



**Politecnico  
di Torino**

**Politecnico di Torino**

Corso di Ingegneria Matematica

A.a. 2020/2021

Sessione di Laurea Dicembre 2021

**Studio delle dinamiche della  
produzione di fattori di crescita nei  
tumori e gli effetti di terapie  
sull'estinzione delle cellule  
produttrici**

Relatore:

Marcello Edoardo Delitala

Candidato:

Bruno Mauro



# Indice

<b>Abstract</b>	<b>1</b>
<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>1 Modello ODE per la dinamica dei produttori</b>	<b>5</b>
1.1 Derivazione del sistema di ODE . . . . .	5
1.2 Studio degli equilibri . . . . .	6
1.3 Tempi di estinzione . . . . .	9
<b>2 Modello PDE per la dinamica spaziale dei produttori</b>	<b>15</b>
2.1 Da ODE a PDE . . . . .	15
2.1.1 Adimensionalità . . . . .	15
2.2 Studio della dinamica . . . . .	16
2.3 Modello con PDE e modello base . . . . .	18
2.4 Ritorno al modello con ODE; equilibri e tempi di estinzione . . . . .	20
2.4.1 Confronto degli equilibri stabili . . . . .	20
2.4.2 Nuove approssimazioni per i tempi di estinzione . . . . .	21
2.5 Importanza del modello con PDE: domini strutturati . . . . .	24
<b>3 Modello a interazione a gruppi</b>	<b>27</b>
3.1 Le fondamenta del nuovo modello . . . . .	27
3.1.1 Parametro di diffusione e dimensionalità . . . . .	28
3.2 Modello ad agenti e la corrispettiva ODE . . . . .	29
3.2.1 Funzione di benefit o fitness . . . . .	29
3.2.2 Logica del modello a interazione a gruppi . . . . .	31
3.3 Gradiente di selezione . . . . .	31
3.4 Equilibri . . . . .	32
<b>4 Terapie</b>	<b>36</b>
4.1 Modello a interazione a gruppi . . . . .	36
4.1.1 Modifica della funzione di benefit . . . . .	36
4.1.2 Aumento del punto medio della funzione di benefit . . . . .	38
4.1.3 Velocità di transizione tra valori $h$ . . . . .	39
4.1.4 Riduzione del punto medio . . . . .	41
4.1.5 Perturbazione delle proporzioni tra tipi di cellule . . . . .	43
4.2 Modello ODE per la dinamica dei produttori . . . . .	44
4.2.1 Possibili terapie . . . . .	45
4.2.2 Risultati terapie . . . . .	46
4.3 Modello PDE per la dinamica spaziale dei produttori . . . . .	51
4.3.1 Risultati terapie . . . . .	52
4.3.2 Confronto finale tra i primi due modelli . . . . .	57
<b>5 Conclusioni</b>	<b>58</b>
<b>Riferimenti bibliografici</b>	<b>61</b>
<b>Appendice</b>	<b>62</b>



# Abstract

Il cancro, una delle principali cause di morte nei tempi moderni, è oggetto di moltissime ricerche in campo medico-scientifico. Spesso l'obiettivo prefissato è quello di studiare in modo sempre più approfondito le dinamiche che regolano la sua crescita per poterlo contrastare nel migliore modo possibile.

Diversi studi hanno appurato l'esistenza di differenti tipi di cellule all'interno dei tumori, ognuna avente un proprio scopo. In particolare, si è riscontrata la presenza di cellule produttrici di fattori di crescita che permettono alla massa tumorale di espandersi più velocemente di quanto sarebbe possibile in assenza di esse.

Questo ha indotto molti studiosi a cercare terapie con l'obiettivo di combattere in modo specifico questo gruppo cellulare, permettendo così ad ulteriori cure di poter agire in modo più efficace sull'intero tumore.

In questa tesi vengono esaminati diversi modelli che descrivono l'evoluzione delle popolazioni interne ad un tumore, cioè quella composta da cellule produttrici, dette di tipo 1, e quella di cellule non produttrici, tipo 2.

Lo studio prevede inizialmente l'analisi di tre articoli, che descrivono altrettanti modelli, di cui vengono riprodotti i risultati.

Dopo un confronto tra i primi due, che risultano particolarmente simili, la tesi procede con una parte esplorativa su ipotetiche terapie. Queste ultime sono prima valutate sul terzo modello, unico per il quale sono presenti dei risultati nel relativo articolo. In seguito, gli stessi principi sono applicati ai modelli rimanenti per simulare gli effetti sull'evoluzione dei tumori nei differenti casi.

I risultati ottenuti permettono di comprendere gli aspetti positivi e negativi dei tre metodi di analisi della dinamica tumorale e valutare il grado di validità dei modelli nell'analizzare diversi scenari e nel predire i possibili effetti delle terapie specificamente sviluppate per provocare l'estinzione delle cellule produttrici.



# Introduzione

L'argomento centrale di questo lavoro è il cancro e le possibilità che della medicina di combattere questa patologia, che ormai rappresenta la principale causa di morte nei paesi sviluppati. È dunque sottintesa l'importanza di ideare e validare terapie sempre più efficaci e, dove serve, cercare di risalire al motivo per il quale alcune terapie attualmente in uso possano risultare non utili, o persino dannose in alcuni contesti.

La ragione dietro la scelta di questo argomento è la possibilità di replicare tramite modelli matematici le dinamiche che regolano lo sviluppo del tumore, in particolare:

1. attenzione al ruolo che ricoprono i fattori di crescita (growth factors), i quali inducono un vantaggio proliferativo nelle cellule che li sfruttano;
2. efficacia e attuabilità di possibili terapie o strategie di cura alternative per il rallentamento dell'evolversi della malattia.

In questo caso specifico si considera la classe di fattori definiti "insuline-like", ovvero proteine che influenzano direttamente e in modo positivo la velocità di replicazione cellulare.

La stesura di questa tesi è basata principalmente su tre articoli di autori conosciuti per il loro contributo in questo campo [6, 10, 14]. Da essi derivano i modelli che sono stati analizzati approfonditamente e successivamente studiati per le simulazioni nel capitolo sulle terapie.

Eventuali discrepanze tra i risultati ottenuti in questa tesi e gli articoli sono dovute all'utilizzo di valori differenti per le varie simulazioni.

Ogni risultato grafico è stato ricreato dal candidato e non semplicemente copiato dal materiale bibliografico.

La tesi è divisa in una prima sezione compilativa in cui verranno descritti i modelli che sono stati scelti per essere analizzati e, alla fine, un capitolo completamente originale dedicato alla simulazione degli effetti di terapie sui modelli introdotti.

## Tumori

Si definiscono tumori o cancri degli accrescimenti cellulari anomali, spesso eterogenei, cioè composti da differenti tipi di cellule ognuno dei quali svolge un ruolo diverso per favorire la proliferazione cellulare.

Questa differenziazione nella composizione rappresenta frequentemente un fattore di complicazione per la corretta diagnosi e somministrazione di cure.

Il caso considerato si occupa di una suddivisione in due gruppi cellulari: il primo, quello dei produttori, detti anche di tipo 1 e rappresentati dalla dicitura  $+/+$ , è un gruppo che si occupa di produrre il fattore di crescita. Il secondo, quello dei non produttori (tipo 2 o  $-/-$ ), sfrutta semplicemente le risorse nell'ambiente per riprodursi il più possibile.

La presenza del fattore di crescita comporta un'accelerazione dei tempi di replicazione cellulare per tutte le cellule, con la differenza che quelle di tipo 1 subiscono un costo associato alla sua produzione.

I diversi modelli utilizzati possono essere più o meno adatti anche in base al diverso stadio in cui si può trovare il cancro poiché le dinamiche al suo interno possono variare notevolmente.

## **Modelli**

I primi tre capitoli sono dedicati ai modelli che si vogliono analizzare. I primi due introducono il modo in cui l'analisi è stata inizialmente condotta partendo da un modello minimale basato su ODE per poi passare a una versione più complessa con PDE in modo da rappresentare al meglio i casi reali.

Nel terzo, si studia un ulteriore modello a interazione a gruppi adattabile a scenari differenti. Si andrà più nel dettaglio nei rispettivi capitoli. Di seguito si presenta una veloce sintassi.

### **Modello ODE per la dinamica dei produttori**

Nel primo capitolo la dinamica di interazione tra cellule è descritta da un sistema di due ODE che simula la dinamica di un "public goods game" in cui si ignorano le componenti spaziali, ovvero si presuppone che ogni cellula interagisca ugualmente con tutte le altre all'interno della massa cellulare e che il fattore di crescita generato da un produttore sia usufruibile da tutte le altre cellule, indipendentemente dalla loro distanza. Inoltre la quantità di fattore di crescita disponibile dipende semplicemente dalla frazione di  $+/+$  rispetto al totale.

### **Modello PDE per la dinamica spaziale dei produttori**

Nel secondo capitolo si andranno ad inserire delle componenti spaziali, ottenendo delle PDE, e una ulteriore equazione differenziale per la variazione di concentrazione del fattore di crescita. Alla fine di questa sessione confronteremo anche i "fixation/extinction times" di questi due primi modelli simili tra loro, vale a dire il tempo necessario alla dinamica per arrivare a un punto di equilibrio stabile.

### **Modello a interazione a gruppi**

Nell'ultimo di questi tre capitoli, si tornerà ad un modello più semplice dal punto di vista matematico che però introduce una funzione di benefit non lineare relativa al fattore di crescita e che permette di esaminare al meglio gli effetti sulla dinamica che potrebbero avere eventuali terapie.

Si cerca inoltre di giustificare il motivo per il quale molte di queste cure sembrano

essere quasi totalmente inefficaci, come spesso viene riscontrato in reali casi di trattamenti eseguiti su persone affette da tumore.

È necessario specificare che questi tre modelli, nonostante producano risultati diversi, non si invalidano per forza l'uno con l'altro poiché semplicemente potrebbero essere più o meno adatti a seconda del caso a cui li si applica, ovvero in rapporto allo stadio di evoluzione del tumore.

## **Terapie**

Come scritto precedentemente l'obiettivo finale della tesi è quello di simulare gli effetti di possibili terapie sui tumori.

Il terzo articolo citato all'inizio dell'introduzione [6] presenta delle simulazioni di cure applicate al modello a interazione a gruppi.

Nel quarto capitolo, si riproducono queste simulazioni per validarne i risultati e, in seguito, si cerca di riprodurre gli effetti di queste cure applicate sui primi due modelli.

## **Metodi di calcolo e supporti**

Il calcoli e grafici sono stati realizzati con l'ausilio di MATLAB: è risultato necessario l'uso di metodi per la risoluzione di sistemi di ODE e PDE che sfruttano rispettivamente metodi di Runge-Kutta(4,5) e MOL [8, 18].

Per la parte grafica è stato anche sfruttato Mathematica.

Tutti gli script utilizzati sono stati inseriti in appendice.



# 1 Modello ODE per la dinamica dei produttori

L'obiettivo è quello di rappresentare una dinamica di evoluzione con le caratteristiche di un public goods game, tramite un sistema di equazioni in modo da analizzare agevolmente il progredire del sistema.

## 1.1 Derivazione del sistema di ODE

Per simulare una dinamica di evoluzione si utilizza un sistema di ODE relativamente semplice, facilmente derivabile da note formule di dinamica evolutiva [16]. Si inizia col definire la variazione nel tempo del numero dei due tipi di cellula  $x_1$  e  $x_2$ :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(U)x_1(1 - \frac{x_1+x_2}{K}) - \mu x_1; \\ \dot{x}_2 = f_2(U)x_2(1 - \frac{x_1+x_2}{K}) - \mu x_2, \end{cases} \quad (1)$$

Le variabili che però andremo a studiare non sono i numeri effettivi di cellule, ma le seguenti:

$$\begin{cases} U = \frac{x_1}{x_1+x_2}, & \text{frazione di cellule } +/+; \\ S = x_1 + x_2, & \text{popolazione totale.} \end{cases} \quad (2)$$

Osservando il sistema (1) si notano  $f_1(U)$  e  $f_2(U)$ . Esse sono le funzioni di benefit delle due popolazioni che, come accennato nell'introduzione, sono due funzioni lineari rispetto al fattore di crescita il quale è ovviamente proporzionale alla frazione  $U$ .

$$\begin{cases} f_1(U) = \alpha(1 + \beta U) - \kappa; \\ f_2(U) = \alpha(1 + \beta U) \end{cases} \quad (3)$$

Queste due funzioni sono composte dal tasso di riproduzione cellulare di base  $\alpha$  al quale viene aggiunto il fattore di accelerazione  $\beta U$  determinato dalla quantità di fattore di crescita presente nel sistema. Nel caso di cellule  $+/+$  ovviamente bisogna sottrarre al tutto il costo di produzione del fattore.

$f_1$  e  $f_2$ , sottintendendo " $U$ ", sono dunque i ratei di riproduzione specifici dei due tipi di cellule. In (1) viene aggiunto ad esse il vincolo  $1 - \frac{x_1+x_2}{K}$  che limita a  $K$  i valori a cui possono arrivare  $x_1$  e  $x_2$ , già limitati a 0 come valore minimo.

$K$  è la cosiddetta "carrying capacity" [17, 11], quantità oltre la quale il tumore non può crescere per diverse motivazioni: mancanza di nutrienti, limitatezza nello spazio, etc. . .

Sfruttando le equazioni (1) si deriva rispetto al tempo entrambe le equazioni in (2) che descrivono  $U$  e  $S$ , in modo da ottenere il sistema finale di ODE che useremo per studiare questo modello:

$$\begin{cases} \dot{U} = (f_1 - f_2)U(1 - U)(1 - \frac{S}{K}); \\ \dot{S} = (f_1 - f_2)US(1 - \frac{S}{K}) + f_2S(1 - \frac{S}{K}) - \mu S \end{cases} \quad (4)$$

Si nota che, strutturando in questo modo l'equazione che descrive la dinamica di  $S$ , si ottengono valori che vanno da 0 a  $K$ ; in questo modo si potrà poi rappresentare nei grafici una frazione che rappresenta qual'è la popolazione totale rispetto alla carrying capacity.

Inoltre, si possono eseguire delle semplificazioni in quanto  $f_1$  e  $f_2$  sono ben definite: sostituendo i loro corrispettivi valori definiti in (3) in (4), si ottiene il seguente sistema:

$$\begin{cases} \dot{U} = -\kappa U(1-U)(1 - \frac{S}{K}); \\ \dot{S} = -\kappa US(1 - \frac{S}{K}) + \alpha(1 + \beta U)S(1 - \frac{S}{K}) - \mu S \end{cases} \quad (5)$$

Tutto ciò è stato ricavato sotto l'ipotesi che le cellule  $+/+$  e  $-/-$  abbiano lo stesso tasso di replicazione  $\alpha$  e di morte  $\mu$ .

Se così non fosse, cosa che rispecchia meglio la realtà dei fatti, i sistemi di equazioni sarebbero facilmente ricavabili nello stesso modo, e il sistema finale per studiare la dinamica sarebbe il seguente:

$$\begin{cases} \dot{U} = ((\alpha_1 - \alpha_2)(1 + \beta U) - \kappa)U(1-U)(1 - \frac{S}{K}); \\ \dot{S} = ((\alpha_1 - \alpha_2)(1 + \beta U) - \kappa)US(1 - \frac{S}{K}) \\ \quad + \alpha_2(1 + \beta U)S(1 - \frac{S}{K}) - S(U\mu_1 + (1-U)\mu_2) \end{cases} \quad (6)$$

Nelle sezioni successive di questo capitolo si considera inizialmente il caso in cui i parametri sono i medesimi per entrambe le popolazioni e, in seguito, si andrà a osservare il caso più complesso.

I valori che le variabili dimensionali assumono sono espressi in ore per rimanere fedeli agli articoli da cui si sono tratte la maggior parte delle informazioni per questo lavoro.

## 1.2 Studio degli equilibri

Come si vedrà in questa sezione tutti gli equilibri del sistema sono equilibri "puri", termine usato per indicare i casi in cui uno dei due tipi di cellule vince sull'altro e rimane l'unico in vita.

Sebbene non sia di per sé un problema, come verrà sottolineato quando si tratterà del terzo modello, una simile situazione potrebbe non rappresentare al meglio gli effetti di alcune terapie che si verificano frequentemente. Ed ecco perché la scelta di inserire un terzo modello.

### Calcolo degli equilibri

Per calcolare gli equilibri e la loro stabilità si utilizza il metodo classico ovvero si pongono uguale a 0 entrambe le equazioni (5) e si trovano i valori  $U$  e  $S$  che risolvono il sistema. Dopodiché si calcola la matrice Jacobiana delle equazioni e, sostituendo i vari valori di  $U$  e  $S$  che rappresentano gli equilibri, si calcolano i relativi autovalori. Se entrambi sono negativi allora si tratta di un equilibrio stabile.

Gli equilibri stabili sono quelli che ci interessano in quanto quelli instabili sono irraggiungibili, a meno che le condizioni iniziali della dinamica non siano esattamente quelle dell'equilibrio, e anche in quel caso, basterebbe una minima perturbazione delle condizioni per far collassare il sistema verso l'equilibrio stabile.

**- Caso  $\mu_1 = \mu_2, \alpha_1 = \alpha_2$**

Eseguendo i calcoli si ottiene che a seconda delle condizioni si hanno due equilibri potenzialmente stabili:

$$(0, K(1 - \frac{\mu}{f_2(0)})) \quad \text{e} \quad (1, K(1 - \frac{\mu}{f_1(0)})) \quad (7)$$

In realtà sarebbero quattro gli equilibri con la seconda coppia rappresentata da (1,0) e (0,0), ma entrambi sono incondizionatamente instabili. Infatti la stabilità di (1,0) richiederebbe che  $f_2(0) - \mu < 0$  e per (0,0) servirebbe che  $f_1(0) - \mu < 0$ , ma per come sono state definite le funzioni  $f_1$ ,  $f_2$  e basandosi sulle ipotesi imposte dal modello, entrambe le disequazioni non possono essere che false.

Per quanto riguarda invece le prime due possibilità, l'equilibrio dove  $U^* = 1$  non può essere stabile poiché richiederebbe che  $f_1(1)$  sia maggiore di  $f_2(1)$  ma, essendo questo il caso in cui  $\mu_1 = \mu_2$  e  $\alpha_1 = \alpha_2$ , la disequazione può essere vista come  $\kappa < 0$ , cosa ovviamente impossibile.

Pertanto esiste un unico equilibrio che può essere stabile, ovvero il primo nell'equazione (7), che, sostituendo ad  $f_2(0)$  il suo valore, corrisponde alla coppia di valori  $(0, K(1 - \frac{\mu}{\alpha}))$ .

Bisogna specificare che questo è stabile se e solo se gli autovalori rispettano le condizioni

$$\lambda_1 = -\frac{\kappa\mu}{\alpha} < 0 \quad \text{e} \quad \lambda_2 = \mu - \alpha < 0$$

Entrambe le condizioni sono sempre rispettate in quanto tutti i parametri in  $\lambda_1$  sono positivi, e  $\alpha > \mu$  di default altrimenti vorrebbe dire che qualunque popolazione di cellule in assenza di fattore di crescita tenderebbe ad estinguersi, cosa che non avviene.

Da tutto ciò si deduce che l'unica possibilità di evoluzione della dinamica è che si arrivi all'estinzione dei produttori. Ciò è significativo poiché la presenza di cellule +/+ causa un aumento della rapidità con la quale il tumore cresce, è dunque positivo il fatto che questo tipo di cellule vada ad estinguersi.

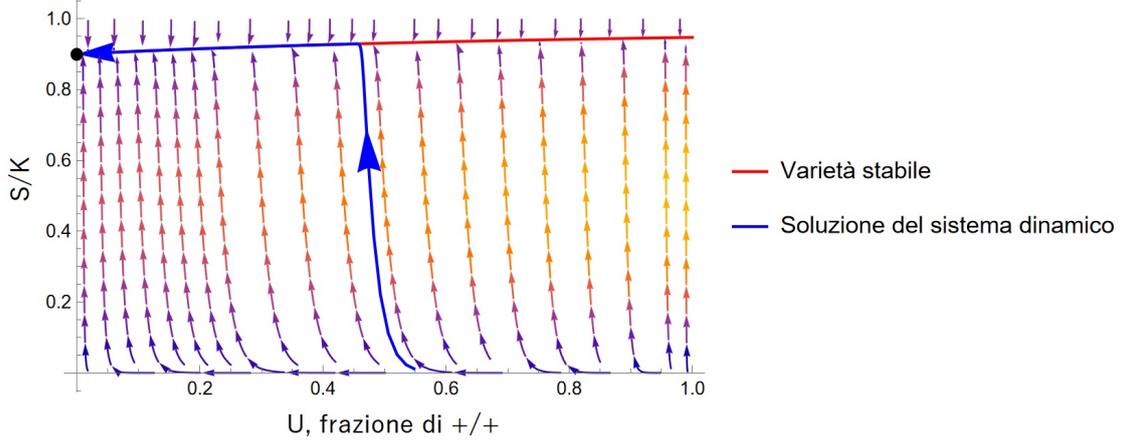


Figura 1. Spazio delle fasi del sistema. Valori utilizzati:  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 1$ ,  $\kappa = 0.1$ ,  $K=1$ ,  $\mu = 0.1$ . Valori di partenza:  $(0.55, 0.01)$ .

Questo grafico rappresenta l'evoluzione della dinamica con un punto di partenza casuale, in questo caso una situazione in cui le cellule -/- rappresentano inizialmente una minima parte del totale.

Si noti come, prima di arrivare al punto di equilibrio stabile rappresentato dal punto nero, la traiettoria si muova per prima cosa verso la varietà stabile, linea rossa.

Quest'ultima è definita dalla funzione (8) e congiunge due equilibri: uno è quello stabile definito in precedenza, l'altro è un equilibrio instabile composto da sole cellule di tipo 2 e corrisponde alle coordinate  $(1, 1 - \frac{\mu}{\alpha(1+\beta)-\kappa})$ , che nel nostro caso equivale a  $(1, 0.95)$ .

$$h(U) = K \left( 1 - \frac{\mu}{\alpha(1+\beta U) - \kappa U} \right) \quad (8)$$

Quello che accade, come si evince chiaramente dal campo vettoriale delle fasi, è che, da qualunque valore iniziale si cominci, la prima cosa che avviene è l'avvicinarsi alla varietà; inoltre questo processo è molto rapido, infatti il tempo necessario per arrivare a congiungersi con il manifold è solo una piccola frazione del totale e la maggior parte del tempo è impiegato ad avvicinarsi al punto di equilibrio dopo che la dinamica è arrivata alla varietà.

Il colore dei vettori aiuta a notare questo fatto: un colore più acceso denota una maggior velocità nello spostamento dei valori  $U$  e  $S$  e un colore scuro il contrario. È proprio il colore scuro a contraddistinguere i vettori lungo il manifold, coperti però dalle altre linee nel grafico.

#### - Caso $\mu_1 \neq \mu_2$ , $\alpha_1 \neq \alpha_2$

In questo caso più complesso, per non dover studiare il sistema per ogni combinazione di valori  $\mu_{1/2}$  e  $\alpha_{1/2}$ , senza perdere generalità, ci si limita a supporre che gli unici equilibri potenzialmente stabili di  $U$  si abbiano coi valori 0 e 1.

Si prende questa decisione basandosi sui valori che vari tipi di cellule reali possiedono. Pertanto si possono escludere i casi in cui si ottengono equilibri misti poiché, in

questo modello, ci sarebbe la necessità di parametri che di norma non si riscontrano nella realtà dei fatti. [10].

A seconda delle condizioni un equilibrio sarà stabile e l'altro instabile. Per trovare queste condizioni si calcolano innanzitutto i valori di  $S$  e  $U$  che annullano le due equazioni; questi valori rappresentano gli equilibri.

A questo punto si calcola la matrice Jacobiana e i suoi autovalori sostituendo a  $S$  e  $U$  i valori appena trovati.

Si ricorda che gli autovalori calcolati in un equilibrio devono essere minori di 0 per avere un equilibrio stabile ed è proprio questo a generare le seguenti condizioni:

- se  $\kappa + \mu_1 - \alpha_1(1 + \beta) < 0$  e  $\alpha_2(1 + \beta) < \alpha_1(1 + \beta) - \kappa$

$$U^* = 1, \quad S^* = K \left( 1 - \frac{\mu_2}{\alpha_2} \right). \quad (9)$$

La prima condizione corrisponde a  $f_1 > 0$ , quindi sempre vera, la seconda, invece richiede che  $f_1$  sia maggiore di  $f_2$ . Notare che quest'ultima, finché ci si trovava nel caso  $\alpha_1 = \alpha_2$ , non poteva che essere falsa.

- se  $\mu_2 < \alpha_2$  e  $\alpha_2 + \kappa > \alpha_1$

$$U^* = 0, \quad S^* = K \left( 1 - \frac{\mu_1}{\alpha_1(1 + \beta) - \kappa} \right); \quad (10)$$

entrambe le condizioni sono possono essere soddisfatte con i giusti parametri.

Per completezza si precisa che gli equilibri trovati tramite MATLAB sono in realtà sette. Si è deciso di escluderne automaticamente cinque poiché sono equilibri a cui la dinamica arriva solo con condizioni realisticamente improbabili, se non impossibili. Due di essi corrispondono al caso di estinzione totale.

### 1.3 Tempi di estinzione

La domanda che ora si pone è la seguente: se avviene, quanto è rapida l'estinzione dei produttori?

Questa informazione è fondamentale in quanto se l'estinzione non avviene in tempi accettabili, è come se non avvenisse affatto. Ad esempio, se il declino della frazione  $U$  avvenisse troppo lentamente, il tumore farebbe in tempo a raggiungere dimensioni incompatibili con la sopravvivenza della persona ospite o raggiungerebbe uno stadio per il quale il modello non risulterebbe più adeguato.

Ora si esamina come si possono ottenere i tempi di estinzione e, nel capitolo riguardante le terapie, si vedrà come possono aiutare a prevedere l'effetto di quest'ultime.

Nel caso si trattasse di un equilibrio puro di produttori, ovvero si avesse la morte dei -/-, non interessa calcolare il tempo di estinzione poiché l'informazione non è rilevante: sono i produttori a procurare un'accelerazione della crescita del tumore e sono loro il focus di questo lavoro.

- Caso  $\mu_1 = \mu_2, \alpha_1 = \alpha_2$

In questa casistica si può ricorrere all'uso di uno script MATLAB.

Dal momento che MATLAB risolve i sistemi di equazioni differenziali a step, si può settare lo script in modo da verificare quanti step servono a raggiungere un intorno del punto di equilibrio. Il raggio di questo intorno lo si pone pari a 0.001.

Ottenuto il numero di step, se si vuole derivare il tempo si procede nel seguente modo: siccome ogni valore dimensionale utilizzato esprime una misura in relazione alle ore, si divide il numero ricavato per 24 e si ottengono i giorni, ma per semplicità si visualizzeranno gli step.

