

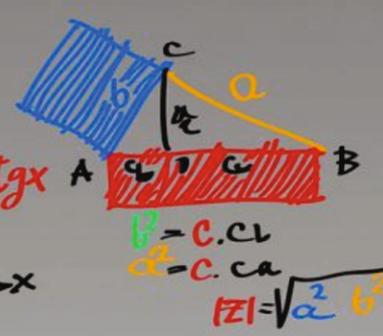
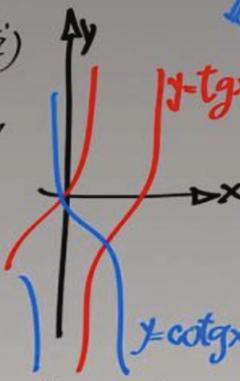
$$\cos 2x = \cos^2 x - \sin^2 x$$

1 1 2 1
1 4 6 4 1
1 6 15 20 15 6 1
1 8 28 56 70 56 28 8 1
1 10 45 120 210 252 210 120 45 10 1

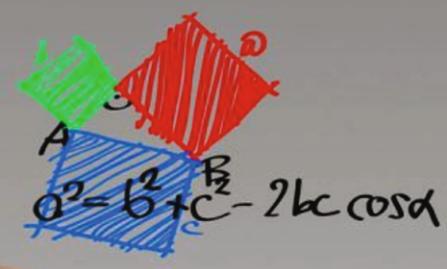
$$\frac{\partial z}{\partial x} = 2; \frac{\partial z}{\partial y} = 0 \quad \vec{n} = (F'_x; F'_y; F'_z)$$

$$\sin(x+y) = \sin x \cos y + \cos x \sin y$$

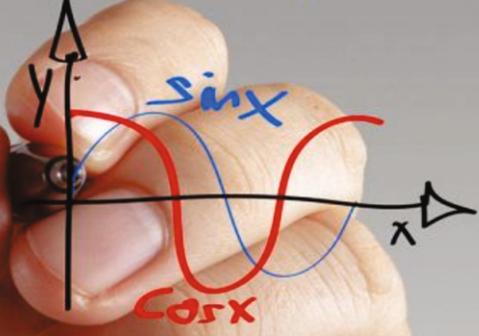
$$\sum_{i=0}^n \binom{n}{i} x^i y^{n-i}$$



$$a^2 + b^2 = c^2$$



$$\begin{cases} x - y + z = 1 \\ x + xy = 2 = 2 \\ x + y + z = 2^2 \end{cases}$$

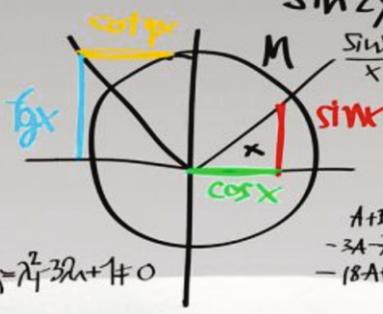


$$\tan x \cdot \cot x = 1$$

$$\frac{a}{\sin A} = \frac{b}{\sin B} = \frac{c}{\sin C}$$

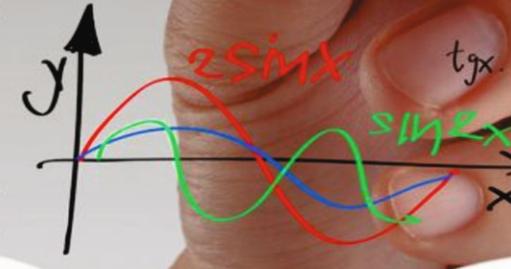
$$\sin 2x = 2 \sin x \cdot \cos x$$

$$\frac{\sin x}{x} \leq \frac{x-1}{x}$$



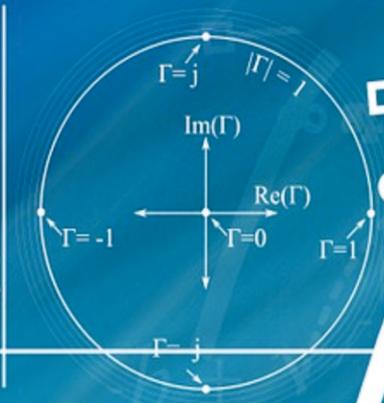
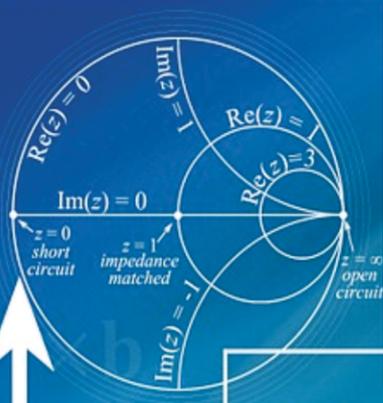
$$y_1 = \lambda^2 - 3\lambda + 1 \neq 0$$

