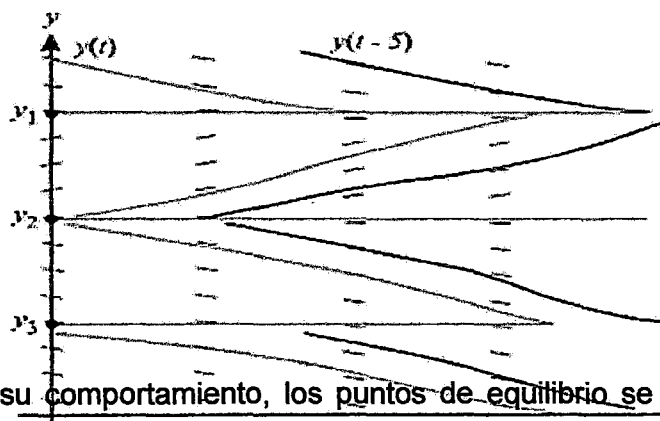
La figura siguiente muestra la característica esencial de las ecuaciones diferenciales autónomas, sus soluciones pueden recorrerse con respecto al tiempo, ya que si  $y(t)$  resuelve la ecuación también lo hace  $y(t - t_0)$ .

Se puede observar también en el gráfico lo que denominamos en el punto anterior como soluciones de equilibrio o puntos de equilibrio o estabilidad de la ecuación diferencial, los mismos se identifican fácilmente, ya que son aquellos  $(x, y)$  para los cuales la pendiente  $f$  se anula, así observamos:

$$f(y_1) = f(y_2) = f(y_3) = 0$$

Notemos además que los comportamientos de las soluciones de equilibrio no son todos iguales:

- Veamos que cuando  $t \rightarrow +\infty$  las soluciones  $y(t)$  cercanas al punto de equilibrio  $y_1(t)$  son obligadas a tender a  $y_1$  cuando  $t$  crece.
- En lo que se refiere a  $y_2$ , vemos que cualquier perturbación aleja a la solución de  $y_2$ .
- Con respecto a  $y_3$  vemos que algunas soluciones son alejadas del punto de equilibrio, mientras que otras son atraídas hacia  $y_3$ .



De acuerdo a su comportamiento, los puntos de equilibrio se clasifican en estables e inestables, decimos entonces que  $y_1$  es estable mientras que  $y_2, y_3$

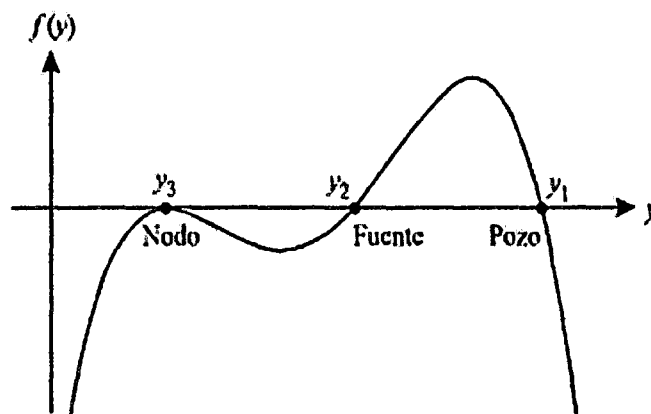
son inestables; por otra parte los puntos estables se conocen como pozos o embudos, mientras que los inestables que repelen a las soluciones se denominan fuentes o expulsos, aquellos que no son pozos ni fuentes se denominan nodos

Vemos entonces que ahora tiene más sentido hablar de  $p(t) = 2$  como una solución estable para el problema planteado, ya que como aclaramos, la población de la especie estudiada nunca podrá llegar a alcanzar los 2000 habitantes o algún valor superior al mismo, con lo cual para esa cantidad de habitantes la población quedará en equilibrio con el medio ambiente.

Ahora bien ¿de qué otra forma podremos hallar las soluciones de equilibrio para este tipo de ecuaciones diferenciales, sin necesidad de resolverlas? Dijimos que los puntos estables son aquellos para los cuales  $y = 0$ , con lo cual, para el problema anterior diremos:

$$p(p - 2) = 0. \quad \text{Con lo cual } p = 0 \text{ o } p = 2$$

Una vez conseguidos, la clasificación de los mismos se limitará a estudiar el signo de la derivada  $y$ , esto se muestra en lo que llamamos línea de fase para la ecuación diferencial. Los puntos grandes indican las soluciones de equilibrio y las flechas entre ellos los signos de la derivada a ambos lados del punto estable, esto permite clasificarlos con mucha facilidad para luego realizar una descripción cualitativa de los mismos.



Antes de proponer los últimos ejemplos vamos a proponer las definiciones para cada uno de los puntos con los que hemos trabajado:

Sea la ecuación  $dy/dt = f(y)$

“Un punto de equilibrio  $y^*$  es estable o un pozo si  $f(y) > 0$  para  $y < y^*$  y  $f(y) < 0$  para  $y > y^*$  (para toda  $y$  suficientemente cercana a  $y^*$ )”

Para una fuente diremos en forma análoga

Un punto de equilibrio  $y^*$  es fuente si  $f(y) < 0$  para  $y < y^*$  y  $f(y) > 0$  para  $y > y^*$ .

#### 1.4.2. Estabilidad de puntos de equilibrio.

La siguiente definición es una copia del caso lineal.

Diremos que un punto  $x_0 \in U$  es un punto de equilibrio del sistema  $x' = f(x)$  cuando la velocidad del sistema en ese punto sea cero. Es decir, cuando  $f(x_0) = 0$ .

Si  $x_0$  es un punto de equilibrio, la función constante  $x(t) = x_0$  es una solución del SNL, pues

$$x'(t) = 0 = f(x_0) = f(x(t)), \quad \forall t \in \mathbb{R}$$

Esto era algo previsible, pues significa que si una partícula se mueve según un campo de velocidades, permanecerá quieta cuando la situamos en una posición con velocidad cero.

La pregunta que nos hacemos ahora es, ¿cómo se comportan las trayectorias de un SNL que parten de puntos cercanos a un punto de equilibrio del SNL? A grosso modo, diremos que un punto de equilibrio es estable cuando ninguna de las trayectorias que parten de puntos sabientemente cercanos se alejan de él; inestable cuando existen trayectorias que se alejan del aunque partan de puntos muy próximos; y atractor / repulsor cuando las trayectorias que parten de puntos suficientemente cercanos tienden a él cuando el tiempo avanza/retrocede. Sin embargo, la definición formal es algo más técnica.

**Definición.** Sea  $x_0 \in U$  un punto de equilibrio del sistema  $x' = f(x)$ . Diremos que ese punto es:

- Estable (E) si y solo si para todo  $\varepsilon > 0$ , existe algún  $\delta > 0$  tal que
$$\|x(0) - x_0\| \leq \delta \Rightarrow \|x(t) - x_0\| \leq \varepsilon, \quad \forall t \geq 0$$
Aquí,  $x(t)$  denota a una trayectoria cualquiera del sistema.



- Inestable (*I*) cuando no es estable.
- Atractor o asintóticamente estable (*AE*) si y solo si es estable y, además, existe  $\delta_0 > 0$  tal que:

$$\|x(0) - x_0\| \leq \delta \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_0$$

- Repulsor si y sólo si es atractor para el sistema  $x' = -f(x)$

Estas definiciones son parecidas, pero no iguales, a las dadas en el caso de SLs. Conviene entender las tres principales diferencias. La primera diferencia es que son los propios SLs los que se definen como atractores, repulsores, inestables o estables, pero al trabajar con SNLs son sus puntos de equilibrio los que se definen como tales. Por ejemplo, un SNL puede tener simultáneamente puntos de equilibrio atractores y puntos de equilibrio repulsores. La segunda diferencia es el carácter local que tienen las definiciones en el caso no lineal, en contraposición al carácter global del caso lineal. Por ejemplo, si un SL es atractor, todas sus trayectorias tienden al origen. En cambio, dado un punto de equilibrio atractor de un SNL, tan solo podemos afirmar que tienden a él las trayectorias que empiezan suficientemente cerca de ese punto, en una zona que recibe el nombre de cuenca de atracción. La tercera diferencia es que en los atractores y repulsores lineales se fija el comportamiento pasado y futuro:  $t \rightarrow \pm\infty$ , mientras que en los atractores/ repulsores no lineales tan solo se fija el comportamiento futuro/pasado

**1.4.2.1. Estabilidad de puntos de equilibrio por linealización.** La idea detrás del método de linealización para estudiar la estabilidad de un punto de equilibrio de un SNL autónomo consiste en construir un SL homogéneo a cocientes constantes que “se parezca” al SNL original en las proximidades del punto de equilibrio, esperando que el comportamiento dinámico de ambos sistemas sea “similar”.

**Definición.** Sea  $x_0 \in U$  un punto de equilibrio del SNL  $x' = f(x)$ . Entonces, diremos que

$$A = Df(x_0) = \left( \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x_0) \right)_{1 \leq i, j \leq n}$$

Es la matriz del sistema linealizado de  $x' = f(x)$  en el punto  $x_0$ .

Este concepto es clave para estudiar la estabilidad de SNLs. Damos el siguiente teorema sin probarlo.

**Teorema.** Sea  $A$  la matriz del sistema linealizado de un SNL en un punto de equilibrio.

- Si  $A$  tiene algún VAP de parte real positiva, entonces el punto de equilibrio es inestable.
- Si todos los VAPs tienen parte real negativa/positiva, el punto de equilibrio es atractor/repulsor.
- En los otros casos, la linealización no decide la estabilidad.

Observación. La existencia de algún VAP de parte real nula no impide que la linealización decida la estabilidad. Por ejemplo, si la matriz asociada a un punto de equilibrio de un SNL 2D tiene un VAP nulo y un VAP positivo, entonces el punto de equilibrio es inestable.

Se puede probar que si el sistema linealizado de un SNL en un punto de equilibrio no tiene VAPs de parte real nula, entonces los sistemas lineal y no lineal son cualitativamente "similares". Este resultado recibe el nombre de teorema de Hartman-Grobman. Hemos definido cinco tipos de SLs 2D homogéneos a coeficientes constantes: sillas, nodos, focos, centros y los sistemas degenerados. Solo los centros y los sistemas degenerados tienen VAPs con parte real nula. Por tanto, si el sistema linealizado de un SNL 2D en un punto de equilibrio es una silla, un nodo o un foco, entonces podremos decir como son las trayectorias del SNL cerca del punto de equilibrio. Por ejemplo, si el SL asociado es una silla, el SNL tiene unas curvas invariantes de entrada y salida (tangentes en el punto de equilibrio a las rectas invariantes de entrada y salida del SL asociado) que organizan su dinámica local entorno a ese punto. Estas curvas se denominan curvas invariantes estable e inestable. El término invariante enfatiza que si tomamos una condición inicial arbitraria sobre cualquiera de esas curvas, la trayectoria se mantiene sobre la curva

**Ejemplo:** El origen es un punto de equilibrio del sistema 3D de Lorenz:

$$\begin{cases} x'_1 = \sigma(x_2 - x_1) \\ x'_2 = x_1(\rho - x_3) - x_2 \\ x'_3 = x_1x_2 - \beta x_3 \end{cases}$$

Donde  $\sigma, \rho, \beta > 0$  son parámetros del sistema. Para simplificar, supondremos que  $\rho > 1$ .

La matriz del sistema linealizado en el origen es

$$A = \begin{pmatrix} -\sigma & \sigma & 0 \\ \rho & -1 & -x_1 \\ x_2 & x_1 & \beta \end{pmatrix}_{(x_1, x_2, x_3)=(0,0,0)} = \begin{pmatrix} -\sigma & \sigma & 0 \\ \rho & -1 & 0 \\ 0 & 0 & \beta \end{pmatrix}$$

Cuyos tres VAPs son:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\sigma + 1) \pm \sqrt{(\sigma + 1)^2 + 4\sigma(\rho - 1)}}{2}$$

$$\lambda_3 = -\beta$$

Como  $\lambda_1 > 0$  y  $\lambda_2, \lambda_3 < 0$  el origen tiene una dimensión inestable (una curva invariante de salida) y dos dimensiones estables (una superficie invariante de entrada). El eje vertical correspondiente a la coordenada  $x_3$  es una curva invariante de entrada. (¿Por qué?) Las trayectorias cerca del origen no giran, pues todos los VAPs son reales.

Ejemplo: El origen es un punto de equilibrio del sistema 2D no lineal

$$\begin{cases} x'_1 = x_2(x_1 - 1) \\ x'_2 = x_1(1 - x_1) \end{cases}$$

La matriz del sistema linealizado en el origen es:

$$A = \begin{pmatrix} x_2 & x_1 - 1 \\ 1 - 2x_1 & 0 \end{pmatrix}_{(x_1, x_2)=(0,0)} = \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Cuyos VAPs son complejos conjugados de parte real nula:  $\lambda_{1,2} = \pm i$  Por tanto, la linealización no decide la estabilidad y tampoco sabemos que aspecto tienen las trayectorias del SNL cerca del origen, tan solo podemos decir que el sistema linealizado es un centro. La única conclusión que podemos extraer a partir de la linealización es que las trayectorias giran en torno al origen. Sin embargo, no sabemos si estas trayectorias se alejan, se acercan o se mantienen a una distancia constante del origen tras dar una vuelta completa.

Vamos a ver que el SNL anterior tiende a su sistema linealizado cuando hacemos un zoom cada vez mayor sobre el origen. Concretamente, consideramos el cambio de escala.

$$x_1 = \varepsilon y_1, x_2 = \varepsilon y_2, \varepsilon > 0$$

Cuando  $\varepsilon < 1$ , el cuadrado  $[-1,1] \times [-1,1]$  en las nuevas coordenadas  $(y_1, y_2)$  se corresponde con el minúsculo cuadrado  $[-\varepsilon, \varepsilon] \times [-\varepsilon, \varepsilon]$  en las coordenadas originales  $(x_1, x_2)$ . Realizando este cambio de escala, el SNL del ejemplo anterior se transforma en el SNL

$$\begin{cases} y_1' = y_2(\varepsilon y_1 - 1) \\ y_2' = y_1(1 - \varepsilon x_1) \end{cases}$$

Finalmente, tomando el límite  $\varepsilon \rightarrow 0$ , el SNL transformado tiende al SL dado por

$$\begin{cases} y_1' = -y_2 \\ y_2' = y_1 \end{cases}$$

Es decir, hemos obtenido el SL  $y' = Ay$ , siendo  $A = \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$  la matriz calculada anteriormente.

El punto  $(1; 1)$  también es un punto de equilibrio del SNL anterior

### 1.4.3. MATRIZ JACOBIANA.

La matriz Jacobiana es una matriz formada por las derivadas parciales de primer orden de una función. Una de las aplicaciones más interesantes de esta matriz es la posibilidad de aproximar linealmente a la función en un punto. En este sentido, el Jacobiano representa la derivada de una función multivariable.

Supongamos  $F: R_n \rightarrow R_m$  es una función que va del espacio euclidiano n-dimensional a otro espacio euclidiano m-dimensional. Esta función está determinada por m funciones reales:  $y_1(x_1, \dots, x_n), \dots, y_m(x_1, \dots, x_n)$ . Las derivadas parciales de estas (si existen) pueden ser organizadas en una matriz  $m \times n$ , la matriz Jacobiana de F es:

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial y_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial y_m}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_m}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

Esta matriz es denotada por:

$J_F(x_1, \dots, x_n)$  , o como:

$$\frac{\partial(y_1, \dots, y_m)}{\partial(x_1, \dots, x_n)}$$

### Funciones Paramétricas

En algunos casos la ecuación de una función o de una relación no está dada en la forma  $y = f(x)$  o  $f(x, y)$ , como en las igualdades:

$y = 5x^2 + 3x$  o  $x^2 + y^2 = 4$  , sino que está determinada por un par de ecuaciones en términos de una misma variable

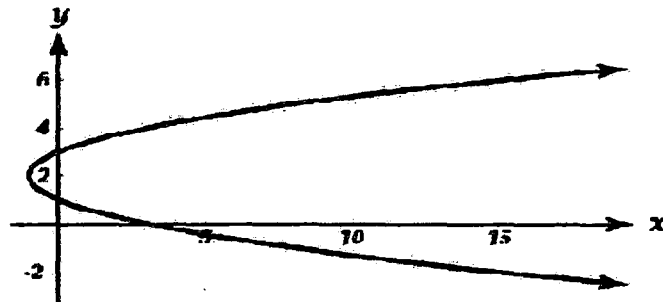
Por ejemplo, consideremos las ecuaciones:  $x = t^2 - 2t$ ,  $y = t + 1$  con  $t \in R$ .

Se tiene que a cada valor de  $t$  le corresponde un punto  $(x, y)$  del plano, el conjunto de los cuales determina una relación  $R$ .

La siguiente tabla de valores:

t	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
x	24	15	8	3	0	-1	0	3	8	15
y	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6

Nos permite hacer la representación gráfica de la relación de la siguiente manera:



En general, las ecuaciones  $x = g(t)$ ,  $y = h(t)$  con  $h$  y  $g$  funciones continuas en un intervalo  $I$ , ( $I \subseteq \mathbb{R}$ ) reciben el nombre de ecuaciones paramétricas o representación paramétrica de una curva en el plano  $XY$ . La gráfica de las ecuaciones paramétricas está dada por el conjunto de puntos del plano  $XY$ , que se obtiene cuando  $t$ , que recibe el nombre de parámetro, toma todos sus valores posibles en el dominio  $I$ . [13].