Questo metodo euristico è un classico esempio di algoritmo "greedy".

Come anticipato quando si è parlato della velocità della dinamica nei vari punti dello spazio delle fasi i valori di partenza  $U(0)$  e  $S(0)$  influiscono in minima parte sul tempo di estinzione, dunque si presenta un esempio (figura 2) dove l'unico parametro a variare è  $\mu$ .

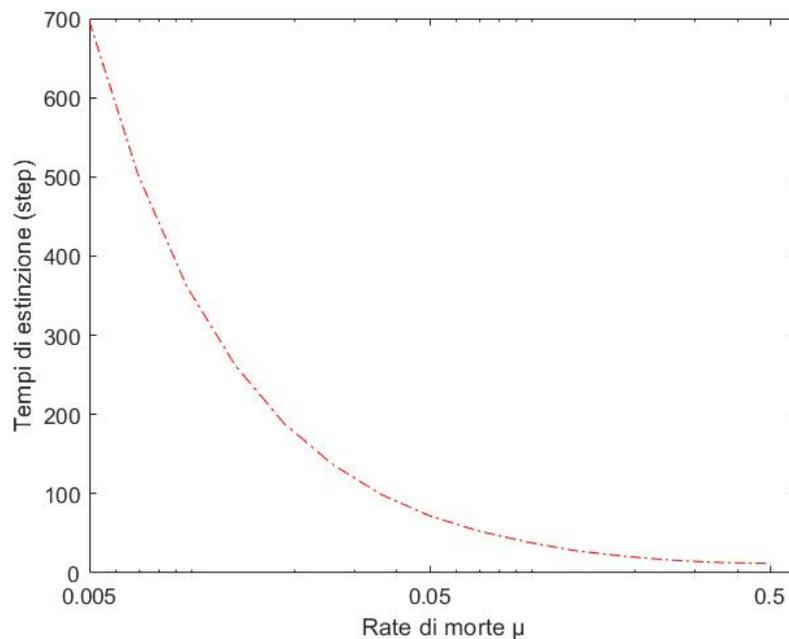


Figura 2. Tempi di estinzione calcolati per diversi tassi di morte. Le variabili e i valori iniziali rimangono gli stessi di prima.

- Caso  $\mu_1 \neq \mu_2, \alpha_1 \neq \alpha_2$

Per il secondo caso si può usare un metodo diverso che permetta di calcolare più rapidamente l'effetto che la variazione di due diversi ratei di morte, o qualunque altra coppia di parametri si scelga, hanno sul tempo di estinzione. La metodica di prima è effettivamente scomoda da utilizzare se non impossibile per chi non è provvisto di qualche programma che gli permetta di fare i relativi calcoli, ma comunque rimane il metodo più preciso per vedere gli effetti dei vari cambiamenti effettuati sui parametri.

Basandosi sull'idea che è la varietà stabile il tratto della traiettoria della dinamica che rappresenta il grosso del tempo di estinzione, si cerca di trovare un metodo per calcolare, anche tramite un'approssimazione, il tempo necessario alla dinamica per raggiungere l'equilibrio.

Dal momento che la popolazione totale varia solo marginalmente sul manifold, si può supporre che  $S$  rimanga costante e fissa al livello dell'equilibrio. In questo modo è possibile descrivere  $\frac{dU}{dt}$  solamente in funzione di  $U$  stessa:

$$\frac{dU}{dt} = ((\alpha_1 - \alpha_2)(1 + \beta U)U(1 - U)(1 - \frac{S^*}{K})). \quad (11)$$

Si può usare il valore dell'equilibrio finale  $S$  (10) o (9) e inserirlo in quest'ultima per poter andare a calcolare implicitamente la soluzione, che tende ovviamente a 0. Si ottengono così due equazioni relative ai due equilibri:

$$U_0(t) = \frac{1}{1 + (\frac{1}{U(0)} - 1)e^{-\mu_2(\alpha_1 - \alpha_2 - \kappa)t/\alpha_2}}, \quad (12)$$

$$U_1(t) = \frac{1}{1 + (\frac{1}{U(0)} - 1)e^{-\mu_1(\alpha_1 - \alpha_2 - \kappa)t/\alpha_1(1 + \beta) - \kappa}}. \quad (13)$$

Similarmente a come fatto prima si vuole sapere per quale  $t$  viene rispettata la seguente disequazione:  $|U_{0,1}(t) - 0| \leq \epsilon$ , con  $\epsilon$  di solito posto uguale a 0.001. Così facendo otterremmo una buona stima del tempo che impiega la dinamica a raggiungere  $(U^*, S^*)$ .

Un modo per calcolare entrambi i valori è effettuare una approssimazione di questo tipo [9]:

$$U_0(t) \approx \left| \frac{\alpha_2}{\mu_2(\alpha_1 - \alpha_2 - \kappa)} \log \left( \frac{U(0)(1 - \epsilon)}{\epsilon(1 - U(0))} \right) \right|, \quad (14)$$

$$U_1(t) \approx \left| \frac{\alpha_1(1 + \beta) - \kappa}{\mu_1(\alpha_1 - \alpha_2 - \kappa)} \log \left( \frac{(1 - U(0))(1 - \epsilon)}{\epsilon U(0)} \right) \right|, \quad (15)$$

dove  $U(0)$  rappresenta la frequenza iniziale dei produttori.

Si vedrà in seguito quali applicazioni può avere questo calcolo dei tempi di estinzione. Nel frattempo si può notare dai grafici qui sotto che i risultati ottenuti numericamente con le formule approssimano abbastanza bene i risultati ottenibili tramite il metodo greedy quando i parametri a variare sono il costo  $\kappa$  o il valore di partenza  $U(0)$ . I parametri usati sono quelli relativi a diversi tipi di cellule tipiche del cancro al seno e in questo caso si ha l'equilibrio dove i produttori si estinguono. Si sono scelte tre famiglie di cellule con i relativi valori ricavati da esperimenti *in vivo*:

- IL11, tipo +/+,  $\alpha = 0.684$ ,  $\mu = 0.596$ ;

- LoxL3, tipo -/-,  $\alpha = 0.617$ ,  $\mu = 0.515$ ;
- CCL5, tipo -/-,  $\alpha = 1.214$ ,  $\mu = 1.031$ .

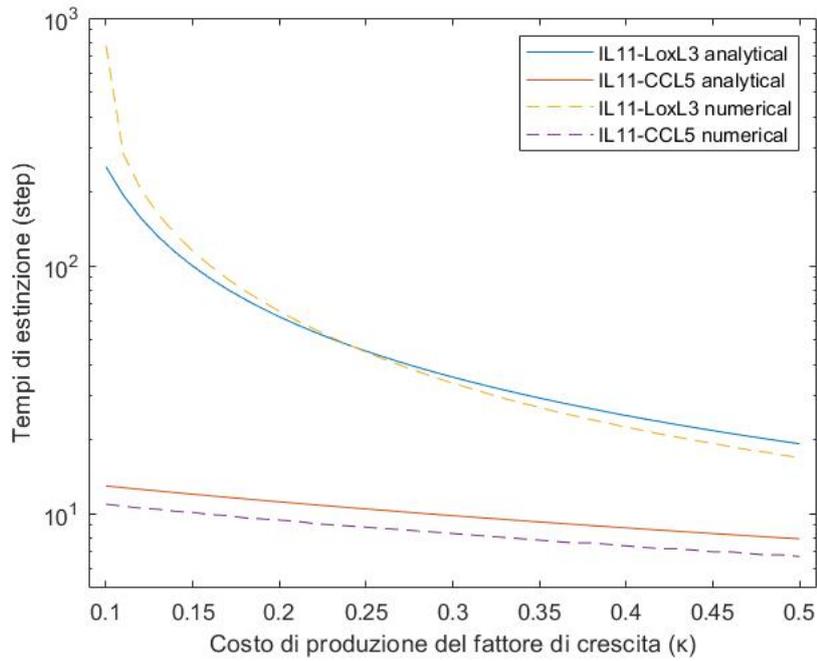


Figura 3. Confronto tra la metodica su MATLAB e quella numerica per diversi valori di  $\kappa$ . I due casi usano le cellule IL11 come produttrici e le altre due come -/-. I valori usati, oltre a quelli indicati subito sopra sono:  $\beta = 1$ ,  $U(0) = 0.5$ ,  $S(0) = 0.01$ .

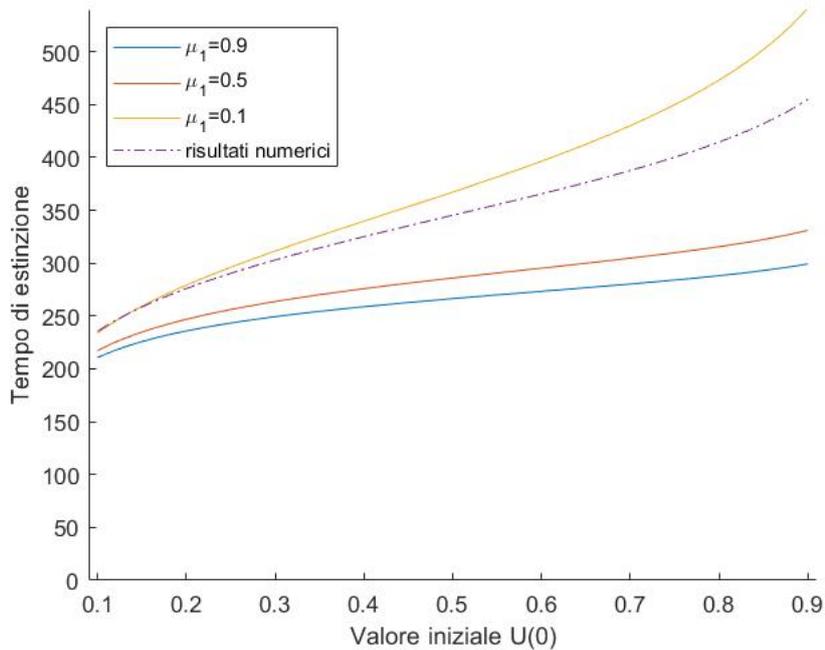


Figura 4. Confronto tra le due metodiche per diversi valori di  $U(0)$ . I valori usati sono:  $\beta = 1$ ,  $\kappa = 0.2$ ,  $\alpha_1 = \alpha_2 = 1$ ,  $S(0) = 0.5$ ,  $\mu_2 = 0.1$ .

Il metodo numerico risulta preciso in entrambi i casi nello stimare l'ordine di grandezza e soprattutto l'andamento dei tempi di estinzione. Pertanto è un buon candidato per effettuare delle simulazioni in cui vengono variati dei parametri per studiare il comportamento della dinamica.

Si possono anche determinare i valori per i quali la funzione sovrastima e sottostima i valori reali. Questo è molto utile in quanto oltre ad avere già un'idea del risultato effettivo, si può ottenere un'indicazione di quanto l'approssimazione sbaglia, per eccesso o per difetto.

Inoltre, per i valori molto vicini alla soglia, le due metodiche restituiscono valori praticamente uguali.

Si presenta però un problema quando si vuole osservare l'effetto che può avere un aumento del tasso di morte dei produttori, ovvero  $\mu_1$ , infatti l'approssimazione non include questo fattore nei suoi parametri e risulta dunque inutile in simili situazioni. Le due opzioni che rimangono sono quelle di utilizzare il metodo con algoritmo greedy o sfruttare l'approssimazione che verrà presentata nel capitolo successivo. Oltre ciò, nel caso di estinzione dei  $+/+$ , risulterebbe sia dal metodo su MATLAB sia dalla formula semplificata, che con l'aumento del rateo di morte  $\mu_2$  dei dominanti, cioè dei  $-/-$ , il tempo di raggiungimento dell'equilibrio scenda rapidamente. Questo fatto è palesemente controintuitivo. Problema simile si riscontra anche in merito all'equilibrio di soli produttori con la modifica del rateo  $\mu_1$ .

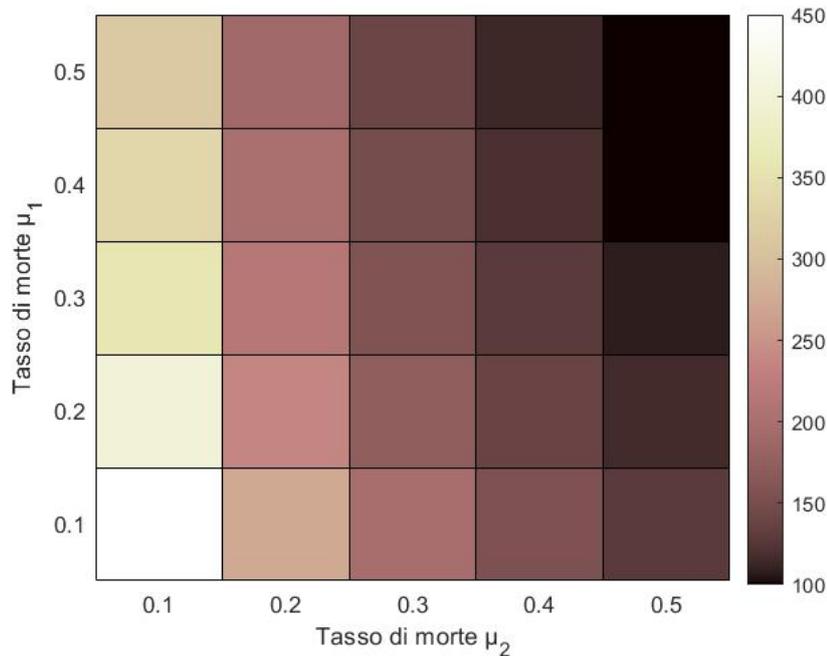


Figura 5. Mappa di calore rappresentante i tempi di estinzione dei produttori (tendenza all'equilibrio  $U^* = 0$ ) per diverse coppie di tassi di morte delle due popolazioni.

Si noti il forte cambiamento quando a variare è il tasso di morte dei non produttori, popolazione dominante. Calcolo eseguito tramite il metodo euristico. Valori utilizzati:  $U(0) = 0.8$ ,  $\kappa = 0.2$ ,  $\beta = \alpha_1 = \alpha_2 = 1$ ,  $S(0) = 0.5$ ,  $K = 1$ .

In conclusione, si preferisce valutare un'altra metodica per i casi in cui a variare è uno dei due parametri relativi ai tassi di morte, considerando che anche l'algoritmo greedy crea problemi quando a variare è il valore  $\mu$  della popolazione dominante. Dunque si vedrà se le formule ottenute dal modello successivo saranno più adatte di queste.

Non si sono fatti test per quanto riguarda la precisione della formula per l'equilibrio puro di soli produttori poiché in quel caso interessa di più vedere se l'equilibrio può essere cambiato al variare dei parametri, piuttosto che la velocità con la quale ci si avvicina.



## 2 Modello PDE per la dinamica spaziale dei produttori

Questo secondo modello cerca di ampliare il primo in modo da poter includere fattori spaziali e considerare una versione più realistica di un tumore [14].

Ciò che si prova a considerare in più rispetto al modello base è, in primo luogo la concentrazione delle varie cellule all'interno del tumore, poi la spazialità di quest'ultimo che in questo caso potrà essere considerato sia in una che in due e tre dimensioni. Infine si inseriscono anche dei fattori che si basano proprio sulla spazialità e che fino ad ora non si erano considerati, come migrazione cellulare e tasso di consumo del fattore di crescita.

### 2.1 Da ODE a PDE

Queste premesse lasciano presupporre che il modello migliore per simulare una dinamica di questo tipo sia un sistema di PDE.

Si effettuano altre due modifiche oltre al tipo di equazione: la prima è l'aggiunta di una terza equazione per descrivere la quantità di fattore di crescita nel sistema, indicata con  $F$ , e l'altra è l'uso della variabile  $V$  al posto di  $S$  che andrà ad indicare la frazione di cellule -/-.

Questa scelta comporta che sarà la somma dei valori di  $U$  e  $V$  a rappresentare il valore che prima era  $S$ .

**Attenzione!** Qui  $U$  non rappresenta la frazione rispetto a  $S$ , ma la frazione rispetto a  $K$ :

$$\text{prima: } U = \frac{x_1}{x_1 + x_2}, \quad \text{ora: } U = \frac{x_1}{K}.$$

#### 2.1.1 Adimensionalità

La scelta di variabili è stata tale da giungere a un sistema "senza dimensioni" nel senso che i valori, che assumono i vari parametri, sono senza unità di misura corrispondente. Ciò viene fatto per ridurre il numero totale di parametri e ottenere un sistema più semplice e leggibile.

I valori che vengono scelti sono tali da poter confrontare questo modello con il primo: valori diversi condurrebbero in qualunque caso a risultati del tutto differenti.

Le grandezze scelte sono le seguenti:

- $a$ : tasso di nascita dei +/+, tiene conto del costo sostenuto da queste cellule per produrre il fattore di crescita. Il rateo per i -/- è 1.  
Attenzione a non confonderlo col valore  $\alpha$  del modello precedente.
- $\beta$ : aumento del rateo di nascita, dipendente dal fattore di crescita: viene moltiplicato per  $S$  per determinare l'effettivo beneficio sul tasso di nascita.
- $c$ : tasso di morte dei +/+; corrispondente a  $\mu_1$  del caso prima.

- $r$ : rateo tra i tassi di morte dei non produttori e dei produttori. Permette di regolare il death rate dei -/- in funzione di quello dei produttori. Si noti come questo modello sia già predisposto per avere i tassi di nascita e morte dei due gruppi di cellule diversi l'uno dall'altro.  $rc = \mu_2$  nel caso precedente.
- $\xi$ : rateo tra il tasso di nascita cellulare intrinseco (di base per tutti e due i tipi di cellula e pari a 1) e il tasso di consumo del fattore di crescita.
- $\gamma_U$  e  $\gamma_V$ : coefficiente di diffusione di produttori e non produttori. Rappresentano la velocità con la quale le cellule migrano e si distribuiscono in una piccola zona intorno a esse. Per rendere l'idea dell'impatto che può avere questa variabile si consideri che questi due valori sono impostati a 0.5 e che il dominio del tumore può variare da 10 a  $10^3$ . È dunque naturale che l'effetto sia più o meno marcato a seconda di quest'ultimo valore.

Dal momento che si è in un contesto di adimensionalità, anche l'unità di tempo viene adeguata e dunque non indica secondi, minuti o quantità simili, ma, se si vuole dare un'interpretazione, si può utilizzare il ciclo cellulare come valore rappresentato dalla variabile, o generazioni di cellule che rappresentano la stessa cosa.

Per quanto riguarda il dominio, invece, si utilizza uno spazio monodimensionale per una maggiore semplicità di calcolo, sviluppato dunque solo in lunghezza con un valore di 10.

Impostati i presupposti si può scrivere il modello:

$$\begin{cases} \dot{U} = \gamma_U \nabla^2 U + U(a + \beta F)(1 - (U + V)) - cU, \\ \dot{V} = \gamma_V \nabla^2 V + V(1 + \beta F)(1 - (U + V)) - crV, \\ \xi \dot{F} = \nabla^2 F + U - F(U + V). \end{cases} \quad (16)$$

Si è in presenza di condizioni al bordo di assenza di flusso, dette anche di Neumann che indicano che i gradienti delle varie funzioni calcolati al bordo devono essere nulli. La parte lineare è concettualmente identica al modello introdotto nel capitolo precedente.

Ciò che viene aggiunto è la derivata parziale rispetto alle variabili spaziali; questo permette di considerare un fattore che prima mancava: la distribuzione delle cellule nello spazio. Per questo le condizioni iniziali non saranno più un singolo punto nel piano, ma una serie di valori nello spazio per tutte e tre le variabili di cui si studia la dinamica.

## 2.2 Studio della dinamica

Verrà esaminato il caso in cui le condizioni iniziali sono determinate da una distribuzione tra 0 e 1 che sceglie casualmente il valore iniziale in ogni punto dello spazio. Proprio a questo proposito si specifica che il dominio verrà diviso in sezioni di 0.5 e ogni passo della dinamica sarà calcolato su quei punti. Ridurre il  $\Delta x$  a valori

inferiori aumenta solo la complessità computazionale e restituisce risultati qualitativamente identici.

Di seguito viene inserita l'evoluzione dei valori di  $U$ ,  $V$  ed  $F$  lungo il dominio che in questo caso è stato settato pari a 10. Verranno rappresentati tutti e tre contemporaneamente a diversi valori di tempo per mostrare come la dinamica, come nel caso precedente, possieda una varietà stabile alla quale il sistema tende molto rapidamente per poi muoversi lentamente su di esso.

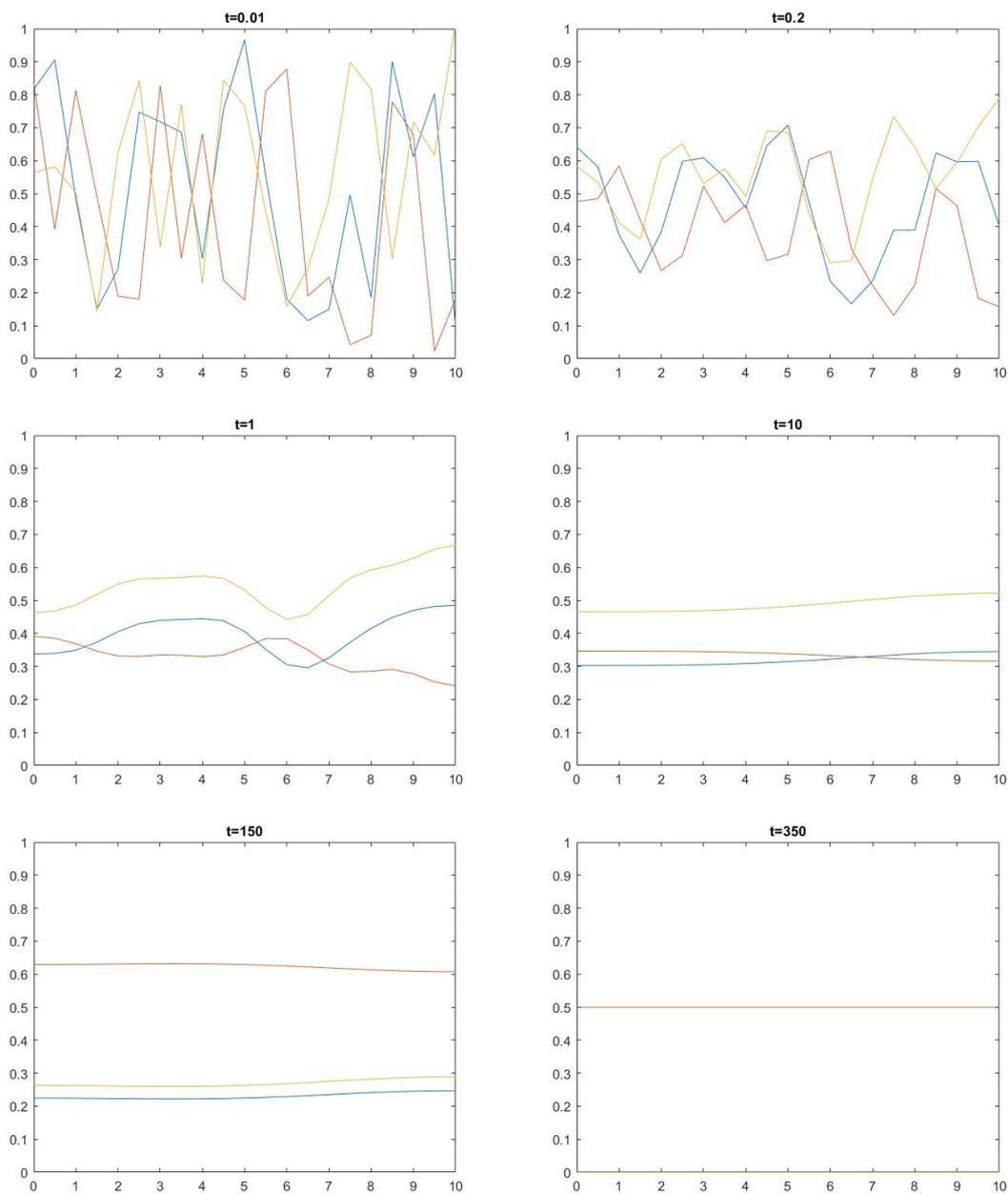


Figura 6. Evoluzione della dinamica per vari valori di  $t$ . I parametri usati sono i seguenti:  $\gamma_U = \gamma_V = 0.5$ ,  $a = 0.9$ ,  $\beta = 1$ ,  $r = 1$ ,  $c = 0.1$ . Si noti come nella prima figura sono evidenti le condizioni iniziali aleatorie.

È interessante vedere che l'equilibrio stabile è anche in questo caso un equilibrio puro dove tutti i produttori sono morti; il valore esatto non è fondamentale ai fini della nostra analisi.

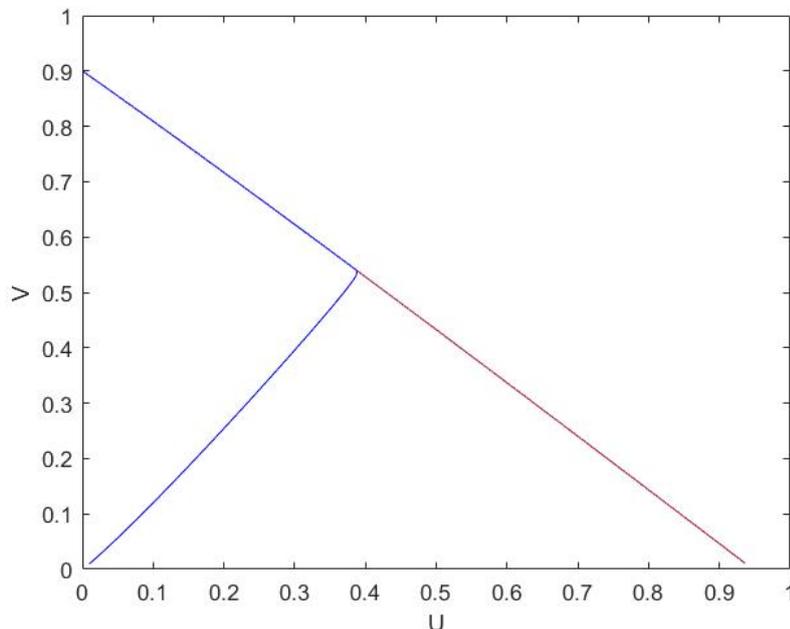


Figura 7. Simulazione della dinamica con valori iniziali  $U = V = 0.01$ ,  $F = 1$ . Viene visualizzato il piano  $U - V$ . Le altre variabili sono impostate ai valori dei grafici sopra. Come nel capitolo prima si disegna anche la varietà stabile, linea rossa.