$$\begin{cases} A+B+C=8 \\ -3A-7B+2C=193 \\ -18A+6B-3C=16 \end{cases}$$

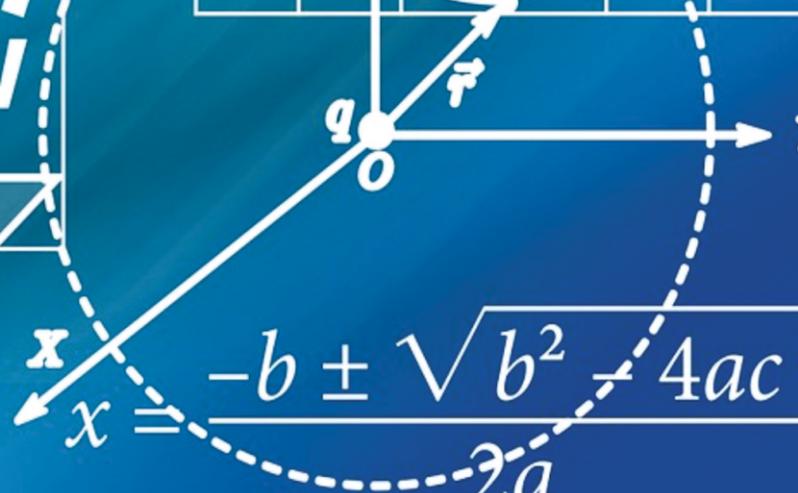
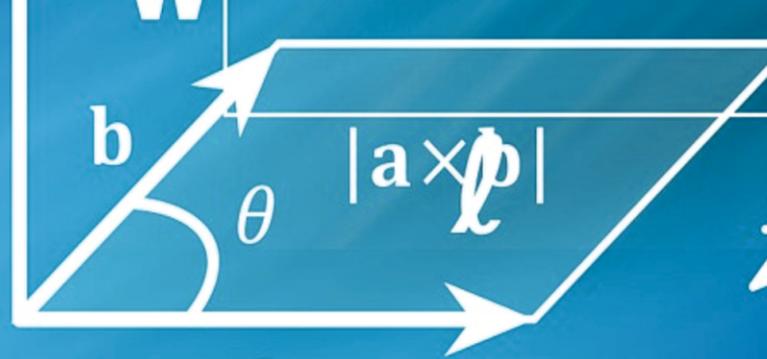


$$\tan x \cdot \cot x = 1 \quad \sin(x+y) = \sin x \cos y + \cos x \sin y$$

MATEMÁTICAS



$$a \times b = W \quad P = 2l + 2w$$



PROPIEDADES CUALITATIVAS DE LAS CELULAS T DEL SISTEMA INMUNE HUMANO EN LA INTEGRACIÓN CON LAS CELULAS DE LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

Dolores Sánchez García¹, Fiorella V. Li Vega¹

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo el estudio cualitativo de las celular T del sistema inmunológico humano: naive y efectoras al interactuar con las células de leucemia mielógena crónica (LMC). Mediante un modelo con ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que describen la variación instantánea de estas tres poblaciones de células será posible el estudio.

Se puso énfasis en hallar las soluciones del estado estacionario del modelo y analizar su estabilidad. Se encontró doce parámetros y se concluyó que para la formulación del modelo es importante la función Monod, para la estabilidad es de importancia dos parámetros, el de crecimiento y muerte de células con LMC.

Para futuras investigaciones relacionadas a este trabajo se recomendó usar datos de pacientes en la localidad.

Palabras Clave: Células T, leucemia mielógena crónica, estado estacionario.

QUALITATIVE PROPERTIES OF HUMAN INMUNE SYSTEM T CELLS IN INTERACTION WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA CELLS

ABSTRACT

The objective of the present research was the qualitative study of T cells of the human immunological system: naive and effector, interacting with chronic myelogenous leukemia cells (CML).

By means a model with ordinary non linear differential equations that describe the instantaneous variation of there three cell populations, the study will be possible.

Emphasis was placed on fiding the steady-state solutions of the model and analyzing its stability. Twelve parameters were found and it war concluded that the Monod function is important for the formulation of the model, for stability two parametes are important, the growth and death of the cells with CML.

For future research related to this work it was recommended to use patient data in the locality.

Keywords: T cells, chronic myelogenous leukemia, steady-state.

¹ Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo – sanmath40@gmail.com, fiorellali030698@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La leucemia mielógena crónica (LMC) es un cáncer que afecta a las células que circulan en el sistema sanguíneo, constituye aproximadamente un 15% de todas las leucemias en adultos (Bristol,M.).

La defensa de este ataque se da en el sistema inmune celular del sistema inmunológico humano, son las células T encargadas de la defensa.

Se llama mielógena porque afecta a un tipo particular de célula madre, llamada mieloblasto.

Las investigaciones relacionadas al presente trabajo son varias, entre ellas se tiene Moore, H y Li, N. (2003); titulado *A Mathematical Modelo of Chronic Myelogenous Leukemia and T cell Interaction*, que representa al punto de partida de este trabajo. Además, se conoce la investigación hecha por Neiman, Brent (2007) titulado *A Mathematical Modelo of Chronic Myelogenous Leukemia*, un trabajo también interesante es el desarrollo por Nanda, S; Moore, H y Lenhart, S (2007), titulado *Optimal control of treatment in a mathematical modelo of chronic myelogenous leukemia*. En esta investigación se propone estudiar las propiedades cualitativas de las células T

en la interacción con las células de LMC, para ello, el estudio se hace en la fase crónica, que es la más larga de esta enfermedad (en promedio de 3 a 6 años) y donde la cantidad de células crecen en forma constante. Así la población de células cancerosas es lo suficientemente grande, de manera que se puede aplicar y los principios matemáticos como: acción de masas, en la interacción de estas células (Bristol,M).

El modelo matemático formado es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que representa la respuesta del sistema inmune humano ante la LMC en un paciente hipotético.

Los valores de los parámetros se obtienen de los datos experimentales disponibles.

A diferencia de los trabajos mencionados, esta investigación, trata con más detalle la formulación del modelo y su simplificación, dando a conocer los pasos necesarios para el estudio de las propiedades de las células T.

METODOLOGÍA

Se formula, para el estudio de las propiedades cualitativas de las células T, un modelo matemático con ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la respuesta del sistema inmune celular humano ante al ataque de LMC.

El material considerado para la formulación del modelo matemático es:

- Ecuación de Gompertz, esta ecuación fue propuesta por Benjamin Gompertz en 1825 para describir la mortalidad humana en edades adultas y para aproximar el crecimiento de tumores.