#### 1.4.4. MODELOS MATEMÁTICOS.

Como dijimos en los comienzos de este artículo las ecuaciones diferenciales son excelentes herramientas matemáticas para describir fenómenos naturales, es aquí donde aparece el concepto de modelo matemático y lo definimos como una lista de variables que pretenden traducir una situación dada, junto con una o más ecuaciones que relacionan dichas variables que son conocidas o se suponen válidas. El análisis matemático consiste en la solución de dichas ecuaciones y en la aplicación de los resultados para interpretar el interrogante inicial; con lo cual el proceso del modelado implica: [12].

1. Formular el problema en términos matemático
2. Analizar o bien, si es posible, resolver el problema matemático resultante
3. Interpretar el resultado en el contexto en el que fue planteado.

Vamos a enumerar algunos modelos conocidos y emplear el concepto de estabilidad para la descripción cualitativa de sus soluciones



#### 1.4.4.1. Modelos de población.

Suponemos  $p(t)$ : número de individuos de una población (humanos, insectos o bacterias). Vamos a suponer dos posibles modelos de población:

##### a- Con tasas de natalidad y mortalidad constantes

Ecuación de crecimiento natural

##### b- Con tasas de natalidad y mortalidad no necesariamente constantes

Ecuación general de la población

Presentaremos aquí un modelo de población más general donde ambas tasas no son necesariamente constantes. Vamos a suponer que la población cambia sólo por la ocurrencia de nacimientos y muertes (no existen emigraciones ni inmigraciones), definimos entonces:

$\beta(t)$ : Número de nacimientos por unidad de población por unidad de tiempo en el instante  $t$ .

$\delta(t)$ : Número de muertes por unidad de población por unidad de tiempo en el instante  $t$ .

De ahí que el número de nacimientos y muertes que ocurren durante el intervalo de tiempo  $[t, t + \Delta t]$ , está dado en forma aproximada por:

Nacimientos:  $\beta(t) \cdot p(t) \cdot \Delta t$

Muertes:  $\delta(t) \cdot p(t) \cdot \Delta t$

Por lo tanto el cambio  $\Delta p$  en la población durante el intervalo citado está dado por:

$\Delta p = \text{nacimientos} - \text{muertes} = \beta(t) \cdot p(t) \cdot \Delta t - \delta(t) \cdot p(t) \cdot \Delta t$  De modo que:

$$\frac{\Delta p}{\Delta t} \approx [\beta(t) - \delta(t)]p(t)$$

El error en esta aproximación deberá acercarse a cero cuando  $\Delta t \rightarrow 0$ , entonces:

$$\frac{\Delta p}{\Delta t} = (\beta - \delta) \cdot P$$

Sea  $p(t)$  el número de individuos en una población con tasas de natalidad y mortalidad constantes  $\beta$  y  $\delta$  (nacimientos ó muertes por individuo por unidad de tiempo). Con lo cual diremos que en un intervalo de tiempo muy corto  $\Delta t$  ocurren  $\beta \cdot p(t) \cdot \Delta t$  nacimientos y  $\delta \cdot p(t) \cdot \Delta t$  muertes, aproximadamente, de modo que: [11]

$$\Delta p = (b - d)p(t)\Delta t$$

Entonces:

$$\frac{dp}{dt} = (\beta - \delta) \cdot P$$

$$\frac{dp}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta p}{\Delta t} = kp, \text{ donde } k = \beta - \delta$$

Veamos un ejemplo referido a una población particular. [12].

Supongamos una población de lagartos, que inicialmente tiene 100 lagartos y que es  $\delta = 0$ . Si la tasa de natalidad es  $\beta = 0.0005$  y por tanto aumenta conforme lo hace la población, entonces la situación puede describirse por medio de esta ecuación diferencial con condición inicial: [12].

$$\frac{dp}{dt} = 0.0005p^2 \quad p(0) = 100$$

Con lo cual al separar variables obtenemos:

$$A = \int \frac{1}{p^2} dp = \int 0.0005 dt$$

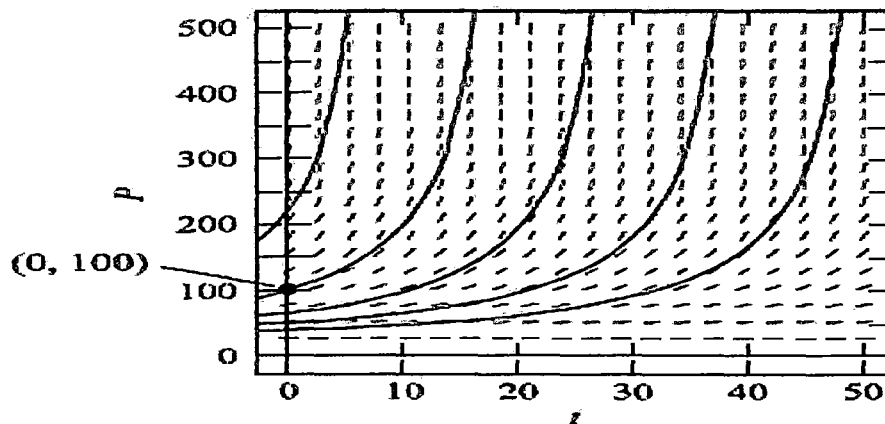
$$\frac{1}{p} = 0.0005t + C$$

Usando la condición inicial:

$$C = \frac{-1}{100} \quad p(t) = \frac{2000}{20-t}$$

Vemos entonces que  $p \rightarrow +\infty$  cuando  $t \rightarrow 20$ , de modo que dentro de 20 años se producirá una explosión demográfica, este efecto se puede observar en la gráfica del campo de direcciones, donde se confirma que la población crece sin cota en un período finito





### c- Poblaciones limitadas y ecuación logística.

En algunas poblaciones es posible observar que la tasa de natalidad disminuye conforme la población aumenta, las razones pueden ser diversas desde el incremento en el refinamiento científico ó cultural hasta la limitación en los recursos alimenticios.

Supongamos entonces que la tasa de natalidad  $\beta$  es una función lineal decreciente en función al tamaño de la población  $p$ , de modo que  $\beta = \beta_0 - \beta_1 p$  donde los coeficientes son constantes positivas; si la tasa de mortalidad  $\delta = \delta_0$  permanece constante, la ecuación diferencial resultante es:

$$\frac{dp}{dt} = (\beta_0 - \beta_1 p - \delta_0)p$$

Donde, si llamamos:  $a = \beta_0 - \delta_0$        $b = \beta_1$

$$\frac{dp}{dt} = ap - bp^2$$

Si los coeficientes  $a$  y  $b$  son positivos la ecuación anterior se llama ecuación Logística. Para simplificar la expresión anterior llamaremos:

$$K = bM = a/b$$

Con lo cual la ecuación logística queda escrita:

$$\frac{dp}{dt} = (\beta - \alpha p)p = kp(M - p)$$

Si  $0 < p < M$  la ecuación puede resolverse por variables separables, donde resulta:

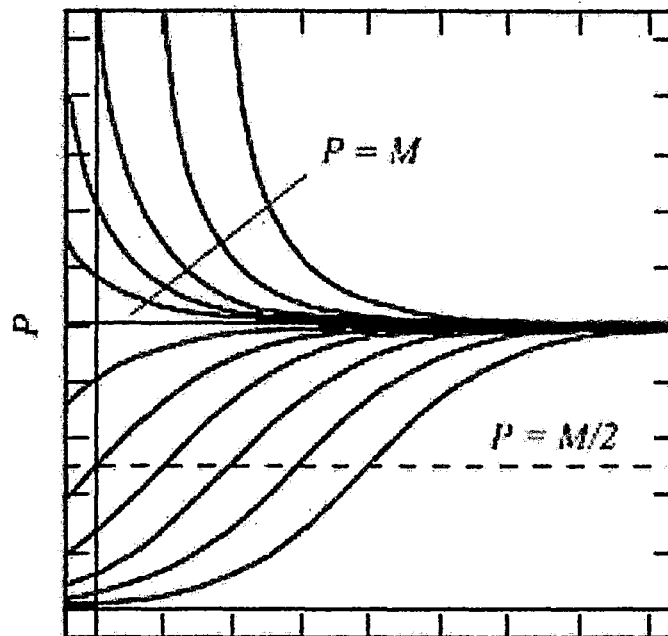
$$\frac{p}{M-p} = A \cdot e^{KMt}$$

Dónde:  $A = e^C$ . Sustituimos  $t = 0$  y resulta:  $A = p_0/(M - p_0)$ , con lo cual:

$$p(t) = \frac{Mp_0}{p_0 + (M - p_0)e^{-KMt}}$$

Si la población inicial satisface  $0 < p_0 < M$  entonces la ecuación anterior demuestra que  $p(t) < M$  para todo  $t \geq 0$  y también que:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = M$$



Por lo tanto una ecuación que satisface la ecuación logística no tiene mucho que ver con la ecuación de crecimiento natural, donde recordemos la población crecía sin límite; en una función logística existe una población límite  $M$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . En algunos casos a  $M$  se lo conoce como capacidad de mantenimiento del entorno ó ambiente, ya que está considerada como la población máxima que el entorno puede soportar a largo plazo; se puede observar dicho comportamiento en el gráfico

## **CAPÍTULO II**

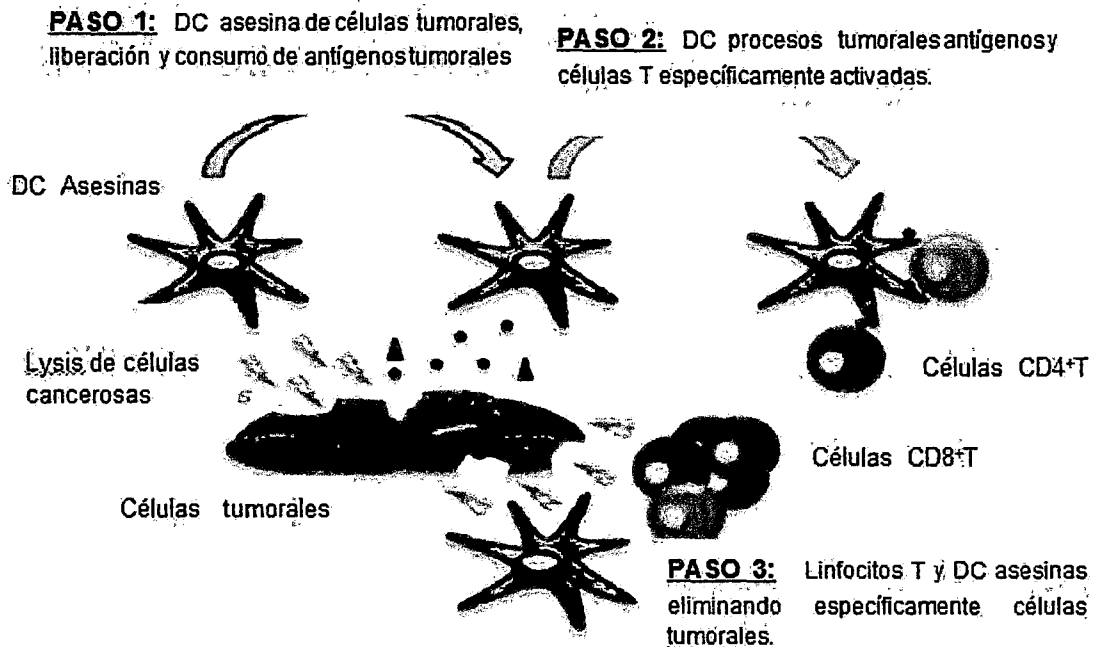
### **EL MODELO MATEMÁTICO QUE DESCRIBE LA INTERACCIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO INNATO CON CÉLULAS TUMORALES**

#### **2.1 INTRODUCCIÓN**

En este capítulo, un nuevo modelo matemático se construye para proporcionar una descripción de la interacción entre un tumor en crecimiento y células del sistema inmunológico innato y específico. Comúnmente, las células NK y Las células CD8+ T, se incluyen en modelos matemáticos, estas células pueden lisar células tumorales [15, 59]. Sin embargo, en los últimos años, se ha informado de que las DCs también pueden lisar células tumorales [24]. Algunos tumores presentan DCs y la presencia de dichas células tienen un papel potencial en el control de tumor. En este modelo, se supone que NK y los DC, (el sistema inmunitario innato), y las células CD8+ T (el sistema inmune específico) pueden destruir las células tumorales. Describir esta interacción, empleando un modelo matemático es componer de cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias. Se analizó la estabilidad del modelo, así como el comportamiento de bifurcación simple. También se considera la solución numérica del modelo.

Como ya se ha señalado en el capítulo introductorio, existe evidencia de que el sistema inmune es capaz de reconocer y eliminar las células tumorales [16, 31, 106, 122]. Debido a esto, la investigación se ha realizado con respecto a las Ecuaciones diferenciales que describen la interacción del sistema inmunológico innato con células tumorales.

En la actualidad, los mecanismos involucrados en las interacciones del sistema inmune con células tumorales todavía no se entienden completamente. El modelo matemático puede proporcionar una importante herramienta e información para apoyar las fases iniciales del desarrollo de la terapia tumoral biológica. En particular, el modelo desarrollado aquí se centra en el ataque de:



**FIGURA 1:** El papel de las DC en la eliminación de las células tumorales.

Las células tumorales por las células inmunes y cómo el comportamiento de las células tumorales cambia debido a la presencia de estas células inmunes. Se presenta un modelo matemático de una población de células tumorales en crecimiento que incorpora un sistema inmune compuesto de las células NK, las DCs y Las células CD8+ T.

En los últimos años, las DCs se han identificado como un componente importante en controlar el crecimiento del tumor. También las DC tienen un papel potencial en matar directamente el cáncer en células, además de su papel principal en la regulación de la respuesta inmune antitumoral adaptativo mejorado [24]. Las células Dendríticas pueden estimular células NK en reposo, que a su vez, después de la activación, puede inducir la maduración dendrítica. Sin embargo, las células NK también pueden matar células dendríticas inmaduras en tejidos periféricos [25].

Esta investigación presenta en este capítulo un modelo matemático para determinar y describir la dinámica de la interacción de un tumor creciente y el sistema inmune. Se centra en un sistema inmunológico compuesto por células

NK, DCS y Las células CD8+ T. Wu et al. Propone un modelo matemático que describe la dinámica de interacciones de las células CD8+ T y los DC del ganglio linfático, sin embargo este modelo no incluye el crecimiento del tumor. La mayor parte de los documentos de Pillis como [33, 34, 35, 36, 37, 39] de actuales modelos matemáticos de un tumor en crecimiento que interactúan con el sistema inmune sistema sin las DC mientras que los estudios experimentales [24] indicación que desempeñan un papel importante el modelado de las DCS. Castiglione y Picolli en [14] construyeron un modelo matemático para investigar el efecto de la inmunoterapia tumoral, especialmente la vacuna de células dendríticas (DCV), por un tumor sólido genérico avascular. Ellos aplican la teoría de control óptimo para encontrar el DCV óptima. El modelo que se construyó consta de un sistema inmune compuesto de CD4+T helper y Las células CD8 + T, pero este modelo no incluye Células NK.

El enfoque adoptado en esta tesis es la construcción de un modelo matemático que describe la dinámica de la interacción entre un tumor en crecimiento y el sistema inmunológico. Este modelo consta de cuatro poblaciones: células tumorales y los tres componentes de la sistema inmunológico, a saber, DCs, células NK y Las células CD8+ T. En esta investigación, se investiga el efecto de las DCs y, por tanto, el sistema inmune de manera más general, en el crecimiento del tumor en más detalle que ha sido descrito en la literatura anterior. Además de su función como células presentadoras de antígenos, las DCS también pueden matar las células tumorales directamente. Las DCS también pueden ser eliminadas por las células NK y Las células CD8+ T. El modelo matemático de las interacciones del sistema inmune tumor que considera específicamente las células del sistema inmune innato (células NK y las DCS) el sistema inmune específico (Células CD8+ T) se tiene que aún no se ha estudiado a fondo.

Este capítulo está organizado de la siguiente manera. En la Sección 2.2, se construye un modelo matemático que describe la dinámica de la interacción entre una población de las células tumorales y tres componentes del sistema inmune del huésped. Entonces, el constante análisis del estado y la estabilidad del modelo se presentaron y discutió. Finalmente, se discute el resultado del modelo matemático.

## 2.2 MODELO MATEMÁTICO.

El modelo consta de cuatro poblaciones, a saber, células tumorales, células NK, DCS y células  $CD8^+$  T. El modelo describe el empleo de una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias donde las poblaciones de cada tipo de célula en el tiempo  $t$  se indican mediante:

- $TC(t)$ , células tumorales,
- $NC(t)$ , las células NK,
- $DC(t)$ , células Dendríticas,
- $LC(t)$ , células  $CD8^+$  T.

Para construir el modelo matemático que describe un tumor en crecimiento interactuando con el sistema inmune, usamos suposiciones basadas en el conocimiento del sistema inmune y algunas suposiciones indicadas en [17]. Estos supuestos pueden resumirse como sigue.

- El crecimiento de las poblaciones de células tumorales se supone que es logístico en la ausencia de una respuesta inmune [17]
- Células NK, Las  $CD8^+$  T y las DC pueden matar a las células tumorales [43,72, 81].
- Como parte de la respuesta inmune innata, células NK y las DCS están normalmente presentes en el cuerpo, incluso cuando no están presentes las células tumorales [18].
- Después de un número de interacciones con las células tumorales, células NK y Las células  $CD8^+$  T se vuelven inactivas [1].
- Las células dendríticas pueden cebar y aumentar la actividad de las células NK y Las células  $CD8^+$  T [30,51, 58, 81, 96].
- Las células NK pueden matar las DCS inmaduras [25].
- Las células  $CD8^+$  T maduras pueden limpiar de DCS [25,132].