Oltre questo si nota che il tempo necessario alla dinamica per arrivare al manifold è molto breve, nell'ordine di 10 unità di tempo [13], e sembra quindi rispecchiare in questo aspetto ciò che si era riscontrato nel modello con ODE. Inoltre sembra che in entrambi i casi la dinamica si spinga verso lo stesso punto di equilibrio stabile. Queste similitudini ispirano a porsi una domanda che riceverà una risposta qui di seguito.

## 2.3 Modello con PDE e modello base

Come appena detto si possono notare delle similitudini tra questa dinamica e quella descritta dal sistema di ODE vista nel primo capitolo.

Per confrontare i modelli viene riprodotto il grafico della figura 7 inserendo l'evoluzione della dinamica che si sta attualmente analizzando, come anche il manifold del modello precedente (figura 8).

È evidente che le traiettorie sono quasi sovrapposte. La varietà stabile del modello "spaziale" è distinguibile grazie ai vettori dello spazio delle fasi e si avvicina molto al manifold precedente.

L'equilibrio instabile è sicuramente diverso nei due casi, ma quello stabile corrisponde, ed è questo quello che conta: ciò fa pensare che le due dinamiche evolvano in modi molto simili, ovvero, se le condizioni iniziali fossero le stesse, si sovrapporrebbero per la maggior parte del tempo e alla fine convergerebbero allo stesso equilibrio

stabile.

C'è anche da aggiungere che  $F$  cambia molto rapidamente, il parametro  $\xi$  regola questa velocità di cambiamento, ma in generale non è un fattore che influenza la dinamica in modo notevole:  $F$  non è presente nelle equazioni che permettono di derivare approssimativamente i tempi di estinzione, dunque non rappresenta un fattore rilevante in quel caso, come si vedrà più avanti.

Inoltre test numerici dimostrano che assegnare diversi valori ad  $F$  non modifica gli equilibri della dinamica, ma solo la traiettoria, ma anche quest'ultima cambia impercettibilmente rendendo  $F$  un parametro non così utile, anzi, trascurabile.

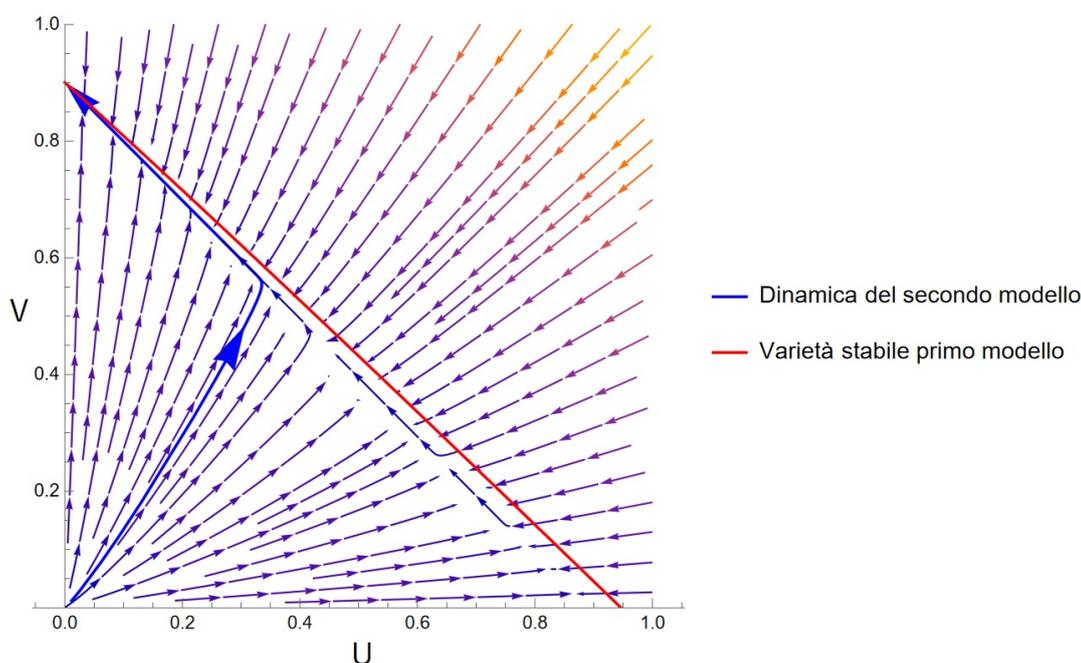


Figura 8. Come prima viene considerato solo il piano  $V - U$ .

Infine non è da escludere il fatto che il movimento cellulare avvenga su una scala di tempo più rapida della replicazione cellulare, basti pensare ai sei grafici riportati per diversi valori di  $t$ : la distribuzione delle cellule, seppur molto disordinata, ha impiegato un tempo molto ridotto per ridistribuirsi uniformemente nel dominio considerato, sicuramente molto più in fretta di quanto la dinamica non abbia impiegato per iniziare a stabilizzarsi verso l'equilibrio.

È stato visto come in questi casi [7] un modello con componenti spaziali di questo tipo possa essere descritto con un modello di crescita logistico, come il primo di cui si è parlato.

## Conclusioni sul modello con PDE

Alla luce di quanto scritto si ritiene logico abbandonare il modello che sfrutta le PDE in quanto i vantaggi che offre non sono in linea con l'obiettivo di questa tesi.

In ogni caso è interessante osservare le implicazioni che sorgono da particolari scenari esaminabili proprio grazie a un sistema più complesso rispetto a quello base. Per questo motivo si decide di dedicare l'ultima sezione di questo capitolo a questi particolari casi.

## 2.4 Ritorno al modello con ODE; equilibri e tempi di estinzione

Per il calcolo dei tempi di estinzione si utilizza un metodo del tutto equiparabile a quello indicato per la creazione del grafico in figura 2, cioè iterando lo script finché non si raggiunge un intorno abbastanza piccolo del punto di equilibrio.

La differenza è che in questo caso, essendo un metodo che si basa su un processo di calcolo numerico dipendente da condizioni iniziali aleatorie, si riscontra una certa varianza nei risultati, ed è proprio questa la differenza rispetto al modello iniziale: in quel caso erano sempre gli stessi, con una varianza di poche unità.

Si ricorda che ci si è limitati a eseguire tutti i calcoli e simulazioni considerando un dominio monodimensionale; se si passasse a domini in bi o tridimensionali quel che accadrebbe è che la varianza nei risultati ottenuti si ridurrebbe notevolmente [14].

Parlando di risultati medi nel caso di valori iniziali casuali, purtroppo non pare ci siano sostanziali differenze con un calcolo eseguito sul modello più semplicistico: i tempi che la dinamica impiega a raggiungere l'equilibrio stabile rimangono pressoché invariati, confermando così che la scelta di usare un modello di PDE non conduce a risultati che non potevano essere ottenuti più facilmente col primo sistema di ODE.

### 2.4.1 Confronto degli equilibri stabili

Dal momento che oramai è stato introdotto questo modello, si prova a trasformarlo in un modello basato su ODE per vedere se si può ottenere una diversa formula di approssimazione del tempo di estinzione che potrebbe risultare più accurata di quella trovata in precedenza.

Si ricorda che a differenza del primo caso è comunque presente anche la variabile  $F$ , ed è proprio ciò che porta all'ottenimento di funzioni diverse da quelle precedenti.

Innanzitutto si scrive il modello semplificato:

$$\begin{cases} \dot{U} = U(a + \beta F)(1 - (U + V)) - cU, \\ \dot{V} = V(1 + \beta F)(1 - (U + V)) - crV, \\ \xi \dot{F} = U - F(U + V). \end{cases} \quad (17)$$

È evidente che è derivato dal sistema con PDE semplicemente rimuovendo la componente spaziale e, se non fosse per la terza equazione, sarebbe quasi identico a quello esaminato in precedenza, con i tassi di nascita e morte regolabili per i due tipi di cellule.

Come anticipato gli equilibri sembrano corrispondere e, come prima, a seconda di alcune condizioni, si otterrà l'estinzione di uno o dell'altro gruppo:

- se  $\frac{1}{r} > \max(a, c)$

$$U^* = 0, \quad V^* = 1 - cr, \quad S^* = 0;$$

$S$  vale naturalmente 0 in quanto i produttori sono del tutto estinti in questo caso.

- se  $a + \beta > \max(\frac{1+\beta}{r}, c)$

$$U^* = 1 - \frac{c}{a + \beta}, \quad V^* = 0, \quad S^* = 1;$$

- Non si analizzerà né il caso di estinzione totale, né il caso degenerare in cui  $c = 0$  che sono relativamente inutili ai fini di questo lavoro.

Dal momento che si utilizzano forme diverse nelle equazioni per indicare i tassi di nascita e morte, non è immediato vedere una corrispondenza diretta con gli equilibri stabili trovati nel primo capitolo. È sufficiente però guardare i grafici inseriti nella sezione precedente per vedere che essi effettivamente coincidono. Si ricorda inoltre che sono quelli instabili a non essere identici ma, in questo contesto, non sono rilevanti.

#### 2.4.2 Nuove approssimazioni per i tempi di estinzione

Alla luce di quanto osservato, si ottiene un modello semplice quanto quello di partenza, ma comunque lievemente diverso. Si può perciò derivare una diversa funzione per approssimare i tempi di estinzione [13].

Le funzioni saranno differenti a seconda di quale equilibrio la dinamica sta tendendo e vengono determinate, come fatto in precedenza, tramite lo sfruttamento della varietà stabile.

Come prima verrà ignorato il caso dell'equilibrio di soli produttori poiché non è rilevante, come anche il caso degenerare ( $c = 0$ ).

Con queste premesse si introducono le nuove approssimazioni:

- se  $c \ll 1$

$$T_{ext} = \frac{\ln \left| \frac{U(0)}{\varepsilon} \right|}{c(1 - ar)}; \quad (18)$$

- se  $1 - cr \ll 1$

$$T_{ext} = \frac{\ln \left| \frac{(1 - cr - \varepsilon)(1 - cr - V(0))}{\varepsilon V(0)} \right|}{1 - cr}; \quad (19)$$

dove  $\varepsilon$  è un valore che indica quanto si vuole arrivare vicini all'equilibrio.

Se si considera che si sta studiando in generale il caso in cui  $r = 1$  ci si rende conto che, se si vuole calcolare il tempo di estinzione, si dovrà usare la prima formula per valori piccoli di  $c$  e passare poi alla seconda se si arriva a  $c$  vicino ad 1.

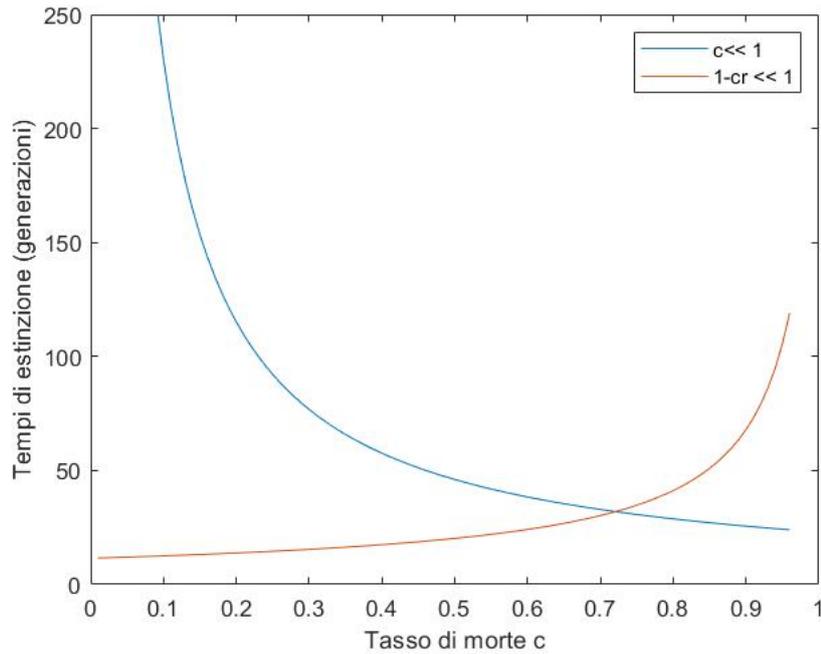


Figura 9. Rappresentazione delle due funzioni di approssimazione con valori di  $c$  che variano all'incirca da 0 a 1. I restanti valori sono  $a = 0.9$ ,  $U(0) = 0.01$ ,  $V(0) = 0.01$ ,  $\varepsilon = 0.001$ .

Bisogna ricordare che in questo modello il tempo misura le generazioni di cellule ed è necessario regolare i risultati che si ottengono da queste funzioni se le si vuole comparare con quelle viste precedentemente; pertanto è necessario valutare quale possa essere il ciclo cellulare.

Si può ottenere una stima dei possibili tempi del ciclo cellulare che possono variare tra le 8 e le 40 ore e , in alcuni casi, raggiungere anche l'ordine delle decine di giorni, quindi dipenderà molto dal tipo di cellula che si sta esaminando [10, 14].

Nuovamente, si effettuerà un confronto tra l'approssimazione e i valori ottenuti con un metodo del tutto simile a quello di prima: si usa il fatto che MATLAB proceda a step per risolvere il sistema e si guarda il tempo che impiega a raggiungere un intorno piccolo dell'equilibrio.

Per semplicità si mantengono fissi  $\beta, \xi, \varepsilon, c, r$ , (con valori rispettivamente pari a 1, 0.002, 0.01, 0.1 e 1) e si varia  $a$ .

Nel primo grafico si mantiene  $c = 0.1$  e quindi si userà solo l'equazione 18.

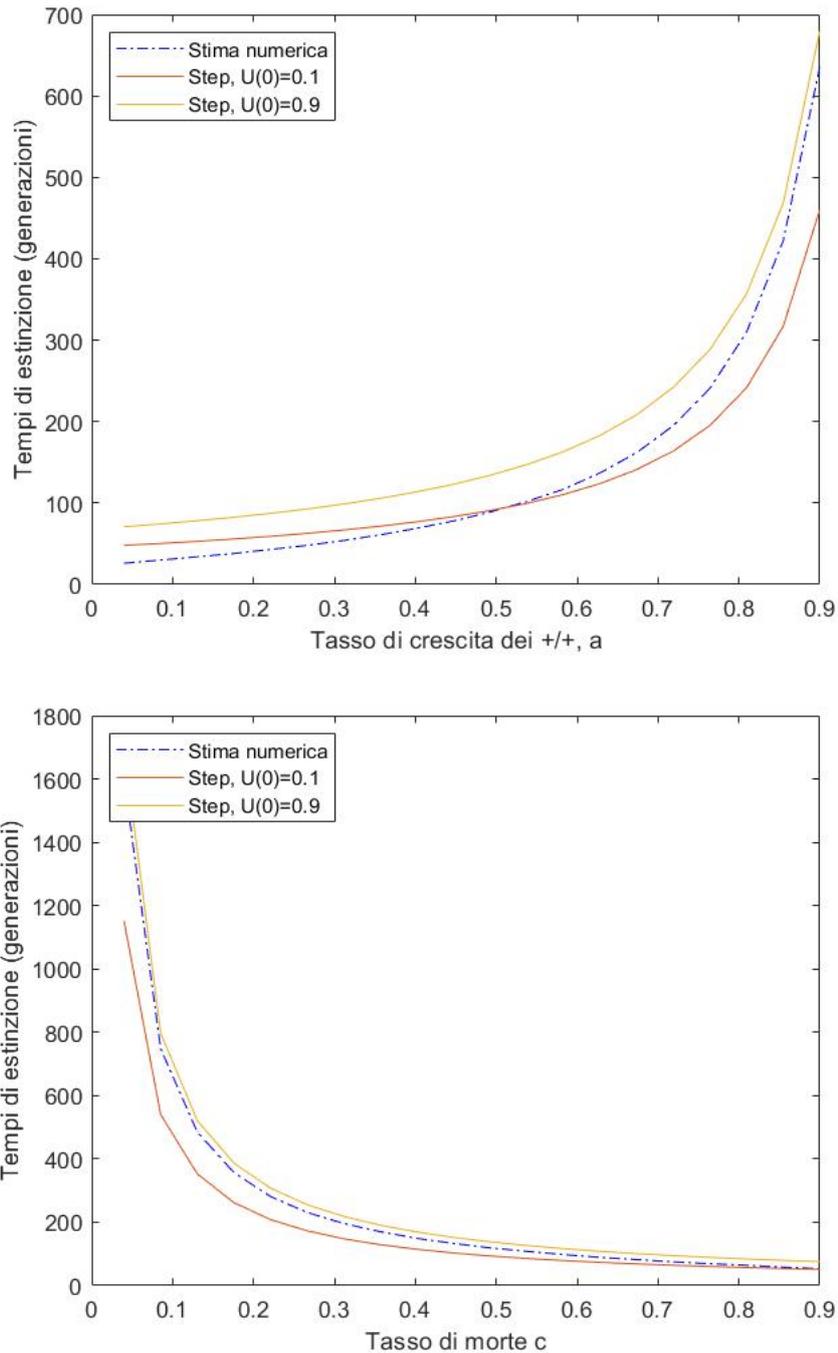


Figura 10. confronto tra i tempi di estinzione ottenuti tramite l'uso dell'approssimazione e tramite il metodo euristico. Valori utilizzati:  $\beta = 1$ ,  $r = 1$ ,  $\varepsilon = 0.001$ ,  $V(0) = 0.5$ ,  $U(0) = 0.1$  e  $0.9$ . Nel primo grafico viene fatto variare  $a$  e si fissa  $c = 0.1$ , nel secondo si fissa  $a = 0.9$  e si fa variare  $c$ .

Come si vede chiaramente dal grafico la funzione descritta sopra è abbastanza accurata nella stima dei tempi di estinzione per un'ampia fascia di valori  $U(0)$ . Un parametro non presente nella formula è  $V(0)$  che però non sembra praticamente influire sulla velocità della dinamica.

Si noti come il secondo grafico dovrebbe, secondo le formule viste all'inizio della

sezione 2.4.2, rispecchiare un andamento ad "U" poiché quando ci si avvicina con  $c$  a valori vicini ad 1 la dinamica dovrebbe seguire la formula (19), cosa che in verità non fa e infatti basta utilizzare la prima delle due per ottenere la giusta approssimazione rendendo piuttosto dubbia l'utilità della suddetta equazione.

Non sono stati inseriti grafici per tutti i parametri ma, secondo confronti simili a quelli appena fatti, le formule sembrano approssimare bene le variazioni su tutti i parametri presenti nelle equazioni (18) e (19).

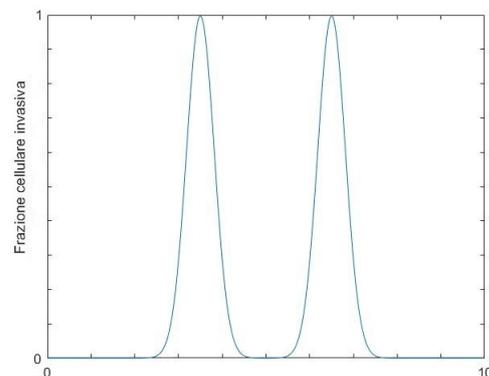
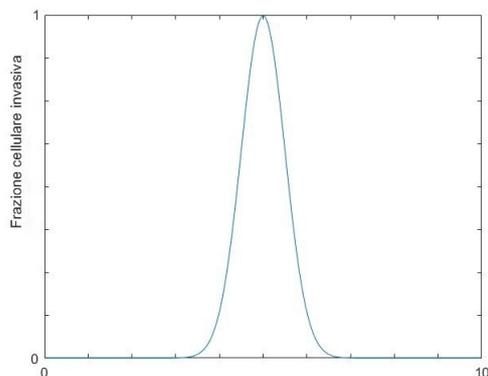
Pur rappresentando un modello diverso dal quello descritto nel primo capitolo, si sta rappresentando una versione molto simile e si decide dunque di utilizzare queste rispetto a quelle derivate dal modello di base.

Ciò è anche dovuto al fatto che i parametri presenti in queste sono di più e quindi permettono la simulazione di un numero maggiore di casistiche.

## 2.5 Importanza del modello con PDE: domini strutturati

Si è parlato di come il sistema di PDE non offra reali vantaggi rispetto a quello di ODE. Lo scenario che però non è stato ancora osservato è il caso in cui il dominio di partenza presenti una struttura ben definita. Con questo termine si intende che la distribuzione delle cellule segue uno schema preciso.

Si sono presi tre casi distinti che possono essere rappresentati con un grafico: due domini creati con perturbazioni gaussiane, uno unimodale e l'altro bimodale, e un dominio con frontiera, da una parte solo produttori e dall'altra solo non produttori. Sull'asse  $x$  viene rappresentato il dominio nella sua interezza, 10 unità come nelle simulazioni di prima; sull'asse  $y$ , invece, è rappresentata la frazione di cellule invasive che va a stravolgere l'equilibrio della popolazione costituita al cento per cento da cellule dell'altro tipo.



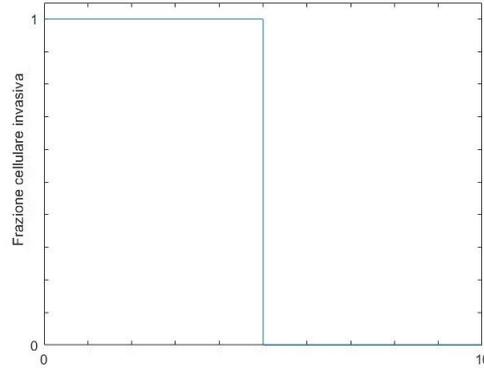


Figura 11. Condizioni iniziali delle densità di cellule in una dimensione.

Sotto queste particolari condizioni le simulazioni della dinamica riporta gli stessi risultati, ovvero gli equilibri finali rimangono i medesimi indipendentemente dalle condizioni di partenza, ma ciò che cambia è la rapidità con la quale si raggiungono i suddetti equilibri.

Se avviene, l'estinzione delle cellule invase avviene come se ci fosse un'"onda" di cellule dell'altro tipo che dalla situazione iniziale si muove e "converte" tutte le cellule che incontra. Ciò è un'analogia efficace poiché in effetti le cellule del primo tipo che muoiono e diventano cellule invasive sono quelle sul bordo delle due diverse popolazioni creando così l'illusione di una onda in movimento.

Il calcolo eseguito qui è relativo al caso monodimensionale, ma il concetto è valido in qualunque dimensione, l'unica cosa che cambierebbe sarebbe il tempo effettivo di estinzione.

Se dunque si volesse sapere il tempo necessario per il raggiungimento degli equilibri si può calcolare:

$$T_{tot} = T_{ext} + T_{wave} = T_{ext} + \frac{d}{|\eta|};$$

dove  $T_{ext}$  è il tempo di estinzione già osservato prima,  $d$  è la distanza che l'onda deve viaggiare e  $|\eta|$  è la velocità di quest'ultima.

Queste onde sono simili a quelle descritte dalle equazioni standard di Fisher in [1, 2] e dunque si può calcolare un'approssimazione di  $|\eta|$  per ottenere le formule nei casi di estinzione di un tipo o dell'altro.

### Caso di invasione dei non produttori

In questo caso saranno le cellule di tipo 2 a invadere una popolazione interamente di tipo 1 e l'equazione per la velocità dell'onda è la seguente:

$$|\eta| = 2\sqrt{\frac{\gamma_V c[(1-r)(1+b) + r(1-a)]}{a+b}}$$

## Caso di invasione dei produttori

In questo secondo caso si hanno due equazioni che dipendono dal valore  $cr$ , un po' come per gli equilibri:

$$|\eta| = 2 \begin{cases} \sqrt{\gamma_U c(ar - 1)} & \text{se } 1 - cr > 0, \\ \sqrt{\gamma_U(a + b - c)} & \text{altrimenti;} \end{cases}$$

Il risultato esatto potrebbe anche non essere di interesse ai fini della tesi, ciò che è importante è vedere come il parametro che influenza il risultato finale è la lunghezza del dominio  $d$ .

Mentre nel caso di condizioni iniziali casuali non giocava alcun ruolo, qui invece è fondamentale per determinare il tempo di estinzione della popolazione di cellule invase.

Per esempio nel caso di invasione basata sulla perturbazione unimodale si ottiene un tempo di estinzione inferiore al caso della frontiera a metà del dominio in quanto nel primo scenario si avrebbero due onde che procederebbero in direzioni opposte, ognuna delle quali dovrebbe viaggiare per un po' meno di metà del dominio. La distanza esatta dipenderebbe dai parametri della perturbazione, ma questo potrebbe sembrare controintuitivo in quanto il numero di cellule invasive è di gran lunga inferiore rispetto al secondo caso.

In due e tre dimensioni sarebbe più complicato l'esempio in quanto l'esito finale dipenderebbe molto dalla disposizione iniziale delle cellule con la frontiera a metà dominio.

Tutto ciò rappresenta il vantaggio che il modello basato sulle PDE ha rispetto al modello semplificato con ODE poiché, si ricorda, il modello base non è strutturato in modo da poter tener conto della disposizione spaziale delle diverse concentrazioni di cellule.



## 3 Modello a interazione a gruppi

Con quest'ultimo modello si effettua un cambio di prospettiva del lavoro: fino ad ora si sono esaminate delle dinamiche adatte, in generale, a simulare ciò che accade alle diverse tipologie di cellule all'interno del tumore quando questo è in una fase di accrescimento esponenziale, per esempio in una fase di iniziale sviluppo.

In questo capitolo si esamina una dinamica differente poiché si vuole osservare il comportamento delle cellule quando un tumore si trova in uno stadio di "full capacity", detta fase omeostatica.

Con questa espressione si intende che oramai il cancro ha raggiunto la massima dimensione poiché i nutrienti e le risorse a cui può attingere non sono più sufficienti per permettere l'accrescimento.

Quando si verifica questa situazione, il cancro, di norma, cerca di attirare a se le risorse del corpo; in altre parole mette in moto il processo dell'angiogenesi: tramite segnali chimici induce il sistema vascolare alla creazione di nuovi vasi sanguigni direttamente collegati con la massa tumorale. Durante questo processo avascolare, come appena detto, la popolazione cellulare rimane pressoché costante e pari alla carrying capacity.

### 3.1 Le fondamenta del nuovo modello

L'articolo [6] da cui si prende spunto per la nostra analisi [6] propone l'utilizzo di un modello particolare per questo scenario. L'autore ipotizza che la dinamica possa essere simulata come un public goods game ad agenti dove il public good è appunto il fattore di crescita, come già era stato detto in precedenza, ma non solo. Infatti Archetti ipotizza che tutta la meccanica si basi sull'interazione a gruppi: il fattore di crescita non è fruibile a tutte le cellule ma solo a quelle all'interno di un gruppo ristretto (neighbourhood) attorno alla cellula produttrice che si considera. La dimensione di questo gruppo dipende da un parametro  $d$  definito come fattore di diffusione che regola la distanza per la quale si può espandere il fattore di crescita prima di essere assorbito.