La idea fundamental de esta ecuación se basa en que la velocidad del crecimiento de la población disminuye de forma exponencial con el tiempo, o lo que es mismo, la mortalidad crece de forma exponencial con la edad. La ecuación es:

$$\frac{dP}{dt} = f(t)P, f(t) = re^{-at} \dots \dots \dots (1)$$

Con $P(0) = P_0 > 0$

P es el tamaño de la población y t el tiempo. Otra forma de escribir la ecuación (1) es:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha P \ln\left(\frac{k}{P}\right) \dots \dots \dots (2)$$

α : tasas de crecimiento intrínseca

k : Capacidad de carga

Esta ecuación es la que más interesa en este trabajo, pues su comportamiento es distinto al inicio y al final, comienza con un crecimiento lento comparado con la ecuación loguística.

- Función de Monod, una de las expresiones analíticas mas usadas para describir el crecimiento específico, es la ley de Monod, que expresa la dependencia de la tasa de crecimiento específico de un microorganismo con la concentración de sustrato. Fue Jacques Monod, quien utilizó esta ley de crecimiento continuo. En cinética enzimática se le conoce como la constante de **Michaelis – Menten** (Abbas, Abul K).

En una ecuación de crecimiento exponencial

$$\frac{dB}{dt} = \mu B(t) \dots \dots \dots (3)$$

Donde μ es la tasa de crecimiento específica y suponiendo que B representa la densidad de población de microorganismos, entonces la relación entre μ y la concentración de sustrato limitante, s , se expresa por la función:

$$\mu(s) = \frac{ms}{a + s} \dots \dots \dots (4)$$

Donde:

μ = Velocidad específica de crecimiento

m = Velocidad máxima específica de crecimiento.

s = Concentración de sustrato limitante

a = Constante de saturación, esto es concentración de sustrato cuando

$$\mu = \frac{m}{2} \text{ (Edelstein, L. 2005).}$$

El valor de a está inversamente relacionada con la afinidad de microorganismos por el sustrato. También se le llama constante de Michaelis – Menten.

En la fig.(01) se ilustra la función Monod.

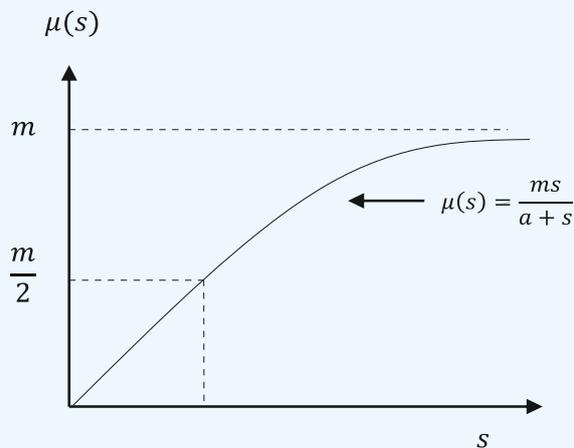


Fig.(01) Función Monod, la tasa de crecimiento de microorganismos y el consumo de nutrientes.

Se tiene el hecho que la tasa de crecimiento de microorganismos puede depender de la disponibilidad de nutrientes, aumenta cuando también aumenta la concentración de nutrientes. La ecuación (4) permite que la tasa de crecimiento de microorganismos con la

disponibilidad de nutrientes solo se produzca hasta un valor límite.

En consecuencia se tendría la ecuación:

$$\frac{dB}{dt} = \left(\frac{ms}{a+s} \right) B(t) \dots \dots \dots (5)$$

- Balance de materia, la metodología fundamental utilizada para describir los cambios que tienen lugar cuando se produce alguna reacción es el balance de la materia.

Cuando se diseña o analiza un proceso debe tenerse en cuenta ciertas restricciones impuestas por la naturaleza. Este principio se anuncia así:

Velocidad de variación = flujo de entrada - flujo de salida + velocidad de producción (generada y consumida)

- La ley de acción de masas para una población es similar a la de química y se anuncia así:

La tasa de cambio de una población a la interacción con otra es proporcional al producto de las dos poblaciones (Borrelli, R; Coleman, C (2014)).

Sea el tiempo medido en días. Se considera las siguientes poblaciones de células en el sistema sanguíneo.

T_n = Células T naive

T_e = Células T efectoras, específicos para LMC

C = Células de LMC

Cada una de estas tres poblaciones de células es una función del tiempo. La población de células T naive, son

aquellas de que no han sido expuestas a CPA(células presentadoras de antígenos), no son específicas a LMC.

Las células T efectoras son aquellas que han sido activadas, son células que han reconocido los antígenos por CPA. Teniendo en cuenta todo lo mencionado se formula el modelo matemático.

$$\frac{dT_n}{dt} = s_n - d_n T_n - k_n T_n \left(\frac{C}{\delta + C} \right)$$

$$\frac{dT_e}{dt} = \alpha_n k_n T_e \left(\frac{C}{\delta + C} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{\delta + C} \right) - d_e T_e - \gamma_e C T_e \dots \dots \dots (6)$$

$$\frac{dC}{dt} = \Gamma_c C \ln \left(\frac{C_{m\grave{a}x}}{C} \right) - d_c C - \gamma_c C T_e$$

Se acepta que estas ecuaciones se dan en el sistema sanguíneo (More, H.;Li.N(2003)).

En la primera ecuación del sistema (6), que describe la variación de las células T_n , el primer término en el lado derecho es una cantidad de células T en el experimento, que entran al sistema sanguíneo y se denota por s_n . El segundo término es la pérdida natural de células T_n . El factor d_n indica la tasa constante de muerte natural de células T_n . El tercer término es la muerte de células T_n debido al encuentro con células de LMC en el linfa. Se usa el término de Michaelis – Menten para considerar el efecto de saturación de las células LMC en los ganglios linfáticos.

La constante δ es la concentración media de saturación estándar en Ley de Michaelis – Menten (función Monod).

La constante k_n de la pérdida de células T_n al concentrarse con células de LMC.

En la segunda ecuación del sistema (6), que describe la velocidad de variación de las células T_e en el sistema sanguíneo y que son específicas a LMC.

