



**POLITECNICO
DI TORINO**

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Matematica

Tesi di Laurea Magistrale

**Modelli alle derivate parziali per la
crescita di popolazioni cellulari
fenotipicamente strutturate.**

Supervisori

Prof. Tommaso LORENZI

Prof. Kevin PAINTER

Candidato

Alessio PALMIERI

ANNO ACCADEMICO 2024-2025

Ringraziamenti

Giunto al termine di questo lungo cammino, avverto il bisogno irresistibile di volgere lo sguardo indietro, di ripercorrere i passi compiuti e di rendere omaggio a tutte le persone che, in modi diversi ma sempre preziosi, hanno illuminato la mia strada, sostenendomi, incoraggiandomi ed ispirandomi.

Il mio primo pensiero, colmo di gratitudine, va ai miei genitori. Due supereroi instancabili che hanno sorretto il peso delle mie ambizioni con una forza che non smetterà mai di commuovermi.

A mia mamma Rosanna, la persona più combattiva che io abbia mai conosciuto. Una vera guerriera, capace di imparare a fare a pugni con la vita senza mai perdere il sorriso. La tua tenacia, la tua dolcezza e quella capacità unica di rialzarti sempre sono state per me un punto fermo, un esempio silenzioso ma potentissimo di che cosa significhi andare avanti nonostante tutto. Non potrò mai sdebitarmi dell'amore che hai riversato su di me, ma prometto che ci proverò.

A mio papà Luca, che pur essendo a volte lamentoso e forse un po' burbero, non mi hai mai fatto mancare nulla. Con la tua concretezza e il tuo modo diretto di vedere il mondo mi hai sempre aiutato a rimanere con i piedi per terra, a ricordarmi ciò che conta davvero e a dare il giusto peso alle cose. La tua presenza, discreta ma costante, è stata un sostegno fondamentale per la mia crescita.

Con il vostro amore incondizionato e la vostra fiducia incrollabile, mi avete accompagnato in ogni momento, anche quando io stesso vacillavo. Grazie per avermi insegnato il valore dell'impegno e del lavoro costante, per aver creduto in me nei momenti in cui io non ci riuscivo, e per avermi protetto quando le difficoltà sembravano insormontabili.

Questa Tesi è il frutto del mio lavoro, ma ancor prima è il riflesso dei vostri sacrifici e della vostra dedizione.

Un pensiero colmo di amore e nostalgia va ad entrambi i miei nonni, Leonardo e Luigi, che purtroppo non hanno potuto assistere a questo traguardo così importante.

Siete stati per me un rifugio di serenità e quel vostro modo semplice ma autentico di affrontare la vita sono insegnamenti che porto con me ogni giorno. Sono parte della mia storia e hanno contribuito a plasmare la persona che sono.

Mi sarebbe piaciuto potervi avere accanto, vedervi sorridere mentre stringo tra le mani

questo risultato; ma, anche se non siete qui fisicamente, sento che la vostra presenza continua a camminare accanto alla mia. In quei momenti di difficoltà, quando sembrava di perdere l'equilibrio, siete stati il pensiero che mi ha ricordato da dove vengo e per chi vale la pena continuare a lottare.

Ma come potrei non citare anche le mie due nonne? A mia nonna Rosa, tu che mi hai allevato come se fossi tuo figlio. Grazie alla tua cucina, sicuramente non sono riuscito a mantenere la linea, ma senza il tuo affetto ed il tuo sostegno non so davvero come avrei fatto. Probabilmente, non sono sempre il nipote migliore del mondo, ma mi auguro che tu possa volermi bene almeno quanto te ne voglio io.

A mia nonna Anna, so bene che sono stati mesi particolarmente duri per te. Ma hai trovato la forza per rialzarti e riacquistare un briciolo di serenità. Grazie anche a te per essere parte del mio percorso.

Un grazie sincero e affettuoso a tutti i miei amici, anche coloro che hanno intrapreso strade differenti e che ho perso di vista. Grazie per la leggerezza che avete saputo donarmi quando la mente era appesantita. Insieme abbiamo scritto pagine di ricordi che custodirò per sempre. Le serate trascorse insieme, tra una risata e l'altra, mi hanno sempre liberato dalla tristezza e da quell'ansia opprimente che, purtroppo, conosco molto bene. E' anche merito vostro se sono riuscito a costruire la persona che sono adesso e quindi non posso fare altro che ringraziarvi.