Empleando estos supuestos, el modelo toma la forma:

$$\frac{dT}{dt} = aTC(1 - bTC) - (c_1NC + jDC + KLC)TC \dots\dots\dots (2.1)$$

$$\frac{dNC}{dt} = S_1 - c_2NCTC + d_1DCNC - eNC \dots\dots\dots (2.2)$$

$$\frac{dDC}{dt} = S_2 - f_1LCDC - d_2DCNC - gDC \dots\dots\dots (2.3)$$

$$\frac{dLC}{dt} = f_2DCTC - hLCTC - iLC \dots\dots\dots (2.4)$$

Donde  $a$  representa la tasa de crecimiento per cápita de las células tumorales,  $b$  denota la capacidad de carga de las células tumorales,  $c_1$  y  $c_2$  son los coeficientes de competencia entre las células tumorales y las células NK,  $d_1$  y  $d_2$  son los coeficientes de competencia entre NK las células y las DCs,  $f_1$  representa la tasa de las DCs que mueren por las células CD8<sup>+</sup> T,  $f_2$  representa la tasa de expansión de células CD8<sup>+</sup> T debido a la interacción entre las DCs y el tumor celular,  $s_1$  y  $s_2$  son las fuentes constantes de las células NK y DCs, respectivamente los parámetros  $e$ ,  $g$  y  $i$  son las tasas de mortalidad por habitante de las células NK, las DCs y células CD8<sup>+</sup> T, respectivamente, y  $j$  es el coeficiente de la competencia entre tumor y DCs. Finalmente,  $k$  denota el coeficiente de la competencia entre el tumor y las células CD8<sup>+</sup> T.

La proliferación de las células tumorales se modela por una ley de crecimiento logístico, con parámetros  $a$  y  $b$  que denota las tasas de crecimiento per cápita y capacidades de carga recíprocas de las células tumorales. La competencia de las células NK y las células tumorales pueden dar resultado, ya sea en la muerte de células tumorales o la inactivación de las células NK, lo que resulta en dos términos de competencia:  $-c_1NT$  y  $-c_2NT$ . Esta forma de competencia también ocurre entre las células CD8<sup>+</sup> T y las células tumorales resultantes en los términos:  $-kLCTC$  y  $-hLCTC$ . La competencia de las células NK y DCs pueden resultar en la activación de las células NK, representada por  $d_1NCDC$ , también las células NK pueden eliminar a las DCs,  $d_2NCDC$ . Las CD8<sup>+</sup> T maduras pueden limpiar las

DCs, y la interacción entre DCs y las células tumorales puede activar las células CD8<sup>+</sup> T, lo que resulta en términos  $-f_1DCLC$  y  $f_2DCTC$ .

Las condiciones generales iniciales de las ecuaciones (2.1) - (2.4) son:

$$\begin{aligned} TC(0) &= TC_0, & NC(0) &= NC_0, & DC(0) &= DC_0, & LC(0) \\ & & & & & & = LC_0 \end{aligned} \quad (2.5)$$

Donde cada uno de estos valores iniciales es no negativo y se introducen valores específicos más tarde, cuando se presentan soluciones numéricas.

Se desarrolló un nuevo modelo de ODEs que describe la interacción entre el crecimiento de un tumor y el sistema inmunológico. La mayor parte de los documentos de Pillis tales como [33, 34, 35, 36, 37, 39] presentan los modelos matemáticos de un tumor creciente que interactúa con el sistema inmune sin DCs. Los estudios experimentales [24] indican que las DCs juegan un papel importante en el modelado de inmunoterapia tumoral. El modelo construido por Castiglione y Piccoli en [14] que describe un modelo matemático de interacción específica con las células tumorales y el sistema inmune incluye las DCs, sin embargo, este modelo describe con mayor detalle la población de DCs. El modelo que se construye en esta sección también no es el mismo que otros modelos descritos en las teorías.

### 2.2.1 A DIMENSIONALIZACION

Para facilitar el análisis del modelo, A dimensionalizamos el sistema de la siguiente manera. Deje que las variables de estado sean A dimensionalizadas.

$$\widehat{TC} = bTC, \quad \widehat{NC} = \frac{d_2}{g}NC, \quad \widehat{DC} = \frac{d_1}{g}DC, \quad \widehat{LC} = \frac{f_1}{g}LC, \quad \hat{t} = gt$$

Y los parámetros correspondientes sean un:

$$a^* = \frac{1}{g}a, \quad c^*_1 = \frac{c_1}{d_2}C_1, \quad c^*_2 = \frac{1}{bg}C_2, \quad e^* = \frac{1}{g}e, \quad i^* = \frac{1}{g}i$$

$$f^*_2 = \frac{f_1}{bd_1g}f_2, \quad h^* = \frac{1}{bg}h, \quad j^* = \frac{s_2}{g^2}j, \quad S^*_1 = \frac{d_2}{g}S_1, \quad S^*_2 = \frac{d_1}{g}S_1$$

Dejando a los otros parámetros sin cambios, y dejando caer los sombreros y estrellas de la claridad de notación, el sistema no dimensionalizado está dado por:

$$\frac{dTC}{dt} = aTC(1 - TC) - (c_1NC + jDC + KLC)TC \dots \dots \dots (2.6)$$

$$\frac{dNC}{dt} = S_1 - c_2NCTC + DCNC - eNC \dots \dots \dots (2.7)$$

$$\frac{dDC}{dt} = S_2 - LCDC - DCNC - DC \dots \dots \dots (2.8)$$



$$\frac{dLC}{dt} = f_2 DCTC - hLCTC - iLC \dots \dots \dots (2.9)$$

Las condiciones generales iniciales de las ecuaciones (2.6) - (2.9) son:

$$\begin{aligned} TC(0) = TC_0, \quad NC(0) = NC_0, \quad DC(0) = DC_0, \quad LC(0) \\ = LC_0 \end{aligned} \quad (2.10)$$

Donde cada uno de estos valores iniciales es no negativo

### 2.2.2 Análisis del Estado y la Estabilidad Steady.

Para entender el comportamiento de este modelo, primero se analiza la dinámica del sistema. Sea E (TC\*, NC\*, DC\*, LC\*) Ser un punto del sistema descrito por el equilibrio de las ecuaciones (2.6) - (2.9). En un punto de equilibrio, tenemos:

$$\frac{dTC}{dt} = \frac{dNC}{dt} = \frac{dDC}{dt} = \frac{dLC}{dt} = 0$$

Mientras es  $s_1 \neq 0$  y  $s_2 \neq 0$ , no existe un equilibrio trivial. Es decir

$$E(TC^*, NC^*, DC^*, LC^*) \neq (0, 0, 0, 0)$$

Sin embargo, se encontró que hay dos puntos de equilibrio libres de tumor, a saber,

$E_1 = (0, NC^*, DC^*_1, 0)$  y  $E_2 = (0, NC^*, DC^*_2, 0)$ , donde:

$$\begin{aligned} NC^* &= \frac{S_1}{e - DC^*} \\ DC^*_{1,2} &= \frac{(S_2 + S_1 + e) \pm \sqrt{(S_2 + S_1 + e)^2 - 4(eS_2)}}{2} \end{aligned}$$

Estos puntos de equilibrio libres de tumor tienen un significado biológico o si existen,

$$1. (e - DC^*) > 0$$

$$2. (S_2 + S_1 + e) \geq 2\sqrt{eS_2}$$

Esto significa que si la tasa de muerte de las células NK,  $e$ , es mayor que el valor

$$e^{Critical} = DC^*$$

Y si el término fuente de las células NK,  $s_1$ , Es mayor que el valor

$$S_1^{Critical} = 2\sqrt{eS_2} - (S_2 + e)$$

Entonces todos los puntos de equilibrio libres de tumor tienen valores positivos, de lo contrario, no tiene significado biológico, es decir, los valores son negativos.

La matriz jacobiana para la linealización de (2.6) - (2.9) alrededor de un punto de equilibrio, viene dada por:

$$\begin{bmatrix} 1 - 2aTC^* - c_1NC^* - jDC^* - kLC^* & -c_1TC^* & -jTC^* & -TC^* \\ -c_2NC^* & -c_2TC^* + DC^* - e & NC^* & 0 \\ 0 & -DC^* & -(LC^* + NC^* + 1) & -DC^* \\ f_2DC^* - hLC^* & 0 & f_2TC^* & hTC^* - i \end{bmatrix}$$

Evaluando la matriz Jacobiana en el punto de equilibrio libre de tumor en general se reduce a:

$$J_1 = \begin{bmatrix} a - c_1 NC^* - jDC^* & 0 & 0 & 0 \\ -c_2 NC^* & DC^* - e & NC^* & 0 \\ 0 & -DC^* & -(NC^* + 1) & -DC^* \\ f_2DC^* & 0 & 0 & -i \end{bmatrix}$$

A partir de entonces dejamos submatriz  $A_{11}$  se defina por:

$$A_{11} = \begin{bmatrix} DC^* - e & NC^* \\ -DC^* & -(NC^* + 1) \end{bmatrix}$$

Los valores propios de  $J_1$  están dados por:

$$\lambda_1 = a - c_1 NC^* - jDC^*, \quad \lambda_2 = -i$$

y los valores propios de  $A_{11}$  que se dan por:

$$*_\sigma(A_{11}) = \{\lambda_q / \det(A_{11} - \lambda I) = 0, \quad q = 3, 4\}$$

$$*_\sigma(A_{11}) = \{\lambda_q / \lambda^2 - \text{tr}(A_{11})\lambda + \det(A_{11}) = 0, \quad q = 3, 4\}$$

Usando las condiciones de Routh-Hurwitz, los valores propios de  $A_{11}$  tienen partes reales negativas, es decir,  $\text{Re}\{\sigma(A_{11})\} < 0$ , si  $\text{tr}(A_{11}) < 0$  y  $\det(A_{11}) > 0$ . Si todos los valores propios de la matriz Jacobiana  $J_1$  son negativos, entonces el equilibrio libre de tumor punto es estable.

Dado que, a partir de las condiciones de existencia, el valor de  $DC^* - e < 0$ , la traza de la matriz  $A_{11}$ . Es decir,  $(DC^* - e) - (NC^* + 1)$  es siempre negativo, y el determinante de la matriz  $A_{11}$  es siempre positivo. Esto significa que los valores propios de la matriz  $A_{11}$  son siempre negativos. Además, los puntos de equilibrio libres de tumor son estables sólo si

$$a - c_1 NC^* - jDC^* < 0$$

Esto significa que si la tasa de crecimiento del tumor,  $a$ , es mayor que

$$a_{\text{critical}} = c_1 NC^* - jDC^*$$

A continuación, la población de células tumor crece a los puntos de equilibrio de alto, de lo contrario pueden ser eliminados.

Analizamos ahora los estados estacionarios cuando no hay términos fuente, que es a la vez  $S_1$  y  $S_2$  son cero. Hay un punto de equilibrio trivial donde todas las poblaciones son cero, es decir,  $E(TC^*, NC^*, DC^*, LC^*) = (0, 0, 0, 0)$ . La matriz jacobiana aquí se da por:

$$\begin{bmatrix} a & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -e & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -i \end{bmatrix}$$

Entonces los valores propios de la matriz jacobiana son  $a, e, -1, -i$ . Por lo tanto, el estado de equilibrio  $(0,0,0,0)$  es siempre un punto de silla localmente inestable. Los puntos de equilibrio que representa un tumor que coexiste con el sistema inmune,  $E_{Coexiste}(TC^*, NC^*, DC^*, LC^*)$ , se puede encontrar mediante la solución de las ecuaciones simultáneas no lineales (2.6)-(2.9) con los lados izquierdo puestos a cero. En este caso, los valores del equilibrio deben ser resueltos pero numéricamente. Del mismo modo, la estabilidad de la coexistencia de los puntos de equilibrio se puede encontrar calculando numéricamente los valores propios de la matriz jacobiana.

Del análisis anterior, se puede concluir que:

- Si los términos fuente tanto para células NK y las DCs no son cero, entonces las células del tumor pueden ser eliminadas si la tasa de crecimiento del tumor es menor que la tasa crítica del crecimiento del tumor, donde:

$$A_{critico} = c_1 NC^* - jDC^*$$

- Si no hay un término fuente constante, es decir, tanto de los términos fuente para células NK y DCS son cero, entonces el equilibrio libre de tumor es siempre inestable y el tumor crece sin límite.

### 2.2.3. LOS RESULTADOS NUMÉRICOS:

Las soluciones presentadas en esta sección se calculan utilizando la función ODE 45 en MATLAB para resolver las ecuaciones (2.1)-(2.4) junto con las condiciones iniciales: (2.10).

Valores de los parámetros utilizados en esta simulación se dan en la Tabla 2. Se utiliza Maple para calcular los puntos de equilibrio que deben resolverse numéricamente. En la simulación mostrada se utiliza valores iniciales  $TC_0 = 100$ ,  $NC_0 = DC_0 = LC_0 = 1$ , para investigar los efectos sobre el crecimiento tumoral de los valores iniciales correspondientes con un sistema inmunológico.

**TABLA N° 2. LOS VALORES Y PARÁMETROS Y SUS FUENTES ASOCIADAS UTILIZADOS EN LAS SOLUCIONES NUMÉRICAS EN ESTA INVESTIGACIÓN**

a	Tasa de crecimiento del tumor	$4.31 \times 10^{-1}$	[18]
b	B1 Capacidad de carga del tumor	$2.17 \times 10^{-8}$	[18]
c <sub>1</sub>	Tasa de destrucción de células tumorales células NK	$3.5 \times 10^{-6}$	[19]
c <sub>2</sub>	Tasa de inactivación de células NK por células tumorales	$1.0 \times 10^{-7}$	[18]
d <sub>1</sub>	Tasa de células dendríticas cebadas NK células	$1.0 \times 10^{-6}$	Estimación
d <sub>2</sub>	Tasa de destrucción de células NK células detríticas	$4.0 \times 10^{-6}$	Estimación
e	Tasa de muerte de células NK	$4.12 \times 10^{-2}$	[23]
f <sub>1</sub>	Tasa de destrucción de células dendríticas células CD8+T	$1.0 \times 10^{-8}$	Estimación
f <sub>2</sub>	Tasa de células CD8+T cebadas células dendríticas	0.01	Estimación
g	Tasa de muerte de células dendríticas	$2.4 \times 10^{-2}$	[28]
h	Tasa de inactivación CD8+T por células tumorales	$3.42 \times 10^{-10}$	[18]
i	Tasa de muerte de células CD8+T	$2.0 \times 10^{-2}$	[18]
j	Tasa de destrucción de células tumorales células dendríticas	$1.0 \times 10^{-7}$	Estimación
k	Tasa de destrucción células tumorales células NK	$1.0 \times 10^{-7}$	Estimación
s <sub>1</sub>	Fuente de células NK	$1.3 \times 10^4$	[23]
s <sub>2</sub>	Fuente de células dendríticas	$4.8 \times 10^2$	[28]

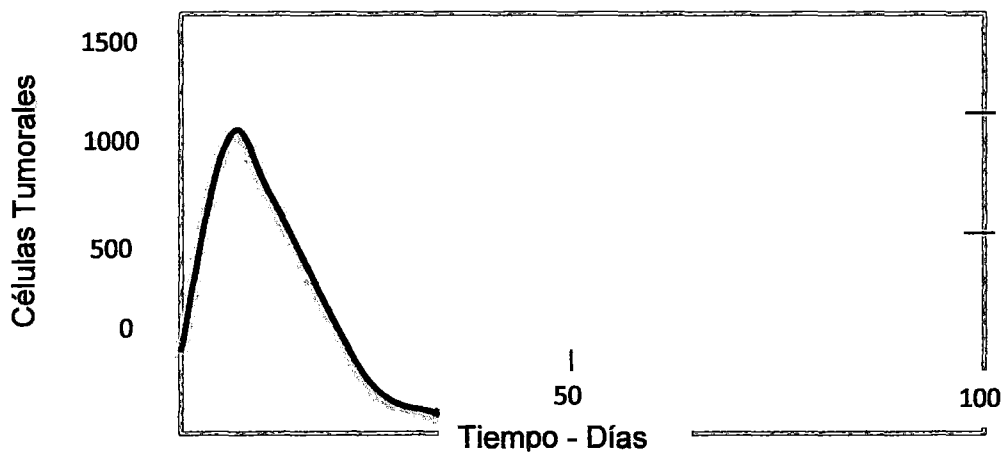
La mayor parte de los parámetros se han tomado de [18], que han sido establecidos a los datos experimentales de Diefenbach [20]. La mayoría de estos parámetros también se han utilizado para la simulación numérica de la modelización de la inmunoterapia y quimioterapia de tumores en [18].

A partir del análisis anterior, se encontró que con valores de parámetros como se informa en Tabla 2. el equilibrio libre de tumor es:

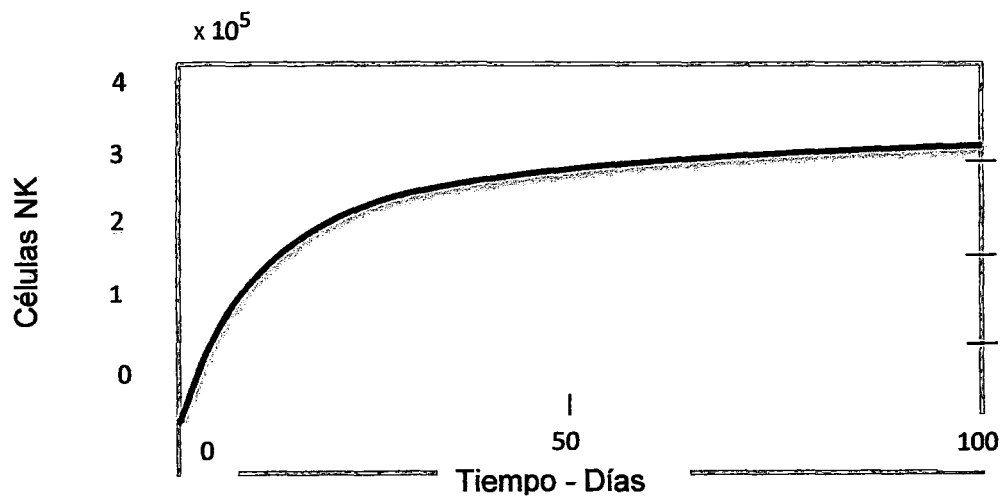
$$E_0 = (0, 3.1839 \times 10^5, 3, 6992 \times 10^2, 0)$$

Que es un punto de equilibrio estable. El uso de valores de los parámetros de la Tabla 2, encontraron que no hay puntos de equilibrio con coexistente de tumor y poblaciones de células inmune que tienen un significado biológico.