El primer término en el lado derecho representa la activación de las células T_n , hasta convertirse en T_e y librarse en la sangre, la constante α_n es la tasa a la cual se activan las células T_n .

El segundo término el signo más indica que las células T_e eliminan células de LMC. La tasa a la cual las células T_e eliminan células de LMC es α_e .

El tercer término representa la muerte natural de células T_e a una constante d_e . El cuarto término, es un término de las de acción de masas y el signo menos significa la pérdida de células T_e debido al encuentro con células de LMC, la tasa que representa esta pérdida es γ_e .

Para estos encuentros no se usan la función Monod, pues se producen en la sangre y ahí no hay efecto saturación, como si lo hay en la linfa.

En la tercera ecuación del sistema (6), que describe la velocidad de variación de

las células con LMC, el primer termino en el lado derecho corresponde al crecimiento de células C, en la forma de la ecuación de Gompertz.

La constante $C_{m\grave{a}x}$ es la estimación de la concentración máxima posible de LMC.

El segundo término es la eliminación de células con LMC de manera natural, su tasa de mortalidad es d_c .

El tercer término es la muerte de células LMC debido al encuentro con células T_e , la tasa de esta muerte es γ_c .

RESULTADOS

Se observa que el sistema de ecuaciones diferenciales (6) tiene 12 parámetros, esto dificulta el estudio de las propiedades del modelo.

Se recurre a la técnica de adimensionar para reducir parámetros y así obtener mejores resultados.

Se hace:

$$T_n^* = \frac{d_n}{s_n} T_n \dots \dots \dots (7)$$

$$T_e^* = \frac{\gamma_c}{d_n} T_e \dots \dots \dots (8)$$

$$C_n^* = \frac{\gamma_e}{d_n} C \dots \dots \dots (9)$$

$$t^* = d_n t \dots \dots \dots (10)$$

Para la primera ecuación del sistema (6)

$$\frac{dT_n^*}{dt^*} = \frac{dT_n^*}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*}, \dots \dots \dots \text{de (7)}$$

Se encuentra $\frac{dT_n^*}{dt^*}$

$$\begin{aligned} \frac{dT_n^*}{dt^*} &= \frac{d_n}{s_n} \cdot \frac{dT_n}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} \\ &= \frac{d_n}{s_n} \left[s_n - d_n T_n - k_n T_n \left(\frac{C}{\delta + C} \right) \right] \frac{1}{d_n} \end{aligned}$$

También de (10): $d_n \frac{dt}{dt^*} = 1$,

$\frac{dt}{dt^*} = \frac{1}{d_n}$, que es el término que aparece en la ecuación anterior. Haciendo cambio y operaciones adecuadas, se tiene en la última ecuación:

$$\frac{dT_n^*}{dt^*} = \left[1 - \frac{d_n}{s_n} T_n - \frac{k_n}{s_n} T_n \left(\frac{C^*}{C^* + \frac{\gamma_e}{d_n} \delta} \right) \right]$$

Ahora se hace el cambio:

$$\frac{k_n}{d_n} = \omega_1, \quad \delta \frac{\gamma_e}{d_n} = \omega_2; \text{ luego se tiene:}$$

$$\frac{dT_n^*}{dt^*} = 1 - T_n^* - \omega_1 T_n^* \left(\frac{C^*}{\omega_2 + C^*} \right)$$

Ahora se quita (*):

$$\frac{dT_n}{dt} = 1 - T_n - \omega_1 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) \dots \dots (11)$$

Para la segunda ecuación del sistema (6).

$$\frac{dT_e^*}{dt^*} = \frac{dT_e^*}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*}, \text{ de (8) se encuentra } \frac{dT_e^*}{dt^*}.$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_e^*}{dt^*} &= \frac{\gamma_e}{d_n} \cdot \frac{dT_e}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} \\ &= \frac{\gamma_e}{d_n} \left[\alpha_n k_n T_n \left(\frac{C}{\delta + C} \right) + \alpha_e T_e \left(\frac{C}{\delta + C} \right) - \right. \\ &\quad \left. d_e T_e - \gamma_e C T_e \right] \frac{1}{d_n} \end{aligned}$$

Haciendo los cambios y operaciones adecuadas se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{dT_e^*}{dt^*} &= \frac{s_n \gamma_n \alpha_n k_n}{d_n^3} T_n^* \left(\frac{C^*}{\omega_2 + C^*} \right) + \\ &\quad \frac{\alpha_e}{d_n} T_e^* \left(\frac{C^*}{\omega_2 + C^*} \right) - \frac{d_e}{d_n} T_e^* - C^* T_e^* \end{aligned}$$

Luego, se hace:

$$\frac{s_n \gamma_n \alpha_n k_n}{d_n^3} = \omega_3, \quad \frac{\alpha_n}{d_n} = \omega_4,$$

$$\frac{d_e}{d_n} = \omega_5. \text{ Se tiene:}$$

$$\frac{dT_e^*}{dt^*} = \omega_3 T_n^* \left(\frac{C^*}{\omega_2 + C^*} \right) + \omega_4 \left(\frac{C^*}{\omega_2 + C^*} \right) -$$

$$\omega_5 T_e^* - C^* T_e^*$$

Quitando (*):

$$\begin{aligned} \frac{dT_e}{dt^*} &= \omega_3 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) + \omega_4 T_e \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) - \\ &\quad \omega_5 T_e - C T_e \dots \dots \dots (12) \end{aligned}$$

Para la tercera ecuación del sistema (6).