Questa interazione a gruppi non si limita a questo: il metodo in cui la dinamica evolve è totalmente diversa dai metodi visti fin ora, infatti l'idea è quella di scegliere a caso due cellule all'interno della massa tumorale che si studia e confrontarne le funzioni di benefit che si definirà tra poco. Se il valore di benefit della prima è inferiore a quello della seconda, si esegue l'aggiornamento della prima, ovvero la cellula "cambia tattica" passando da cellula di un tipo all'altro (da  $+/+$  a  $-/-$  e viceversa). Questo cambio di tattica si può anche tradurre con la morte della prima e la nascita di una cellula del medesimo tipo della seconda.

Le due cellule saranno comunque appartenenti allo stesso gruppo di "raggio"  $d$ .

Si denota il fatto che il benefit è calcolato in base a quante cellule produttrici sono presenti nel gruppo della cellula presa in considerazione, cioè quanto beneficio trae una cellula dal numero di produttori nel suo gruppo. Più avanti saranno descritti i dettagli.

Un'altra versione proposta della stessa dinamica è identica nel funzionamento ma prevede l'uso di una funzione probabilistica per determinare se la cellula che do-

vrebbe modificarsi lo faccia davvero oppure no. Il risultato finale sarebbe lo stesso, l'unica cosa che cambierebbe sarebbero i tempi con i quali la dinamica raggiunge i vari punti di equilibrio. In ogni caso ci si concentrerà sulla versione deterministica.

### 3.1.1 Parametro di diffusione e dimensionalità

L'articolo originale basa la sua dinamica su un reticolo quadrato bidimensionale con un grado di connettività pari a 4, ovvero ogni nodo è collegato con i quattro più vicini. In seguito viene eseguito un "wrap-around" in modo da ottenere un toro senza bordi. In ogni caso la dinamica presenta un'impostazione a due dimensioni. Il parametro di diffusione  $d$  indica la distanza massima che può esserci tra due agenti che interagiscono.

Nel momento in cui si trasforma questo modello in una equazione differenziale, bisogna convertire in qualche modo il valore dato a  $d$ .

Dal momento che si ragiona a gruppi di cellule, si decide di ragionare sulla stessa struttura, ovvero il reticolo con connettività pari a quattro, e usare il parametro  $n$  per indicare il numero di nodi raggiungibili da quello preso in considerazione che rappresentano il suo gruppo di appartenenza (detto anche "neighbourhood").

A questo punto la conversione da  $d$  a  $n$  è molto semplice, in due dimensioni se  $d = 1$ ,  $n$  varrà 5: il nodo centrale e i 4 accanto. Con questo metodo si ricavano facilmente le coppie di valori successive, ad esempio 2 e 13, 3 e 25. 25 è il valore che si userà quasi sempre nelle simulazioni.

Il vantaggio di questa impostazione è rappresentata dal fatto di poter modificare facilmente la dimensionalità. Nel modello originale per passare da una dimensione all'altra si dovrebbe cambiare la struttura sottostante la simulazione, qui invece è sufficiente modificare il parametro  $n$ .

Si può pertanto simulare un dominio in 1, 2 o anche 3 dimensioni, anche se, in realtà, quel che cambia da una versione all'altra è la velocità di arrivo agli equilibri, cosa valida anche per il secondo modello.

Ai fini dell'analisi non è fondamentale simulare su un dominio della dimensione corretta poiché quando si andrà ad esaminare gli effetti delle terapie, effettuare lo studio in una dimensione o l'altra, non cambia.

Ciò che manca a questo modello è l'abilità di simulare precisamente il comportamento delle cellule nello spazio. Prendendo l'articolo originale si vede come la dinamica delle folle possa simulare il modo [4] in cui le cellule si spostano nello spazio. Pure essendo non così utile ai fini di questo lavoro, bisogna riconoscere che il modello ad ODE manca della capacità di simulare casi in cui le cellule disposte in un particolare modo vadano a definire un equilibrio in teoria irraggiungibile se si simulasse la dinamica tramite equazioni differenziali.

## 3.2 Modello ad agenti e la corrispettiva ODE

Come affermato poco in precedenza, M. Archetti simula una dinamica ad agenti e dunque crea tramite software un grafo su cui far evolvere la dinamica. Questo modello non verrà esaminato nei dettagli in quanto è concettualmente identico a quello che si userà. Ciò che cambierà saranno solo le funzioni poiché, seppur mantengano il loro scopo originale, dovranno essere adattate a due sistemi matematici differenti.

La scelta di usare un sistema di ODE è dovuto al fatto che, principalmente è molto più semplice impostare lo script su MATLAB per risolvere un sistema simile, inoltre le simulazioni saranno ben più leggere dal punto di vista computazionale soprattutto perché per ritrovare i risultati nel caso originale si necessita di ripetute simulazioni di cui successivamente occorre calcolare una media.

Ringraziando sempre lo stesso autore si può trovare una funzione differenziale corrispettiva del sistema. [3]

Si preferisce iniziare a definire direttamente l'unica ODE che permetterà la simulazione del modello:

$$\dot{x} = x(1-x)\delta(x) \quad (20)$$

Si può osservare che sembra mancare la componente che negli altri modelli rappresentava la crescita cellulare base, il beneficio che si traeva dalla presenza del fattore di crescita e il tasso di morte. In realtà il ruolo di questi fattori è interamente svolto dalla funzione  $\delta(x)$  definito, tra l'altro, come "Gradiente di selezione" (Gradient of selection).

Questa apparentemente semplice equazione nasconde un sistema piuttosto articolato per ricavare l'espressione di  $\delta(x)$ .

Si ricorda innanzitutto che questo modello è basato sulle funzioni di benefit che, date le condizioni del sistema, restituiscono una misura che indica quanto una cellula di un tipo o di un altro è adatta a vivere nel punto in cui si trova. Se una cellula di tipo 1 ha un valore di benefit inferiore a una cellula di tipo 2 calcolato nello stesso punto, è naturale pensare che una nuova cellula -/- possa prendere il posto della prima. Per le ragioni appena descritte si può anche usare il termine fitness al posto di benefit.

Il problema sarà ricavare una misura che sintetizzi la dinamica dell'intera popolazione a partire da funzioni relative a singole cellule.

### 3.2.1 Funzione di benefit o fitness

In questa sezione si osserva come è stata definita questa funzione. Se il procedimento fosse banale sarebbe stato ignorato, ma si ritiene giusto inserirlo per aiutare il lettore nella comprensione della logica generale.

In primo luogo si definisce la funzione logistica:

$$l(i) = \frac{1}{1 + e^{s(h - \frac{i}{n})}} \quad (21)$$

Essa misura il benefit effettivo di un singolo individuo in un gruppo di  $n$  cellule di cui  $i$  sono cellule produttrici, dunque il valore risultante dipende direttamente dalla frazione di produttori nei vari gruppi considerati.

I parametri  $s$  e  $h$  regolano la forma di questa funzione e hanno pesanti conseguenze sulla dinamica poiché a seconda dell'inclinazione e della posizione del punto di flesso regolano quanto impatta sul benefit la percentuale di produttori. Verranno di seguito inseriti grafici della versione normalizzata per visualizzare meglio questi concetti.

La funzione di benefit iniziale viene appunto normalizzata per comodità tramite la seguente formula in modo che il codominio sia tra 0 e 1. Il dominio sarà invece compreso tra 0 e  $n$ .

$$L(i) = \frac{l(i) - l(0)}{l(n) - l(0)}. \quad (22)$$

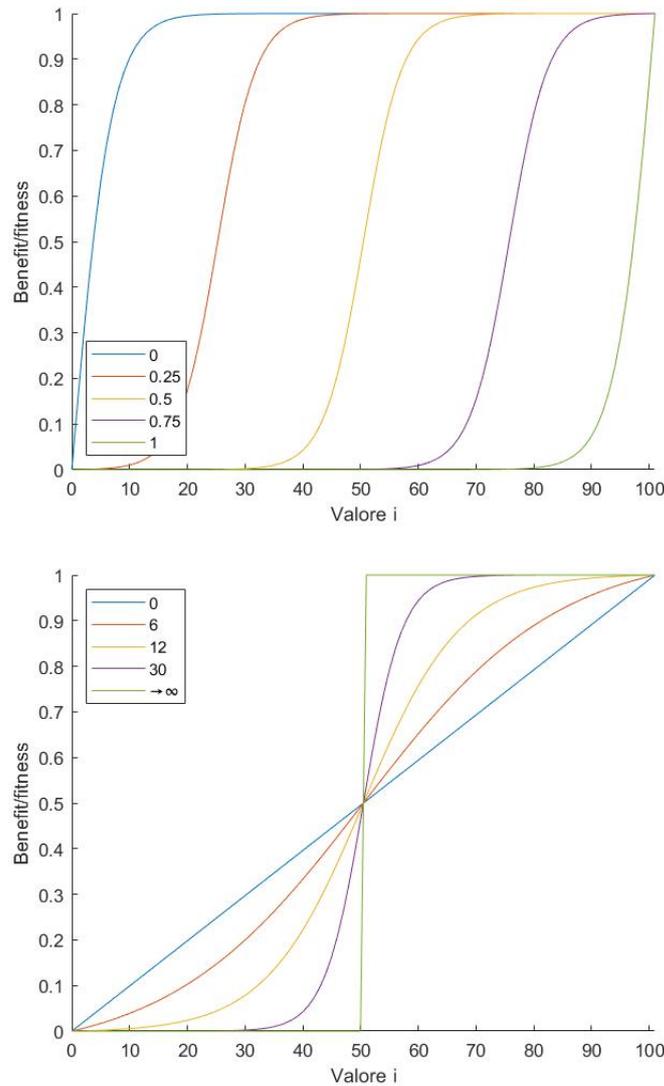


Figura 12. funzione logistica normalizzata  $L(i)$  rappresentata con diversi valori di  $s$  e  $h$ . Valori scelti:  $n = 101$ ,  $s = 30$  (solo nella prima figura),  $h = 0.5$  (solo nella

seconda figura).

L'intento è creare una funzione di benefit generale ed usarla per ottenere un valore di fitness per le cellule di tipo 1 e tipo 2. La differenza tra le due misure di fitness determinerà l'andamento della dinamica: il sottogruppo per il quale la funzione restituisce un valore maggiore sarà quello che tenderà ad accrescere come frazione rispetto al totale.

### 3.2.2 Logica del modello a interazione a gruppi

Fino ad ora sono state trattate funzioni relative a singole cellule, ma la dinamica deve considerare l'interezza della massa tumorale, dunque bisogna cercare di applicare quanto visto a tutta la popolazione, altrimenti si rimarrebbe bloccati a confrontare due cellule alla volta.

Il modo per arrivare all'obiettivo sperato è pensare a un modo di generalizzare il risultato relativo al singolo mantenendo comunque semplici i calcoli: visto che non si può trattare caso per caso ogni singolo agente del sistema, ma nemmeno l'interezza della popolazione, dunque si procede ad osservare la dinamica all'interno di un singolo gruppo.

È possibile utilizzare questa metodica in quanto si ipotizza che all'interno del cancro le cellule siano disposte in maniera relativamente ben distribuita, senza un clustering troppo marcato, così che ciò che avviene in un singolo gruppo rappresenta abbastanza bene la dinamica di tutta la popolazione.

Anche nel caso non fosse così, si avrebbero aggregazioni di cellule dello stesso tipo tanto per le cellule +/+ quanto che per le -/-, effettivamente nullificando il problema.

Bisogna specificare che, in realtà, non sempre vale questo ragionamento [4]. Dal momento che si ipotizza una popolazione ben distribuita esistono dei casi estremi in cui le cellule di un tipo sono poche, ma tutte raggruppate, e questo potrebbe portare a un'evoluzione della dinamica che un modello strutturato tramite una ODE non può prevedere.

## 3.3 Gradiente di selezione

Dal momento che i valori della funzione di benefit dipendono dalla frazione di produttori nel gruppo considerato ( $\frac{i}{n}$ ) si utilizza una distribuzione binomiale per calcolare le varie probabilità di avere  $i$  produttori all'interno del gruppo. La cellula su cui si incentra il calcolo non viene contata, dunque si utilizza  $n - 1$  e non  $n$ :

$$p_{i,n}(x) = \binom{n-1}{i} x^i (1-x)^{n-1-i}, \quad (23)$$

dove  $x$  rappresenta la frazione di +/+ sul totale. È fondamentale includere  $x$  in quanto se ci fosse una popolazione di 0 cellule di tipo 1, tutte le probabilità dovrebbero andare a 0, tranne quella relativa a  $i = 0$ .

A questo punto si può definire il benefit di tutte le cellule dello stesso tipo all'interno di un unico gruppo. La cosa importante da ricordare è che non si sa il numero ( $i$ ) esatto di queste cellule dello stesso tipo, perciò si devono sommare tutti i possibili valori di fitness singoli, che appunto dipendono da  $i$ , pesandoli per le relative probabilità derivate dalla distribuzione binomiale.

La differenza tra il valore per le cellule di tipo 1 e 2 è dovuto al fatto che per il primo tipo si deve considerare anche il costo  $\kappa$  per la produzione del fattore di crescita e che la funzione  $L(-)$  è valutata in  $i + 1$  poiché la specifica cellula è essa stessa produttrice del fattore di crescita.

$$W_{+/+} = \sum_{i=0}^{n-1} p_{i,n}(x)(L(i+1) - \kappa);$$

$$W_{-/-} = \sum_{i=0}^{n-1} p_{i,n}(x)L(i).$$

In conclusione è finalmente possibile derivare la funzione  $\delta(i)$ : questa è ottenuta semplicemente dalla differenza  $W_{+/+} - W_{-/-}$ :

$$\delta(x) = \sum_{i=0}^{n-1} p_{i,n}(x)(L(i+1) - L(i) - \kappa). \quad (24)$$

Il valore assunto da questa funzione determina l'andamento della dinamica, e ora si vedrà in che modo.

**Riassumendo si ha:**

- $\dot{x} = x(1-x)\gamma(x)$ , ODE che descrive il sistema;
- $l(i) = \frac{1}{1+e^{s(h-\frac{i}{n})}}$ , funzione di benefit o fitness di un singolo individuo;
- $L(i) = \frac{l(i)-l(0)}{l(n)-l(0)}$ , funzione di benefit o fitness individuale, normalizzata;
- $p_{i,n}(x)$ , distribuzione binomiale per le probabilità di avere  $i$  produttori all'interno di un gruppo di  $n$  cellule;
- $W_{+/+}$  e  $W_{-/-}$ , funzioni di benefit di tutte le cellule dello stesso tipo all'interno di un gruppo;
- $\delta(x) = W_{+/+} - W_{-/-}$ , gradiente di selezione, determina quale dei due tipi di cellule prevarica sull'altro.

### 3.4 Equilibri

Come si vedrà in questa sezione il costo associato alla produzione del fattore di crescita è decisamente inferiore ai valori visti in precedenza negli altri modelli. Questo è dovuto al fatto che, simulando una fase tumorale differente, tutti i parametri vengono adattati per rispecchiare il più possibile dati reali.

Un fattore che rende questo modello diverso dagli altri è la presenza di equilibri

misti che fino ad ora non sono stati osservati poiché, anche dove matematicamente possibili, i parametri avrebbero dovuto assumere valori completamente irreali.

In questo modello non si cercherà un'equazione che permetta di ricavare gli equilibri a seconda dei parametri come invece era stato fatto nei primi due capitoli. Ciò che si sa con certezza è che due equilibri sono assodati: se la popolazione è composta interamente da produttori o non produttori la variabile  $x$  assumerà i valori di 1 nel primo caso e 0 nel secondo, rendendo così stabile la dinamica. Quel che però è interessante sapere è se ci sono ulteriori equilibri. Per far ciò si può andare ad osservare un grafico di esempio della funzione  $\delta(x)$  dove si può osservare il caso di un equilibrio stabile e un caso con equilibrio instabile. Vedremo anche l'evoluzione della dinamica a diretto confronto. Si fa presente che l'unità di misura del tempo sono i cicli cellulari, ovvero le generazioni.

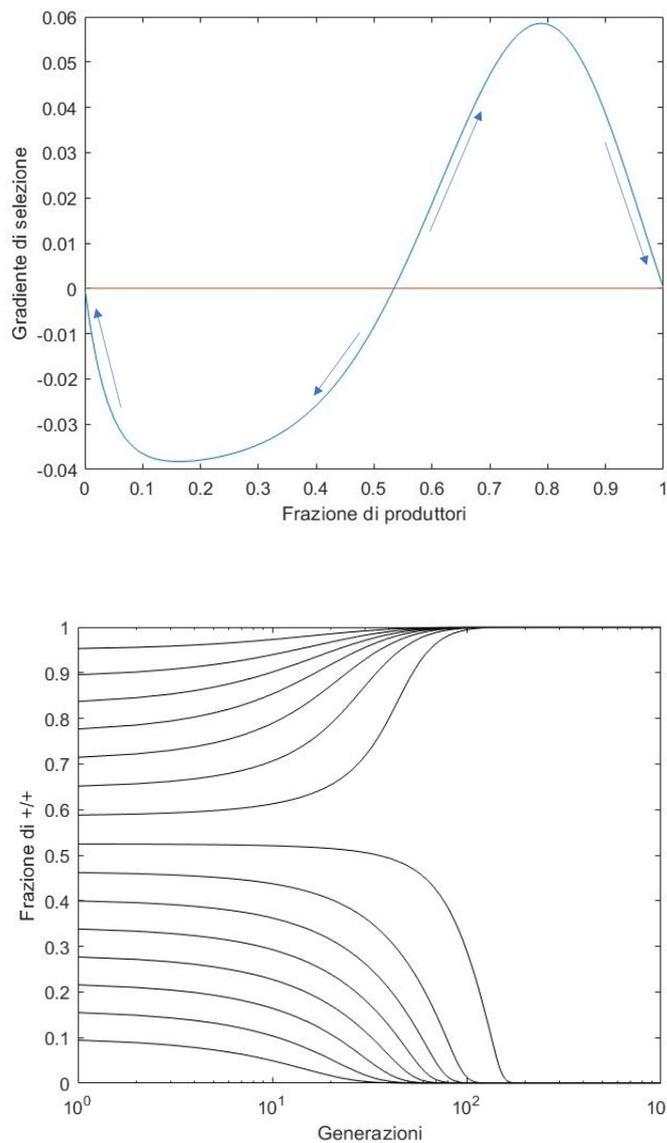


Figura 13. Gradiente di selezione e corrispondente evoluzione della dinamica per diverse condizioni iniziali. Valori utilizzati:  $s = 10$ ,  $h = 0.8$ ,  $n = 25$ ,  $c = 0.04$ .

Il primo grafico rappresenta appunto i valori assunti dalla funzione  $\delta(x)$ . Se il valore è positivo la frazione di produttori  $x$  tende a crescere e viceversa. Per come è strutturata l'ODE, questa funzione si comporta esattamente come una derivata per il valore  $x$ : quando è positiva  $\dot{x}$  è positivo e dunque la dinamica si sposta verso l'alto. Quando  $\delta(x)$  è negativa avviene l'opposto. Di conseguenza se  $\delta(x) = 0$  si è in presenza di un equilibrio.

Grazie a questa proprietà si possono trarre veloci conclusioni senza ulteriori analisi. Anche per mezzo delle frecce direzionali si determina subito che l'equilibrio centrale è instabile, mentre gli equilibri laterali, stabili. Questi ultimi due sono equilibri puri, ovvero composti di soli produttori o non produttori.

Si può anche facilmente prevedere verso quale equilibrio andrà la dinamica, senza nemmeno guardare il secondo grafico. Prendendo il valore  $x(0)$  da cui si vuole partire, è sufficiente guardare il corrispettivo valore del gradiente di selezione nel primo grafico e seguire le frecce direzionali.

Qui invece viene riportato anche un caso in cui ci sono equilibri stabili e instabili.

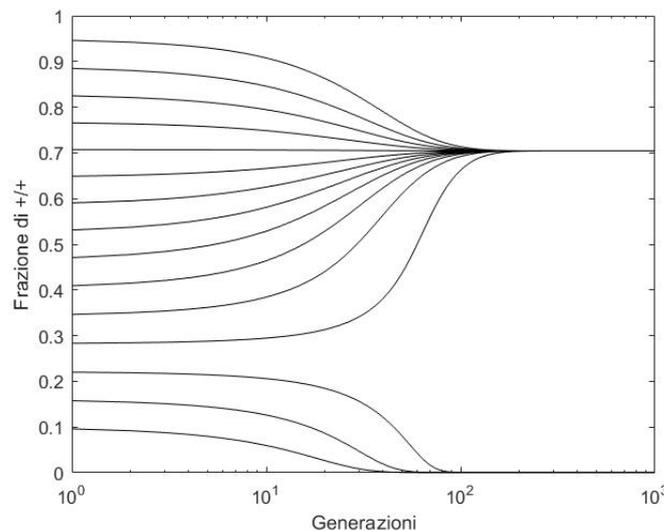
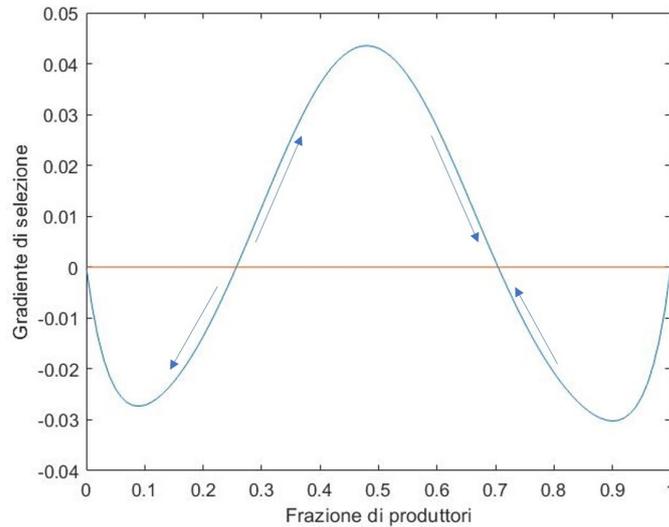


Figura 14. Valori utilizzati:  $s = 10$ ,  $h = 0.5$ ,  $n = 25$ ,  $c = 0.04$ .

Si può vedere bene come, riducendo  $h$ , la curva del gradiente si sia spostata verso sinistra. Aumentando invece si ottiene l'effetto opposto, come già visto nella sezione precedente.

Come anticipato prima, questo modello permette, sotto le giuste condizioni, l'esistenza di equilibri misti.

Questi non sono particolarmente rilevanti, ma rappresentano un vantaggio che questo modello presenta sugli altri, ovvero la possibilità di simulare la dinamica di un tumore in una fase di "ristagno" in cui non può temporaneamente espandersi.

Questa situazione si verifica molto spesso in pazienti affetti da cancro ed è un momento nel ciclo vitale del tumore per il quale sono state teorizzate e sviluppate molte terapie. L'obiettivo di queste è quello di ridurre il più possibile, preferibilmente a zero, il numero di produttori all'interno della popolazione: così facendo, quando e se il cancro passerà alla fase successiva dove potrà espandersi di nuovo, momento in cui rientrerebbero in gioco gli altri modelli, la mancanza delle cellule di tipo 1 comporterebbe una notevole riduzione del tasso di crescita della massa tumorale, riducendo la pericolosità dello stesso e rendendolo più vulnerabile a successivi trattamenti.

Non solo, una volta eliminati i produttori, se si è ancora in questa fase di blocco dell'espansione, un'eventuale cura che andrebbe a colpire le cellule rimanenti risulterebbe più efficace in quanto queste ultime non potrebbero riprodursi tanto velocemente quanto avrebbero fatto se ci fosse stato ancora del fattore di crescita ad aiutarle.

È proprio con queste idee che viene introdotta la sezione finale della tesi.



# 4 Terapie

Quest'ultimo capitolo prima della conclusione sarà organizzato nel seguente modo: verranno introdotte le idee alla base delle terapie attualmente utilizzate e verranno applicate tramite alcune simulazioni all'ultimo modello che è stato introdotto per poterne studiare al meglio gli effetti e cercare una giustificazione al fatto che molte di esse abbiano un effetto immediato per poi fallire a lungo termine.

Dopo questa prima parte si proverà a simulare le conseguenze delle stesse sui primi due modelli: dal momento che i primi due e l'ultimo si basano su funzioni e parametri differenti si proverà a ragionare su come poter adattare ai modelli iniziali gli effetti delle terapie.

Sebbene il modello basato su PDE non sia vantaggioso per poter simulare la dinamica rispetto al modello base, si proverà a vedere se, in virtù dei parametri in più che contiene, possa essere più adatto per riprodurre al meglio una eventuale cura.

Prima di iniziare bisogna specificare che, per quanto riguarda il primo modello esaminato, tutti questi tipi di cura sono quasi sempre associati in concomitanza ad altri trattamenti, come per esempio l'utilizzo di farmaci inibitori di angiogenesi che aiutano a raggiungere gli effetti desiderati prima che il tumore passi allo stadio di successiva espansione.

Queste ulteriori terapie possono modificare profondamente la dinamica e dunque anche gli effetti che deriverebbero dai procedimenti appena descritti e sarebbero, pertanto, da esaminare caso per caso se si volesse approfondire ulteriormente l'argomento.

## 4.1 Modello a interazione a gruppi

Si prova a dare l'idea che sta dietro le terapie attualmente in uso per la cura dei tumori in questa fase omeostatica.

Verranno esaminate due possibili strategie adottabili per combattere il tumore poiché si confanno particolarmente a come è strutturato il modello. Entrambe sono facilmente esplicabili tramite l'osservazione di grafici simili a quelli inseriti nel capitolo tre, come quello relativo al gradiente di selezione.

### 4.1.1 Modifica della funzione di benefit

Questa opzione riguarda terapie che vanno direttamente ad agire sul fattore di crescita. In particolare queste modificano il modo in cui il fattore fornisce beneficio alle cellule, ovvero la funzione di benefit.

Osservando come essa è definita si nota che l'unico modo per influenzarla è agire sul parametro  $h$  che rappresenta il punto medio.

$h$  agisce sulla funzione di benefit nel seguente modo: il valore che assume indica la frazione rispetto a  $n$  di cellule produttrici oltre al quale si hanno rendimenti decrescenti del fattore di crescita.

Per fare un esempio, se  $h = 0.5$  significa che se  $\frac{i}{n} < 0.5$  ogni cellula aggiuntiva produttrice aumenta la funzione di benefit di un quantitativo  $y$ . Man mano che si va

da  $i = 0$  a  $i = \frac{1}{2}n$  questo aumento  $y$  accresce a ogni step. Da  $\frac{1}{2}n$  in poi, invece, il beneficio dell'aumento di  $i$  si riduce man mano. Basti osservare l'inclinazione della funzione  $l(i)$  e come cambia il valore passando da un valore di  $i$  a quello successivo. A causa di ciò  $h = 1$  significa rendimenti crescenti per qualunque numero di cellule  $+/+$ , mentre  $h = 0$  il contrario. Si noti infatti come nella figura 12 si abbia un beneficio nullo se si passa da  $i = 30$  a qualunque altro valore maggiore di 30.

