XX Congreso de Ecuaciones Diferenciales y Aplicaciones
X Congreso de Matemática Aplicada
Sevilla, 24-28 septiembre 2007
(pp. 1–4)

Convergencia al equilibrio en un modelo simplificado de angiogenesis

G. Liţcanu [1], C. Morales-Rodrigo[2]

[1]*Institute of Mathematics, University of Witten/Herdecke, Stockumerstr. 10-12, 58453 Witten, Germany. Institute of Mathematics "O. Mayer", 700505 Iaşi, Romania. E-mail:* `glitcanu@uni-wh.de`.
[2]*Institute of Applied Mathematics and Mechanics, Faculty of Informatics, Mathematics and Mechanics, Warsaw University, ul. Banacha 2, 02-097 Warsaw, Poland. E-mail:* `cristianmatematicas@yahoo.com`.

Palabras clave: reacción-difusión, existencia global, comportamiento asintótico

Resumen

En esta comunicación abordamos una clase general de modelos con origen en biología. En particular los modelos describen el movimiento de bacterias [7], procesos invasivos tumorales [1], [12] y el proceso de angiogenesis asociado a los tumores [2].

1. Introducción

Durante los últimos años hay un número significativo de artículos científicos publicados describiendo fenómenos biológicos a traves de un sistema de reacción-difusión. Uno de los mas conocidos modelos matemáticos es el sistema de ecuaciones diferenciales parabólicas de Keller-Segel [9] (para más información sobre este modelo consultar, por ejemplo, [5], [6]). Dicho sistema se formuló para estudiar los procesos de quimiotaxis en sistemas biológicos. La quimiotaxis es la habilidad que tienen las células que forman un sistema biológico para moverse en la dirección del gradiente de alguna sustancia química.

El objetivo de esta comunicación es describir algunos resultados sobre la existencia de soluciones globales y comportamiento asintótico para el sistema de ecuaciones en derivadas parciales dado por:

$$\begin{cases} u_t = \nabla\cdot(\nabla u - u\chi(w)\nabla w) + \delta u(1-u) & \text{en } \Omega\times(0,T),\\ w_t = -uw^{\beta} & \text{en } \Omega\times(0,T),\\ u_\nu - u\chi(w)w_\nu = 0 & \text{sobre } \partial\Omega\times(0,T),\\ u(x,0)=u_0(x),\ \ w(x,0)=w_0(x) & \text{en } \Omega. \end{cases} \tag{1}$$

donde $\Omega \subset \mathbb{R}^N, N \geqslant 1$ es un dominio acotado de frontera regular, $\delta \geqslant 0, \beta \geqslant 1$ son parámetros, $\chi \in C^1(\mathbb{R}_+)$ y el subíndice ν se usa para denotar la derivada normal exterior a $\partial\Omega$. En la primera ecuación aparece el término de crecimiento logístico, aunque los resultados que vamos a presentar se pueden extender a otras funciones más generales.

El sistema (1) se usa como modelo matemático para describir diversos fenómenos biológicos. Por ejemplo, en el caso en el que $\delta = 0$, $\Omega = \mathbb{R}$, el modelo (1) fue utilizado para describir el movimiento de bacterias [7], [8]. En este caso, $u(x,t)$ representa la concentration de las bacterias y $w(x,t)$ representa la concentration de un sustancia química. Las bacterias se agregan siguiendo el gradiente de la sustancia química. En este caso se supone que la sustancia química carece de difusión, al ser la motilidad de la bacteria mucho mas grande que la de la sustancia química. En realidad, en el modelo propuesto en [7] se considera el termino de la difusión de forma más general, $\frac{\partial}{\partial x}\left[\mu(w)\frac{\partial u}{\partial x}\right]$, y se investigan las condiciones necesarias y suficientes para la existencia de ondas viajeras.

Otro ejemplo es cuando el sistema (1) se usa para describir los procesos invasivos de células tumorales y la degradación de la matriz extracelular. La matriz extracelular constituye un conjunto de macromoléculas distintos interconectados que en conjunto forman el medio donde las células desempeñan sus funciones. Las células tumorales, desarollando una insensibilidad a las señales de parada de la proliferación, empiezan a invadir los tejidos cercanos y degradar los distintos componentes de la matriz mediante la acción de las metaloproteinasas. Esta acción degradativa es capaz de alterar las uniones célula-matriz y célula-célula. En [12] se estudia la existencia de soluciones de tipo ondas viajeras en el caso cuando la variable $u(x,t)$ carece de difusión y $\delta = 1, \beta = 2$, donde $u(x,t)$ representa la concentration de las células tumorales y $w(x,t)$ representa la concentration de la extracelular matriz. También hay algunos resultados numéricos en esta dirección [1] en el caso $\beta = 1$.