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \frac{dC^*}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*}, \text{ de (9) se encuentra } \frac{dC^*}{dt^*}$$

$$\begin{aligned} \frac{dC^*}{dt^*} &= \frac{\gamma_e}{d_n} \cdot \frac{dC}{dt} \cdot \frac{dt}{dt^*} \\ &= \frac{\gamma_e}{d_n} \left[\Gamma_c \ln \left(\frac{C_{max}}{C} \right) - d_e C - \gamma_e C T_e \right] \frac{1}{d_n} \end{aligned}$$

Haciendo los cambios y operaciones adecuadas se tiene:

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \frac{\Gamma_c}{d_n} C^* \ln \left(\frac{\frac{\gamma_e}{d_n} C_{max}}{C^*} \right) - \frac{d_c}{d_n} C^* - C^* T_e^*$$

$$\text{Sea: } \frac{\Gamma_c}{d_n} = \omega_6, \quad \frac{\gamma_e}{d_n} C_{max} = \omega_7, \quad \frac{d_c}{d_n} = \omega_8$$

Se tiene:

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \omega_6 C^* \ln \left(\frac{\omega_7}{C^*} \right) - \omega_8 C^* - C^* T_e^*$$

Quitando (*):

$$\frac{dC}{dt} = \omega_6 C \ln \left(\frac{\omega_7}{C} \right) - \omega_8 C - C T_e \dots (13)$$

El proceso de adimensionar, da como resultado el nuevo sistema de ecuaciones diferenciales, considerando (11), (12) y (13)

$$\frac{dT_n}{dt} = 1 - T_n - \omega_1 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right)$$

$$\frac{dT_e}{dt} = \omega_3 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) + \omega_4 T_e \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) - \omega_5 T_e - CT_e \quad (14)$$

$$\frac{dC}{dt} = \omega_6 C \ln \left(\frac{\omega_7}{C} \right) - \omega_8 C - CT_e$$

A este sistema se le llama(14)

• Soluciones del estado estacionario.

Se iguala a cero las ecuaciones del sistema (14)

$$1 - T_n - \omega_1 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) = 0 \dots \dots \dots (15)$$

$$\omega_3 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) + \omega_4 T_e \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) - \omega_5 T_e - CT_e = 0 \dots \dots \dots (16)$$

$$\omega_6 C \ln \left(\frac{\omega_7}{C} \right) - \omega_8 C - CT_e = 0 \dots \dots \dots (17)$$

En ausencia de LMC, se hace $C = 0$, y reemplazando en (15) se tiene: $T_n = 1$, luego se reemplaza en (16) y se tiene:

$T_e = 0$. Se ha encontrado el punto estacionario $P_1 = (1,0,0)$, que no interesa en la investigación, pues no hay cáncer y las células T_n no son activadas.

Para hallar el otro punto estacionario, por comodidad se hace:

$$\frac{C}{\omega_2 + C} = \theta$$

Luego en (15):

$$1 = (1 + \omega_1 \theta) T_n$$

$$T_n = \frac{1}{(1 + \omega_1 \theta)} \dots \dots \dots (18)$$

En (16):

$$\omega_3 T_n \theta + \omega_4 T_e \theta - \omega_5 T_e - CT_e = 0$$

Reemplazando en esta ecuación, la ecuación (18):

$$\omega_3 \left(\frac{1}{1 + \omega_1 \theta} \right) \theta = \omega_5 T_e + CT_e - \omega_4 T_e \theta$$

$$T_e = \frac{\omega_3 \theta}{(1 + \omega_1 \theta)(\omega_5 + C - \omega_4 \theta)} \dots \dots (19)$$

En (17):

$$\omega_6 C \ln(\omega_7) - \omega_6 C \ln(C) - \omega_8 C = CT_e$$

$$T_e = \omega_6 \ln(\omega_7) - \omega_6 \ln(C) - \omega_8 \dots (20)$$

$$\omega_6 \ln(\omega_7) - \omega_6 \ln(C) - \omega_8$$

$$= \frac{\omega_3 \theta}{(1 + \omega_1 \theta)(\omega_5 + C - \omega_4 \theta)}$$

Efectuando operaciones adecuadas y reemplazando el valor de θ , se tiene:

$$\omega_8 - \omega_6 \ln(\omega_7) + \omega_6 \ln(C) +$$

$$\frac{\omega_3 C(C + \omega_2)}{(C + \omega_2 + \omega_1 C)[(C + \omega_2)(C + \omega_5) - \omega_4 C]} = 0 \dots (21)$$

Con la ecuación (21), se obtiene la otra solución estacionaria, también llamada solución de equilibrio.

El análisis matemático de la ecuación (21) lleva a pensar en la existencia del punto:

$P_2 = (\hat{T}_n, \hat{T}_e, \hat{C})$, pues el cuarto término en (21) es una función racional en C crece y ello nos indica que hoy un valor máximo de

C. Para hallar $P_2 = (\hat{T}_n, \hat{T}_e, \hat{C})$ se recurre a los datos mostrados en el cuadro 1.

Cuadro 1. Información de Parámetros

Parámetro	Descripción	Valor	Rango de muestra	Unidades
S_n	T_n	0,073	(0;0.5)	$\frac{c\grave{e}lulas/\mu}{d\grave{a}a}$
d_n	T_n	0,040	(0;0.5)	$d\grave{a}a^{-1}$
d_e	T_e	0,06	(0;0.5)	$d\grave{a}a^{-1}$
d_c	C índice de mortalidad	0,2	(0;0.8)	$d\grave{a}a^{-1}$
K_n	T_n diferenciación	0,001	(0;0.1)	$d\grave{a}a^{-1}$
δ	Michaelis – Menten	100	(0;1000)	$c\grave{e}lulas/\mu$
α_n	T_c proliferación	0,41	(0;1)	
α_e	T_e reclutamiento	0,2	(0;1)	$d\grave{a}a^{-1}$
$C_{m\grave{a}x}$	C máximo	$3 * 10^5$	$(1,5 * 10^5; 4 * 10^5)$	$c\grave{e}lulas/\mu$
Γ_c	C crecimiento	0,03	(0;0.5)	$d\grave{a}a^{-1}$
γ_e	T_c pérdida (debido a C)	0,005	(0;0.1)	$d\grave{a}a^{-1} \left(\frac{c\grave{e}lulas}{\mu} \right)^{-1}$
γ_c	C pérdida (debido a C)	0,005	(0;0.1)	$d\grave{a}a^{-1} \left(\frac{c\grave{e}lulas}{\mu} \right)^{-1}$