Determinato l'effetto di  $h$  si può vedere come un terapia possa fruttare questa proprietà:  $h$  è un valore che dipende da vari fattori e influisce il modo in cui la dinamica evolve.

Un'interpretazione che si può dare è quanto fattore di crescita, e dunque quante cellule produttrici, servono per dare un beneficio apprezzabile a tutte le cellule del tumore: se  $h$  è alto serviranno più cellule per ottenere lo stesso effetto che se ci fosse un  $h$  inferiore, e viceversa.

Se, per esempio,  $h = 0.5$  e si volesse ottenere un benefit/fitness di 0.5,  $i$  dovrebbe valere  $0.5 \times n$ . Se  $h$  scendesse a 0.3,  $i$  dovrebbe valere circa  $0.3 \times n$ . Al contrario per valori crescenti di  $h$ .

La figura 15 qui di seguito visualizza questo esempio con  $n = 100$  in modo da avere valori  $i$  interi come corrispondenti dell'ordinata 0.5. Attenzione che queste facili proporzioni valgono solo per il valore 0.5 di fitness.

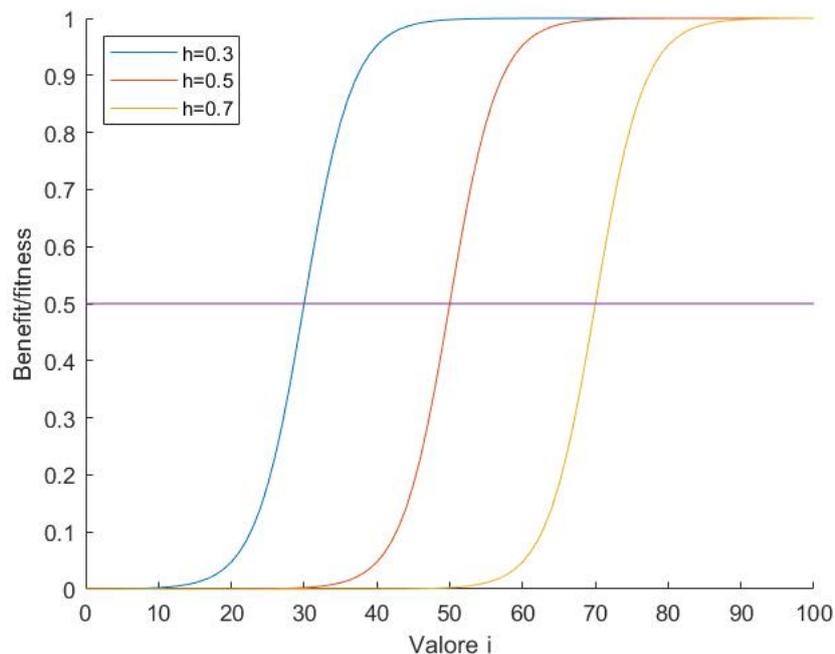


Figura 15.  $n = 100$ ,  $s = 30$ .  $h$  assume i valori scritti in legenda. Si vedono facilmente i valori  $i$  corrispondenti al fitness 0.5.

Questo meccanismo è importante poiché il tumore cerca di massimizzare il proprio fitness bilanciandolo con il costo necessario associato a sostenere il numero desiderato di produttori.

È il numero di partenza di produttori a determinare se la dinamica cercherà di raggiungere questo equilibrio coi costi o "rinuncerà" e determinerà l'estinzione delle cellule +/+ : se  $x(0)$  è troppo basso il benefit ottenuto inizialmente non è sufficiente per giustificare l'aumento della frazione delle cellule di tipo 1, che morirebbero.

Si veda come esempio la figura 14 del capitolo precedente dove per valori  $x(0)$  al di sotto di 0.25 circa si ha l'estinzione dei produttori, e, al di sopra, si ha il raggiungimento dell'equilibrio misto. Ancora più estremo è il caso della figura 13 dove passare da 0.5 a 0.6 comporta la totale estinzione di un tipo di cellule o dell'altro.

Tutto questo rappresenta i concetti sfruttati quando sono state ideate alcune terapie: vedremo ora due casi in cui si prova ad agire direttamente sul fattore di crescita  $e$ , in seguito, verrà introdotto un terzo che agirà diversamente influenzando le proporzioni tra le cellule di tipo 1 e 2.

#### 4.1.2 Aumento del punto medio della funzione di benefit

Se si fissasse il valore iniziale  $x(0)$ , e si accrescesse in qualche modo  $h$  lo si potrebbe portare ad un livello per il quale il numero di cellule produttrici presenti al momento non solo non è sufficiente per stimolare il tumore a spostarsi verso l'equilibrio con il valore  $i/n$  più elevato, ma anzi, si otterrebbe anche l'estinzione dei +/+.

È proprio questo l'effetto che alcune terapie hanno sul tumore: modificano la dinamica cambiando il benefit fornito dal fattore di crescita in modo da alterarne gli equilibri. In questa sezione verrà esaminato il caso in cui si accresce  $h$ .

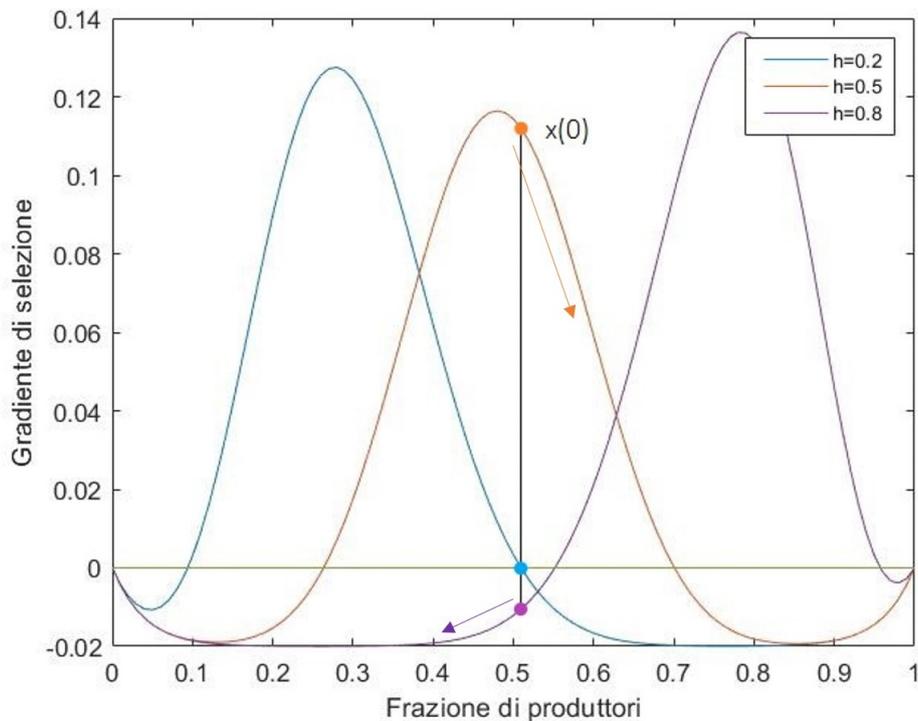


Figura 16. dato un valore  $x(0)$  si osservano le differenti evoluzioni a seconda del nuovo valore  $h$ . Parametri utilizzati:  $s = 30$ ,  $n = 25$ ,  $c = 0.02$ .

Dalla figura si può vedere che se si partisse dall'equilibrio misto di una dinamica con un valore  $h = 0.2$  e lo si modificasse facendolo diventare  $0.5$  non si otterrebbe l'esito desiderato in quanto, con quel valore  $x(0)$ , il nuovo equilibrio che si andrebbe a raggiungere sarebbe uno con una maggiore percentuale di produttori sul totale rispetto a prima.

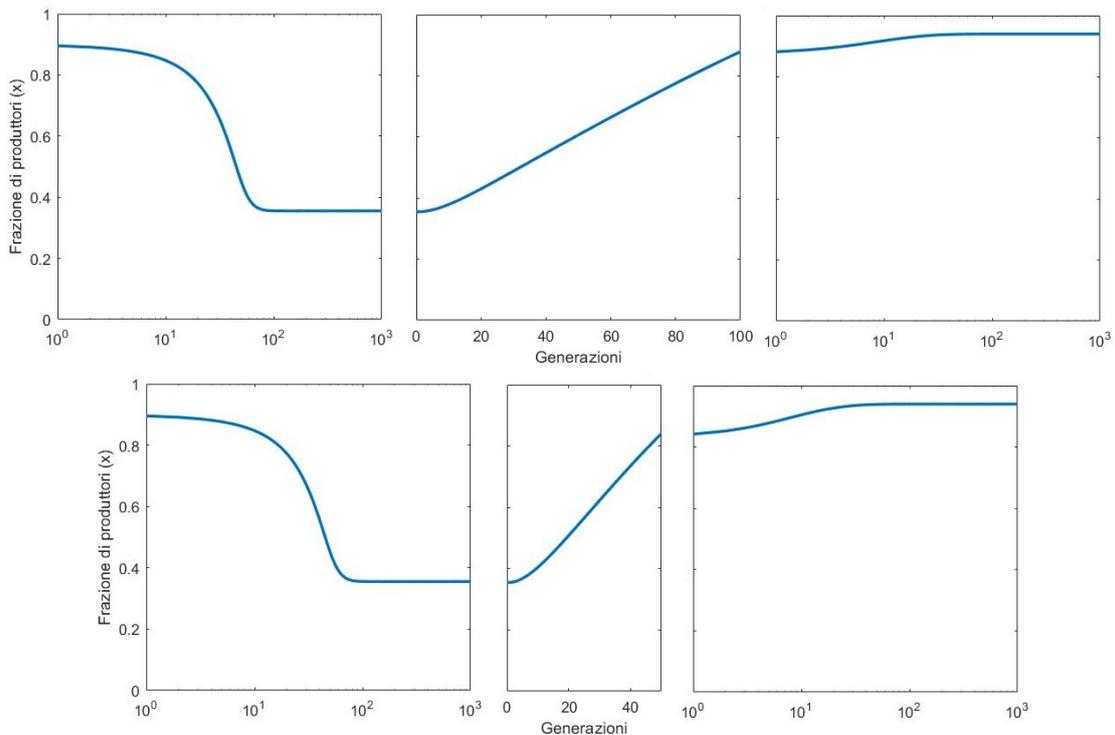
Al contrario, se si portasse  $h$  a  $0.8$  si arriverebbe al finale sperato, ovvero l'estinzione delle cellule di tipo 1.

Ciò che però bisogna tenere in conto è il fatto che l'effetto delle terapie non è istantaneo, anzi, il passaggio da  $h_1$  ad  $h_2$  è graduale e richiede un certo tempo; sono proprio le tempistiche a giocare il ruolo più importante in questo scenario.

### 4.1.3 Velocità di transizione tra valori $h$

Qui di seguito verranno inserite delle simulazioni di dinamiche che simulano la somministrazione di farmaci che aumentano il parametro  $h$  da  $0.2$  a  $0.8$  con diverse tempistiche misurate in generazioni di cellule.

Questi medicinali raggiungono questo effetto tramite l'impedimento alla circolazione dei fattori di crescita accrescendo dunque il quantitativo che deve esser prodotto per raggiungere lo stesso effetto.



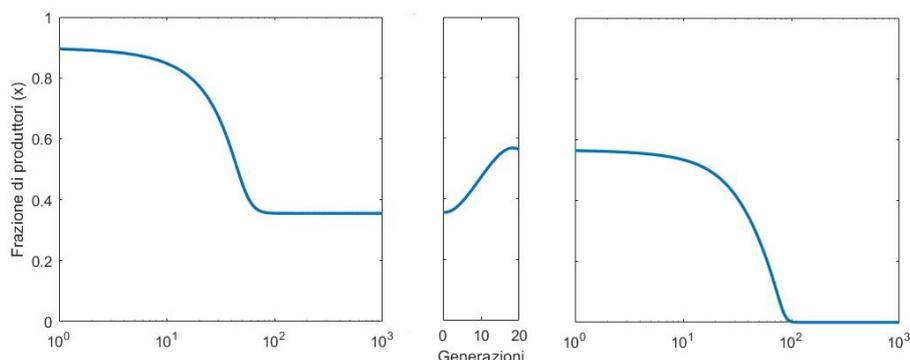


Figura 17. valori usati:  $s = 20$ ,  $n = 25$ ,  $c = 0.05$ ,  $x(0) = 0.9$ ,  $h_1$  di partenza: 0.2,  $h_2$  obiettivo: 0.8. I tre casi rappresentano il passaggio da  $h_1$  e  $h_2$  in 100, 50 e 20 generazioni.

Come si può ben notare, nei casi in cui il passaggio tra i diversi valori  $h$  è troppo lento il risultato non è quello sperato. Infatti la popolazione cellulare ha il tempo di adattarsi al valore man mano crescente e dunque si sposta pian piano verso una frazione più elevata di produttori che permetterà, alla fine, di sopportare il costo necessario a sostenere il parametro anche quando questo varrà 0.8.

Per capire il motivo di questo adattamento si pensi di nuovo al grafico in figura 16; la logica è la medesima nel senso che se il passaggio fosse immediato da  $h = 0.2$  a 0.8 allora non ci sono dubbi che l'equilibrio finale sarebbe  $x = 0$ . Però, se si passasse da  $h = 0.5$  e si attendesse abbastanza tempo, la popolazione delle cellule  $+/+$  aumenterebbe seguendo la direzione della dinamica verso il successivo equilibrio e a quel punto spostare  $h$  da 0.5 a 0.8 non servirebbe più a nulla se non far aumentare ulteriormente  $x$ .

Il problema con questo metodo è che più è alto  $h_1$  e più è difficile applicare queste cure. Si guardi per esempio la figura qui sotto:

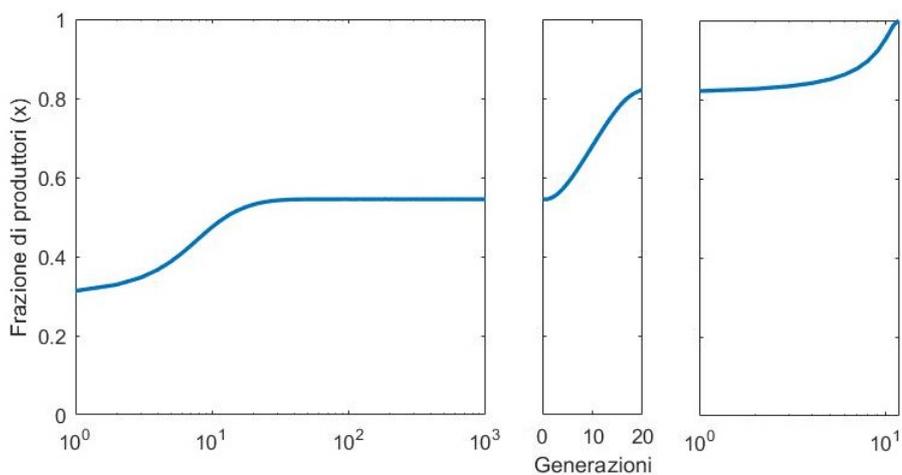


Figura 18. Valori usati:  $s = 30$ ,  $n = 25$ ,  $c = 0.05$ ,  $h_1 = 0.35$ ,  $h_2 = 0.99$ ,  $x(0) = 0.35$ .

In questo caso  $h_1$  vale 0.4, un valore nemmeno troppo elevato, però è sufficientemente alto per causare problemi: in sole 20 generazioni si arriva ad un valore abbastanza alto che nemmeno con un  $h_2$  molto elevato, pari a 0.99, si riesce ad ottenere un collasso della popolazione dei produttori.

Bisogna specificare che anche i parametri  $s$  e  $c$  giocano un ruolo nel determinare se la dinamica possa essere portata dove si vuole, ma in modo molto meno marcato rispetto ad  $h$ . Infatti questo problema si accentua sempre più man mano che  $h_1$  cresce: infatti con  $h_1 = 0.5$  nemmeno un passaggio in 10 generazioni è sufficientemente veloce per ottenere gli effetti sperati.

Tutto ciò ispira a tentare un altro approccio.

#### 4.1.4 Riduzione del punto medio

Dal momento in cui ci si trova in un caso dove  $h$  è troppo grande per tentare un approccio del tipo appena visto si può tentare di fare il contrario rispetto a prima, ovvero abbassare  $h$ .

Tramite l'inserimento artificiale di fattori di crescita si può ottenere l'effetto desiderato [4]. Si può vedere nella figura dopo il concetto di questo procedimento.

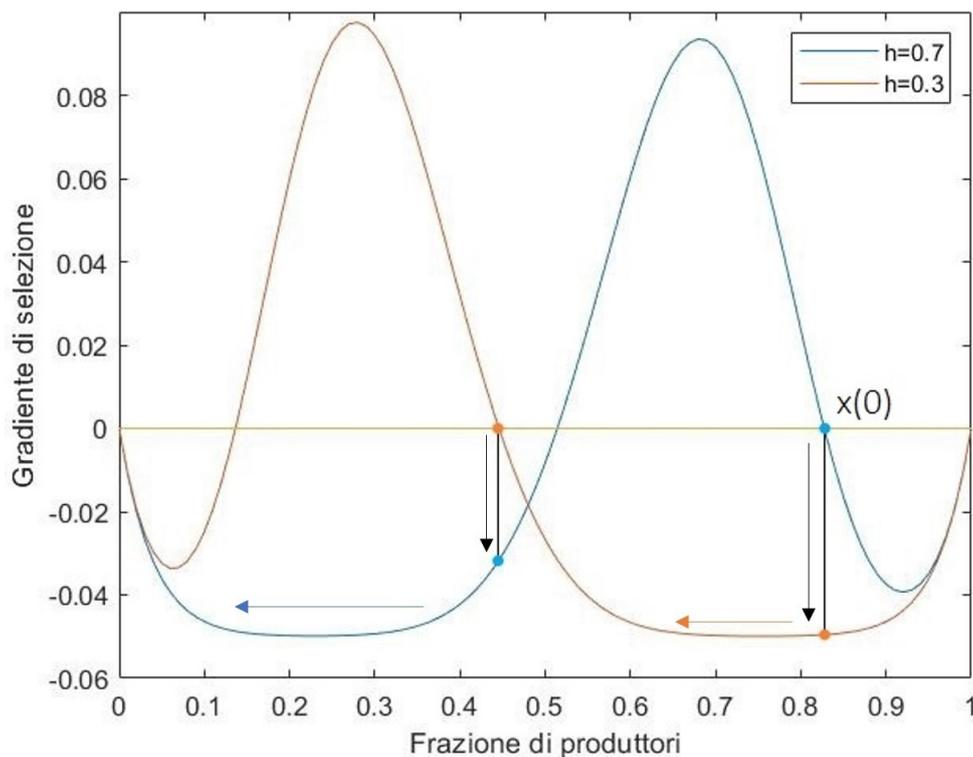


Figura 19. Rappresentazione visiva del procedimento. Valori utilizzati:  $s = 30$ ,  $c = 0.05$ ,  $n = 25$ ,  $h_1 = 0.7$ ,  $h_2 = 0.3$ .

La figura qui sopra rende l'idea del processo: dal punto di partenza  $x(0)$  che è l'equilibrio raggiunto dalla dinamica senza interferenze si passa all'equilibrio con

$h_2 = 0.3$ . In questo caso la rapidità con la quale avviene questa transizione non è importante poiché il punto stabile con  $h_2$  verrà raggiunto comunque; al contrario, è fondamentale aspettare che venga raggiunto il nuovo equilibrio, altrimenti si potrebbe vanificare la cura. In generale 100-200 generazioni risultano sufficienti.

Da quel momento ci si trova in una situazione comparabile a quella di prima con un parametro  $h$  basso, dunque si può ripetere lo stesso procedimento. Si termina l'immissione di fattori di crescita in modo da far tornare rapidamente e in modo naturale  $h$  al valore originale così da spingere la dinamica verso l'equilibrio  $x = 0$ .

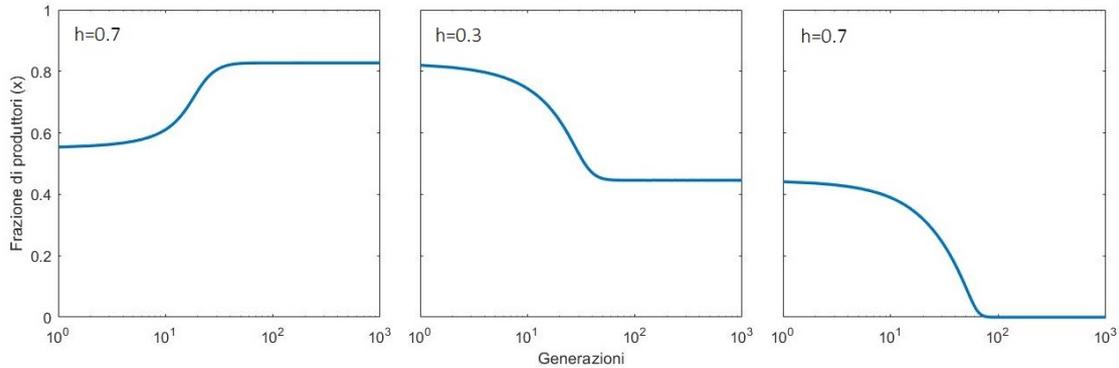


Figura 20. Terapia tramite l'abbassamento di  $h$ . Valori utilizzati:  $s = 30$ ,  $c = 0.05$ ,  $n = 25$ ,  $h_1 = 0.7$ ,  $h_2 = 0.3$ .

Come prima, anche questo procedimento ha le sue limitazioni: se  $h_1$  è troppo basso è impossibile seguire questa idea.

A causa di ciò questi due casi non coprono ogni possibilità: ci sono scenari in cui la combinazione di parametri è tale da impedire l'attuazione di entrambe le strategie, ovvero quando la curva del gradiente di selezione si trova in una posizione troppo centrale o copre troppi valori sull'asse  $y = 0$ .

In questi casi si può provare ad attuare la cura descritta nella prossima sezione.

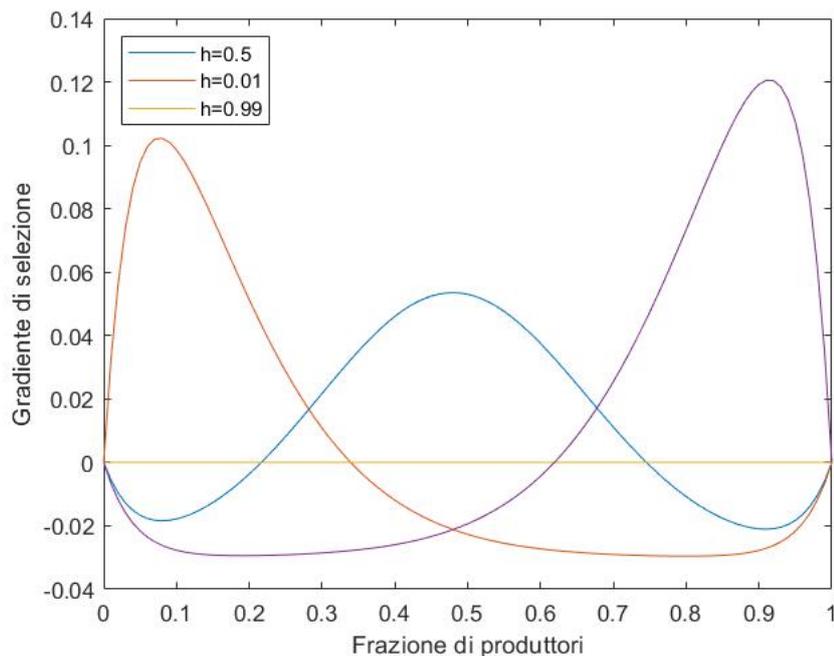


Figura 21. Valori utilizzati:  $s = 10$ ,  $c = 0.03$ ,  $n = 25$ ,  $h_1 = 0.5$ ,  $h_2 = 0.01$  e  $0.99$ . Esempio in cui l'applicazione dei due procedimenti è pressoché impossibile: anche con valori estremi di  $h_2$  non si riesce a far collassare la popolazione dei produttori.

#### 4.1.5 Perturbazione delle proporzioni tra tipi di cellule

Il concetto di base è sempre comprensibile tramite l'osservazione di un grafico del gradiente di selezione.

Si prende come esempio un caso che renderebbe difficile l'uso delle ultime due metodiche spiegate:

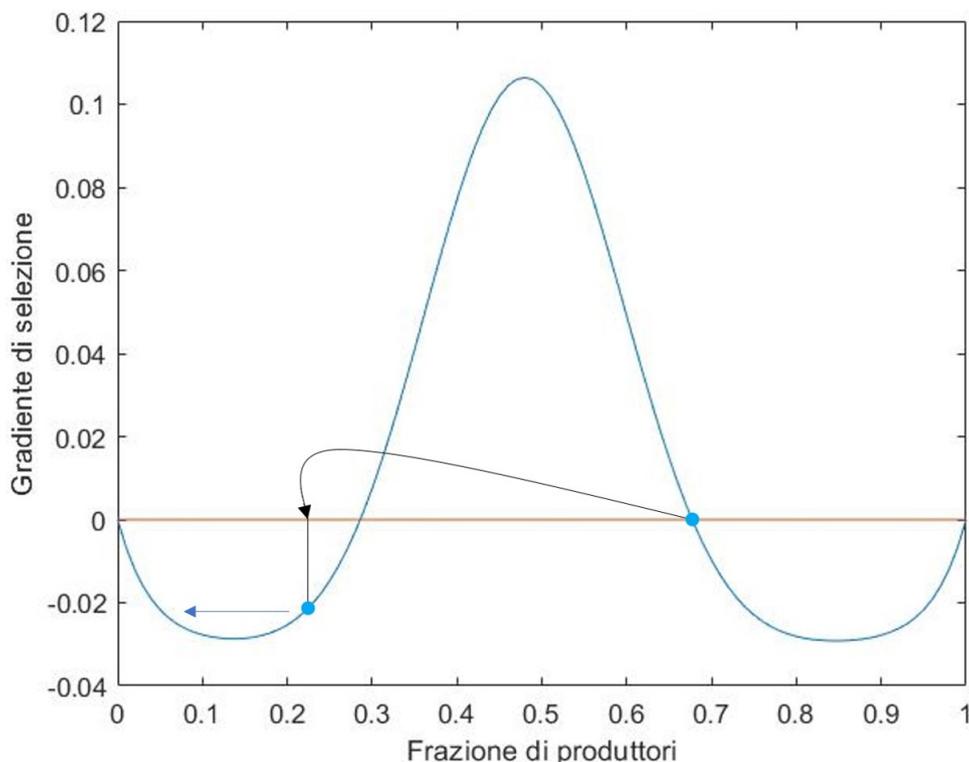


Figura 22. Valori usati:  $s = 30$ ,  $h = 0.5$ ,  $n = 25$ ,  $c = 0.03$ .