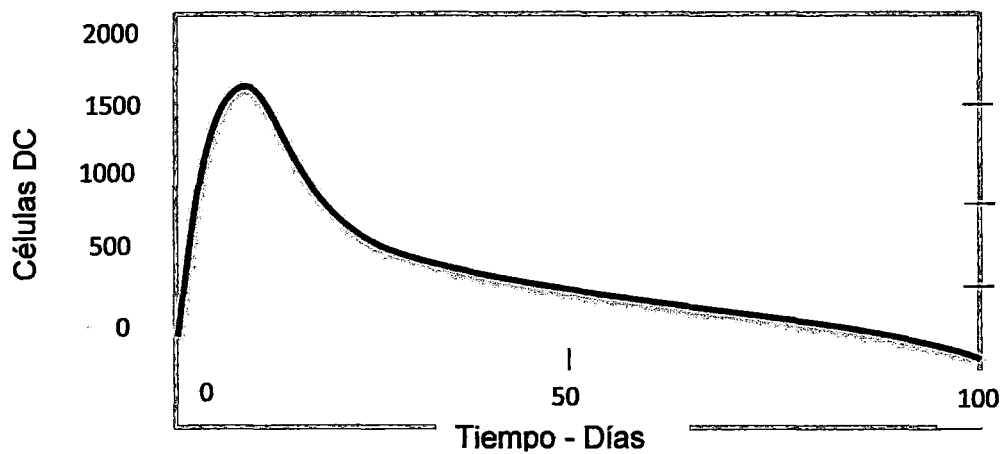
Las figuras del 2 al 5, muestran la evolución de las células tumorales, las células NK, las DCs y células CD8+ T, a través del tiempo. Las células tumorales crecen hasta el valor máximo, entonces puede ser eliminadas después de un par de días, esto se ve en la figura 2. Esto significa que en este caso un pequeño sistema inmune es capaz de limpiar las células tumorales. Células NK gradualmente pueden aumentar hasta el valor máximo y permanecer constante para el estado estacionario.



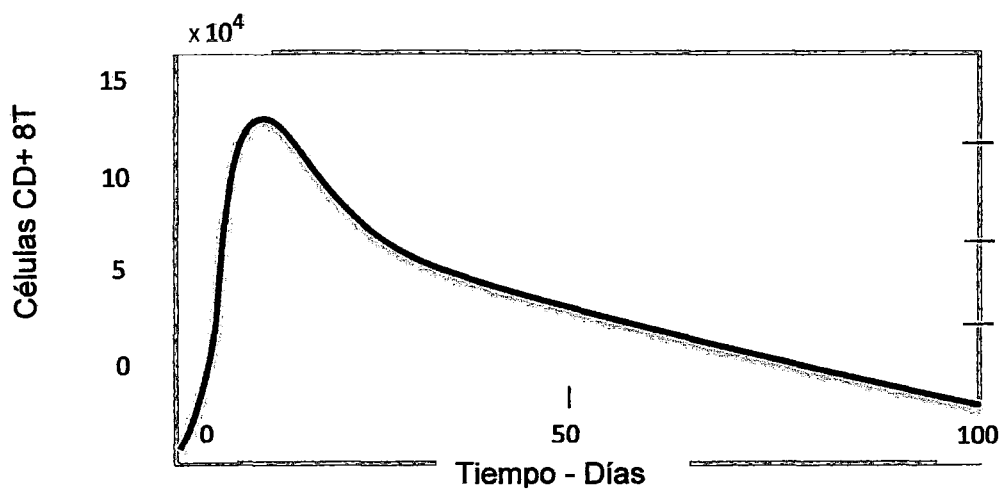
**Figura 2.** Células Tumorales.



**Figura 3.** Células NK.



**Figura 4.** Células DC.



**Figura 5.** Células CD + 8T.

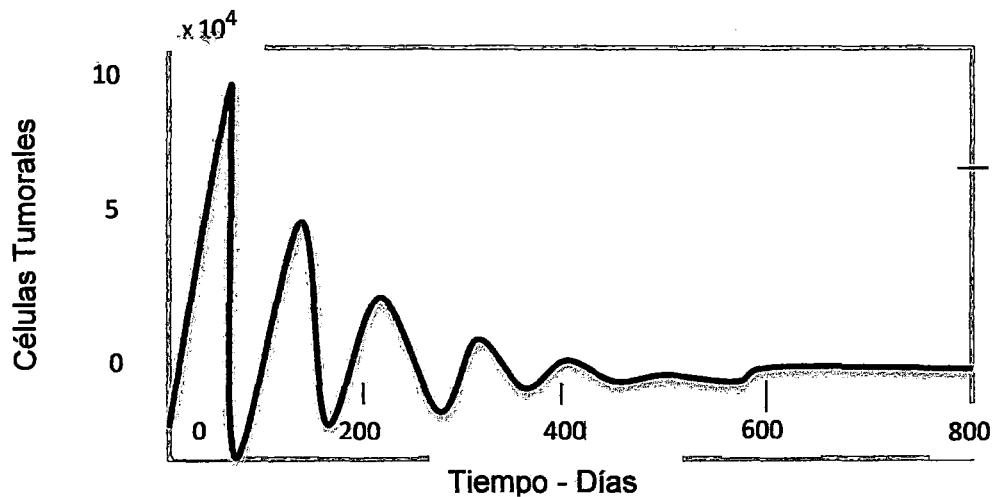
Las figuras del 2 al 5, muestran la evolución de las células tumorales, las células NK, DCS y las células CD8+ T, utilizando el parámetro de valores de la Tabla 2, con el modelo dado por las ecuaciones (2.1) - (2.4), mostrando la

población de células tumorales que crecen inicialmente a un pico antes de un completo despacho inmunitario.

DCs pueden aumentar rápidamente a un valor alto, tan pronto como la población de células  $CD8^+$  T aumentan, las DCs disminuyen drásticamente debido a DCs inmaduras que mueren por las células  $CD8^+$  T. Esto disminuye la población tumoral seguida por la disminución de células  $CD8^+$  T y las DC, como resultado tienden a un estado de equilibrio que indica que células  $CD8^+$  T puede afectar el crecimiento de las DCs.

El uso de valores de los parámetros de la Tabla 2, bifurcación ocurre en  $c_1 \approx 1.3536 \times 10^{-6}$ . Después de la bifurcación, las células tumorales van al equilibrio tumoral alto, incluso si empezamos con una célula tumoral. Sin embargo, antes de la bifurcación la población de células tumorales puede ser eliminada, como se muestra en la Figura 2.

La evolución de las células tumorales, las células NK, las DCs y células  $CD8^+$  T, con el tiempo, con  $c_1 = 3.5 \times 10^{-7}$  (Menor que el valor crítico para el despacho de células tumorales) se pueden ver en las Figuras 6 al 9. En este caso, las células tumorales no pueden ser destruidas. Hay oscilación al comienzo del período de crecimiento, a continuación, la población de células tumorales se mantiene constante después de aproximadamente 500 días.



**Figura 6.** Células tumorales.



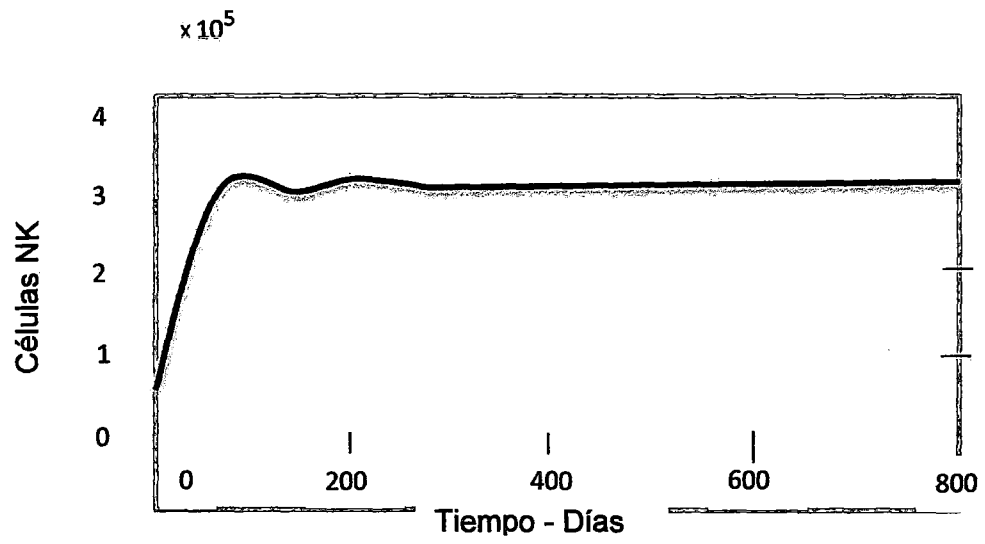


Figura 7. Células NK

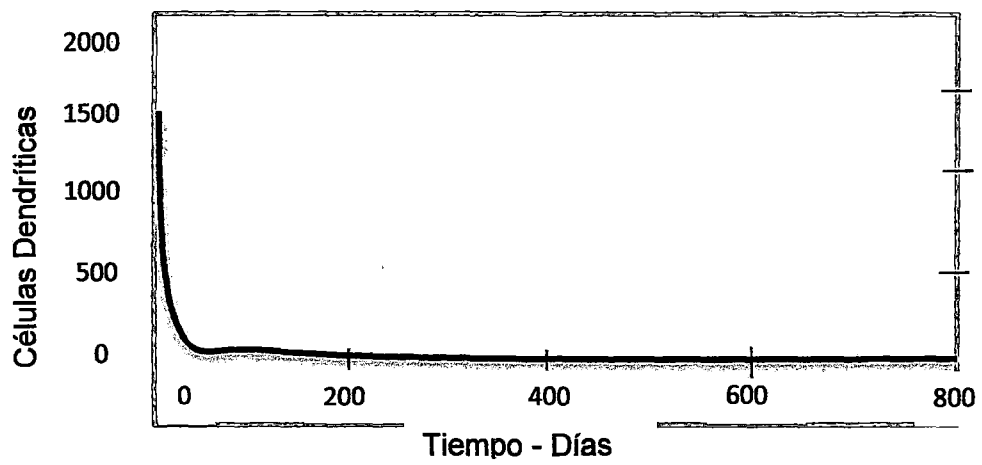
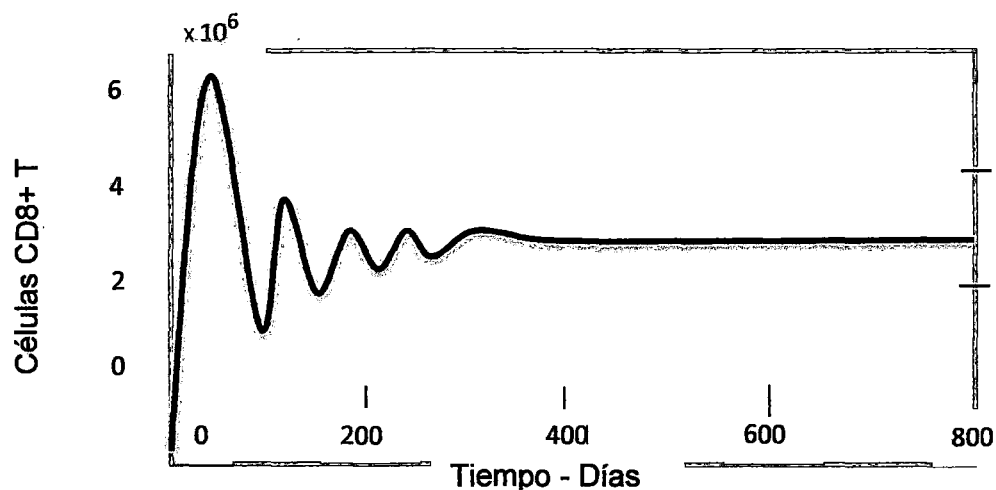


Figura 8. Células Dendríticas



**Figura 9.** Células CD8+ T

Las figuras del 6 al 9, muestran la evolución de las células tumorales, las células NK, DCS y células CD8<sup>+</sup> T utilizando el parámetro los valores de la Tabla 2 , excepto para  $c_1 = 3,5 \times 10^7$ , con el modelo dado por las ecuaciones (2.1) - (2.4), que muestra una población de células tumorales que crece inicialmente a un pico antes de una respuesta oscilatoria para el sistema inmunológico y alcanzando un equilibrio final, distinto de cero.

Las DCs desempeñan un papel importante en la activación del sistema inmune desde DCs que pueden activar las células NK y células CD8<sup>+</sup> T. Las figuras 10 y 11 muestran el efecto variando del término fuente para DCS en la población resultante de células NK y células CD8<sup>+</sup> T. El aumento de la expresión fuente de las DC provoca aumentos de las poblaciones de células NK y células CD8<sup>+</sup> T.

Además, éstas pueden afectar el crecimiento de células tumorales ya que ambas las células NK y CD8<sup>+</sup> T pueden lisar células tumorales. En la figura 11 se muestra el papel muy importante desempeñado por las DCs en el reclutamiento de células CD8<sup>+</sup> T, especialmente al principio en el período de crecimiento del tumor. Por último, el aumento del término fuente para DCS disminuirá el crecimiento de las células tumorales, como se muestra en la figura 12. Esto indica que una fuente externa de las DCs podría ser utilizado como tratamiento si el paciente carece de suficiente DCs en su cuerpo. A partir de estas simulaciones, se muestra que las DCs por sí solas no son plenamente eficaces para el tratamiento del tumor. También es necesario que la población

de células NK sea suficientemente alta para una respuesta eficaz contra el tumor.

Por último, observamos que, si bien el pico de la población de células tumorales se reduce, el tiempo de aclaramiento es en realidad no alterado de manera significativa. A partir de estos resultados numéricos se ha encontrado que, si la tasa,  $f = 1$ , en la que las células  $CD8^+$  T destruyen las DC es lo suficientemente grande, la población DC disminuye en muy poco tiempo.

Se puede reducir la activación de células NK y las células  $CD8^+$  T que causan que células tumorales crezcan con el valor más alto. Este resultado se puede explicar que las células  $CD8^+$  T pueden inhibir la función de las DCS como una célula presentadora de antígeno (Figura 13). Aunque se ha obtenido resultados muy útiles con este modelo simple, inicial, tiene sus defectos. Un inconveniente importante es que si la velocidad a la que las Células NK matan a las DC es muy pequeña o el término constante fuente de las DC es lo suficientemente grande, la población de células NK crecerá de manera incontrolada (Figura 14). Este problema se puede evitar mediante la introducción a la tasa de activación de las células NK, de un efecto de saturación de la DCS (en lugar de una interacción lineal simple). Se revisa este modelo en la siguiente sección para superar estas inconsistencias.