Finalmente, también el sistema (1) se usa como modelo matemático para el proceso de angiogénesis. Angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguineos a partir de los ya existentes. Las células cancerígenas, ante la falta de nutrientes, segregan TAFs (tumour angiogenic factors) que inducen a las células endoteliales que forman los vasos sanguineos a ir en la dirección del gradiente generado por el TAF [11]. En [2] se estudia el sistema (1) cuando $\delta = 0, \beta = 1$, donde $u(x,t)$ representa la concentration de las células endoteliales y $w(x,t)$ representa la concentration del TAF.

Diversos autores han estudiado algunos casos del sistema (1). En [13] se prueba la existencia de solución global regular en una dimensión cuando $\chi(w) = 1/w$, $\delta = 0$ y $\beta = 1$. En [14] se prueba el mismo resultado pero con $\chi(w) = w^{-\alpha}$, $\beta > 1$, $0 \leq \alpha < \beta$, $\alpha \neq 1$, $(\beta+\alpha)/2 \neq 1$ y en lugar del crecimiento logístico un término general de crecimiento satisfaciendo alguna condicion de crecimiento sublineal en la variable $u(x,t)$.

Recientemente, en [3] y [4], los autores prueban, para $\delta = 0$ y $\chi \in C^1(\mathbf{R}_+)$ satisfaciendo

$$\frac{1}{2}\underset{w\geqslant 0}{ínf}\left\{\frac{w\chi'(w)}{\chi(w)} + \beta\right\} > 0 \tag{2}$$

la existencia de solución global débil en $\mathbb{R}^N$ con $N \geqslant 1$. Cuando $N \geqslant 3$, requieren de una condición de pequeñez en el dato inicial $u_0(x)$.

En la presente comunicación nos centraremos en los resultados obtenidos para el sistema (1) en el caso de la dimension $N = 2$. En este caso se puede probar la existencia de solución global regular, sin condiciones de pequeñez en los datos iniciales y la convergencia al equilibrio de las soluciones del parabólico. El estudio detallado del problema se presentará en [10].

A partir de ahora y con objeto de simplificar la exposición supondremos $\chi \equiv 1$, aunque lo expuesto aquí se puede extender a funciones χ generales. Por ejemplo, bastaría con la condición (2), $\chi \in C^1(\mathbf{R}_+)$, χ and χ' funciones lipchitzianas.

2. Existencia y unicidad

Teorema 2.1 *Sea $u_0, w_0 \in C^{l+2}(\overline{\Omega})$, $u_0(x) \geqslant 0, w_0(x) > 0$, entonces el problema (1) tiene una única solución global positiva*

$$(u,v) \in \left(C^{l+2,l/2+1}(\overline{\Omega} \times [0,+\infty))\right)^2 \tag{3}$$

Idea de la prueba: La existencia local y la unicidad de la solución del sistema (1) se prueba utilizandose un argumento de punto fijo y el principio del máximo.

La existencia global se prueba gracias al principio de prolongación, si

$$\|u\|_{C^{l+2,l/2+1}(\overline{\Omega}\times[0,T])} \leqslant C(T), \qquad \|w\|_{C^{l+2,l/2+1}(\overline{\Omega}\times[0,T])} \leqslant C(T) \tag{4}$$

para todo $T < T_{max}$ (T_{max} tiempo máximo de existencia), entonces $T_{max} = +\infty$.

Primero, empleamos argumentos matemáticos rigurosos para obtener cotas globales de $u(x,t)$ en $L^\infty(0,T;L^p(\Omega))$ y en $L^\infty(\Omega \times (0,T))$ y después obtenemos también cotas de los gradientes

$$\int_0^T \int_\Omega |\nabla u|^5 \leqslant C(T), \qquad \sup_{t\in[0,T]} \int_\Omega |\nabla w|^5(t) \leqslant C(T) \tag{5}$$

La prueba de estas cotas es tediosa, pero gracias a ellas y a unos argumentos de inyección continua de los espacios utilizados podemos concluir con la existencia global de la solución.

3. Convergencia al equilibrio

Teorema 3.1 *Las soluciones positivas del problema estacionario asociado a (1) vienen dadas por:*

1. $(u^*, w^*) = (0, \widetilde{w})$, *donde* $\widetilde{w} \geqslant 0$ *es una función cualquiera.*
2. $(u^*, w^*) = (k, 0)$, *donde* $k \geqslant 0$ *es una constante cualquiera si* $\delta = 0$ *y* $k = 1$ *si* $\delta > 0$.