Come si può notare si ha una curva che è molto larga e lascia poco spazio per poter applicare i metodi precedenti.

In questi casi ciò che si può fare è un trapianto autologo di cellule: si preleva dal tumore stesso la necessaria quantità di cellule di tipo 1 e, tramite una modifica genetica eseguita *in vitro* si sopprime il gene che rende possibile la produzione del fattore di crescita.

Con questo si trasformano effettivamente le cellule  $+/+$  in cellule  $-/-$ .

È piuttosto infattibile pensare di poter eseguire il prelievo di tutte le cellule  $+/+$ , ma in realtà non è necessario. Infatti dopo che le si è rese cellule non produttrici le si impianta di nuovo nel paziente e, così facendo, si modifica fortemente la percentuale di cellule produttrici rispetto a quelle non produttrici.

Nella figura 22 si porta il valore di  $x$  da circa 0.7 a un qualunque valore al di sotto dell'equilibrio instabile misto a circa  $x = 0.3$ .

Se il processo è eseguito in modo corretto, come si può vedere, si ha la conseguenza

che la frazione di produttori passa da quella dell'equilibrio iniziale a un valore inferiore al valore di soglia necessaria per far collassare la popolazione di produttori, arrivando ancora una volta all'equilibrio stabile  $x = 0$ .

In realtà, non sempre è necessario arrivare alla percentuale di cellule al di sotto della soglia. Infatti, e ciò è vero soprattutto per casi di equilibri praticamente puri di sole cellule  $+/+$ , è possibile l'inserimento di un piccolo cluster di cellule di tipo  $-/-$  all'interno della massa originale [5]. Ciò che accade è la formazione di un fronte di cellule che vengono sostituite dalle cellule "invadenti" e il cluster iniziale si espande poiché sul bordo le condizioni sono tali da permettere alle cellule  $-/-$  di soppiantare quelle di tipo 1. Si arriva ad ottenere un effetto denominato come "tragedia dei beni comuni".

In questo modello non si può simulare un avvenimento di questo tipo perché, come specificato all'inizio, le dinamiche dovute al clustering di cellule vengono ignorati supponendo una popolazione ben distribuita, dal momento che è difficile che queste situazioni accadano. Il modo giusto di simulare un evento simile sarebbe quello di mantenere il modello ad agenti come nell'articolo da cui si è preso spunto.

### **Precarietà degli equilibri stabili**

È fondamentale notare che, come appena visto nei casi di quasi sole cellule  $+/+$ , ci possono essere dei casi in cui tramite i trattamenti si è arrivati all'equilibrio di sole cellule di tipo 2 ma, a causa di fluttuazioni aleatorie nel numero e nella disposizione delle cellule, può capitare che si formi un aggregato di cellule  $+/+$  le quali, non solo impediscono il raggiungimento dell'equilibrio puro, ma destabilizzano nuovamente la dinamica per portarla al punto di partenza con un equilibrio misto.

Questa possibilità dipende molto dai parametri [6]: valori medi  $s$  e bassi di  $c$  favoriscono gli equilibri misti, mentre valori alti di entrambi rendono più difficile l'attuarsi di questo scenario.

Un'eccezione è il caso in cui  $s$  assuma valori vicino allo 0 con conseguente funzione di benefit quasi lineare; se fosse così gli unici equilibri del sistema sarebbero equilibri di soli  $+/+$  se  $c$  è basso sotto una certa soglia che varia di caso in caso, e solo  $-/-$  se  $c$  fosse troppo alto. In queste situazioni l'invasione da parte di un piccolo numero di  $+/+$ , pure se raggruppato, non comporterebbe alcuna modifica nell'esito finale dell'evoluzione della dinamica.

Ovviamente anche queste analisi sono pressoché inutili finché ci si limita ad un modello basato su ODE e non dinamiche ad agenti poiché, come già ribadito, il modello usato in questa tesi non può simulare queste situazioni.

## **4.2 Modello ODE per la dinamica dei produttori**

Pur avendo riscontrato che il modello di base trattato nel primo capitolo riesce a simulare la dinamica al pari del modello estratto nel secondo capitolo, ma comunque meno accuratamente se si considerano le approssimazioni dei tempi di estinzione, si è deciso comunque di rappresentare i possibili casi di ipotetiche terapie per vedere

come le equazioni rispondano alle variazioni dei parametri.

#### 4.2.1 Possibili terapie

Si ricorda che quest'ultimo capitolo tratta per primo il modello visto nel terzo capitolo poiché negli articoli di riferimento non sono presenti esempi per i primi due modelli. Si è deciso dunque di simulare gli effetti di cure simili a quelle che si sono analizzate fino ad ora adattate però agli altri due modelli.

Gli effetti che avranno le varie terapie verranno misurati tramite la riduzione dei tempi di estinzione, non in valori assoluti, ma più che altro in frazioni del valore di partenza.

I calcoli verranno eseguiti tramite algoritmo greedy avendo disposizione lo script MATLAB per eseguirlo e al massimo si effettuerà un confronto con i risultati ottenibili tramite le funzioni approssimanti.

Con queste premesse si può vedere quali sono i valori su cui si può agire. Innanzitutto viene richiamato il fatto che in questo primo modello base erano presenti due casi: il primo in cui i tassi di nascita e morte erano uguali per entrambe le popolazioni di cellule, e l'altro in cui potevano variare. Dal momento che il secondo caso ricopre anche il primo e in generale le cure che interessano di più vanno ad attaccare le cellule  $+/+$ , esamineremo solo il caso con tassi diversi per produttori e non produttori:

$$\begin{cases} \dot{U} = ((\alpha_1 - \alpha_2)(1 + \beta U) - \kappa)U(1 - U)(1 - \frac{S}{K}); \\ \dot{S} = ((\alpha_1 - \alpha_2)(1 + \beta U) - \kappa)US(1 - \frac{S}{K}) \\ \quad + \alpha_2(1 + \beta U)S(1 - \frac{S}{K}) - S(U\mu_1 + (1 - U)\mu_2) \end{cases} \quad (25)$$

Si hanno dunque svariati parametri su cui si può agire:

- $\mu_1$  e  $\mu_2$ . Naturalmente il parametro più interessante è  $\mu_1$  che riguarda direttamente i produttori e  $\mu_2$  invece restituisce risultati con poca logica, si veda la sezione dei tempi di estinzione nel primo capitolo. Dal momento che  $\mu_1$  non appare nella formula approssimativa, si dovrà ricorrere al calcolo tramite l'algoritmo greed.
- $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ . Si reitera che si vuole agire principalmente sul gruppo di cellule di tipo 1, ma si può anche osservare gli effetti che si hanno sui parametri dei  $-/-$ . I due metodi di calcolo sono intercambiabili qui.
- $\kappa$ . Per quanto si sappia non esistono medicinali o terapie che modifichino il costo necessario a produrre il fattore di crescita, ma ciò non rende meno interessante l'analisi di questo parametro, soprattutto visti i risultati che si hanno sui tempi, anche perché potrebbe essere un modo per simulare gli effetti che si hanno sulla funzione di benefit nel modello a interazione a gruppi.
- $\beta$ . Efficienza del fattore di crescita nell'aumentare il tasso di crescita cellulare. È un possibile caso di diretto parallelismo con le terapie viste prima in quanto

il parametro  $h$  di prima influenzava proprio questo effetto del fattore di crescita sulle cellule.

Vista la correlazione con  $\kappa$ , verranno esaminati assieme i due parametri.

- $U(0)$  e  $S(0)$ . Prendendo spunto dal caso di trapianto autologo di cellule del caso precedente si può provare a vedere cosa accadrebbe a ripetere la cosa in questo caso, ovvero le cellule vengono prelevate e ripiantate dopo la soppressione genetica in modo da renderle cellule -/-.

L'altra opzione sarebbe la simulazione di un'operazione che vada a rimuovere parte del tumore e quindi modifichi il parametro  $S(0)$ . In questo secondo caso, ipotizzando una popolazione di cellule dei due tipi ben mischiata, la frazione  $U(0)$  rimane costante.

Di seguito verranno discussi i vari risultati. Per tutti sono stati eseguiti i calcoli necessari su MATLAB, dove possibile si è utilizzata sia la metodica che sfrutta l'algoritmo greedy che le equazioni approssimanti per poter confrontare le due situazioni. I risultati ottenuti tramite le approssimazioni saranno però sempre meno importanti rispetto all'algoritmo in quanto il metodo migliore è il secondo e in questi casi potrà sempre essere usato.

#### 4.2.2 Risultati terapie

Ogni grafico verrà realizzato con questi valori base:  $U(0) = 0.5$ ,  $S(0) = 1$ ,  $\kappa = 0.2$ ,  $\alpha_1 = 1$ ,  $\alpha_2 = 0.9$ ,  $\beta = 1$ ,  $\mu_1 = 0.1$ ,  $\mu_2 = 0.1$ ,  $\xi = 0.002$ .

Nei vari casi si andrà a modificare solamente il parametro scelto per l'analisi.

Tutti i grafici rappresenteranno i risultati ottenuti tramite l'algoritmo greedy con delle linee continue, mentre i risultati delle funzioni approssimanti saranno tratteggiati.

##### - Tassi di morte

Procedendo in ordine si parte da  $\mu_1$  e  $\mu_2$ . Esistono delle terapie attualmente in uso che agiscono sulle cellule e cercano di accelerarne la morte [6], e queste possono colpire sia i produttori che i non produttori; però, dal momento che l'influenza sul modello di  $\mu_2$  è poco chiara, si preferisce non esaminarla più di quanto non sia già stato fatto nel capitolo relativo a questo modello. Si rappresenta però l'effetto che ha  $\mu_1$  tenendo fissi gli altri parametri:

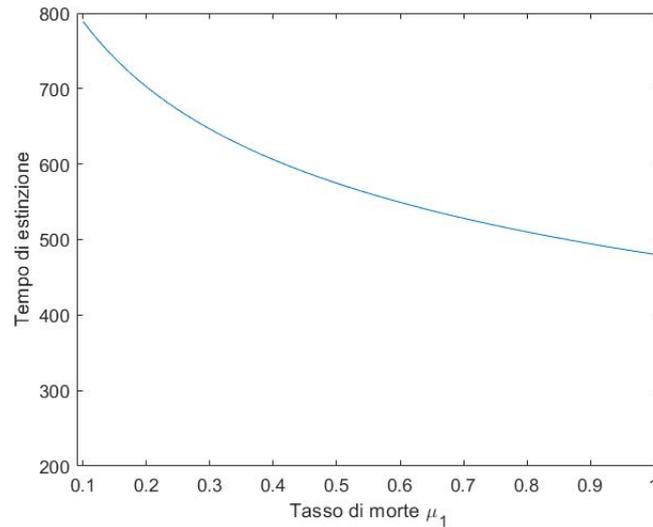


Figura 23.

Il passaggio da un valore pari a 0.1 a 0.9 è sicuramente causa di una notevole riduzione dei tempi di estinzione che sono circa 1.5 volte più alti per il primo valore rispetto al secondo. Ciononostante è relativamente deludente il fatto che per ottenere un simile risultato si debba quasi decuplicare il tasso di morte, obiettivo non facilmente raggiungibile.

Se si tiene anche conto che si otterrebbe un miglior esito tramite l'aumento del tasso di morte dei non produttori, si ritiene che questi risultati non siano tra i più affidabili.

#### - Modifica delle funzioni di benefit

Se si vuole agire su  $f_1$  e  $f_2$  si deve, ovviamente, agire sui parametri in esse contenute.

Per primi vengono esaminati i valori relativi ai tassi di nascita delle due popolazioni:  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ .  $\alpha_2$  è un valore particolare in quanto modificandolo e portandolo al di sotto della soglia  $[\alpha_1(1 + \beta) - \kappa]/(1 + \beta)$  non si ottiene convergenza all'equilibrio  $U^*$  poiché quello è la soglia al di sotto della quale l'equilibrio cambia e la dinamica procede verso il caso in cui sopravvivono solo i produttori. Coi valori scelti questa soglia corrisponde a 0.9.

Per quanto riguarda invece  $\alpha_1$  non ci sono limitazioni simili, ma è ovvio che si punta a ridurre questo valore per poter arrivare all'equilibrio il più velocemente possibile.

In entrambi i casi i risultati ottenuti tramite le approssimazioni sono molto validi:

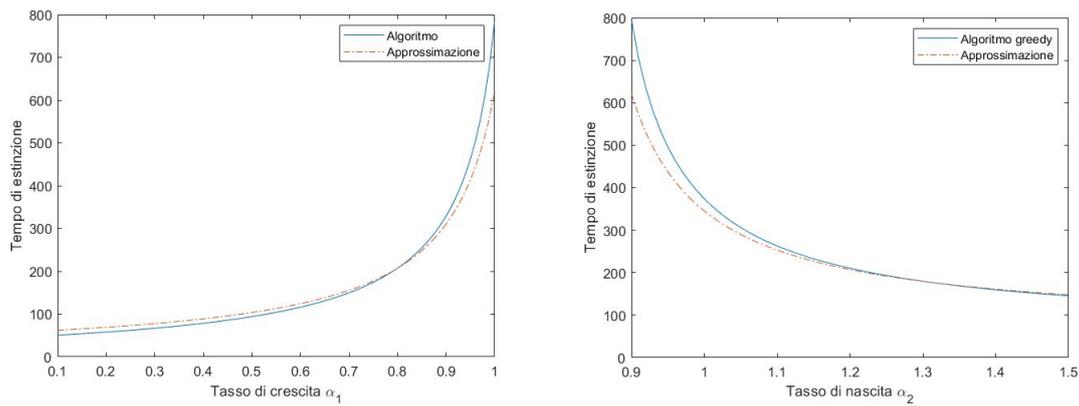


Figura 24.

I risultati mostrano che agire su l'uno o l'altro tasso di crescita è un valido metodo per ridurre i tempi di estinzione. Bisogna però notare che ridurre  $\alpha_1$  sembra la soluzione migliore guardando gli effetti che si possono avere riducendo il tasso, non solo per questo però.

Infatti, è facile che agendo sui tassi di crescita di cellule di un tipo si vadano anche ad influenzare l'altro, e così si decide di plottare anche i risultati nel caso in cui i due parametri venissero modificati in contemporanea.

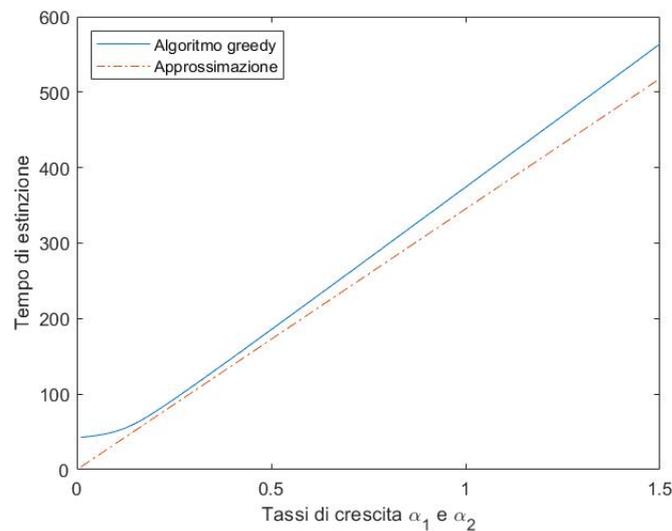


Figura 25.  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  assumono gli stessi valori.

È chiaro dunque che se si cercasse di aumentare il tasso di crescita  $\alpha_2$  si otterrebbe verosimilmente un aumento anche di  $\alpha_1$ , il che porterebbe a valori piuttosto alti di tempi di estinzione. Al contrario, diminuendo entrambi, non si rischia di cambiare l'equilibrio che rimane lo stesso e si ottengono risultati migliori perciò si ritiene che in generale questa sia la strategia migliore per questo caso.

Si passa ora a  $\kappa$  e  $\beta$  che, a differenza dei parametri precedenti, sono due fattori relativi ai costi e gli effetti del fattore di crescita e che quindi influenzano indirettamente la riproduzione cellulare al contrario di  $\alpha$ .

Come riportano alcuni studi [15, 12] esistono delle terapie che hanno come bersaglio direttamente questi fattori. L'effetto che possono avere questi tipi di cura può essere rappresentato da una modifica sia di  $\kappa$  che di  $\beta$  anche se replicare esattamente l'effetto che si osservava nel modello a interazione a gruppi è piuttosto complicato in questo caso per la mancanza di una struttura comparabile nella funzione di benefit.

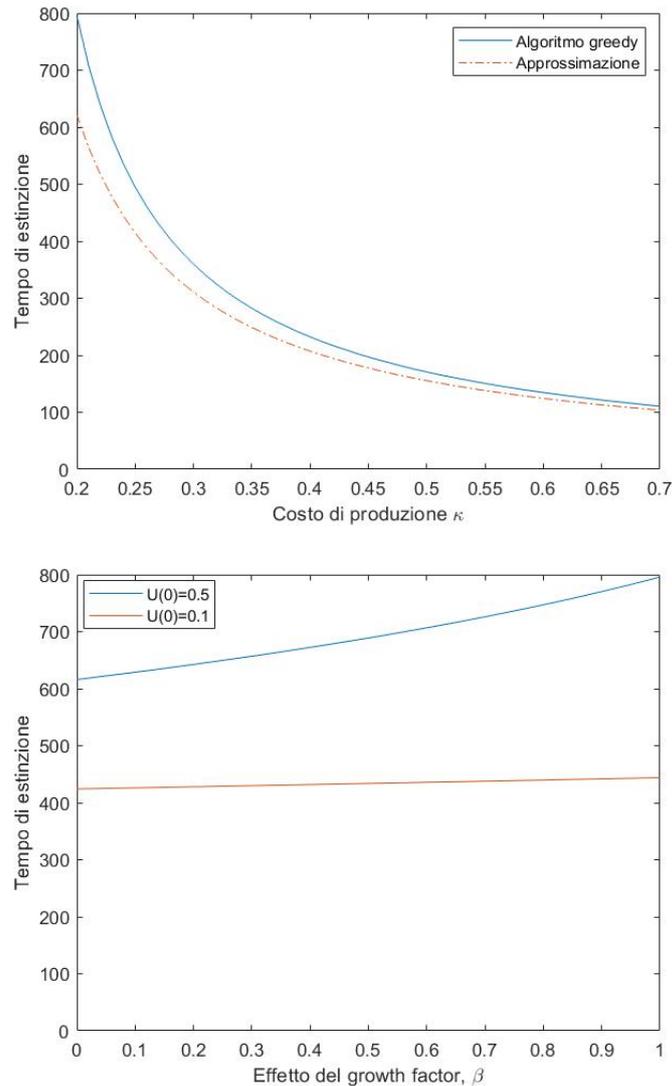


Figura 26. Nel secondo grafico vengono usati due parametri di  $U(0)$  per evidenziare la differente influenza che ha il parametro  $\beta$  sulla dinamica a seconda di che frazione di produttori è presente nel sistema.

Si nota facilmente che i risultati con  $\kappa$  sono molto simili a quelli riscontrati quando si andava ad agire su  $\alpha_{1,2}$ . Ovviamente il grafico è specchiato per il caso di  $\alpha_1$ . Inoltre anche qui ci si deve limitare come prima a valori superiori a una certa soglia (0.2), altrimenti si otterrebbe l'equilibrio puro di soli produttori.

Per quanto riguarda invece  $\beta$  pare che tra tutti i parametri finora esaminati sia quello che influisce di meno sulla dinamica. Si noti inoltre che l'effetto è dipendente dalla frazione di produttori  $U$  attualmente presente nel sistema.

Infatti il grafico rappresenta un momento fisso nel tempo in cui  $U$  rimane fermo al valore iniziale ma, in realtà, questo valore tende a diminuire sempre più, fino ad arrivare a 0.

Per far capire la differenza si è deciso di usare  $U(0) = 0.5$  e  $0.1$ . Si vede chiaramente che quando  $U(0)$  è basso l'effetto di  $\beta$  è quasi nullo.

Si può anche esaminare cosa accade se si potesse influenzare entrambi contemporaneamente:

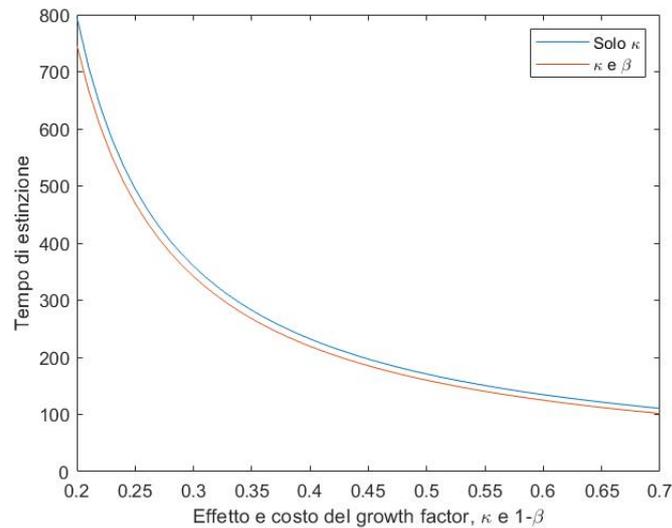


Figura 27. Utilizzo del potere combinato di  $\beta$  e  $\kappa$  per accentuare reciprocamente gli effetti.

Si denota che  $\beta$  influisce ben poco rispetto a  $\kappa$ . È stato utilizzato  $1 - \beta$  come valore in quanto si voleva che i due parametri fossero coordinati l'uno con l'altro e non si ostacolassero a vicenda.

#### - Modifica dei valori iniziali

Come nell'ultimo punto analizzato, anche qui vedremo l'effetto del cambio dei parametri su  $S(0)$  e su  $U(0)$  sia separatamente che congiuntamente.

Per evitare grafici inutili si anticipa che modificare solamente  $S(0)$  non comporta in pratica alcuna modifica nei tempi di estinzione, quindi verrà ignorato questo caso.

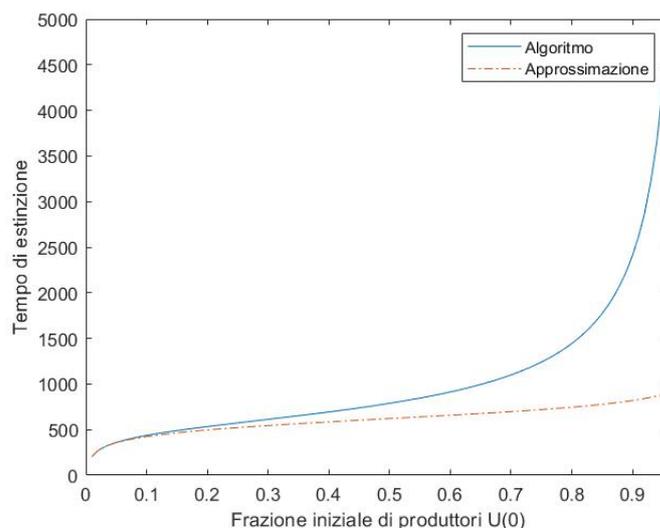


Figura 28.  $S(0)$  mantiene il suo valore costante pari a 0.5

È evidente quanto la frazione iniziale di produttori possa influenzare la dinamica. Ciò si vede facilmente se si effettua il calcolo tramite l'algoritmo greedy, ma la funzione approssimante non riesce a restituire risultati accurati se  $U(0)$  assume valori vicini ad 1.

Questo forse perché il tempo di estinzione tende ad aumentare esponenzialmente e questo fatto è difficilmente rilevato dalla funzione che presenta una componente logaritmica contenente il valore  $U(0)$ . Per questo fatto un'eventuale terapia che preveda questa trasformazione genetica sarebbe molto efficace negli scenari in cui i produttori rappresentano quasi la totalità della popolazione dove anche solo una riduzione parziale di questo gruppo di cellule comporta una drastica diminuzione dei tempi di estinzione.

In generale si può rilevare che i parametri su cui si potrebbe agire per avere i migliori risultati possibili sono il costo del fattore di crescita  $\kappa$  e i tassi di crescita  $\alpha_{1,2}$ , contemporaneamente. Tutto dipende ovviamente dalla situazione reale a cui si vuole applicare la cura e quindi dai vari parametri. Infatti, come detto poco fa, anche una riduzione della frazione  $U$  può essere molto valida sotto le giuste condizioni.

### 4.3 Modello PDE per la dinamica spaziale dei produttori

Dal momento che si è visto che il modello con le PDE non fornisce vantaggi rispetto a un modello ad ODE a meno di casi particolari (si veda la sezione sui domini strutturati), si utilizzerà il modello più semplice.

Come per il modello base, anche in questo caso si hanno vari parametri che possono essere modificati da terapie e, come prima, si richiama il modello e poi si stila una

lista dei possibili valori utili da esaminare:

$$\begin{cases} \dot{U} = U(a + \beta F)(1 - (U + V)) - cU, \\ \dot{V} = V(1 + \beta F)(1 - (U + V)) - crV, \\ \xi \dot{F} = U - F(U + V). \end{cases} \quad (26)$$

I parametri modificabili sono dunque i seguenti:

- $a$ . Questo è il caso corrispondente al parametro  $\kappa$  e  $\alpha_1$  di prima poiché  $a$  è il risultato del tasso di crescita di base a cui viene sottratto il costo derivante dalla produzione del fattore di crescita.
- $\beta$ . Come nel caso del modello ad ODE si ha una similitudine con le terapie sperimentate nel modello a interazione a gruppi.
- $c$  e  $r$ . Anche prima si avevano i parametri dei tassi di morte delle cellule separatamente per tipo, ma in questo modello il funzionamento è lievemente diverso: se si volesse modificare il rateo di morte dell'intera popolazione allora basterebbe agire su  $c$ , altrimenti, come spesso accade e si volesse vedere l'effetto di un aumento del tasso solo sulle cellule produttrici, si dovrebbe sempre cambiare  $c$ , ma anche  $r$ , in modo da mantenere il fattore  $cr$  costante.
- $\xi$ . Questo fattore, prima assente, va a regolare la velocità con la quale si va a modificare il valore
- $U(0), V(0)$ . Per  $U$  e  $V$  vale lo stesso discorso del modello di prima, si includono i casi in cui si reinseriscono le cellule modificate e il caso in cui non lo si fa.  $F(0)$  può essere facilmente accresciuto in quanto sono già previste terapie in cui inculcano *in vivo* dei fattori di crescita per modificare gli equilibri della dinamica: si veda la sezione 4.1.4 sulla diminuzione del parametro  $h$ .

### 4.3.1 Risultati terapie

Come fatto per il modello precedente verranno utilizzati anche qui l'algoritmo greedy per tutti i grafici e le funzioni approssimanti dove possibile.