Fuente: Moore, Helen; Li, Natasha K.

$$\omega_1 = \frac{k_n}{d_n} = \frac{0,001}{0,040} = 0,025, \quad \omega_1 = 0,025$$

.....(22)

$$\omega_2 = \frac{\delta\gamma_e}{d_n} = \frac{(0,005)(100)}{0,040} = 12,25, \quad \omega_2 = 12,25$$

Para hallar \hat{T} se reemplaza en (18)

$$\hat{T}_n = 0,98057404502642592782213364970325$$

$$\omega_3 = 0,002338281250000$$

.....(23)

$$\omega_4 = 5$$

Para hallar \hat{T}_e se reemplaza en (19)

$$\omega_5 = 1,5$$

$$\hat{T}_e = 0,4014452022395447177470693766335^{-4}...$$

$$\omega_6 = 0,75$$

.....(24)

$$\omega_7 = 37\,500$$

$$\omega_8 = 5$$

Reemplazando los valores de ω en (21), se halla \hat{C} .

$$\hat{C} = 47,7212131115424186086326986997554$$

DISCUSIÓN

Se analiza la estabilidad de los dos puntos del estado estacionario, que es uno de los objetivos del presente. Para ello se encuentra la matriz Jacobiana.

Se hace:

$$f(T_n, T_e, C) = 1 - T_n - \omega_1 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right)$$

$$g(T_n, T_e, C) = \omega_3 T_n \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) + \omega_4 T_e \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) + \omega_5 T_e - C T_e$$

$$h(T_n, T_e, C) = \omega_6 C \ln \left(\frac{\omega_7}{C} \right) - \omega_8 T_e - C T_e$$

La matriz Jacobiana se le llama:.....(Ω)

$$J = \begin{bmatrix} -1 - \omega_1 \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) & 0 & -\omega_1 T_n \left(\frac{C}{(\omega_2 + C)^2} \right) \\ \omega_3 \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) & \omega_4 \left(\frac{C}{\omega_2 + C} \right) - \omega_5 - C & \omega_3 T_n \left(\frac{\omega_2}{(\omega_2 + C)^2} \right) + \omega_4 T_e \left(\frac{\omega_2}{(\omega_2 + C)^2} \right) T_e \\ 0 & C & \omega_6 \ln \left(\frac{\omega_7}{C} \right) - \omega_6 - \omega_8 - T_e \end{bmatrix}$$

A la matriz J, se denota.....(25)

Ahora se ve la estabilidad para $P_1 = (1,0,0)$

$$\lambda_1 = -1; \quad \lambda_2 = -\omega_5; \quad \lambda_3 = -\omega_6 - \omega_8$$

Reemplazando en (25)

$$J(P_1) = \begin{bmatrix} -1 & 0 & -\frac{\omega_1}{\omega_2} \\ 0 & -\omega_5 & \frac{\omega_3}{\omega_2} \\ 0 & 0 & -\omega_6 - \omega_8 \end{bmatrix}$$

La matriz es triangular, luego los valores propios son:

Con esta matriz es posible utilizar un teorema fundamental de la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales ordinarias para hallar la estabilidad de las soluciones.

“Si todos los valores propios de la matriz J tienen parte real negativa, entonces el punto estacionario es asintóticamente estable.....”

(Kelly, W.;Peterson, A(2004)).

Hallando las derivadas parciales, se tiene:

Entonces la solución estacionaria:

$P_1 = (1,0,0)$ es asintóticamente estable.

Para la estabilidad del equilibrio: $P_2 = (\hat{T}_n, \hat{T}_e, \hat{C})$, se reemplaza (22), (23) y (24) en (25), para hallar los valores propios y usando el software MATLAB se puede encontrar estos valores propios.

$$\lambda_1 = -1,019808408674$$

$$\lambda_2 = -0,750036202891$$

$$\lambda_3 = -45,259019955738$$

Cumple las condiciones del teorema señalado anteriormente. Por lo tanto:

$P_2 = (\hat{T}_n, \hat{T}_e, \hat{C})$ es asintóticamente estable.

Se nota que una relación importante entre los procesos biológicos o médicos con las teorías matemáticas, así el estado

estacionario $P_1 = (1,0,0)$

matemáticamente se ha comprobado su estabilidad, y también dentro de la medicina en un paciente se observa la estabilidad pues $C = 0$, quiere decir que no hay cáncer.

El punto estacionario $P_2 = (\hat{T}_n, \hat{T}_e, \hat{C})$ es estable matemáticamente y dentro de la medicina nos sugiere un control en la LMC, pues es de importancia los parámetros $\omega_6, \omega_7, \omega_8$ que son las tasas de crecimiento y muerte de las células LMC.

CONCLUSIONES

En el trabajo se llega a las siguientes conclusiones.

- Los procesos biológicos o médicos pueden ser expresadas en el lenguaje matemático.
- Es de importancia la función Monod en la formulación del modelo matemático, esta función hace que las células con LMC matemáticamente tengan un freno en su crecimiento. Este freno lo da la constante de Michaelis – Menten. Investigaciones médicas recientes ponen de manifiesto la

actividad de esta constante. Algunos tipos de leucemia pueden suprimirse por administración intravenosa del enzima asparaginasa, pues produce la hidrólisis de la asparagina, que alimenta a las células de LMC, en la búsqueda de asparaginasa se encontró que difieren en la constante de Michaelis – Menten.

- Es de importancia conocer los parámetros de crecimiento y muerte de las células LMC en el control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas, Abul K; Lichtman, Andrew H. (2002). *Inmunología celular y molecular*. Oxford University.