Desidero ringraziare anche tutte le persone che, pur non essendo al mio fianco ogni giorno, hanno contribuito a questo traguardo con un consiglio, con una parola di incoraggiamento o con un semplice pensiero gentile. È nei piccoli gesti che spesso si nasconde la forza più grande, e io ho avuto il privilegio di riceverla. Un grazie a tutti i parenti ed a tutte le persone che non ho avuto modo di citare. Siete tutti un frammento fondamentale del mio cammino.

Un pensiero va anche ai miei supervisori, il Prof. Tommaso Lorenzi e il Prof. Kevin Painter. Con pazienza, disponibilità e straordinaria passione, mi avete guidato in questo lavoro. Non mi avete solo trasmesso conoscenza, ma anche la profondità della dedizione verso il proprio lavoro.

Infine, riservo il mio pensiero più intimo e speciale a Cristina. Sei entrata nella mia vita in punta di piedi e l'hai sconvolta del tutto. Grazie per avermi ascoltato, per aver asciugato le mie lacrime quando non vedevo la luce in fondo al tunnel, per aver creduto in me più di quanto io stesso riuscissi a fare. Con la tua dolcezza, la tua forza e la tua infinita pazienza, sei diventata parte integrante di questo percorso e della mia crescita come persona. Questa Tesi porta anche il tuo nome, perché senza di te sarebbe stata una salita molto più ardua e, probabilmente, adesso non sarei qui a festeggiare. Mi hai visto nelle peggiori condizioni possibili eppure non hai mai smesso di sostenermi e di restarmi vicina, con uno spirito di abnegazione veramente invidiabile. Mi auguro che questo sia solamente uno dei numerosi traguardi che riusciremo a conseguire insieme.

Grazie a tutti di cuore!

"What we observe is not nature itself,
but nature exposed to our method of
questioning."

Werner Heisenberg

Sommario

La dinamica collettiva delle popolazioni cellulari presenta spesso una marcata eterogeneità fenotipica, con la coesistenza di sottopopolazioni caratterizzate da abilità differenti nel proliferare, migrare e interagire con il microambiente. Un caso emblematico è l'organizzazione leader–follower: cellule con fenotipo più mobile e maggiormente sensibile ai segnali ambientali guidano l'avanzamento del fronte invasivo, seguite da cellule prevalentemente proliferative che ne sostengono e consolidano la crescita complessiva.

La modellazione matematica fornisce un linguaggio unificato per interpretare tali fenomeni. In particolare, i modelli PS–PIDE, che descrivono la distribuzione della popolazione nello spazio e nello spettro fenotipico, offrono un quadro teorico flessibile per analizzare la formazione di fronti propagativi strutturati e i compromessi funzionali tra motilità e proliferazione.

In questa tesi si esaminano, con approcci prima analitici e poi numerici, tre scenari complementari: la propagazione di onde viaggianti descritte dall'equazione di Fisher–KPP in forma riscalata, i fenomeni di concentrazione pura in modelli non locali della dinamica evolutiva e la combinazione tra concentrazione e propagazione lungo onde viaggianti strutturate in fenotipo. Le simulazioni, implementate in Matlab mediante Metodo delle Linee e integrazione adattiva, confermano la coerenza con le previsioni teoriche ed esplorano l'impatto dei parametri chiave sul comportamento del sistema.

Un elemento originale dell'elaborato è l'estensione del modello PS–PIDE di riferimento per includere una diffusività spaziale dipendente dal fenotipo, $D(y)$. Su tale estensione viene condotta un'analisi a onde viaggianti per comprendere come una popolazione soggetta a diffusione, chemotassi e proliferazione possa organizzarsi spazialmente in un fronte di invasione.

Nel complesso, il lavoro propone una prospettiva quantitativa sull'impatto dell'eterogeneità fenotipica nei processi di invasione, chiarendo come le interazioni tra motilità, proliferazione e strutturazione fenotipica guidino l'organizzazione di sistemi cellulari complessi. I risultati suggeriscono inoltre possibili applicazioni del modello sia nello sviluppo di strategie terapeutiche, sia nello studio di processi fisiologici di riparazione tissutale, in cui meccanismi cooperativi di tipo leader–follower possono assumere un ruolo determinante.