Teorema 3.2 *Supongamos $\beta = 1$ y $u_0(x) \geqslant k > 0$ con $p < \infty$, entonces se tiene lo siguiente:*

1. *Si $\delta = 0$, entonces*

$$\left\| u(\cdot,t) - \frac{1}{|\Omega|}\int_\Omega u_0(x)dx \right\|_{L^p(\Omega)} \leqslant Ce^{-\alpha_1 t}, \qquad \|w\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant Ce^{-\alpha_2 t}. \tag{6}$$

2. Si $\delta > 0$, entonces

$$\|u(\cdot,t)-1\|_{L^p(\Omega)} \leqslant Ce^{-\alpha_3 t}, \qquad \|w\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant Ce^{-\alpha_4 t}, \tag{7}$$

donde las constantes α_j, $j = 1, ..., 4$ pueden calcularse explicitamente.

Idea de la prueba: Para probar estos resultados se utilizan las cotas obtenidas previamente para la variable $u(x,t)$ y la propriedad que $u(x,t) \geqslant k > 0$ para todo $t > 0$. Para acabar observese que puesto $u(x,t) \geqslant k$, entonces la segunda ecuación de sistema (1) nos da el decaimiento exponencial en $L^\infty(\Omega)$ para w.

Agradecimientos

Los resultados presentados en esta comunicación son producto de una colaboración científica dentro del proyecto europeo MRTN-CT-2004-503661, "Modeling, Mathematical Methods and Computer Simulation of Tumour Growth and Therapy" los autores agradecen el apoyo recibido por dicho proyecto.

Referencias

[1] M. Chaplain, *Mathematical modelling of tissue invasion*, Cancer Modelling and Simulation, Chapter 10, ed. L. Preziosi, Chapman Hall/CRC, (2003), 269–297.

[2] L. Corrias, B. Perthame and H. Zaag, *A chemotaxis model motivated by angiogenesis*, C.R. Math. Acad. Sci. Paris, Ser. I, 336, (2003), 141–146.

[3] L. Corrias, B. Perthame and H. Zaag, *Global solutions in some chemotaxis and angiogenesis systems in high space dimensions*, Milan J. Math., 72, (2004), 1–28.

[4] L. Corrias, B. Perthame and H. Zaag, *L^p and L^∞ a priori estimates for some chemotaxis models and aplications to the Cauchy problem*, The mechanism of the spatio-temporal pattern arising in reaction diffusion system, Kyoto, (2004).

[5] D. Horstmann, *From 1970 until present: the Keller-Segel model in chemotaxis and its consequences I.*, Jahresber. Deutsch. Math.-Verein., 105, (2003), 103-165.

[6] D. Horstmann, *From 1970 until present: the Keller-Segel model in chemotaxis and its consequences II.*, Jahresber. Deutsch. Math.-Verein., 106, (2004), 51-69.

[7] E.F. Keller and G.M. Odell, *Necessary and sufficient conditions for chemotactic bands*, Math. Biosc., 27, (1975), 309–317.

[8] E.F. Keller and G.M. Odell, *Traveling bands of chemotactic bacteria revisited*, J. Theor. Biol., 56, (1976), 243–247.

[9] E.F. Keller and L.A. Segel, *Initiation of slime mold agregation viewed as instability*, J. Theor. Biology, 26, (1970), 399–415.

[10] G. Liţcanu and C. Morales-Rodrigo, *Global solutions and asymptotic behaviour for a parabolic degenerate coupled system*, en preparación.

[11] N. V. Mantzaris, S. Webb and H. G. Othmer, *Mathematical modelling of tumour induced angiogenesis*, J. Math. Biol., 49, (2004), 111–187.

[12] A. J. Perumpanani, J. A. Sherratt, J. Norbury and H. M. Byrne, *A two parameter family of travelling waves with a singular barrier arising from the modelling of matrix mediated malignant invasion.* Phys. D., 126, (1999), 145–159.

[13] M. Rascle, *Sur une équation intégro-différentielle non linéaire issue de la biogie*, J. Diff. Eq., 32, (1979), 420–453.

[14] M. Rascle, *On a system of non-linear strongly coupled partial differential equations arising in biology*, Lecture Notes in Math., Vol. 846, Springer-Verlag, New York, (1980), 290–298.