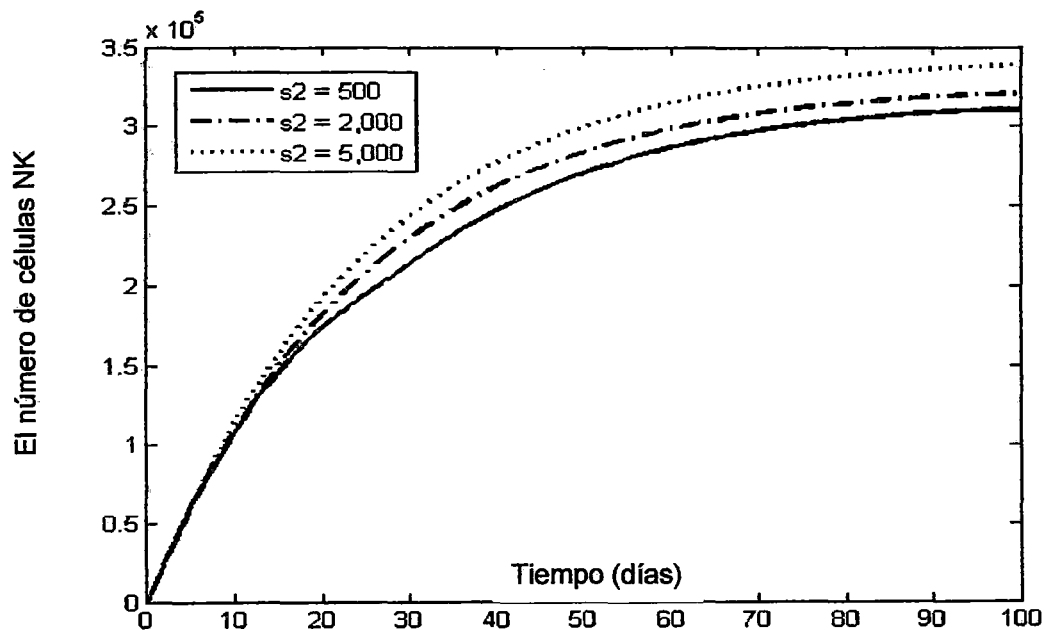
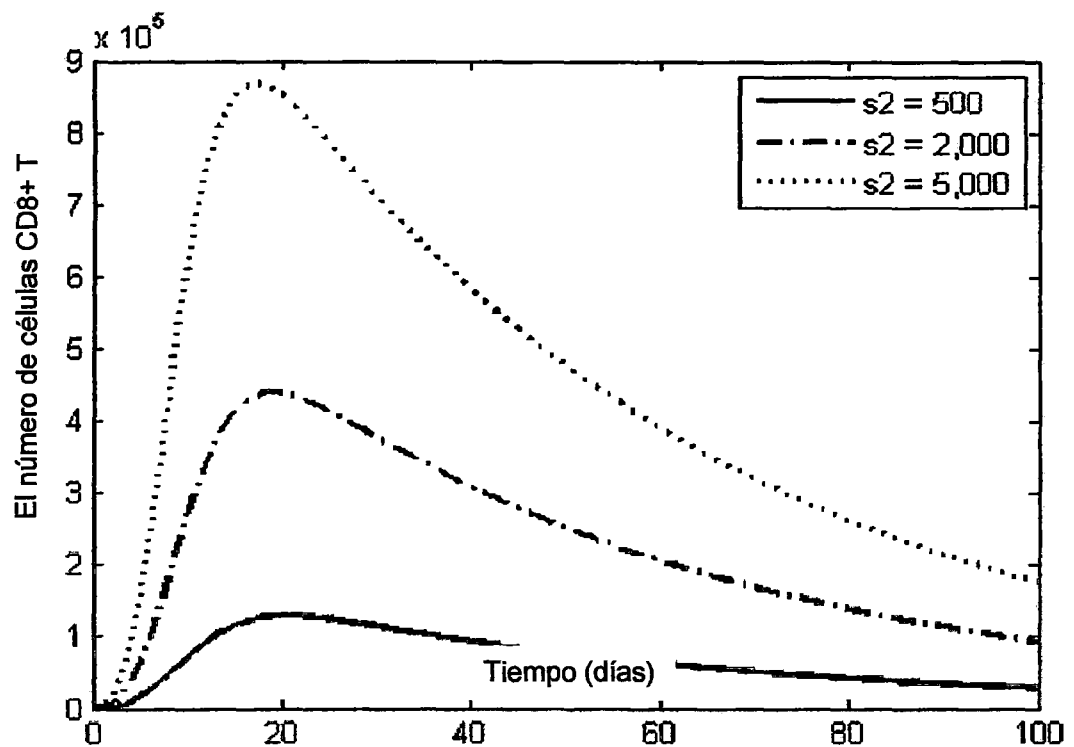


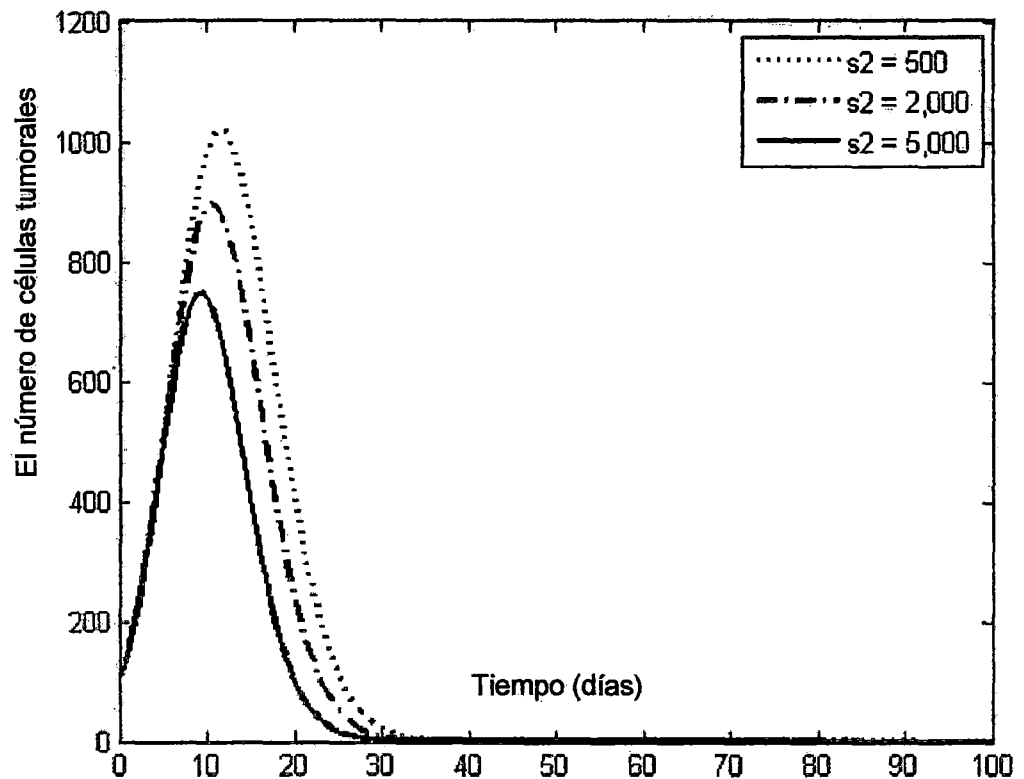
Figura 10.

La evolución de las células NK que muestra el efecto de variación del término fuente de DCs en las soluciones numéricas del modelo dado por las ecuaciones (2.1) - (2.4). El aumento de la expresión fuente de DCs aumenta el pico de población de células NK, debido al papel de reclutamiento de células NK que desempeñan por DCs y conduce a una eliminación más eficaz de las células tumorales. Otros parámetros para esta simulación han sido tomadas de la Tabla 2 con valores de  $s_2$  como se indica en el gráfico.



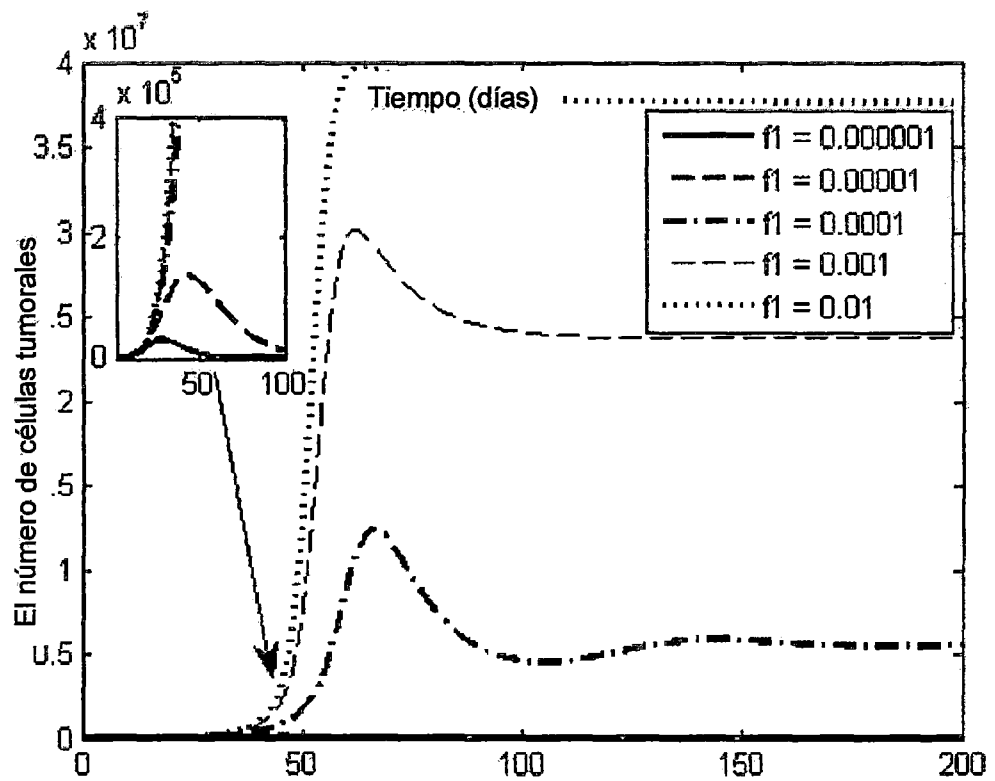
**Figura 11.**

La evolución de células CD8+ T en las soluciones numéricas del modelo dadas por ecuaciones (2.1) - (2.4), que muestran que el aumento del término fuente de DCS aumenta el pico de población de células CD8+ T de nuevo debido al papel que desempeñan las interacciones de las células DC-CD8+ T en la activación de la Células T. El efecto aquí es más pronunciado de lo que era para las células NK. Otros parámetros para esta simulación tomados de la Tabla 2 con valores de  $s_2$  como se indica en el gráfico.



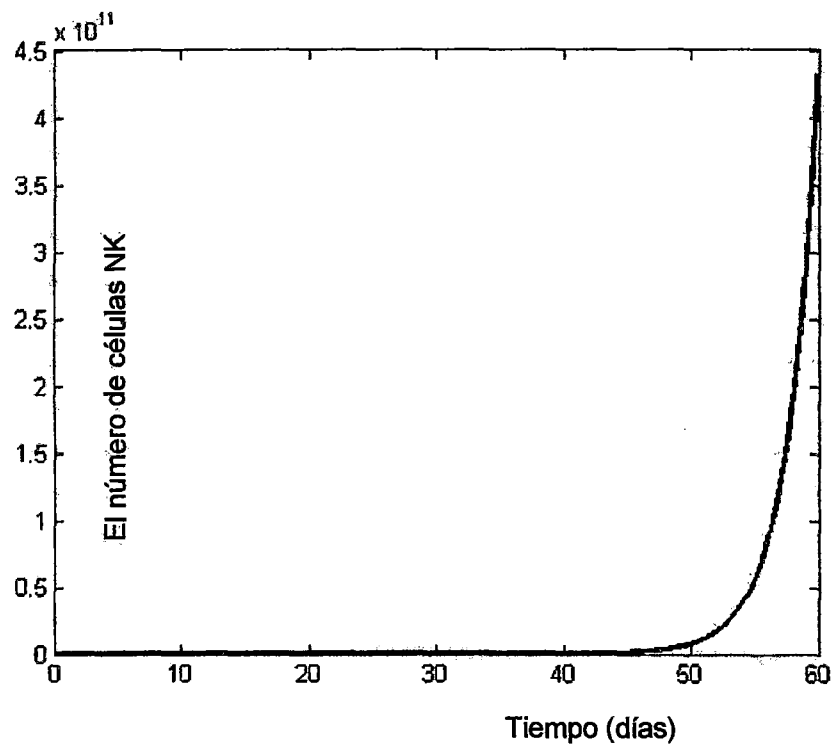
**Figura 12.**

La evolución de las células tumorales en las soluciones numéricas del modelo dadas por ecuaciones (2.1) - (2.4), que muestra el efecto de variar el término fuente de DCS. El aumento del término fuente de DCs disminuye el pico de población de células tumorales no sólo debido a un aumento de población de células DC, sino también a los aumentos en células NK y células CD8+ T observadas en las figuras 10 y 11. Otros parámetros para esta simulación tomados de la Tabla 2 con valores de  $s_2$  como se indica en el gráfico.



**Figura 13.**

La evolución de las células tumorales en las soluciones numéricas del modelo dadas por ecuaciones (2.1) - (2.4), que muestran el efecto de variar la velocidad a la que células CD8+ T matan células DCs,  $f_1$ , con  $s_1 = 5.000$ . Otros parámetros para esta simulación tomados de la Tabla 2 con valores de  $f_1$  como se indica en el gráfico.



**Figura 14.**

La evolución de las células NK del modelo dado por las ecuaciones (2.1) - (2.4) muestran la población de células NK que crecen en una manera incontrolada.

### **2.3. DISCUSIÓN.**

En este capítulo, se presentó un modelo matemático, de la interacción de crecimiento entre un tumor en crecimiento y el sistema inmune. El modelo describe las Células DCS y NK, del sistema inmunitario innato, y las Células CD8+ T, del sistema inmune específico, que afecta el crecimiento de la población de células tumorales. Mientras que los modelos de Pillis et al. [33, 34, 35, 36, 37, 39] representan la interacción entre un tumor creciente y el sistema inmune sin DCs, este modelo descrito en esta investigación incluye más detalles mediante la incorporación de tres componentes del sistema inmune. Esto permite la investigación de, por ejemplo, el efecto sobre el crecimiento tumoral del antígeno que presenta función celular de las DC.

El modelo desarrollado en este capítulo fue relativamente un modelo basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, el cual describe la dinámica de las poblaciones de células tumorales, DCS, células NK y Células CD8+ T. El equilibrio, la estabilidad y el análisis numérico de este modelo, que es similar en estructura a muchos de los modelos matemáticos discutidos en la introducción y la literatura anterior existente en el capítulo, permitió una comprensión de la dinámica que se desarrolla y descubrió algunas deficiencias en el modelo de este nivel de abstracción.

El uso del modelo desarrollado en este capítulo, fue posible para investigar el crecimiento de las células tumorales y el efecto de tres componentes del sistema inmunológico (NK, dendríticas y CD8+Células T) sobre el crecimiento de la población de células tumorales.



## **CONCLUSIONES**

1. Se estableció las características y el funcionamiento del sistema inmunológico frente del reconocimiento de células tumorales, empleando para esto teorías biológicas que describen estos elementos.
2. Se determinó el modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales del sistema inmunológico frente al reconocimiento de células tumorales, empleando para esto teorías de modelos matemáticos de: De Pillis et al, Perumpanani et al y Greenspan.

Se analizó un modelo ODE, que describe la interacción entre un tumor en crecimiento y células del sistema inmune innato y específico. Este modelo tiene cuatro poblaciones, las células tumorales y tres componentes del sistema inmune: células NK, DCS y las células CD8+ T.

También, se analizó la estabilidad del modelo, así como el comportamiento de bifurcación simple. Este modelo presenta un comportamiento de estabilidad similar en torno a sus equilibrios del sistema. Mientras los términos fuente para células NK y DCS son distintos de cero, no existe un equilibrio trivial. Si no hay término fuente constante, es decir, tanto de los términos fuente para células NK y DCS son cero, hay un equilibrio trivial que siempre es inestable.

Hay un valor inicial crítico para las células tumorales, donde por debajo de este valor crítico, las células tumorales pueden ser eliminadas, mientras que por encima de este valor inicial crítico, las células tumorales siempre crecen al equilibrio tumor distinto de cero. También se analizó el comportamiento bifurcación.

Bajo ciertas condiciones, las células tumorales pueden ser eliminadas, por otro lado, cuando estas condiciones no se cumplen se alcanza el equilibrio tumor distinto de cero. Este análisis ilustra los parámetros importantes en la consecución de un equilibrio de tumor libre, tales como la tasa de crecimiento de las células tumorales, la velocidad a la que las células tumorales son eliminadas por las células NK y la velocidad a la que las DCs lisan células tumorales.

3. Se elaboró la simulación del modelo matemático basado, en ecuaciones diferenciales del sistema inmunológico frente al reconocimiento de células tumorales en el tiempo.

Esta simulación del modelo matemático demostró, que el papel de las DCs como células presentadoras de antígeno era importante en la mejora del sistema inmune. Al aumentar la fuente de DCs, la población de células NK y células CD8+ T, se aumentó y a su vez disminuye el número de células tumorales. Estos resultados sugieren que una fuente externa de DCs podría ser utilizada como un tratamiento para un paciente que carece de suficientes DCs en su cuerpo. A partir de estas simulaciones, se muestra que las DCs, por sí solas no son totalmente eficaces para el tratamiento de tumores. También es necesario que la población de células NK sea lo suficientemente alta para una respuesta antitumoral Efectiva.

Por otro lado, el aumento de la fuente de células NK hace que disminuya con el número de células DCS y CD8+ T, lo que sugiere que de acuerdo con este modelo de células NK no son útiles como estrategia de tratamiento en comparación con. Sobre la base de este modelo, se realizaría una investigación adicional al extender el modelo para incluir un DCV – Vacuna de Células Dendríticas, como estrategia de terapia de tumores.

## BIBLIOGRAFIA

[1] J. A. Adam, N. Bellomo. Un estudio de los modelos de tumor-sistema inmunológico dinámico. Los modelos básicos de tumor del sistema inmune interacciones identificación, Análisis y predicciones. Birkhauser, Basilea, 1997.

[2] Instituto Australiano de Salud y Bienestar, Temas: Cáncer, disponible en <http://www.aihw.gov.au/cancer/> , consultado 07 de junio 2015.

[3] Instituto Australiano de Salud y Bienestar Social, disponible en <http://www.aihw.gov.au/publications/can/ca06/ca06-c01.pdf>, consultado 07 de junio 2015.

[4] B. Campos Sancho & C. Chiralt Monleon, Ecuaciones Diferenciales, Edition: Publicacions de la Universitat Jaume I, 2011.

[5] E. Espinoza Ramos. Análisis Matemático IV para estudiantes de ciencias e ingeniería, Lima-Perú 2002.

[6] D. Zill. Ecuaciones Diferenciales con Aplicaciones de Modelado. International Thomson Publishing 2009.

[7] Nagle. Saff. Snider; Ecuaciones diferenciales y problemas con valores de frontera; Ed. Addison Wesley (tercera edición); México; 2001; pág.13.

[8] Analía Bozzalla: Ecuaciones Diferenciales. Soluciones de equilibrio y estabilidad. <http://www.palermo.edu/ingenieria/downloads/CyT3/CYT306.pdf>. Consultado 11 de abril del 2015.

[9]. Nagle. Saff. Snider; Ecuaciones diferenciales y problemas con valores de

frontera; Ed. Addison Wesley (tercera edición); México; 2001; pág20.