Indice

Ringraziamenti	2
1 Il background biologico	5
1.1 Introduzione di carattere generale	5
1.2 Eterogeneità fenotipica e primi modelli per la chemotassi	6
1.3 La dinamica leader–follower come manifestazione di eterogeneità fenotipica	7
1.3.1 Classificazione funzionale ed origine cellulare	9
1.3.2 Cellule leader tumorali	10
1.3.3 Cellule leader stromali	11
1.4 Considerazioni conclusive e prospettive future	12
2 Il background modellistico: dalle PDE alle PS-PIDE per lo studio del movimento biologico	13
2.1 Modelli strutturati in fenotipo	13
2.2 Modelli di movimento basati sulla diffusione	17
2.2.1 Equazione di Fisher–KPP e crescita logistica	17
2.2.2 Generalizzazione al caso di modelli strutturati in fenotipo	18
2.2.3 Dinamiche puramente fenotipiche	19
2.2.4 Ambienti spazialmente eterogenei	20
2.3 Modelli di movimento guidati dalla chemotassi	21
2.3.1 Formulazione del modello classico	21
2.3.2 Estensione ai modelli strutturati in fenotipo	22
3 Il background analitico dello studio	25
3.1 Strumenti matematici a supporto dei modelli PS-PIDE	25

3.1.1	Analisi delle onde viaggianti nei modelli a diffusione spaziale	26
3.2	Fenomeni di concentrazione nei modelli non locali dell'evoluzione fenotipica	28
3.2.1	Introduzione ai modelli non locali	28
3.2.2	Riscaldamento della dinamica fenotipica	29
3.2.3	Limite asintotico e convergenza verso misure concentrate	31
3.2.4	Equazione di Hamilton–Jacobi con vincolo	33
3.3	Onde viaggianti e concentrazione fenotipica nei modelli di diffusione spaziale ed evolutiva	35
3.3.1	Analisi delle onde viaggianti	35
3.3.2	Analisi dei fenomeni di concentrazione	36
3.3.3	Analisi dei fenomeni di concentrazione lungo onde viaggianti	41
4	Simulazioni Numeriche e Risultati	45
4.1	Onde viaggianti nel modello di Fisher–KPP riscaldato	46
4.1.1	Setup matematico ed implementazione numerica	46
4.1.2	Risultati numerici e confronto tra velocità teorica e stimata	47
4.2	Simulazioni numeriche dei fenomeni di concentrazione nei modelli non locali dell'evoluzione fenotipica	50
4.2.1	Setup matematico e implementazione numerica	50
4.2.2	Risultati numerici e confronto con la soluzione teorica	52
4.3	Concentrazione fenotipica lungo fronti d'invasione in modelli PS–PIDE riscaldati	54
4.3.1	Setup matematico e implementazione del modello	55
4.4	Riscaldamento del modello originale	56
4.5	Analisi asintotica formale del modello riscaldato	58
4.6	Analisi ad onde viaggianti del modello riscaldato	60
4.7	Risultati numerici e confronto al variare di ε	63
4.8	Analisi dei risultati numerici ottenuti	65
4.9	Estensione del modello: coefficiente di diffusione spaziale fenotipo-dipendente	66
4.10	Riscaldamento del modello con diffusione fenotipo-dipendente	67
4.11	Analisi asintotica formale del modello con diffusione spaziale fenotipo-dipendente	71
4.12	Analisi ad onde viaggianti del modello esteso	79

4.12.1 Sintesi delle proprietà attese.	93
4.13 Implementazione numerica del modello esteso $D(y)$	96
4.14 Risultati numerici e confronto per il Caso A	100
4.15 Risultati numerici e confronto per il Caso B	103
4.16 Analisi numerica al variare del coefficiente $D(y)$	106
4.16.1 Prima variante: diffusione decrescente con il fenotipo	106
4.16.2 Seconda variante: diffusione non monotona di tipo sinusoidale	107
4.16.3 Terza variante: diffusione esponenziale concava nel fenotipo	108
5 Risvolti applicativi del modello esteso	111
5.1 Impiego per lo sviluppo di terapie adattive efficaci	111
5.1.1 Applicazioni del controllo fenotipico mediante feedback	113
5.2 Analisi qualitativa delle simulazioni	115
5.2.1 Contributi da parte della letteratura recente	116
5.3 Applicazioni oltre l'oncologia: fenomeni di riparazione tissutale	118
6 Conclusioni e Prospettive Future	121
6.1 Contributi principali e risultati conseguiti	122
6.2 Assunzioni e limiti del modello	123
6.3 Implicazioni biologiche e interpretazione dei risultati	123
6.4 Prospettive di ricerca e sviluppi futuri	124
7 Appendice numerica: implementazione dei codici Matlab	125
7.1 Struttura del codice MATLAB PhenoChemoMain.m	125
7.2 Struttura del codice MATLAB oderhsepsilon.m	127