I parametri assumono tutti valori fissi eccetto per quelli che vengono analizzati:  $a = 0.9$ ,  $\beta = 1$ ,  $c = 0.1$ ,  $r = 1$ ,  $U(0) = 0.5$ ,  $V(0) = 0.5$ ,  $F(0) = 0.5$ .

Verrà utilizzata solamente la funzione approssimante (18) in quanto è quella che restituisce i risultati più accurati. Infatti questa funzione non solo approssima in modo abbastanza soddisfacente ma, i parametri che mancano al suo interno, come  $\beta$  e  $S(0)$ , non sono assolutamente importanti per la dinamica quando si parla di tempi di estinzione rendendo dunque questa equazione più valida di quanto non possa sembrare a un primo sguardo.

#### - Tassi di nascita

In questo modello non sono state definite delle funzioni di benefit. In compenso si utilizzano due parametri che svolgono le stesse funzioni di quelli definiti in precedenza regolando la velocità con la quale le cellule si riproducono, ovvero  $a$  e  $\beta$ .

Iniziando da  $a$ , si ricorda che questo parametro racchiude al suo interno il costo di produzione del fattore di crescita. Più il costo è alto e più  $a$  si abbassa poiché le cellule  $+/+$  devono impiegare più energie alla fabbricazione di fattore a scapito della riproduzione.

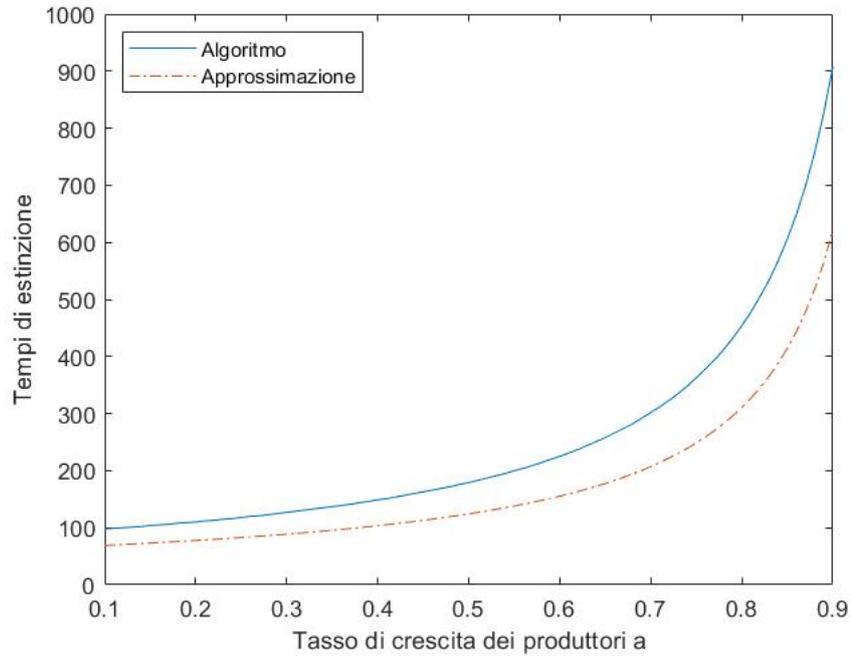


Figura 29.

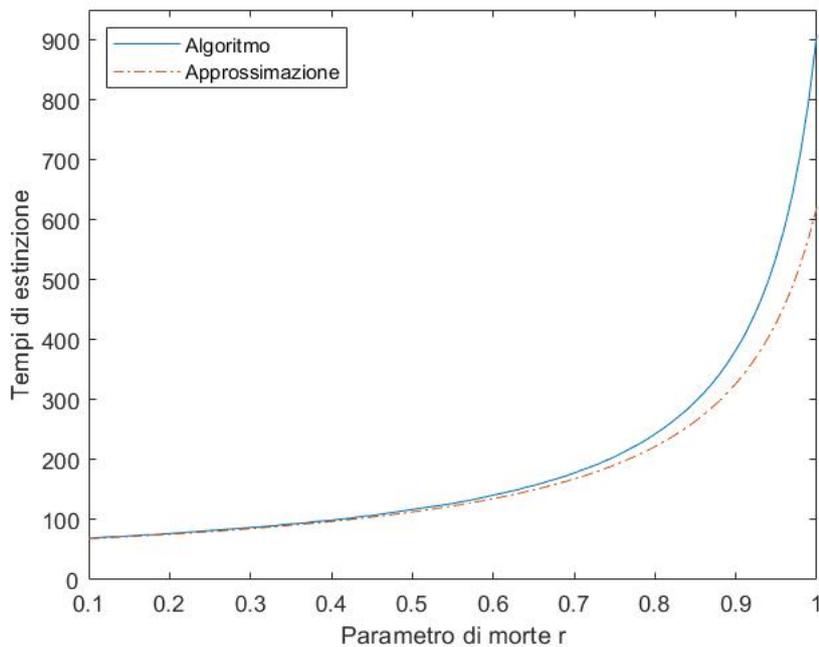


Figura 30.  $r$  varia e  $c$  rimane costante: il rateo di morte effettivo  $cr$  dei non produttori varia da 0.01 a 0.1.

Il grafico risultante è pressoché uguale a quello relativo al tasso di crescita del modello prima, o anche quello del parametro  $\kappa$ , ma specchiato. Risultato piuttosto scontato. Anche l'approssimazione ritorna valori abbastanza vicini agli originali.

L'altro parametro relativo ai tassi di crescita da esaminare è  $\beta$ .

I risultati sono quasi uguali a quelli ottenuti nel modello precedente. L'entità dell'influenza del parametro però non varia anche se  $U(0)$  assume valori molto piccoli, ma essendo inutile, non si riporta nuovamente il grafico.

### - Tassi di morte

Come è chiaro osservando il modello, in questo caso si hanno due parametri che regolano i tassi di morte in modo diverso da  $\mu_{1,2}$ :  $c$  e  $r$ .

Dal momento che i risultati che si ottenevano modificando  $\mu_2$  risultavano illogici, si prova innanzitutto a vedere cosa succede se si mantiene  $c$  costante e si cambia  $r$  in modo da riprodurre lo stesso scenario dove il tasso di morte dei produttori rimane costante, ma varia quello dei non produttori.

I risultati sono quelli attesi: per bassi tassi di morte delle cellule di tipo 2 si hanno tempi di estinzione più brevi. Ciononostante accrescere la sopravvivenza delle cellule tumorali, per quanto efficace possa essere, potrebbe non risultare il modo migliore di agire in quanto, dopo avere debellato le cellule produttrici, si vorrebbe ridurre a zero anche la popolazione delle cellule -/-.

Inoltre, non solo aumentare  $r$  oltre 1 (valore di partenza) sarebbe controproducente, ma se si salisse oltre il valore di soglia determinato dall'equazione  $a + \beta = \frac{1+\beta}{r}$ , si otterrebbero tempi di estinzione infiniti in quanto la dinamica si muoverebbe verso l'equilibrio di soli produttori.

Ora si prova a vedere cosa accade se si somministrasse una cura che influenza il tasso di morte generico  $c$ . Se  $r$  non viene modificato vuol dire che i tassi di morte di entrambe le cellule vengono alterati.

Pur modificando il tasso di morte anche del gruppo di cellule di tipo 2, la tendenza della dinamica è quella di procedere molto più velocemente del normale verso l'equilibrio. Quindi terapie che agiscono su tutto il tumore non solo aiutano a rallentare la crescita generale, ma velocizzano il processo di estinzione dei produttori.

In ogni caso, se si vuole raggiungere l'equilibrio il più velocemente possibile la strategia da adottare è lievemente diversa: anziché agire su entrambe le cellule si agisce solo sui produttori. Perciò, al contrario di prima, per far sì che il tasso di morte dei non produttori rimanga costante,  $r$  dovrà valere  $\frac{0.1}{c}$  in modo che il prodotto  $cr$  rimanga costante al variare dei parametri.

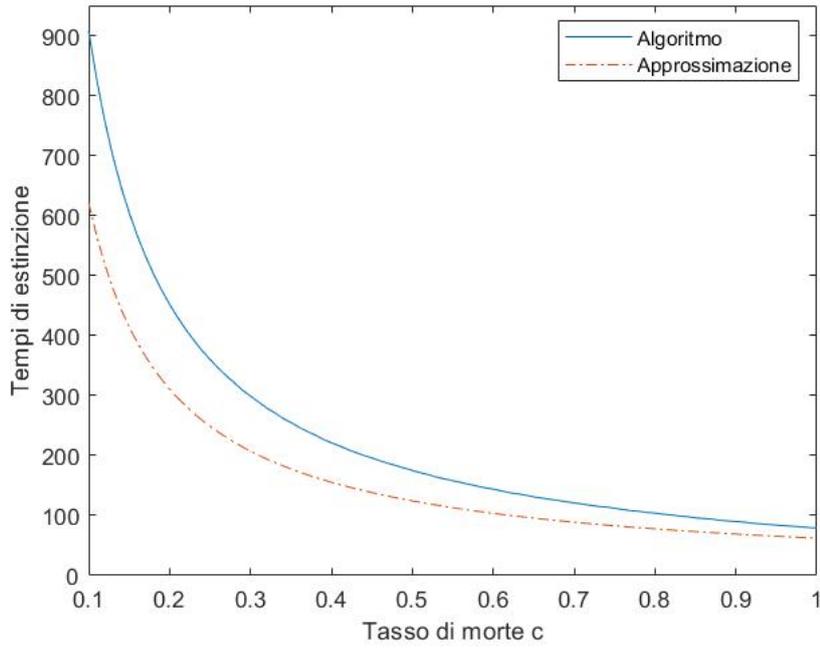


Figura 31. In questo caso è  $c$  a variare.  $r$  rimane costante e pari a 1, quindi il tasso di morte di entrambi i tipi di cellule cambia.

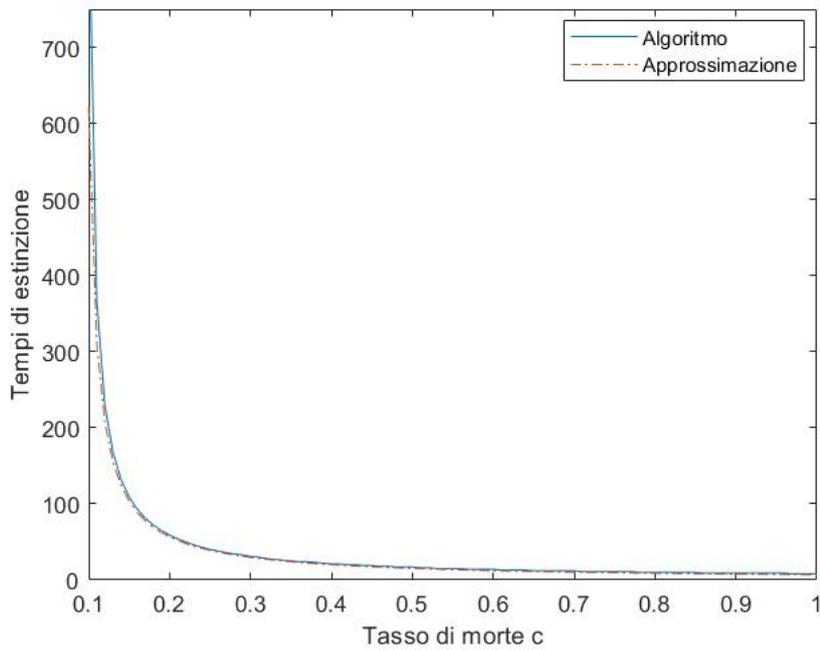


Figura 32.  $c$  e  $r$  variano,  $cr$  rimane costante pari a 0.1.

In questo scenario è evidente quanto agire solo sui produttori è efficace nel ridurre i tempi di estinzione: solamente passare da  $c = 0.1$  a 0.2 riduce i tempi da circa 900 a poco meno di 60.

Inoltre in questo caso l'approssimazione è molto precisa.

### - $\xi$

Per questo parametro non si presenta alcun grafico in quando, anche utilizzando valori assurdi nell'ordine delle centinaia, si ha una riduzione minima nei tempi di estinzione. Anche la riduzione del valore quasi a 0 non varia molto i risultati.

### - Valori iniziali

Per quest'ultima analisi che riguarda  $U(0)$ ,  $V(0)$  e  $F(0)$  si procede nel seguente modo. Partendo da  $F(0)$  si hanno dei risultati a dir poco deludenti. Il livello di fattore di crescita non assume alcun ruolo nel determinare la velocità della dinamica. Questo potrebbe inizialmente essere spiegato dal fatto che col valore  $\xi$  impostato,  $F$  si adatta molto rapidamente alle condizioni attuali e dunque non importa il valore iniziale in quanto bastano un paio di step che torni a un quantitativo "normale". Si è dunque provato a modificare  $\xi$  e renderlo molto più grande, ma anche in quel caso nulla è cambiato.

Si passa dunque a  $U$  e  $V$ . Come prima il trattamento che può ricevere la popolazione dei produttori è quello di rimozione completa dal tumore, e dunque semplicemente si abbassa il valore e si osserva il risultato, oppure si tratta la massa rimossa per poterla trasformare genericamente in cellule  $-/-$  prima di reinserirle nel cancro. Si osserva la comparazione dei due casi fianco a fianco con l'approssimazione inserita in entrambi i casi. I valori  $U(0)$  vanno da quasi 0 a 0.5 poiché al di sopra di quel valore si ha un semplice aumento dei tempi, cosa che non interessa in questo caso.

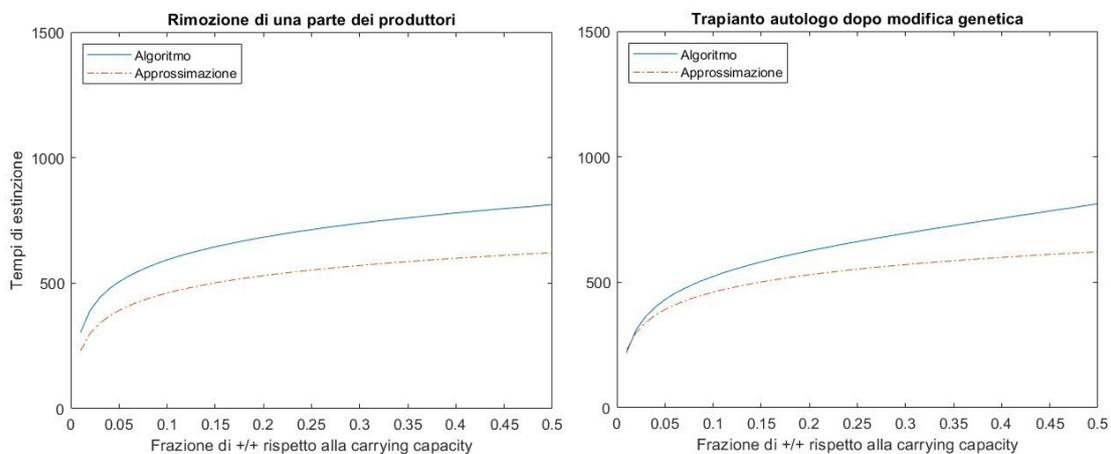


Figura 33. Il primo grafico tratta la semplice eliminazione dei produttori e  $V(0)$  è fisso a 0.5. Il secondo invece riguarda il caso del trapianto autologo dopo la modifica genetica, qui  $V(0) = 1 - U(0)$ .

Si noti come l'approssimazione sia utilizzabile anche quando varia  $V(0)$ , parametro non contenuto nella funzione. In realtà la funzione approssima ancora meglio questo caso rispetto a quello dove la variabile rimane fissa. Se si guardassero i valori in cui  $U(0) \approx 1$  allora si noterebbe una certa discordanza, ma ovviamente i valori inte-

ressanti sono quelli i cui il tempo di estinzione si riduce rispetto a quello di partenza.

Comunque, in generale, i due grafici variano di poco e dunque non c'è una grossa differenza tra le due metodiche. Si deve sempre ricordare, però, che effettuare un'operazione come nel primo grafico, dove si agisce solamente sulle cellule produttrici, è molto difficile se i due tipi,  $+/+$  e  $-/-$ , sono omogeneamente mischiate nel tumore.

#### **4.3.2 Confronto finale tra i primi due modelli**

Esaminati tutti i casi si può affermare che questi ultimi due modelli sono indubbiamente molto simili.

Il modello con tre ODE in teoria dovrebbe presentare un vantaggio in quanto permette di visualizzare gli effetti che si ottengono agendo su parametri che il primo modello non contiene, quali  $\xi$  e  $F$ .

Però in pratica questi parametri non sembrano inficiare significativamente sui tempi di estinzione e l'unico vantaggio che il modello sembra presentare è il fatto che la funzione approssimante è molto più precisa e applicabile a tutte le terapie che si provano a simulare.



## 5 Conclusioni

L'obiettivo della tesi è stato in primo luogo quello di studiare e confrontare tra loro i modelli introdotti ed approfonditi nei primi tre capitoli e, in secondo luogo, valutarne l'adattabilità o meno alla simulazione di terapie contro il cancro.

Il primo modello, nonostante la struttura minimale, rappresenta in modo adeguato la dinamica interna di un tumore in fase di espansione, ma presenta scarsa idoneità alle simulazioni di terapie in quanto la modifica di alcuni parametri comporta cambiamenti incoerenti nei tempi di estinzione. Ciò avviene agendo sul tasso di morte delle cellule  $-/-$  che aumentando vanno a diminuire il tempo di estinzione dei produttori. Oltre a essere contraddittorio, tale effetto non si ottiene nemmeno agendo sul tasso di morte dei produttori stessi.

Inoltre, la funzione approssimante dei tempi di estinzione manca di alcuni parametri al suo interno, aspetto rilevante che la rende inadatta a replicare gli effetti di cure.

Il secondo modello, più complesso di quello base, fornisce una versione spaziale della dinamica, prima mancante. Sebbene questa proprietà non sia stata trattata nella stesura di questo lavoro, è il metodo più adeguato a studiare, in maniera più completa, specifici casi di tumori su domini strutturati.

Per ovviare alla maggiore complessità di calcolo che questo metodo presenta, causato dalla presenza di componenti spaziali, si può ridurre il sistema a tre equazioni differenziali ordinarie senza andare ad impattare i risultati utili alla tesi.

Nonostante gli equilibri ottenuti risultino uguali a quelli del primo modello, quest'ultimo mostra comportamenti migliori nelle simulazioni delle terapie.

Infatti, rispetto al modello precedente, in questo non sono presenti parametri problematici nell'interpretazione dei risultati. Inoltre, le formule approssimative risultano più accurate anche nei casi in cui si agisce su parametri non contenuti in esse, poiché sono valori poco impattanti sui tempi di estinzione.

La terza equazione nella forma attuale non ha un ruolo determinante per la dinamica e, con la giusta struttura potrebbe aiutare a descrivere meglio gli effetti dei diversi quantitativi di fattori di crescita. Dunque si suppone che la differenza di risultati, rispetto al primo modello, sia causata dalla composizione strutturale delle prime due equazioni differenziali.

Alla luce di queste considerazioni si ritiene più valido il secondo modello dato che, effettuando la trasformazione da sistema di PDE a sistema di ODE, si ottiene un modello con un grado di complessità pari a quello di partenza.

Il terzo e ultimo modello è legato concettualmente dai primi due poiché utilizzabile nei casi di tumori a "carrying capacity". Ciò lo rende un buon candidato per studiare gli effetti di possibili cure applicate durante questa fase tumorale.

La struttura del sistema è molto semplice. Infatti si tratta di una singola ODE, ma grazie a una funzione benefit ben strutturata, risulta efficace nella simulazione dell'evoluzione della dinamica. Questa ODE nasce dalla trasformazione di un modello probabilistico ad interazione tra singole cellule. Ciò che si perde in questo passaggio, è la possibilità di simulare eventuali effetti di clustering di cellule. Tale svantaggio è simile a quello riscontrato nel secondo modello e precisamente nel passaggio da sistema di PDE a uno di ODE.

La differenza fondamentale rispetto ai primi due è la presenza di equilibri di coesistenza tra i due tipi di cellule. Quindi viene analizzato, non tanto il tempo di raggiungimento di questi equilibri, quanto la possibilità di trasformazione di questi ultimi in equilibri di sole cellule non produttrici. È proprio questo l'obiettivo a cui puntare quando si tratta di terapie applicate a questo modello. Queste ultime sono attuate in modo da agire sulla funzione di benefit dalla quale dipende tutta la dinamica.

Prendendo spunto da terapie reali, si sono esaminate e dimostrate le ragioni per le quali svariati trattamenti falliscono nell'ottenere risultati sul lungo periodo. Quei casi sono dovuti all'incapacità del trattamento di agire sufficientemente in fretta sui parametri che regolano la funzione di benefit fornendo così abbastanza tempo al tumore di adattarsi progressivamente e sopravvivere ai cambiamenti. Sono state infine presentate altre terapie alternative che, agendo nei giusti tempi o semplicemente adottando una strategia indipendente dal tempo, come nel caso del trapianto autologo, non presentano questo problema.

Il terzo modello appare molto valido in quanto non solo restituisce gli stessi risultati ottenuti tramite quello probabilistico descritto nel relativo articolo [6], ma riesce, come appena detto, a descrivere molto bene le motivazioni per le quali alcune terapie possano risultare efficaci o meno.

Osservando i risultati ottenuti si può dire che lo scopo principale del lavoro è stato raggiunto, ciononostante, sarebbe interessante approfondire il lavoro.

Un primo ampliamento potrebbe essere lo studio dei casi che qui sono stati tralasciati nei modelli due e tre, cioè quelli dove si considera la spazialità e la distribuzione delle cellule all'interno del tumore. Analizzare al meglio scenari reali permetterebbe di rendere il modello ottimizzato per il caso specifico che si vuole studiare.

Un altro approfondimento potrebbe essere lo studio dell'effetto combinato di più terapie che permetterebbe di analizzare le possibilità di interazione tra quest'ultime al fine di determinare quali combinazioni porterebbero ad ottenere più facilmente i risultati desiderati.



# Riferimenti bibliografici

- [1] Bayliss A e V.A. Volpert. “Complex predator invasion waves in a Holling–Tanner model with nonlocal prey interaction”. In: *Physica D* 346 (mag. 2017). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physd.2017.02.003>.
- [2] Hastings A. et al. “Transient phenomena in ecology”. In: *Science* 361 (6406 set. 2018). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aat6412>.
- [3] Marco Archetti. “Collapse of Intra-Tumor Cooperation Induced by Engineered Defector Cells”. In: *MDPI* (2021). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13153674>.
- [4] Marco Archetti. “Evolutionarily stable anti-cancer therapies by autologous cell defection”. In: *Evolution, Medicine, and Public Health, Oxford Academy* 2013.1 (2013), pp. 161–172. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eot014>.
- [5] Marco Archetti. “Evolutionary game theory of growth factor production: Implications for tumour heterogeneity and resistance to therapies”. In: *British Journal of Cancer* (2013). DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.336>.
- [6] Marco Archetti. “Extinction times in diffusive public good population dynamics.” In: *National Center for Biotechnology Information* (2013). DOI: <https://doi.org/10.1111/eva.12092>.
- [7] Baker et al. “Correcting mean-field approximations for birth-death-movement processes”. In: *Phys. Rev. E* 82 (4 ott. 2010). DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.041905>.
- [8] J. R. Dormand e P. J. Prince. “A family of embedded Runge-Kutta formulae”. In: *J. Comp. Appl. Math* 6 (1980), pp. 19–26.
- [9] Warren J. Ewens. *Mathematical Population Genetics*. Springer, 2004. ISBN: 978-0-387-21822-9.
- [10] Philip Gerlee e Philipp M. Altrock. “Extinction rates in tumour public goods games.” In: *The Royal Society* 4.134 (2017). DOI: <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0342>.
- [11] Philip Gerlee e Alexander R. A. Anderson. “The evolution of carrying capacity in constrained and expanding tumour cell populations”. In: *IOP Publishing Ltd* 12.5 (2015). DOI: <https://doi.org/10.1088/1478-3975/12/5/056001>.
- [12] Sulsal Haque e John C. Morris. “Transforming growth factor- $\beta$ : A therapeutic target for cancer”. In: *Taylor & Francis Online* (2017). DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1327107>.
- [13] Gregory J. Kimmel, Philip Gerlee e Philipp M. Altrock. “Time scales and wave formation in non-linear spatial public goods games”. In: *PLOS Computational Biology* (2019). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007361>.
- [14] Gregory J. Kimmel, Philip Gerlee e Philipp M. Altrock. “Dynamics of growth factor production in monolayers of cancer cells and evolution of resistance to anticancer therapies.” In: *bioRxiv* (2018). DOI: <https://doi.org/10.1101/424580>.

- [15] Halyna Kuznietsova e Olexandr Ogloblya. *Advances in Hepatology*. IntechOpen, 2021. Cap. Therapy that Targets Growth Factor Receptors: Novel Approach for Liver Cirrhosis Treatment. ISBN: 978-1-83968-624-5.
- [16] M. A. Nowak. *Evolutionary Dynamics: Exploring the Equations of Life*. Belknap Pr, 2006. ISBN: 978-0674023383.
- [17] Martin A. Nowak Sebastian Novak e Krishnendu Chatterjee. “Density games”. In: *Journal of Theoretical Biology* 334 (2013), pp. 26–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2013.05.029>.
- [18] R. D. Skeel e M. Berzins. “A Method for the Spatial Discretization of Parabolic Equations in One Space Variable”. In: *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing* 11 (1990), pp. 1–32.



# Appendice

L'appendice viene divisa nei vari capitoli per agevolare la consultazione. Ogni script avrà una breve descrizione per aiutare a capirne l'uso.

Il capitolo sulle terapie non avrà alcuno script associato poiché son stati utilizzati gli stessi visti nei vari capitoli con una modifica in una singola riga.