[10] Nagle. Saff. Snider; Ecuaciones diferenciales y problemas con valores de frontera; Ed. Addison Wesley (tercera edición); México; 2001; pág20.

[11] Nagle. Saff. Snider; Ecuaciones diferenciales y problemas con valores de frontera; Ed. Addison Wesley (tercera edición); México; 2001; pág26.

[12] Ejercicio seleccionado de Edwards, Henry; Penney, David; Ecuaciones diferenciales; Ed. Addison Wesley (tercera edición); México; 2001; pág 76.

[13] M. Cardoso, Matriz Jacobiana, disponible en <http://optimizacionmetodos.blogspot.com/>, consultado 11 de abril del 2015.

[14] F. Castiglione, B. Piccoli. El control óptimo en un modelo de transformación de células dendríticas inmunoterapia del cáncer infección. 43a Conferencia IEEE sobre la Decisión y Con-control, 14 hasta 17 diciembre 2004.

[15] F. Castiglione, B. Piccoli. El control óptimo en un modelo de transformación de células dendríticas inmunoterapia del cáncer infección. Boletín de Biología Matemática, 68: 255-274,

[16] L.G. de Pillis, A.E. Radunskaya. Un modelo de tumor de Matemática con im-resistencia inmune y la terapia de drogas: un enfoque de control óptimo. Journal of Biología Teórica, 3: 79-100, 2001.

[17] de Pillis, A.E. Radunskaya. Un modelo matemático de la respuesta inmune a la invasión tumoral. *Mecánica de fluidos y sólidos Computacional*, 1661-1668, 2003.

[18] L.G. de Pillis, W. Gu, A.E. Radunskaya. Inmunoterapia mixta y la quimioterapia de los tumores: modelado, aplicaciones y interpretación biológica. *Journal of Theoretical Biology*, 238: 841-862, 2006.

[19] L.G. de Pillis, A.E. Radunskaya y C.L. Wiseman. Un modelo matemático validado de la respuesta inmune mediada por células al crecimiento del tumor. *Cáncer Research*, 65: 7.950-7.958, 2005.

[20] A. Diefenbach, E. R. Jensen, A. M. Jamieson, D. Raulet. RAE1 y H60 ligandos del receptor NKG2D estimular la inmunidad tumoral. *Naturaleza*, 413: 165-171, 2001.

[21] T.J. Kindt, R.A. Goldsby, B.A. Osborne. *Kuby Inmunología*. W.H. Hombro y de la compañía. Nueva York, 2007.

[22] D. Kirschner y J. C. Panetta. Modelado de la inmunoterapia de tumor interacción inmunológico. *Journal of Mathematical Biology*, 37: 235-252, 1998.

[23] V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. Taylor, et al. Dinámica no lineal de tumores inmunogénicos: Estimación de parámetros y análisis global de bifurcación. *Boletín de Biología Matemática*, 56: 295-321, 1994.

[24] N. Larmonier, J. Fraszack, D. Lakomy, et al. Células dendríticas del asesino y su potencial para la inmunoterapia del cáncer. *Cancer Immunology, inmunoterapia*, 59: 1-11, 2010.

[25] A. Moretta. Asesinos naturales y las células dendríticas: cita en los tejidos maltratados. *Nature Reviews Immunology*, 2 (12): 957-964, 2002.

[26] B. Mukhopadhyay y R. Bhattacharyya. Un modelo matemático no lineal de virus de tumor-inmune interacción del sistema: determinista y estocástico análisis. *Análisis Estocástico y Aplicaciones*, 27: 409-429, 2009.

[27] R. W. Ruddon. *Biología del Cáncer*, Oxford University Press, 2007.

[28] Y. Wu, L. Xia, M. Zhang, X. Zhao. Inmunodominancia análisis a través de interacciones de las células T CD8 + y DCS en los ganglios linfáticos. *Matemática Bio-ciencias*, 2010.

## ANEXOS

### DEFINICION DE TERMINOS.

#### **-Definición de términos y conceptos del Sistema Inmunológico.**

##### **A-**

**Acción anafilotóxica.** Acción activadora sobre los mastocitos y basófilos para que liberen histamina y otros mediadores de la inflamación.

**ACP (anafilaxis cutánea pasiva).** Técnica utilizada para detectar la presencia de IgE específica de antígeno, consistente en inyectar a un animal por vía intravenosa el antígeno asociado a un colorante, habiendo sensibilizado previamente la piel con anticuerpos.

**ADCC:** Citotoxicidad dependiente de anticuerpos, En aquellas situaciones en que la IgG se halla unida específicamente al antígeno sobre la superficie de otra célula, al unirse al FcγRIII de linfocitos (principalmente células NK) se pone en marcha el proceso citolítico.

**Afinidad.** Magnitud que mide la fuerza de unión entre un determinante antigénico (epítipo) y el punto de unión de un anticuerpo (paratopo).

**Aloantígenos.** Estructura antigénica determinada genéticamente.

**Alogénico.** Relación genética de desigualdad entre dos individuos de la misma especie. Usado para describir fenotipos genéticamente diferentes presentes en individuos de la misma especie, como los antígenos de los grupos sanguíneos o los alotipos de las inmunoglobulinas.

**Anafilaxis.** Reacción inmunitaria específica de antígeno mediada principalmente por IgE, que provoca vasodilatación y contracción de la musculatura lisa, incluida la bronquial, y que puede conducir a la muerte.

**Anafilotoxinas.** Péptidos derivados del complemento (C3a y C5a) que inducen la desgranulación de los mastocitos y la contracción de la musculatura lisa.

**Anticuerpo.** Molécula producida por los animales como respuesta a un antígeno, que tiene la propiedad de combinarse específicamente con el antígeno que indujo su producción.

**Antígeno.** Molécula que reacciona con un anticuerpo formado previamente en los receptores específicos de las células T y B.

**Antígenos alogénicos (Homólogos).** Están presentes en individuos de una especie no iguales genéticamente.

**Antígenos autógenos (Autólogos).** Del mismo individuo.

el uso de anticuerpos específicos (de ahí el nombre de antígenos).

**Antígenos dependientes e independientes de células T.** Los antígenos dependientes de células T deben ser reconocidos por las células T y B para inducir una respuesta inmunitaria. Por el contrario, los antígenos independientes de células T pueden estimular directamente la producción de anticuerpos por parte de las células B.

**Antígenos Ly.** Grupo de marcadores de la superficie celular que poseen las células T murinas y que están relacionados con la diferenciación de las subpoblaciones de las células T. En la actualidad muchos se relacionan con el sistema CD.

**Antígenos muy tardíos (VLA-1, VLA-6).** Grupo de integrinas que comparten una cadena  $\beta_1$  común (CD29).

**Antígenos Singénicos (Isólogos).** Genéticamente idénticos (gemelos univitelinos).

**Antígenos xenogénicos (heterólogos).** Los que se encuentran en especies no relacionadas filogenéticamente.

**Apoptosis.** Mecanismo de autodestrucción celular por fragmentación del DNA en segmentos de unos 200 pb, debido a endonucleasas dependientes de calcio activadas por estímulos exógenos.

**ARAM (motivos de activación del receptor de antígenos).** Secuencias de aminoácidos diana en los dominios intracelulares de CD79a y CD3, que se pueden fosforilar cuando se activa un linfocito mediante su receptor antigénico.

**ARNhn (ARN heteronuclear).** Parte del ARN nuclear que procede de la transcripción del ADN y que aún no ha sido procesado para dar lugar a ARNm.



**Asociación genética.** Término que se utiliza para describir la situación en que determinados genotipos están asociados con otros fenómenos, como determinadas enfermedades.

**Atopia.** Manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, entre las que se encuentran el eccema, el asma y la rinitis.

**Avidez.** Fuerza de unión real entre un antígeno y su correspondiente anticuerpo, que depende tanto de la afinidad entre los epítopos y los paratopos como de la valencia del antígeno y del anticuerpo.

**-B-**

**b2 –micro globulina.** Poli péptido asociado no covalentemente con las moléculas MHC clase I.

**B7-1 (CD81) y B7-2 (CD86).** Dos moléculas presentes en las células presentadoras de antígeno, que ligan CD28 en las células T y actúan como poderosas señales coestimuladoras.

**Bacteriolisina.** Sustancia capaz de lisar bacterias.

**BCG (bacilo de Calmette-Guerin).** Cepa atenuada de *Mycobacterium tuberculosis* que se utiliza como vacuna, como adyuvante y como modificador de las respuestas biológicas en diferentes circunstancias.

**Bcl-2.** Una molécula expresada de forma transitoria por las células B activadas que han sido rescatadas de la apoptosis.

**Beta-2-microglobulina.** Poli péptido que forma parte de algunas proteínas de membrana, entre las que se encuentran las moléculas MHC de clase I.

**Bradicinina.** Péptido vaso activo y mediador más importante del sistema de las cininas.

**Bucle de amplificación.** Vía alternativa de activación del complemento, que actúa como sistema de retroalimentación positiva cuando se escinde C3 en presencia de un activador de superficie.

**Bursa de Fabricio.** Órgano linfoepitelial situado en el punto de unión entre el intestino posterior y la cloaca de las aves, en el que maduran las células B.



**C1-C9.** Componentes de las vías clásica y lítica del complemento, que intervienen en las reacciones inflamatorias, en la opsonización de partículas y en la lisis de las membranas celulares.

**CDRs (regiones determinantes de complementariedad).** Es la parte de la región V de un anticuerpo o del receptor de células T responsable de la unión a antígenos o de la unión antígeno-HLA.

**Célula accesoria.** Generalmente se utiliza para definir a los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos.

**Célula inmunocompetente.** Poblaciones celulares que hacen posible la acción del sistema inmune: son los linfocitos T, B, células K, NK, macrófagos y polimorfo nucleares.

**Célula K.** Célula responsable de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

**Célula plasmática.** Célula B productora de anticuerpos que ha alcanzado su estado de máxima diferenciación.

**Células asesinas activadas por linfocinas (LAK).** Células citotóxicas generadas ex vivo, mediante la estimulación con IL-2 y posiblemente con otras citocinas.

**Células B.** Linfocitos que se desarrollan en la médula ósea de los adultos y producen anticuerpos.

**Células de Kupffer.** Células fagocíticas que recubren los sinusoides hepáticos.

**Células de Langerhans.** Células presentadoras de antígenos de la piel, que migran a los ganglios linfáticos y se transforman en células dendríticas; son muy activas en la presentación de antígenos a las células T.

**Células de memoria.** Linfocitos de vida prolongada que ya se han encontrado con su antígeno, pero todavía no se han diferenciado por completo en células efectoras. Reaccionan con más rapidez que los linfocitos vírgenes cuando vuelven a ser estimulados por el mismo antígeno.

**Células dendríticas.** Conjunto de células presentes en los tejidos que capturan los antígenos y migran hasta los ganglios linfáticos y el bazo, en donde presentan activamente los antígenos procesados a las células T.

**Células efectoras.** Concepto funcional que en su contexto se refiere a aquellos linfocitos o fagocitos que ejercen el efecto final.

**Células en tránsito.** Leucocitos del donante presentes en el tejido injertado que pueden sensibilizar al receptor frente al injerto.

**Células foliculares dendríticas (CFD).** Células presentadoras de antígeno presentes en las zonas B de los tejidos linfoides, que almacenan antígenos.

**Células formadoras de anticuerpos (CFA).** Equivalentes a nivel funcional a las células plasmáticas.

**Células gigantes.** Grandes células multinucleadas que aparecen en algunas ocasiones en las reacciones inflamatorias y que se cree que proceden de la fusión de los macrófagos.

**Células K.** Conjunto de linfocitos capaces de destruir sus dianas mediante citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos. Poseen receptores de Fc.

**Células mieloides.** Las líneas de los fagocitos derivados de la medula ósea, que incluyen los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos.

**Células NK (asesinas naturales).** Conjunto de linfocitos que poseen la propiedad intrínseca de reconocer y destruir algunas células infectadas por virus y algunas células tumorales.

**Células T -; 6.** Un pequeño subtipo de células T, que expresa la forma 6 del receptor de la célula T.

**Células T colaboradoras (TH).** Subpoblación funcional de células T que puede colaborar en la generación de células T citotóxicas y en las respuestas



de anticuerpos de las células B. Las células colaboradoras reconocen los antígenos asociados a moléculas MHC de clase II.

**Células T supresoras (Ts).** Población de células T definida funcionalmente que atenúa las respuestas inmunitarias de otras células T o B, o que provoca la conmutación de la respuesta hacia otra vía distinta de la investigada.

**Células T.** Linfocitos que se diferencian primariamente en el timo y son fundamentales para el control y desarrollo de las respuestas inmunitarias.

**Centros germinales.** Áreas del tejido linfoide secundario en el que se produce la diferenciación de las células B y la conmutación de las clases de anticuerpos.

**CFP (célula formadora de place).** Célula productora de anticuerpo detectada in vitro mediante su capacidad para lisar eritrocitos sensibilizados con el antígeno en presencia de complemento.

**Ciclo celular.** Proceso de división celular que consta de cuatro fases, G1, S, G2 y M. El ADN se replica durante la fase S y la célula se divide en la fase M (mitosis).

**Ciclofilina.** Proteína que actúa como receptor de la ciclosporina A.

**Ciclofosfamida.** Fármaco citotóxico que se suele utilizar como agente inmunosupresor.

**Ciclosporina.** Droga inmunosupresora utilizada inmunosupresores para enfermos trasplantados. En la mayoría de los regímenes inmunosupresores.

**Ciclosporina.** Fármaco supresor de la actividad de las células T que es especialmente útil en la prevención de los rechazos de injertos.

**Cinasas.** Enzimas encargados de la fosforilación de proteínas. Básicamente existen dos tipos dependiendo de su actividad fosfotransferasa, que se manifiesta fosforilando proteínas en aminoácidos serina/treonina o bien en aminoácidos tirosina.

**Citocinas.** Término genérico que se utiliza para designar a las moléculas solubles que intervienen en las interacciones intercelulares.

**Citofilico.** Con propensión a unirse a células.

**Citometría de flujo.** Análisis de las poblaciones celulares en suspensión en función de la expresión en cada célula de determinados marcadores de superficie seleccionados.

**Clitómetro de fluorescencia (FACS).** Una máquina que analiza las células mediante Citometría de flujo y que permite que se seleccionen y recojan las distintas poblaciones celulares.

**Citostático.** Con capacidad de frenar el crecimiento celular.

**Citotoxicidad.** Mecanismo efector de determinadas poblaciones celulares especializadas del sistema inmunitario consistente en la capacidad para interaccionar con otras células y destruirlas.

**CLP (cape linfática periarteriolar).** Acúmulos de tejido linfoide que constituyen la pulpa Blanca del bazo.

**CMCDA (citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos).** Reacción citotóxica en que los receptores Fc de las células asesinas reconocen a sus células diana mediante anticuerpos específicos de estas células.

**Coestimulación.** Las señales precisas para que un linfocito se active, aparte de la inducida por el antígeno al unirse a sus correspondientes receptores. CD28 es una importante molécula coestimuladora para las células T y CD40 para las células B.

**Colectinas.** Un grupo de proteínas poliméricas grandes, que comprende la con glutinina y la lectina ligadora de manano (MBL), que pueden opsonizar los patógenos microbianos.

**Complejo correceptor de las células B.** Un grupo de moléculas de superficie que comprende el receptor del complemento de tipo 2 (CD21), CD81 y CD19, que actúan como receptores coestimuladores en las células B maduras.

**Complejo de ataque a la membrana (CAM).** Ensamblaje molecular final de los componentes C5b-C9 de la vía lítica del complemento que se inserta en las membranas celulares.

**Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).** Es un locus genético muy polimórfico que determina la expresión de los antígenos de histocompatibilidad que participan en las interacciones celulares durante la respuesta inmune. Región génica que poseen todos los mamíferos y cuyos productos son los principales causantes del rápido rechazo de los injertos entre individuos diferentes y de la transmisión de señales entre los linfocitos y las células que expresan antígenos.

**Complejo receptor de las células B (CRB).** Inmunoglobulina de la superficie de las células B y sus moléculas señalizadoras asociadas, CD79a y CD79b.

**Complemento.** Grupo de proteínas séricas que intervienen en los procesos inflamatorios, en la activación de los fagocitos y en los ataques líticos a las membranas celulares. Este sistema puede ser activado por interacciones con el sistema inmunitario (vía clásica).

**Con A (concanavalina A).** Un mitógeno de células T.

**Convertasa de C3.** Los complejos enzimáticos C3bBb y C4b2a que escinden el C3 del complemento.

**CPA (células presentadoras de antígenos).** Diversos tipos de células que exponen los antígenos de tal forma que puedan ser reconocidos por los linfocitos.

**Crio globulinas.** Proteínas séricas, IgG e IgM, que precipitan espontáneamente o bien pasan al estado de gel cuando se enfría el suero a 4° C.

**CSF (factores estimulantes de colonias).** Grupo de citocinas que controlan la diferenciación de las células madre hematopoyéticas.

**CTLA-4 (CD152).** Una molécula que transmite señales desregulación a la baja en las células T y que compite con CD28 por la unión con B7 en las células presentadoras de antígeno.

**-D-**

**Delección clonal.** Concepto relativo a la teoría de la selección clonal de Burnet que sugiere que la tolerancia a los autos antígenos resulta de la delección (eliminación) de clones de linfocitos autorreactivos.

**Desequilibrio de ligamiento.** Situación en la que dos genes se encuentran asociados en un mismo individuo con una frecuencia mayor de la predicha por el producto de sus frecuencias individuales en la población.