Borrelli, R.; Coleman, C. (2014). *Differential Equations: A Modeling*

Perspective. Elsevier, 2004 edición en español.

Braun, M. (2014). *Ecuaciones Diferenciales y sus aplicaciones*. Grupo Editorial Iberoamericana.

- Bristol, M. *Leukemia Lymphoma Society, Fighting Blood Cancers.*
- Edelstein, L.(2005). *Mathematical Models in Biology.* By The Society for Industrial and Applied Mathematics.
- Istas, J.(2014). *A Mathematical Modeling for the life Sciences.* Editorial Springer.
- Neiman, B.(2000). *A Mathematical Models of Chronic Myelogenous Leukemia.* Oxford University.
- Moore, H.;Li N.(2003). *A Mathematical Models of Chronic Myelogenous Leukemia and T Cell Interaction.* Journal Theoretical Biology, Elsevier.
- Verhulst, F.(1990). *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems.* Editorial Springer.
- Nanda, S.; Moore, H; Lenhart S. (2007) *Optimal control of treatment in a mathematical modelo f chronic myelogenous leukemia.* Elsevier – Mathematical Biosciences.
- Banerje, S. (2017) *Mathematical modeling. Models, analysis and applications.*
- Kelley, W.;Peterson,A.(2004). *The theory of differential equations classical and qualitative.* Pearson Education, INC.
- Kong, Q. (2014). *A short course in ordinary differential equations.* Springer International Publishing Switszerland.

FICHA DEL AUTOR

Formato: VI-OEU-001
Elaboración: Julio 2016

REVISTA CIENTÍFICA CIENCIA, TECNOLOGÍA Y HUMANIDADES

1. Yo, _____; hago entrega al Jefe del Comité Editorial el Artículo Científico, el cual tiene por título:

2. Datos autor.

AUTOR N° ____						
Nombre completo						
Número de DNI				Sexo		
Fecha de nacimiento	Día	Mes	Año	Distrito	Provincia	Departamento
Dirección de Residencia						
Teléfono celular				Teléfono Fijo		
Correo electrónico						
Profesión						
Lugar de trabajo						
Publicaciones en otras revistas científicas						
Título de artículo	Nombre de la revista		Editorial		Año	

3. Mediante el presente documento autorizo la revisión, edición y publicación del artículo, cuando sea factible su aceptación por el comité Editorial de la Revista Científica Ciencia, Tecnología y Humanidades con ISSN N° 2221-5921 en su versión impresa y con depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2016-15028.
4. Además declaro que:
- El escrito es un trabajo original.
 - El escrito no contiene materia cuya publicación viole algún Derecho de Propiedad Intelectual de autor o entidad.
 - Que no haya sido remitido simultáneamente a otra revista.
5. La revisión, edición y publicación del artículo no se hará hasta que el autor(es) firme esta Carta de Autorización y presentarla al Comité Editor. Si el artículo no es publicado en la Revista Ciencia, Tecnología y Humanidades, este documento no tendrá efecto alguno.

Firma

DNI:

NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULO EN LA REVISTA CIENTÍFICA CIENCIA, TECNOLOGÍA Y HUMANIDADES.

La Revista de Ciencia, Tecnología y Humanidades es un Journal de Investigación, editada semestralmente en las áreas de Ciencias, Ingeniería y Tecnología y Humanidades. La revista publica manuscritos originales e inéditos, preferentemente resultados de trabajos de investigación científica, revisión de literatura especializada y comunicaciones cortas sobre temas selectos en las áreas de Ciencia, Ingeniería y Tecnología y Humanidades, realizadas por los docentes investigadores de nuestra universidad, investigadores de universidades e instituciones académicas nacionales o internacionales, en cooperación o no con investigadores de nuestra universidad.

La revista contiene los siguientes tipos de artículos:

Artículos Científico

Artículos inéditos que exponen los resultados de trabajos de investigación y constituyen aportes al conocimiento científico. Contiene las siguientes partes: Título, Autores, Resumen (inglés y español), Palabras claves (inglés y español), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Conclusiones y Referencias Bibliográficas. Su extensión máxima es de 20 páginas a espacio y medio.

Artículos de Revisión

El Comité Editorial invitará a un experto en investigación, estos son artículos que constituyen una exhaustiva revisión bibliográfica sobre tema de su especialidad, teniendo por lo menos de 50 referencias con una antigüedad no mayor de 10 años.; su finalidad es examinar la bibliografía publicada y situarla en cierta perspectiva. Debe contener las siguientes partes: Título, Autores, Resumen (inglés y español), palabras clave (inglés y español), Introducción, conclusiones y Referencias Bibliográficas, entendiéndose que la organización del texto es de libre decisión del autor (s). Su extensión máxima es de 20 páginas a espacio y medio.

Notas Científicas

Son artículos que reportan observaciones y descripciones científicas breves de métodos o resultados, avances de trabajos de investigación o noticias de interés científico. Los resultados deben ser concluyentes o importantes para difundir una fase completa de una investigación en curso. Comprende Titulo, Autores,

Resumen (inglés y español), palabras claves (inglés y español), Introducción, Contenido, Discusión y Referencias Bibliográficas. Su extensión máxima es de 8 páginas a espacio y medio.

Comentarios Científicos

Son artículos donde se discute y exponen temas de interés para la comunidad científica. Se incluye aquí los ensayos de opinión. Comprende Título, Autores, Resumen (inglés y español), Palabras claves (inglés y español), Introducción, Contenido, Conclusiones y Referencias biográficas. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a espacio y medio.

ESTRUCTURA DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO PARA LA REVISTA IMPRESA

Título del Artículo

En mayúsculas centrado y en negrita, debe ser breve (no más de 15 palabras) y expresar el contenido del trabajo (en inglés y español).

Cornisa

Escribir el Título y el nombre del autor en forma alternada en la parte superior de las páginas del artículo, ubicado en la parte superior de la portadilla, en todas las páginas.