## Modello ODE per la dinamica dei produttori

Script principale del primo modello. Racchiude i grafici della dinamica, tempi di estinzione e confronti con le funzioni approssimanti. Gli altri script fungono da supporto venendo richiamati dove serve.

```
1 syms f1 f2 s K u mu b a k h(u) hp(u) ft(u)
2
3 %% ODE modello base a1=a2, mu1=mu2
4 eq3 = -k*u*(1-u)*(1-s/K);
5 eq4 = -k*s*u*(1-s/K)+a*(1+b*u)*s*(1-s/K)-mu*s;
6 sol2 = solve([eq3==0, eq4==0], [u,s]);
7 sol2.u;
8 simplify(sol2.s);
9 Fu = diff(eq3,u);
10 Fs = diff(eq3,s);
11 Gu = diff(eq4,u);
12 Gs = diff(eq4,s);
13 J3=[subs(Fu,[s,u],[sol2.s(3),sol2.u(3)]) subs(Fs,[s,u],[sol2.s(3),
    sol2.u(3)]); subs(Gu,[s,u],[sol2.s(3),sol2.u(3)]) subs(Gs,[s,u],[
    sol2.s(3),sol2.u(3)])];
14 simplify(eig(J3));
15 J4=[subs(Fu,[s,u],[sol2.s(4),sol2.u(4)]) subs(Fs,[s,u],[sol2.s(4),
    sol2.u(4)]); subs(Gu,[s,u],[sol2.s(4),sol2.u(4)]) subs(Gs,[s,u],[
    sol2.s(4),sol2.u(4)])];
16 simplify(eig(J4));
17
18 K=1;
19 a=1;
20 b=1;
21 k=0.1;
22 mu=0.1;
23 limite=2500; % tempo a cui voglio arrivare
24 f = @(t,y) [-k*y(1)*(1-y(1))*(1-y(2)/K);-k*y(2)*y(1)*(1-y(2)/K)+a
    *(1+b*y(1))*y(2)*(1-y(2)/K)-mu*y(2)];
25 tspan = [0,limite];
26 xinit = [0.75, 0.001]; % valori iniziali
27 sol = ode45(f, tspan, xinit); % valori di s e u
28
29 valspan=[0:1:limite];
30 y=deval(sol,valspan);
31 y1 = []; % valori u
```

```

32 y2 = []; % valori s
33 for i=1:limite+1
34     y1(i)=y(2*i-1);
35     y2(i)=y(2*i);
36 end
37 h=plot(y1,y2); % plotto u vs s
38 h(1).LineWidth = 3;
39 hold on
40 u=0:0.01:1;
41 eq5=K*(1-mu./(a*(1+b*u)-k*u)); % eq del manifold
42 plot(u,eq5);
43 hold off
44 keyboard;
45 plot(valspan(1,1:225),y1(1,1:225));
46 keyboard;
47 Fixation_times
48
49
50 %% ODE con mu1!=mu2 e a1!=a2
51
52
53 % IL11 & LoxL3
54 valori=(0.1:0.01:0.5);
55 a1=0.684;
56 mu1=0.596;
57 limite = 1000;
58 a2=0.617;
59 mu2=0.515;
60 tau0LoxL3=abs(a2./(mu2*(a1-a2-valori))*log((0.5*(1-0.001))
        /(0.001*(1-0.5))));
61 Fixation_times3_13;
62 epsilonLoxL3=epsilon;
63 plot(valori,epsilonLoxL3);
64 xlim([0.09 0.51])
65 ylim([5 1000])
66 set(gca, 'YScale', 'log')
67 hold on
68
69 % IL11 & CCL5
70 a2=1.214;
71 mu2=1.031;
72 tau0CCL5=abs(a2./(mu2*(a1-a2-valori))*log((0.5*(1-0.001))
        /(0.001*(1-0.5))));
73 Fixation_times3_13;
74 epsilonCCL5=epsilon;
75 plot(valori,epsilonCCL5);
76 hold off
77 keyboard;

```

```

78
79 % fixation times vs analitical
80 plot(valori,tau0LoxL3);
81 hold on
82 plot(valori,tau0CCL5);
83 plot(valori,epsilonLoxL3,'—');
84 plot(valori,epsilonCCL5,'—');
85 legend('IL11-LoxL3 analytical','IL11-CCL5 analytical', 'IL11-LoxL3
      numerical', 'IL11-CCL5 numerical')
86 xlim([0.09 0.51])
87 ylim([5 1000])
88 set(gca, 'YScale', 'log')
89 hold off
90 xlabel('Costo di produzione del fattore di crescita (\kappa)');
91 ylabel('Tempi di estinzione (step)')
92 keyboard;
93
94 %% valori diversi di mu1,2
95 valori=(0.1:0.01:0.9);
96 k=0.2;
97 b=1;
98 a1=1;
99 a2=1;
100 mu1=0.1;
101 mu2=0.5;
102 Fix_times_variandoU0;
103 plot(valori,epsilon);
104 hold on
105 mu1=0.5;
106 mu2=0.1;
107 Fix_times_variandoU0;
108 plot(valori,epsilon);
109 mu1=0.1;
110 mu2=0.1;
111 Fix_times_variandoU0;
112 plot(valori,epsilon);
113 Rep_eq_variandoU0;
114 plot(valori,epsilon,'—');
115 legend('\mu_1=0.1, \mu_2=0.5','\mu_1=0.5, \mu_2=0.1', '\mu_1=\mu_2
      =0.1','Location','northwest')
116 xlim([0.09 0.91])
117 ylim([0 540])
118 hold off
119 keyboard;
120
121 %% colormap
122 k=0.2;
123 b=1;

```

```

124 a1=1;
125 a2=1;
126 K=1;
127 valori=(0.1:0.1:0.5);
128 assex=[0.05:0.1:0.55];
129 assey=assex;
130 [X,Y] = meshgrid(assex);
131 Fix_times_fig3;
132 Z = [epsilon(1:5) 0;epsilon(6:10) 0;epsilon(11:15) 0;epsilon(16:20)
      0;epsilon(21:25) 0; 1000 1000 1 1 1 1];
133 pcolor(X,Y,Z);
134 colorbar;
135 caxis([100 450])
136 colormap(pink());
137 yticks([0.1,0.2,0.3,0.4,0.5]);
138 ylabel('Tasso di morte \mu_1');
139 xlabel('Tasso di morte \mu_2');

```

Condizioni di stabilità, caso  $\alpha_1 \neq \alpha_2$  e  $\mu_1 \neq \mu_2$

```

1 syms s K u mu b a k a1 a2 mu1 mu2
2
3 eq1 = ((a1-a2)*(1+b*u)-k)*u*(1-u)*(1-s/K);
4 eq2 = ((a1-a2)*(1+b*u)-k)*s*u*(1-s/K)+a2*(1+b*u)*s*(1-s/K)-s*(u*mu1
      +(1-u)*mu2);
5 sol1 = solve([eq1==0, eq2==0], [u,s]);
6 sol1.u; %
7 sol1.s; %
8
9 % calcolo delle derivate parziali per la jacobiana
10 Fu = diff(eq1,u);
11 Fs = diff(eq1,s);
12 Gu = diff(eq2,u);
13 Gs = diff(eq2,s);
14 % equilibrio (0,0)
15 J5=[subs(Fu,[s,u],[sol1.s(5),sol1.u(5)]) subs(Fs,[s,u],[sol1.s(5),
      sol1.u(5)]); subs(Gu,[s,u],[sol1.s(5),sol1.u(5)]) subs(Gs,[s,u],[
      sol1.s(5),sol1.u(5)])];
16 auto5=simplify(eig(J5));
17
18 % equilibrio (1,0)
19 J6=[subs(Fu,[s,u],[sol1.s(6),sol1.u(6)]) subs(Fs,[s,u],[sol1.s(6),
      sol1.u(6)]); subs(Gu,[s,u],[sol1.s(6),sol1.u(6)]) subs(Gs,[s,u],[
      sol1.s(6),sol1.u(6)])];
20 auto6=simplify(eig(J6));

```

Tempi di estinzione, caso  $\alpha_1 = \alpha_2$  e  $\mu_1 = \mu_2$

```

1 valori=logspace(-2,0,15)/2;
2 epsilon = [];
3 limite = 25000;
4 for (i=1:15)
5     mu=valori(i);
6     f = @(t,y) [-k*y(1)*(1-y(1))*(1-y(2)/K);-k*y(2)*y(1)*(1-y(2)/K)+
7         a*(1+b*y(1))*y(2)*(1-y(2)/K)-mu*y(2)];
8     tspan = [0,limite];
9     xinit = [0.55, 0.001];
10    sol = ode45(f, tspan, xinit);
11    valspan=[0:1:limite];
12    y=deval(sol,valspan);
13    y=y(1,:);
14    x=find(y<=0.01);
15    epsilon(i)=x(1);
16 end
17 semilogx(valori,epsilon,'-.red');
18 xlim([0 0.6]);
19 xticks([0.005 0.05 0.5]);
20 xlabel('Rate di morte \mu')
    ylabel('Tempi di estinzione (step)')

```

Tempi di estinzione, caso  $\alpha_1 \neq \alpha_2$  e  $\mu_1 \neq \mu_2$

```

1 epsilon = [];
2 for (i=1:41)
3     k=valori(i);
4     f = @(t,y) [ ((a1-a2)*(1+b*y(1))-k)*y(1)*(1-y(1))*(1-y(2)/K);((a1
5         -a2)*(1+b*y(1))-k)*y(2)*y(1)*(1-y(2)/K)+a2*(1+b*y(1))*y(2)*(1-
6         y(2)/K)-y(2)*(y(1)*mu1+(1-y(1))*mu2)];
7     tspan = [0,limite];
8     xinit = [0.5, 0.01];
9     sol = ode45(f, tspan, xinit);
10    valspan=[0:0.1:limite];
11    y=deval(sol,valspan);
12    y=y(1,:);
13    if a2==0.617
14        if k>0.1005
15            x=find(y<=0.001);
16        else
17            x=find(y>=0.999);
18        end
19    else
20        x=find(y<=0.001);
21    end
22    epsilon(i)=x(1)/10; % divido per 10 per mantenere le proporzioni
23 end

```

Simulazione effetti delle terapie sui fixation times

```

1 % calcolo tempi di estinzione variando parametri necessari
2 epsilon = [];
3 for i=1:length(valori)
4     mul=valori(i); % scegliere il parametro da variare
5     f = @(t,y) [ ((a1-a2)*(1+b*y(1))-k)*y(1)*(1-y(1))*(1-y(2)/K); ((a1
        -a2)*(1+b*y(1))-k)*y(2)*y(1)*(1-y(2)/K)+a2*(1+b*y(1))*y(2)*(1-
            y(2)/K)-y(2)*(y(1)*mul+(1-y(1))*mu2)];
6     tspan = [0,limite];
7     xinit = [u0, s0];
8     sol = ode45(f, tspan, xinit);
9     valspan=[0:0.1:limite];
10    y=deval(sol,valspar);
11    y=y(1,:);
12    x=find(y<=0.001);
13    epsilon(i)=x(1)/10; % divisione per 10 per mantenere le
        proporzioni
14 end

```

Spazio delle fasi, evoluzione della dinamica e varietà stabile (matematica)

```

Clear["Global`*"]
eqts = {x'[t] == -0.1 * x[t] * (1 - x[t]) * (1 - y[t] / 1),
        y'[t] == -0.1 * x[t] * y[t] * (1 - y[t] / 1) +
            1 * (1 + 1 * x[t]) * y[t] * (1 - y[t] / 1) - 0.10 * y[t], x[0] == 55 / 100,
        y[0] == 1 / 100};
sol = NDSolve[eqts, {x, y}, {t, 0, 2000}]
Show[Plot[(1 - 0.10 / (1 * (1 + u) - 0.1 * u)), {u, 0, 1}, PlotStyle -> Red,
        PlotLegends -> {"Varietà stabile"},
        Epilog -> {Black, PointSize@Large, Point[{0, 1 - 0.10}]}],
        ParametricPlot[{x[t], y[t]} /. sol, {t, 0, 2000}, PlotRange -> {0, 1},
        PlotStyle -> Blue, PlotLegends -> {"Soluzione del sistema dinamico"}] /.
        Line[x_] -> {Arrowheads[{0., 0.07, 0.06}], Arrow[x]},
        StreamPlot[{-0.1 u (1 - u) * (1 - s), -0.1 s * u (1 - s) + (1 + u) s (1 - s) - 0.10 s},
        {u, 0, 1}, {s, 0, 1}, VectorScale -> {Tiny, Small, None}],
        PlotRange -> {0, 1}, AxesOrigin -> {0, 0}]

```

## Modello PDE per la dinamica spaziale dei produttori

Otto grafici dell'evoluzione della dinamica, spazio delle fasi

```

1 x = [0:0.5:10];
2 t = [0:0.1:400];
3 val=[];
4 for i=1:21

```

```

5     val(i,:)=pdeic(x(i));
6 end
7 plot(x,val(:,1))
8 hold on
9 plot(x,val(:,2))
10 plot(x,val(:,3))
11 hold off
12
13
14 %% 8 grafici
15
16 m=2;
17 eps=0.002;
18 U=[];
19 V=[];
20 S=[];
21
22
23 U(1,:)=val(:,1);
24 V(1,:)=val(:,2);
25 S(1,:)=val(:,3);
26
27
28 tempi=[0.01,0.2,1,10,150,300];
29 sol=pdepe(m,@pdefun,@pdeic,@pdebc,x,t);
30 for i=1:6
31     % valori di u,v,s al tempo t=tempi(i)
32     U(i+1,:)= sol(round(tempi(i)/0.1+1),:,1); % valori U
33     V(i+1,:)= sol(round(tempi(i)/0.1+1),:,2); %V
34     S(i+1,:)= sol(round(tempi(i)/0.1+1),:,3); %S
35 end
36
37
38 for i=1:6
39     plot(x,U(i+1,:))
40     ylim([0 1])
41     hold on
42     plot(x,V(i+1,:))
43     plot(x,S(i+1,:))
44     keyboard;
45 end
46
47
48
49 %% spazio delle fasi
50 x = [0:0.5:10];
51 t = [0:0.1:400];
52 val=[];

```

```

53 for i=1:21
54     for k=1:3
55         val(i,k)= 0.5;
56     end
57 end
58
59 c=0.5;
60 m=2;
61 a=0.9;
62 b=1;
63 r=1;
64 eps=0.002;
65 U=[];
66 V=[];
67 S=[];
68
69
70 for i=1:21
71     U(1,i)=0.5;
72     V(1,i)=0.011;
73     S(1,i)=1;
74 end
75
76
77 tempi=[0.01,0.1,0.2,1,10,15,100,350];
78 sol=pdepe(m,@pdefun,@pdeic2,@pdebc,x,t);
79 for i=1:4000
80     U(i+1,:)= sol(round(t(i)/0.1+1),:,1); % valori U
81     V(i+1,:)= sol(round(t(i)/0.1+1),:,2); %V
82     S(i+1,:)= sol(round(t(i)/0.1+1),:,3); %S
83 end
84
85 plot(U,V)
86 ylim([0 1])
87 xlim([0 1])
88 hold on
89
90 for i=1:21
91     U(1,i)=0.01;
92     V(1,i)=0.01;
93     S(1,i)=1;
94 end
95
96
97 tempi=[0.01,0.1,0.2,1,10,15,100,350];
98 sol=pdepe(m,@pdefun,@pdeic3,@pdebc,x,t);
99 for i=1:4000
100    U(i+1,:)= sol(round(t(i)/0.1+1),:,1); % valori U

```

```

101     V(i+1,:)= sol(round(t(i)/0.1+1),:,2); %V
102     S(i+1,:)= sol(round(t(i)/0.1+1),:,3); %S
103 end
104
105 plot(U,V,'b')
106 xlabel('U')
107 ylabel('V')
108 %% funzioni
109 function [c,f,s] = pdefun(x,t,u,dudx)
110 c = [1; 1; 1];
111 a=0.9;
112 b=1;
113 r=1;
114 co=0.1;
115 f = [0.5; 0.5; 1] .* dudx;
116 F1 = u(1)*(a+b*u(3))*(1-(u(1)+u(2)))-co*u(1);
117 F2 = u(2)*(1+b*u(3))*(1-(u(1)+u(2)))-co*r*u(2);
118 F3 = (u(1)-u(3)*(u(1)+u(2)))/eps;
119 s = [F1; F2; F3];
120 end
121 function [u0] = pdeic(x) % Valori iniziali
122 rng(x*408)
123 u0 = [rand; rand; rand];
124 end
125 function [u0] = pdeic2(x)
126 u0 = [0.5; 0.011; 1];
127 end
128 function [u0] = pdeic3(x)
129 u0 = [0.01; 0.01; 1];
130 end
131 function [pl,ql,pr,qr] = pdebc(xl,ul,xr,ur,t) % Boundary Conditions
132 pl = [0; 0 ; 0];
133 ql = [1; 1; 1];
134 pr = [0; 0; 0];
135 qr = [1; 1; 1];
136 end

```

Soluzione del sistema di ODE

```

1 limite=2500;
2 f = @(t,y) [y(1)*(a+b*y(3))*(1-(y(1)+y(2)))-c*y(1); y(2)*(1+b*y(3))
      *(1-(y(1)+y(2)))-c*r*y(2); xi*(y(1)-y(3)*(y(1)+y(2)))]];
3 tspan = [0,limite];
4 xinit = [u0, v0, f0]; % valori iniziali
5 sol = ode45(f, tspan, xinit);
6 valspan=[0:1:limite];
7 y=deval(sol,valspan);
8 y1 = []; % valori U

```

```

9 y2 = []; % valori V
10 y3 = []; % valori S
11 for i=1:limite+1
12     y1(i)=y(1,i);
13     y2(i)=y(2,i);
14     y3(i)=y(3,i);
15 end
16 plot(y1,y2);
17 x=find(y1<=0.002);
18 x(1);
19
20 xlim([0 1])
21 ylim([0 1])

```

### Funzioni approssimanti

```

1 syms c r
2
3 Uz=0.01;
4 Vz=0.01;
5 eps=0.001;
6 r=1;
7 c=0.1;
8
9 a=0.9;
10
11 x=0.01:0.01:0.96;
12 eq1=log(abs(Uz/eps))./(x.*(1-a*r));
13
14 valori=[];
15 eq2=log(abs((1-c*r-eps)*(1-c*r-Vz)/(eps*Vz)))/(1-c*r);
16 for i=1:length(x)
17     valori(i)=subs(eq2,c,x(i));
18 end
19
20
21 plot(x,eq1);
22 hold on
23 plot(x,valori);
24 xlabel('Tasso di morte c');
25 ylabel('Tempi di estinzione (generazioni)');
26 legend('c<< 1', '1-cr << 1');
27 xlim([0 1])
28 ylim([0 250])

```

### Variazione tempi di estinzione dovuti alla modifica di un parametro

```

1 syms a b c r

```

```

2
3 u0=0.5;
4 v0=0.5;
5 f0=0.5;
6 c=0.1;
7 a=0.9;
8 xi=0.002;
9 b=1;
10 r=1;
11 epsilon=[];
12 valori=(0.01:0.01:0.5);
13 for j=1:length(valori)
14     u0=valori(j); %scegliere il parametro da variare
15     ODENonSpatialAltrock;
16     epsilon(j)=x(1);
17 end
18 plot(valori,epsilon);
19 hold on
20 ylim([0 1500]);
21
22
23
24 eps=0.001;
25
26 eq1=log(abs(valori/eps))/(c*(1-a*r));
27 plot(valori,eq1,'-.');
28
29 legend('Algoritmo','Approssimazione','Location','Northwest');
30 hold off

```

#### Grafici dei domini strutturati

```

1 %% unimodale
2 x = [0:0.01:10];
3 y = normpdf(x,5,0.5);
4 plot(x,y)
5 xlim([0 10])
6 ylabel('Frazione cellulare invasiva')
7 %% bimodale
8 mu=[3.5,6.5];
9 space=[0:0.01:10];
10 F = ((1/sqrt(2*pi)) * .5*(exp(-5*(space-mu(1)).^2) + exp(-5*(space-mu
    (2)).^2)));
11 plot(space,F)
12
13 %% muro
14 x=[0 5 5 10];
15 y=[1 1 0 0];

```

```

16 plot(x,y)
17 ylim([0 1.05])

```

Spazio delle fasi, evoluzione della dinamica e varietà stabile (mathematica)

```

eqts = {x'[t] == x[t] * (0.9) * (1 - (x[t] + y[t])) - 0.1 * x[t],
        y'[t] == y[t] * (1) * (1 - x[t] - y[t]) - 0.1 * y[t], x[0] == 1 / 100,
        y[0] == 1 / 100};
sol = NDSolve[eqts, {x, y}, {t, 0, 2000}]
c = 0.1;
r = 1;
Show[ParametricPlot[{x[t], y[t]} /. sol, {t, 0, 2000},
    PlotRange -> {0, 1}, PlotStyle -> Blue,
    PlotLegends -> {"Dinamica del secondo modello"}] /.
    Line[x_] :-> {Arrowheads[{0., 0.07, 0.06}], Arrow[x]},
    StreamPlot[{U * (0.9) * (1 - (U + V)) - c * U, V * (1) * (1 - (U + V)) - c * r * V},
    {U, 0, 1}, {V, 0, 1}],
    Plot[(1 - 0.1 / (1 * (1 + u) - 0.1 * u)) - u, {u, 0, 1}, PlotStyle -> Red,
    PlotLegends -> {"Varietà stabile primo modello"},
    Epilog -> {Black, PointSize@Large, Point[{0, 1 - 0.10}]}]]]

```

## Modello a interazione a gruppi

Grafici dell'evoluzione della dinamica e simulazione degli effetti terapie modificando  $h$  o la frazione delle cellule produttrici.

```

1 %% effetti terapia
2 % inizio dell'evoluzione della dinamica
3 s=30;
4 h=0.3;
5 n=25;
6 c=0.05;
7 limite=1000;
8 f = @(t,y) [y(1)*(1-y(1))*double(fitDiff(y(1),c,s,h,n))];
9 tspan = [0,limite];
10 xinit = [0.8274];
11 sol = ode45(f, tspan, xinit);
12 valspan=[0:1:limite];
13 y=deval(sol,valspan);
14 y1 = [];
15 for i=1:limite+1
16     y1(i)=y(1,i);
17 end
18 p=semilogx(valspan,y1);
19 p(1).LineWidth = 2;
20 ylim([0 1]);
21 xlim([1 1000])

```

```

22
23 keyboard;
24
25 % variazione di h
26 speedOfC=10; % parametro che regola le generazioni necessarie per
    passare da h1 a h2
27 h2=0.99;
28 y2(1)=y1(end);
29 valH=linspace(h,h2,speedOfC);
30 for i=1:speedOfC
31     h=valH(i);
32     f = @(t,y) [y(1)*(1-y(1))*double(fitDiff(y(1),c,s,h,n))];
33     limite=1;
34     tspan = [0,limite];
35     xinit = [y1(end)];
36     sol = ode45(f, tspan, xinit);
37     valspan=[0:1:limite];
38     y=deval(sol,valspar);
39     y1 = [];
40     for j=1:limite+1
41         y1(j)=y(1,j);
42     end
43     y2(i+1)=y(2);
44 end
45
46 p=plot(0:speedOfC,y2);
47 p(1).LineWidth = 2;
48 ylim([0 1]);
49 xlabel('Generazioni');
50 keyboard;
51
52 % evoluzione della dinamica con h=h2
53 h=h2;
54 limite=1000;
55 f = @(t,y) [y(1)*(1-y(1))*double(fitDiff(y(1),c,s,h,n))];
56 tspan = [0,limite];
57 xinit = [y2(end)];
58 sol = ode45(f, tspan, xinit);
59 valspan=[0:1:limite];
60 y=deval(sol,valspar);
61 y1 = [];
62 for i=1:limite+1
63     y1(i)=y(1,i);
64 end
65 semilogx(valspar,y1);

```

Grafici della funzione di benefit al variare di  $s$  e  $h$

```

1 %% funzione di benefit variando h
2 s=30;
3 h=0.5;
4 n=25;
5 c=0.01;
6 benefit=[];
7 valori=[0:1:n];
8 valorih=linspace(0,1,5);
9 hold on
10 for j=1:length(valorih)
11     h=valorih(j);
12     for i=0:1:n
13         benefit(i+1)=benFun(s,h,i,n);
14     end
15     plot(valori,benefit);
16 end
17 xlabel('Valore i');
18 ylabel('Benefit/fitness');
19 legend('0','0.25','0.5','0.75','1','Location','southwest');
20 xlim([0 n])
21 hold off
22
23 %% funzione di benefit variando s
24 h=0.5;
25 benefit=[];
26 valori=[0:1:n];
27 valoris=[0.01,6,12,30,10000];
28 hold on
29 for j=1:length(valorih)
30     s=valoris(j);
31     for i=0:1:n
32         benefit(i+1)=benFun(s,h,i,n);
33     end
34     plot(valori,benefit);
35 end
36 xlabel('Valore i')
37 ylabel('Benefit/fitness')
38 legend({'0','6','12','30'},'Location','northwest')
39 hold off
40 xlim([0 n])

```

Grafici esplicativi dell'effetto delle terapie sul gradiente di selezione

```

1 %% gradiente di selezione
2 s=1;
3 h=0.5;
4 n=25;

```

```

5 c=0.03;
6 valori=[0:0.01:1];
7 DoSvalues=[];
8 k=1;
9 for x=0:0.01:1
10     DoSvalues(k)=double(fitDiff(x,c,s,h,n));
11     k=k+1;
12 end
13 zeri=zeros(1,length(valori));
14 plot(valori,DoSvalues);
15 hold on
16 k=1;
17 for x=0:0.01:1
18     DoSvalues(k)=double(fitDiff(x,c,s,0.01,n));
19     k=k+1;
20 end
21 zeri=zeros(1,length(valori));
22 plot(valori,DoSvalues);
23
24 plot(valori,zeri);
25 xlabel('Frazione di produttori')
26 ylabel('Gradiente di selezione')
27
28 k=1;
29
30 for x=0:0.01:1
31     DoSvalues(k)=double(fitDiff(x,c,s,0.99,n));
32     k=k+1;
33 end
34 plot(valori,DoSvalues);
35 hold off
36 legend('h=0.5','h=0.01','h=0.99','Location','Northwest');

```

Funzioni usate per l'esecuzione dei vari script

```

1 %% funzioni
2 function lg= logFun(s,h,i,n)
3     lg=1/(1+exp(-s*(i/n-h)));
4 end
5
6 function bi=benFun(s,h,i,n)
7     bi= (logFun(s,h,i,n)-logFun(s,h,0,n))/(logFun(s,h,n,n)-logFun(s,h
8         ,0,n));
9 end
10 function p=probFun(i,x,n)
11     p=binopdf(i,n,x);
12 end

```

```

13
14 function beta=fitDiff(x,c,s,h,n)
15     addendo=[];
16     for k=0:1:n-1
17         o=probFun(k,x,n);
18         bF1=benFun(s,h,k+1,n);
19         bF2=benFun(s,h,k,n);
20         addendo(k+1)=o*(bF1-c-bF2);
21     end
22     beta=sum(addendo);
23 end
24
25 function beta=fitWT(x,c,s,h,n)
26     addendo=[];
27     addendo(1)=0;
28     for k=1:1:n-1
29         o=probFun(k,x,n);
30         bF1=benFun(s,h,k+1,n);
31         addendo(k+1)=o*(bF1-c);
32     end
33     beta=sum(addendo);
34 end
35
36 function beta=fitK0(x,s,h,n)
37     addendo=[];
38     for k=0:1:n-1
39         o=probFun(k,x,n);
40         bF1=benFun(s,h,k+1,n);
41         addendo(k+1)=o*(bF1);
42     end
43     beta=sum(addendo);
44 end

```