**Desetopo.** Parte de la molécula de MHC que se une al antígeno.

**Desgranulación.** Exocitosis de los granules que contienen algunas células, como los mastocitos y los basófilos.

**Determinante público.** Epítipo de una molécula de moléculas HLA de otros haplotipos.

**Determinantes antigénicos.** v. epítopos.

**Diapédesis.** El paso al exterior de células a través de las paredes intactas de los vasos.

**Dominio.** Región de un péptido que presenta una estructura terciaria bien definida. Tanto las inmunoglobulinas como las moléculas MHC de clases I y II están formadas por varios dominios.

**Dominios C.** Dominios constantes de los anticuerpos y de los receptores de las células T. Estos dominios no forman parte del punto de unión al antígeno y muestran poca variabilidad entre las diferentes moléculas receptores.

**Dominios de las proteínas de control del complemento (DPCC)** denominados también secuencias repetitivas cortas de consenso). Dominios con una estructura característica que aparecen en muchas proteínas de la vía clásica y alternativa del complemento, así como en algunos receptores y proteínas de control del complemento.

**Dominios V.** Dominios del extremo amino de las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos y de los receptores de las células T que se recombinan con los genes D y J adecuados durante la ontogenia de los linfocitos.

**-E-**

**Eicosanoides.** Productos del metabolismo del ácido araquidónico, que incluyen las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos.

**Electroforesis.** Separación de moléculas en un campo eléctrico.

**Endocitosis.** Internalización de material por una célula, mediante fagocitosis o pinocitosis. Proceso por el cual una célula engloba dentro de su citoplasma materiales del medio externo. Se distinguen dos tipos: -Pinocitosis: cuando la célula engloba partículas muy pequeñas incluidas en una porción de líquido extracelular. -Fagocitosis: cuando son partículas sólidas y de mayor tamaño.

**-F-**

**Fab.** Parte de la molécula de un anticuerpo en la que está situado el punto de unión al antígeno, y que contra de la cadena ligera y de parte de la cadena pesada; se puede separar mediante digestión enzimática. Contienen el idiotipo.

**Factores B, P, D, H e I.** Componentes de la vía alternativa del complemento.

**Factores de crecimiento transformante (TGF).** Un grupo de citocinas, identificadas por su capacidad de favorecer el crecimiento de los fibroblastos y que también suelen ser inmunosupresores.

**Factores de necrosis tumoral (TNF).** Un grupo de citocinas proinflamatorias codificadas en el MHC.

**Fagocitosis.** Proceso mediante el cual las células capturan partículas y las confinan en una vacuola citoplasmática (fagosoma).

**Familia de los supergenes de las inmunoglobulinas (IgSF).** Moléculas que poseen dominios homólogos a los presentes en las inmunoglobulinas, incluidos los MHC de clase I y II, el receptor de las células T, CD2, CD3, CD4, CD8, ICAM, VCAM y algunos de los receptores Fc.

**Fas (CD95).** Una molécula expresada por diversas células, que actúa como diana para la unión de FasL sobre la superficie de los linfocitos citotóxicos.

**Fc.** Parte de un anticuerpo que se une a los receptores celulares de anticuerpo y al componente C1q del complemento. Fragmento de una molécula de inmunoglobulina que se obtiene mediante la escisión con papaína. En este fragmento residen las propiedades biológicas de la inmunoglobulina. Contiene el alotipo y determina la clase de cadena pesada.

**Fenómeno de prozona.** Precipitación subóptima que ocurre en la región del exceso de anticuerpos durante las reacciones de inmunoprecipitación.



**Fenotipo.** Las características que expresa un individuo (comparar genotipo).

**Fitohemaglutinina (PHA).** Lectina extraíble del guisante común con actividad mitogénica preferentemente de linfocitos T.

**-G-**

**Genotipo.** El material genético heredado de los progenitores; solo se suele expresar parte del mismo.

**Granulocitos.** Neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

**Granzimas.** Enzimas asociadas a gránulos de las células T citotóxicas y de los linfocitos granulados grandes.

**Grupos sanguíneos.** Conjunto de moléculas variables a nivel alélico que se expresan en los hematíes y en ocasiones en otros tejidos, que pueden ser la diana de las reacciones transfusionales.

**-H-**

**H-2.** Complejo principal de histocompatibilidad del ratón.

**Hibridoma.** Fusión de una célula tumoral con un linfocito que aporte la especificidad deseada, obteniéndose anticuerpos monoclonales específicos contra el antígeno previsto.

**Hibridoma.** Línea celular creada in vitro mediante la fusión de dos tipos de célula diferentes, generalmente linfocitos, y uno de ellos de naturaleza tumoral.

**Hipersensibilidad.** Respuesta inmune que causa daño al individuo. Puede ser mediada por anticuerpos (tipo I, II y III) o células T (tipo IV).

**Histamina.** Importante amina vaso activa que liberan los mastocitos y los basófilos a partir de sus gránulos.

**Histocompatibilidad.** Capacidad para aceptar injertos entre individuos.

**Histocompatibilidad.** Tolerancia hística entre el donante y el receptor del injerto.

**HLA (antígeno leucocitario común).** Complejo principal de histocompatibilidad de los seres humanos.

**HTR (hipersensibilidad de tipo retardado).** Este término se utiliza para designar las reacciones cutáneas retardadas relacionadas con la hipersensibilidad de tipo IV.

-I-

**ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) e ICAM-3 (CD50)(moléculas de adherencia intercelular).** Moléculas de la superficie celular que se encuentran presentes en diversos leucocitos y células no hematógenas, y que interaccionan con LFA-1.

**Icosomas.** Inmunocomplejos presentes en forma de pequeños cuerpos de inclusión en las células foliculares dendríticas.

**Idiotipo recurrente.** Un idiotipo que aparece en las respuestas inmunitarias de diferentes animales o cepas frente a un antígeno determinado.

**Idiotipo.** Características antigénicas de la región V de un anticuerpo. Viene determinado por diferencias encontradas entre una y otra Ig que corresponden a la parte hipervariable de las cadenas H y/o L. A los idiotipos asociados con el sitio de combinación con el antígeno se les llama paratopos y a los que no lo están idiotopos.

**Idiotipos dominantes.** Idiotipos individuales que están presentes en grandes cantidades en los anticuerpos generados por un determinado antígeno.

**Idiotopo.** Determinante antigénico concreto de la región V de un anticuerpo.

**Ig monoclonales.** Ig idénticas entre sí que son producidas exclusivamente por linfocitos de una sola clon.

**Ig.** Grupo de glicoproteínas estructuralmente relacionadas que son producidas por linfocitos B y células plasmáticas y que son responsables de la inmunidad humoral.

**IgA.** Inmunoglobulina predominante en las secreciones externas. Es un dímero formado por la cadena J, al que se halla unido un polipéptido

denominado pieza secretora. La IgA sérica es en su mayor parte monomérica.

**IgD.** Inmunoglobulina cuyo significado fisiológico no se conoce. Su concentración sérica es muy pequeña aunque paradójicamente la mayoría de linfocitos B maduros coexpresan en su superficie IgM y IgD.

**IgE.** Inmunoglobulina involucrada en reacciones de hipersensibilidad inmediata con capacidad de unirse a basófilos y mastocitos a través de receptores de gran afinidad que estas células poseen para su extremo Fc.

**IgG.** Inmunoglobulina predominante en suero, en el espacio extravascular, en las secreciones internas y en la fase secundaria de la respuesta inmunitaria.

**IgM.** Inmunoglobulina más primitiva y la más frecuente durante la respuesta primaria caracterizada por ser un pentámero y por su gran peso molecular lo que origina su situación exclusivamente intravascular.

**IMC (inmunidad mediada por células).** Término con el que se designan las reacciones inmunitarias en que intervienen células en lugar de anticuerpos u otros factores humorales.

**Implante.** Injerto constituido por materia muerta.

**Inducción.** Sensibilización inicial a un antígeno.

**Inflamación.** Una serie de reacciones, que atraen a las células y las moléculas del sistema inmunitario a los sitios de infección o lesión, determinando un aumento en el aporte sanguíneo, con una mayor permeabilidad vascular y la migración trans-endotelial de leucocitos.

**Inhibición alogénica.** Destrucción celular que se produce en condiciones de cultivo causada por linfocitos genéticamente diferentes, correspondientes a animales normales.

**Injerto.** Material consistente en componentes corporales que se implanta en otra región del propio cuerpo o en un organismo extraño. El proceso del injerto se denomina trasplante.

**Inmunidad humoral:** respuesta inmune mediada por anticuerpos y complemento.

**Inmunidad.** Estado de capacidad de defensa de un individuo en principio sensible frente a sustancias antigénicas, adquirido de forma activa o pasiva.

**Inmunización.** Conjunto de procesos que conducen a la formación de inmunidad. Se puede adquirir de forma activa dando por resultado una respuesta inmune primaria y formación de memoria o pasiva en la que no se forma memoria.

**Inmunocompetencia.** Capacidad de responder al contacto con un antígeno mediante una reacción inmune específica.

**Inmunocomplejo.** Complejo Ag-Ac.

**Inmunocomplejo.** Producto de una reacción antígeno-anticuerpo, que también puede contener moléculas del complemento.

**Inmunodeficiencia.** Falta parcial o total organismo de la capacidad de reacción inmunológica de un

**Inmunofluorescencia.** Técnica para identificar microscópicamente determinados antígenos en tejidos o en células, mediante su unión a un conjugado de un anticuerpo y una molécula fluorescente.

**Inmunogenicidad:** Conjunto de propiedades que capacitan a una sustancia para inducir en organismos o células inmunocompetentes una inmunidad celular y/o humoral.

**Inmunogénico.** Capaz de inducir reacciones inmunitarias mediadas por las células B o T.

**Inmunógeno:** Sustancia que introducida en un animal puede estimular la respuesta inmune.

**Inmunoglobulinas.** Los anticuerpos séricos, que incluyen IgG, IgM, IgA, IgE e IgD.

**Inmunopotencia:** Capacidad para dar una respuesta inmunológica específica.

**Inmunoprofilaxis.** Evitación de enfermedades utilizando métodos inmunológicos.

**Inmunosupresión:** Supresión inespecífica diversos métodos de tratamiento. De la reactividad inmunológica por medio de

**Inmunotolerancia.** Estado de reactividad inmunológica específica que es producido por un contacto previo con el Ag y que está limitado solo a este antígeno o a otro que reaccione con este de forma cruzada.

**Inoculación:** Introducción de un antígeno o antisuero a un animal para conferir inmunidad.

**Integrinas.** Gran familia de moléculas de adherencia de la superficie celular que pueden interaccionar con las CAM, con fragmentos del complemento o con componentes de la matriz extracelular.

**Interferón:** Son una familia de polipéptidos producidos por varios tipos de células tras su estimulación con diversas sustancias. Existen tres tipos el  $\alpha$  y el  $\beta$  producidos por leucocitos y fibroblastos respectivamente y el  $\gamma$  producido por linfocitos T. Incrementan la resistencia de las células a infecciones virales y actúan como citocinas.

**Interferones (IFN).** Conjunto de moléculas que transmiten señales entre las células del sistema inmunitario y en la protección frente a las infecciones virales.

**Interleucinas.** Conjunto de moléculas que transmiten señales entre las células del sistema inmunitario.

**Intermediarios reactivos del oxígeno/nitrógeno.** Metabolitos bactericidas producidos por las células fagocíticas, que incluyen el peróxido de hidrógeno, los hipohalitos y el óxido nítrico.

**Isoanticuerpo.** Anticuerpo que está específicamente dirigido contra un isoantígeno.

**Isoantígeno.** Sustancia celular o disuelta de un individuo que puede provocar la formación de anticuerpos específicos en otro representante de la misma especie pero no en el propio individuo.

**Isogénico.** Compatibilidad entre donante y receptor del injerto que pertenece a la misma línea consanguínea.

**Isóinjerto.** Injerto que procede de un donante genéticamente idéntico.

**Isotipo.** Se denominan así a las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas según la región constante de las cadenas pesadas y es el mismo en el suero de todos los individuos normales de la misma especie.

**Isotipo.** Variantes genéticas de una familia de proteínas o péptidos, todas ellas codificadas en el genoma de cada uno de los miembros de una determinada especie (p. ej., las clases de inmunoglobulinas).

**-K-**

**Knock-out.** Animal en el que el gen endógeno de una proteína determinada se ha eliminado o ha experimentado mutación, perdiendo su capacidad de funcionamiento.

**-L-**

**LDCC.** Citotoxicidad dependiente de lectinas: se sabe de la propiedad de estas moléculas para unir carbohidratos de las glicoproteínas de superficie propiciando la interacción efectora diana y activando la lisis de modo inespecífico.

**Lectinas.** Proteínas de origen vegetal denominadas también fitohemaglutininas o fitoaglutininas por su capacidad de producir aglutinación con eritrocitos humanos. Se utilizan también como mitógenos.

**LFA (antígenos leucocitarios funcionales).** Conjunto de tres moléculas que median la adherencia intercelular entre los leucocitos y otras células sin necesidad de la presencia de antígeno (LFA-1 es CD11a;"CD18, LFA-2 es CD2 y LFA-3es CD58.

**Linfocinas.** Término genérico con el que se designan las moléculas que, sin ser anticuerpos, transmiten señales entre las células del sistema inmunitario y son producidas por los linfocitos.

**Linfocito.** Célula móvil perteneciente a la serie blanca con gran núcleo y escaso citoplasma. Realiza múltiples funciones en los mecanismos de defensa inmunológica. Se distinguen dos tipos: los T o timo dependientes y los B dependientes de la "Bursa" o de la médula ósea.

**Linfocitos granulosos grandes (LGG).** Grupo de linfocitos bien definido morfológicamente y al que pertenecen la mayor parte de las células K y NK.

Poseen marcadores propios de los linfocitos y de las células de la estirpe monocito/macrófago.

**Linfopoyesis.** Conjunto de procesos que concluyen con la formación y diferenciación de los linfocitos.

**Linfotoxinas.** Uno de los factores de necrosis tumoral (TNFb)

**Lisinas:** Sustancias que causan la disolución de las estructuras celulares ej. lisozima. También se denominan así los anticuerpos que fijan complemento.

**Lisozima.** Enzima catiónica de bajo peso molecular presente en humores corporales que ataca los mucopéptidos de la pared bacteriana. También estimula la acción del complemento contra bacterias Gram-.

**LPS (lipopolisacarido).** Producto de la pared celular de algunas bacterias gram-negativas que puede actuar como mitógeno de las células B.

**-M-**

**Macrófago.** Leucocito mononuclear que interviene en la captación, transformación y presentación del antígeno a los linfocitos inmunocompetentes y que posee capacidad fagocítica.

**Maduración de la afinidad.** Aumento de la afinidad media de los anticuerpos que se suele producir en el curso de las respuestas inmunitarias secundarias.

**MAF.** Factor activador de los macrófagos.

**MALT.** Tejido linfoide asociado a las mucosas.

**Marcadores CD.** Moléculas de la superficie celular de los leucocitos y las plaquetas que se pueden diferenciar entre sí mediante la utilización de anticuerpos monoclonales y que sirven para distinguir las diferentes poblaciones celulares.

**Mastocitos.** Células presentes cerca de los vasos sanguíneos en la mayoría de los tejidos, que contienen gránulos con mediadores de la inflamación. Tras la fijación de anticuerpos tipo IgE a la membrana y subsiguiente reacción con el antígeno específico, liberan estas sustancias.

**Memoria:** Capacidad de responder tras un primer contacto con un rápido aumento en el título de anticuerpos o con una acelerada proliferación de linfocitos sensibilizados un posterior contacto con el mismo antígeno.

**MHC:** Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

**MHC-I.** Molécula constituida por una cadena polipeptídica polimórfica unida no covalentemente a la  $\beta_2$  microglobulina. Codificado por HLA-A, B y C en humano y H-2K, D y L en ratón. Están expresadas en casi todas las células. Estas moléculas presentan antígenos a linfocitos T CD8.

**MHC-II.** Moléculas compuestas por dos cadenas polipeptídicas (a y b). Codificadas por HLA-DR, DQ y DP en humanos y I-A e I-E en ratón. Presente sólo en algunos tipos celulares, relacionados con la presentación antigénica a linfocitos CD4.

**MHC-III.** Moléculas codificadas por genes situados dentro del MHC, que no están involucradas en la presentación antigénica. Incluyen algunos componentes del complemento.

**Mieloma.** Linfoma de células de la estirpe B.

**MIF (factor inhibidor de la migración).** Grupo de péptidos que producen los linfocitos y que son capaces de inhibir la migración de los macrófagos.

**Mitógeno de hierba carmín.** Un mitógeno de células B y T.

**Mitógenos.** Sustancias que inducen la división de las células, especialmente de los linfocitos. Sustancias que estimulan a los linfocitos y a la síntesis de DNA transformación blástica y proliferación. Al contrario a la estimulación inmune, los mitógenos activan de forma policlonal. Hay mitógenos específicos de linfocitos T como Concanavalina A y Fitohemaglutinina y otros de linfocitos B como LPS.

**Moléculas de adherencia celular (MAC).** Grupo de proteínas pertenecientes a la superfamilia génica de las inmunoglobulinas que intervienen en los procesos de adherencia intercelular; entre ellas se encuentran ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, MAdCAM-1 y PECAM.

**Moléculas DM.** Moléculas relacionadas con MHC de clase II, necesarias para la carga de los péptidos antigénicos en las moléculas de clase II.



**Moléculas MHC de clase I/II/III.** En el MHC se codifican tres tipos esenciales de moléculas. Las moléculas de clase I codifican un péptido unido al MHC que forma complejos con la beta-2-microglobulina, en los MHC de clase II hay dos péptidos ligados a MHC que se asocian de forma no covalente y en las moléculas de clase III se incluyen otras moléculas, incluidos algunos componentes del complemento.