Autor (es) y Dirección (es)

Los nombres de los autores aparecen a continuación del Título del artículo primer nombre completo, los siguientes nombres abreviados, apellido paterno completo seguido de un guion el segundo apellido, indicando a través de un número en la parte superior la institución a la que pertenece, si todos los autores son de la misma institución entre paréntesis con un asterisco al autor principal.

Resumen

Debe estar escrito en un solo párrafo (en español e inglés), bajos los títulos de Resumen y Abstract respectivamente, donde se describe en forma concisa en no más de 250 palabras: el objetivo, el procedimiento y los resultados relevantes de la investigación.

Palabras claves

En párrafo aparte agregar 5 palabras claves que identifican el trabajo, en español y en inglés según corresponda.

Introducción

Debe mencionarse la situación problemática, algunos antecedentes, los objetivos y su importancia. En investigaciones experimentales debe formularse la hipótesis.

Metodología

Debe colocarse la población, muestra, el diseño de investigación, técnicas y procedimientos, así como el material y equipos, procesamiento estadístico.

Para investigaciones con seres vivos precisar la correcta identificación de la muestra.

Resultados

Debe describirse clara y concretamente a lo observado, se expone o describe la información; de ser necesario puede incluirse tablas y figuras. Para el formato de tablas y figuras se deberá tener en cuenta las normas APA (última edición).

Discusión

Se debe interpretar y analizar los resultados obtenidos, y relacionar lo que se observó con lo que está reportado en la bibliografía pertinente; precisar la significación y las posibles implicancias de los conocimientos ganados y enfatizar los puntos no solucionados y que necesitan investigaciones complementarias

Conclusiones

Contiene una síntesis interpretativa de los principales argumentos del desarrollo del tema, el punto de vista del investigador hasta aquí no revelado, los aspectos del tema discutido de manera clara, objetiva y breve. La conclusión tiene una visión sintética mayormente de tipo inferencia científica y también en enunciado resumen de forma concreta, clara y precisa.

Lista de Referencias Bibliográficas

- Las Referencias Bibliográficas se harán con normas APA.
- En todos los casos, debe respetarse los estándares internacionales referentes a la nomenclatura, símbolos y sistemas de medida.
- Las fórmulas matemáticas deben editarse con procesador matemático e indicarse correlativamente con número de la derecha.
- Las fechas de recepción y aprobado van en la parte final del artículo.

Del Mecanografiado

- El artículo completo, mínimo 4 páginas y un máximo de 20, debe ser escrito usando procesador de texto compatible, tamaño de página A4 (210 x 297

mm), formato en 2 columnas con 1 cm de espacio entre columnas, donde se incluyan las tablas, y figuras a criterio del autor. Todo el texto debe estar justificado.

- Márgenes: izquierdo 2,54 cm, derecho 2,54 cm, superior 2,54 cm, inferior 2.54 cm, encuadernado 0,5 cm.
- El tipo de letras Times New Roman, estilo normal y tamaño de fuente 12, espaciado interlineal 1,5, color de fuente negro para el texto (gráficos a colores).

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

1. La evaluación de los trabajos estará a cargo del Comité Editorial, y un Comité Evaluador externo integrado por pares de la misma área, profesión y especialidad (arbitraje).
2. La recepción de los trabajos de investigación se hará a través de <http://revistas.unprg.edu.pe/openjournal/index.php/index/login>, en donde enviará el archivo en Word y en caso de tener imágenes adjuntará en format JPG o Excel.
3. Los autores deben numerar correlativamente las páginas del artículo, además los autores y coautores deben llenar el Formato VI-OEU-001.
4. La valoración de los trabajos será realizado sobre la base de los criterios siguientes: originalidad de pensamiento, calidad del trabajo, claridad de estilo, idoneidad, redacción y aporte en su área de investigación. Todos los trabajos irán a un exhaustivo proceso de revisión, previo a su aceptación y publicación.
5. Evite la redacción en primera persona del singular o plural y utilice un estilo impersonal.
6. Las unidades de medida se escriben según el Sistema Internacional de Unidades, las cifras deben agruparse en tríos a la derecha e izquierda de la coma decimal y separadas entre sí por espacio simple.
7. Cuando se describan trabajos realizados en personas o con animales debe declararse haber cumplido con las normas éticas internacionales respectivas.
8. Solo se publicarán artículos que no hayan sido publicados en otras Revistas de Investigación.
9. Un trabajo para ser publicado, debe ser previamente aprobado por el Comité Editor, quien revisará el cumplimiento de estilo y redacción si es aprobado pasa a la Revisión por Pares si no es aprobado se comunicará a los autores.
10. Todos los autores de un artículo deberán firmar el trabajo como garantía de haber participado activamente en la investigación del mismo.

11. La comunicación del Proceso de Revisión es mediante el email revistacientifica@unprg.edu.pe, y a través de la Plataforma OJS (Open Journal Systems).
12. Una vez sometido el artículo a la Revisión por Pares en caso sea aceptado, una copia del artículo será enviada electrónicamente al autor para que apruebe su publicación, la devolución debe efectuarse en el más breve plazo para su publicación.
13. Para la Publicación los autores deben firmar una Carta de Autorización para la Edición y Publicación del Artículo Científico en la Revista Ciencia, Tecnología y Humanidades.
14. En caso el artículo sea rechazado en la Revisión por Pares, el artículo será archivado, el material no se devolverán al autor o autores.
15. El autor y los coautores recibirán (3 ejemplares) de la revista impresa sin costo alguno.
16. El Plazo máximo para comunicar si el artículo ha sido aprobado para su Publicación es de 90 días.
17. Presentado el trabajo para su Publicación, no puede ser enviado al mismo tiempo a otras Revistas. Una vez aprobada su publicación, todos los derechos de Reproducción total o parcial pasan a la Revista “Ciencia, Tecnología y Humanidades”.