**Monocinas.** Sustancias de igual características que las linfocinas macrófagos. Pero producidas por los

**Mutación somática.** Proceso que sucede durante la maduración de las células B, que afecta a las regiones de los genes de los anticuerpos y que permite la selección de la especificidad de los anticuerpos.

**-N-**

**Neoplasia.** Sinónimo de tejido canceroso.

**-O-**

**Oncogenes.** Genes identificados por su papel en el desarrollo de diferentes tipos de tumores. Si derivan de virus se le asigna la letra "v". Si aparecen en células normales se les denomina protooncogenes y se designan con la letra "c". **Opsoninas.** Factores séricos que estimulan la fagocitosis. Pueden ser termolábiles como algunos componentes del complemento (sobre todo C3) o termoestables como algunos anticuerpos (IgG1 e IgG3 humanas.)

**Opsonización.** Proceso que facilita la fagocitosis mediante el depósito de opsoninas (p. ej., anticuerpos o C3b) sobre el antígeno. Acción facilitadora de la fagocitosis por la que macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos presentan en su membrana receptores (CR1, CR3 y probablemente CR4) capaces de unir la molécula C3b y sus derivados de manera que si el C3b está fijado sobre la superficie de un germen, los fagocitos pueden conectar con éste mediante sus receptores para C3b facilitándose la fagocitosis.

**Órganos linfoides primarios.** Órgano donde los linfocitos se diferencian a partir de células madres linfoides y proliferan y maduran hacia células con capacidad efectora. Son la médula ósea para linfocitos B y el timo para los T.

**Órganos linfoides secundarios.** Son aquellos donde se disponen los linfocitos ya maduros e inmunológicamente competentes y donde se producen las respuestas inmunitarias frente a los estímulos antigénicos.

Incluyen los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a las mucosas del tracto respiratorio y gastrointestinal (MALT o mucosal associated lymphoid tissue).

**-P-**

**Patógeno.** Un organismo que produce una enfermedad.

**PC (fosforilcolina).** Hapteno utilizado con frecuencia que también se encuentra sobre la superficie de algunos microorganismos.

**Péptidos antagonistas.** Análogos de los péptidos antigénicos que se ligan a las moléculas MHC e impiden la estimulación de los clones específicos de células T.

**Péptidos antigénicos.** Fragmentos peptídicos de proteínas que se ligan con las moléculas MHC y estimulan la activación de las células T.

**Perforan.** Una molécula presente en los gránulos de las células citotóxicas, homólogo a C9 del complemento y que puede formar poros en la membrana de la célula diana.

**PHA (fitohemaglutinina).** Un mitógeno de células T.

**Pirógeno endógeno (IL-1).** Factor producido por macrófagos y otras células. Causa fiebre por reducción de prostaglandinas en el Hipotálamo.

**Polarización.** Proceso por el cual las moléculas de la superficie agrupan en la membrana celular (usualmente tras el uso de anticuerpos).

**Polimorfismo.** Existencia de múltiples alelos en un locus de un gen.

**Portador.** Molécula inmunogénica o parte de la misma que reconocen las células T en las respuestas de anticuerpos.

**Potenciación.** Prolongación de la supervivencia de un injerto mediante el tratamiento con anticuerpos frente a aloantígenos del propio injerto.

**Precipitación.** Combinación específica de anticuerpos precipitantes con los correspondientes antígenos solubles. Al principio se forman complejos Ag-Ac solubles y luego se produce la agregación de estos complejos en

inmunoprecipitados. En un medio soluble aparece así un enturbiamiento que puede registrarse cuantitativamente y representa una medida de la cantidad de inmunoprecipitado.

**Procesamiento de antígenos.** Proceso de transformación que experimenta un antígeno para que pueda ser reconocido por los linfocitos.

**Prostaglandinas.** Derivados del ácido araquidónico con actividad farmacológica. Algunas prostaglandinas están implicadas en la regulación de los procesos de movilidad celular y en las respuestas inmunitarias.

**Proteína A y proteína G.** Componentes de la pared celular de algunas cepas de estafilococos, que se ligan a la Fc de la mayoría de los isotopos de IgG.

**Proteína c reactiva.** B-Globulina análoga a los anticuerpos que se encuentra en el suero de pacientes con inflamaciones agudas. Es una proteína de fase aguda. Es capaz de aglutinar y de opsonizar bacterias, así como activar el complemento por lo que se incluye dentro de los mecanismos de defensa inespecíficos.

**Proteínas antivirales.** Proteínas cuya síntesis es inducida por los interferones. Se activan cuando la célula se infecta por un virus y limita la replicación viral.

**Proteosomas.** Orgánulos que degradan las proteínas celulares marcadas para su degradación mediante unión con las ubiquitinas.

**-Q-**

**Quimiocinesis.** Aumento de la actividad migratoria aleatoria de las células.

**Quimiotaxis.** Aumento de la actividad migratoria direccional de las células, casi siempre como respuesta a los gradientes de concentración de determinados factores quimiotácticos.

**-R-**

**Radioinmunoanálisis (RIA).** Una serie de diversas técnicas muy sensibles para determinar las concentraciones de antígenos o anticuerpos mediante reactivos marcados radiactivamente.

**RAG-1 y RAG-2.** Genes activadores de la reactivación, necesarios para la recombinación de los segmentos génicos V, D y J durante la generación de los genes receptores de antígeno funcionales.

**RDC (regiones determinantes de la complementariedad).** Partes de la región V de un anticuerpo o de un receptor de las células T que dan lugar a la formación del enlace con el antígeno o con el complejo antígeno-MHC.

**Reacción de Arthus.** Inflamación que aparece en la piel algunas horas después de la inyección de antígeno. Se trata de una manifestación de una reacción de hipersensibilidad de tipo III.

**Reacción de injerto contra reactividad cruzada:** Capacidad de reacción específica de un antisuero formado contra un determinado antígeno con un segundo antígeno que lleva determinantes idénticos o parecidos. También se refiere a la posibilidad del TCR de reconocer un antígeno similar al suyo específico.

**Reacciones cruzada.** Dos antígenos distintos que comparten determinantes antigénicos.

**Reacciones granulomatosas.** Reacciones inflamatorias crónicas (con frecuencia como manifestación de la hipersensibilidad de tipo IV) producidas por la incapacidad de eliminar el antígeno.

**Reagina.** Sinónimo de IgE.

**Receptor antigénico.** Es la molécula de los linfocitos B o T responsable de conferir la especificidad en el reconocimiento antigénico. Son las inmunoglobulinas de superficie en los linfocitos B y el receptor T (TCR) en linfocitos

**Receptor de células T (TCR).** Receptor de antígeno de las células T que está formado por un dímero alfa/beta (TCR-2) o un dímero gamma/delta (TCR-1) asociado con el complejo molecular CD3.

**Receptor Fc.** Receptor presente en varias subclases de linfocitos para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas.

**Receptor.** Molécula de la superficie celular que se une específicamente a determinadas moléculas extracelulares.

**Receptores del complemento (CR1-CR4 y C1gR).** Conjunto de cuatro receptores de la superficie celular que se unen a los fragmentos C3 del complemento. CR1 y CR2 contienen numerosos DPCC, mientras que CR3 y CR4 son integrinas. C1gR se liga con C1q.

**Receptores Fc.** Moléculas de superficie de muchas células que se ligan a las regiones Fc de las inmunoglobulinas. Son específicas para la clase de anticuerpo y selectivas para isotipo.

**Rechazo hiperagudo.** Forma muy acelerada de rechazo por anticuerpos previos circulantes en el suero contra antígenos del injerto.

**Rechazo.** Respuesta inmune de tipo humoral y celular dirigida contra el tejido u órgano trasplantado.

**Recombinación.** Proceso de reorganización del material genético durante la meiosis. Este proceso se produce también durante las reordenaciones somáticas del ADN que se llevan a cabo en el proceso de formación de los genes de las moléculas de anticuerpo y los receptores de las células T.

**Región hipervariable.** Zonas (3) de los dominios V de las inmunoglobulinas y de las cadenas de los receptores de las células T que presentan la máxima variabilidad. Estas regiones se agrupan en el extremo distal del dominio V y forman parte del punto de unión al antígeno. Al menos cuatro regiones en la zona N-terminal de las cadenas H y L de las inmunoglobulinas que se caracterizan por una especial variabilidad de la secuencia de aminoácidos y es la zona de unión del

**Restricción de clase I-II.** El hecho de que las células inmunitarias activadas solo actúen con eficacia cuando comparten haplotipos MHC en los loci de clase I o II.

**Restricción genética.** Término utilizado para describir el hecho de que los linfocitos y las células presentadoras de antígenos colaboran más eficazmente cuando comparten determinados haplotipos HLA.

**Restricción por MHC.** Una característica de muchas reacciones inmunitarias en virtud de la cual las células colaboran con más eficacia con otras células que posean un haplotipo MHC idéntico.

**RML/CML (reacción de mezcla de linfocitos/cultivo de mezcla de linfocitos).** Técnica para estudiar el reconocimiento de células alogénicas por parte de las células T, basado en la detección de la proliferación en presencia de las células estimulantes.

**Rosetas.** Formación compuesta por una célula central (en general un linfocito) y varias partículas unidas directa o indirectamente a la misma (en general eritrocitos de carnero).

**-S-**

**Sistema H-2.** Sistema Principal de Histocompatibilidad del ratón.

**Sistema HLA.** Human leucocyte antigen system. Sistema Principal de Histocompatibilidad humano.

**Sistema mononuclear fagocítico.** La línea de fagocitos fijos y móviles de vida prolongada, relacionados con los monocitos sanguíneos y los macrófagos tisulares.

**Sistema reticuloendotelial.** Sistema difuso de células fagocíticas derivadas de las células madre de la médula ósea que se encuentran asociadas con el almacén de tejido conjuntivo del hígado, bazo, ganglios linfáticos y otras cavidades serosas. Este término es antiguo, y en la actualidad se prefiere la denominación de sistema fagocítico mononuclear.

**SPLIT.** División de una superespecificidad HLA en sus diferentes subespecificidades.

**SRS-A.** Slow reacting substance of anaphylaxis. Lípido ácido liberado en el transcurso de una reacción anafiláctica. Actúa contrayendo la musculatura lisa y aumentando la permeabilidad vascular.

**Superantígenos.** Antígenos que estimulan clones de células T con distinta especificidad antigénica, pero que emplean los mismos genes TCR V.

**-T-**

**T15.** Idiotipo asociado con los anticuerpos antifosforilcolina, cuyo nombre procede de la secuencia prototipo del mieloma TEPC15.

**Tejidos linfoides primarios.** Órganos linfoides en los que los linfocitos completan su proceso de maduración; entre ellos se encuentran el hígado del feto, la médula ósea y el timo de los adultos y la bursa de Fabricio de las aves.

**Teoría de la red.** Teoría propuesta originalmente por Jerne (y que ha sido desarrollada después) según la cual las células T y B se regulan mutuamente mediante el reconocimiento de los idiotipos presentes en sus receptores de antígeno.

**Timectomia.** Resección quirúrgica del timo.

**Tímo.** Órgano linfóide central de forma bilobulada situado en posición retroesternal que controla la ontogenia de los linfocitos T. Un órgano linfóide primario localizado en la cavidad torácica por encima del corazón.

**Timocito.** Precursores de los linfocitos T, durante el proceso de maduración intratímica. La gran mayoría de ellos se encuentra en la corteza tímica.

**TNF (factor de necrosis tumoral).** Citocina liberada por los macrófagos activados que está relacionada estructuralmente con la linfoxina liberada por las células T activadas.

**Tolerogeno.** Sustancia que normalmente es inmunógena pero que en determinadas circunstancias produce inmunotolerancia.

**Toxina.** Sustancias tóxicas que producidas y secretadas por animales, microorganismos o plantas. Las toxinas bacterianas se dividen en endotoxinas y exotoxinas.

**Toxoide.** Derivado exotóxico que ha perdido su toxicidad pero que conserva su inmunogenicidad y especificidad antigénica.

**Transformación blastica.** Transformación de los linfocitos pequeños (T y B) en grandes linfoblastos inmaduros con síntesis aumentada de DNA. Puede desencadenarse por contacto con el antígeno, mitógenos o en un cultivo mixto por histo-incompatibilidad.

**-U-**

**Ultra centrifugación.** Técnicas de centrifugación a alta velocidad que puede ser usada para centrifugar proteínas de varios coeficientes de sedimentación.

**Uniones antígeno/anticuerpo.** Uniones químicas al reaccionar los determinantes antigénicos (epítomos) y los sitios de unión del antígeno (paratopo) sobre anticuerpos solubles o fijados a la membrana.

**-V-**

**Vacunación.** Producción de inmunidad activa mediante la administración de patógenos vivos atenuados o muertos o de sus productos de secreción. De agentes

**VEA (vénula de endotelio alto).** Regiones de las vénulas en las que los linfocitos abandonan el torrente circulatorio y se dirigen a los ganglios linfáticos.

**Vía alternativa.** Vías de activación del sistema del complemento en las que intervienen C3 y los factores B, D, P, H e I, que interaccionan entre sí en las proximidades de un activador de superficie, dando lugar a la C3 convertida de la vía alternativa.

**Vía clásica.** Vía a través de la cual los complejos antígeno anticuerpo activan el sistema del complemento, y en la que intervienen C1, C2 y C4, que dan lugar a la formación de la C3 convertida de la vía clásica.

**Vía de las lectinas.** Vía de activación del complemento descubierta recientemente, que es iniciada por la proteína fijadora del manano y termina confluyendo con la vía clásica.

**Vía lítica.** Vía del complemento en la que intervienen los factores C5-C9 y que da lugar a la lisis de las membranas plasmáticas de las células sensibilizadas.

**-W-**

**Westernblotting.** Una técnica útil para identificar y caracterizar las proteínas empleando anticuerpos.

**-X-**

**Xenoantígeno.** Antígeno procedente de una especie diferente.

**Xenogénico.** Se aplica a las diferencias existentes entre especies.



-Z-

**Zona bisagra.** Zona de unos 15 aminoácidos de gran flexibilidad donde se deforma la molécula de Ig cuando se produce la unión con el Ag facilitándose así el acoplamiento entre Ag y Ac. [7].

### **Definición de términos y conceptos de Ecuaciones Diferenciales.**

**ÁLGEBRA:** Parte de las matemáticas que se dedica en sus aspectos más elementales a resolver ecuaciones y sistemas de ecuaciones.

**ARITMÉTICA:** Parte de la matemática que se ocupa del estudio elemental de los números, de las relaciones entre ellos y de las técnicas de realización de operaciones básicas como la suma, resta, multiplicación, división, potenciación, radicación y logaritmos.

**BASE:** Se llama base de una potencia al factor que se repite tantas veces como lo indica el exponente.

**COEFICIENTE:** Es el número que va situado a la izquierda de una letra o literal. Si el coeficiente es la unidad, se omite.

**CONSTANTE:** Valor de tipo permanente

**DERIVADA:** La derivada de una función es la representación de un valor sobre la pendiente de la recta tangente que cambia su valor.

**ECUACIÓN:** Igualdad entre dos expresiones algebraicas.

**EXPONENTE:** Un exponente es un número que indica cuántas veces debe usarse la base como factor.

**FACTORIZACIÓN:** Es la transformación de una expresión algebraica racional entera en el producto de sus factores racionales y enteros primos entre sí.

**FUNCIÓN:** Usada en matemáticas para modelar situaciones de la dependencia de una variable sobre otra.

**IGUALDAD:** Expresión que se obtiene de igualar dos cantidades que tienen el mismo valor.

**INTEGRACIÓN:** Es la suma de infinitos sumandos, infinitamente pequeños.

**INTERVALO:** Conjunto de números reales comprendidos entre otros dos números reales.

**LÍMITE:** Tendencia de una sucesión o función al acercarse a un valor.

**LOGARITMO:** Se llama logaritmo en base a del número x al exponente b al que hay que elevar la base para obtener dicho número.

**NÚMERO DECIMAL:** Es la expresión lineal de una fracción ordinaria o decimal que se obtiene al dividir el numerador entre el denominador.

**NÚMERO NATURAL:** Denota una cantidad entera y positiva de una especie. El conjunto de los naturales se denomina  $N$ , excluye al cero y se expresa:  $N = \{1, 2, 3, 4, \dots\}$

**NÚMERO RACIONAL:** Comprende las cantidades numéricas expresables en forma de fracción. El conjunto de los números racionales se denota por  $Q$  e incluye a los números enteros y naturales.

**NÚMEROS PRIMOS:** Son aquellos números que solo son divisibles por sí mismos y por la unidad, es decir estos números solamente presentan dos divisores. También son llamados "números primos absolutos" (1, 2, 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23, 29, 31, etc.).

**POTENCIA:** Representación de un producto de factores iguales entre sí.

**RELACION:** Conjunto de pares ordenados.

**SISTEMA DE ECUACIONES:** Conjunto de ecuaciones que presentan Soluciones comunes.

**TRANSFORMACIONES:** Cambios de escala con el propósito de conseguir linealidad, normalidad en los datos.

**VALOR ABSOLUTO:** Siendo  $x$  un número real cualquiera, se llama valor absoluto de  $x$  y se representa por  $|x|$  al número real que verifica las siguientes condiciones:  $|x| = x$ ; sí y solo sí  $x \geq 0$ ;  $|x| = -x$ ; sí y solo sí  $x < 0$ . El valor absoluto de un número distinto de cero siempre es un número positivo.

**VARIABLE:** Objeto matemático que puede tomar diferentes valores. Generalmente asociado a propiedades o características de las unidades de la muestra. Lo contrario de variable es constante. [8].