Capitolo 1

Il background biologico

1.1 Introduzione di carattere generale

L'invasione cellulare rappresenta un processo fondamentale nella progressione di molte patologie, tra cui la diffusione metastatica dei tumori solidi. In particolare, la **migrazione collettiva** descrive il movimento coordinato di gruppi di cellule che avanzano come un insieme coeso, mantenendo contatti fisici e comunicazioni dinamiche costanti con l'ambiente extracellulare e con le cellule circostanti (Vilchez Mercedes *et al.* [1]). Questa forma di migrazione si distingue dalle modalità individuali, in quanto richiede un'elevata cooperazione intercellulare: le cellule si polarizzano, si organizzano spazialmente e rispondono sinergicamente a gradienti chimici o meccanici, dando luogo a fronti d'invasione altamente strutturati.

Negli ultimi decenni è emerso come l'efficacia di tali processi dipenda in maniera determinante dalla cosiddetta **eterogeneità fenotipica** presente all'interno della popolazione. Anche in sistemi geneticamente omogenei, infatti, le cellule possono differire per tratti funzionali quali la capacità proliferativa, la velocità di migrazione, la sensibilità alla chemotassi o la resistenza agli stress ambientali (Lorenzi *et al.* [2]). Queste differenze definiscono un panorama fenotipico particolarmente complesso, nel quale ogni cellula occupa uno stato caratterizzato da specifiche proprietà dinamiche. L'interazione tra tali stati genera una distribuzione fenotipica che evolve nel tempo e nello spazio, determinando la risposta collettiva del sistema e, in particolare, la formazione di fronti d'invasione strutturati (Lorenzi e Painter [3]). I paragrafi a seguire daranno ulteriore risalto a questa importante proprietà.

1.2 Eterogeneità fenotipica e primi modelli per la chemotassi

Più di cinquant'anni fa, gli esperimenti pionieristici condotti dal biochimico Adler misero in evidenza che una popolazione di batteri *E. coli*, posta in un ambiente ricco di nutrienti, tendeva a generare bande concentriche ad alta densità che si propagavano verso l'esterno. Tale fenomeno era il risultato di un comportamento **chemotattico**: infatti i batteri, consumando il nutriente, davano vita ad un gradiente di concentrazione che li spingeva a muoversi dalle zone povere verso quelle con una maggiore quantità di risorse. Negli anni successivi, la chemotassi e altre forme di motilità direzionale sono state riconosciute come processi fondamentali in molte dinamiche biologiche, tra cui lo sviluppo embrionale (Szabò *et al.* [4]), la rigenerazione tissutale e l'invasione tumorale (Stuelten *et al.* [5]).

Il contributo di Keller e Segel, nei primi anni Settanta, rappresenta la base teorica della modellizzazione matematica di tali fenomeni: il modello da loro proposto descrive l'evoluzione di una popolazione cellulare tramite un sistema di equazioni di advezione-reazione-diffusione, nel quale la chemotassi agisce come un termine advettivo che orienta la densità cellulare lungo il gradiente di concentrazione di un attrattante chimico (Keller e Segel [6]). Questo schema concettuale ha inaugurato un approccio matematico capace di riprodurre il comportamento collettivo osservato sperimentalmente, come la formazione di onde viaggianti o la comparsa di aggregati locali, divenendo un riferimento per lo studio della migrazione cellulare in molteplici contesti biologici e tumorali.

Nel modello originario di Keller e Segel si assumeva che la popolazione fosse omogenea: tutte le cellule condividevano la medesima capacità proliferativa, la stessa risposta motoria e il medesimo tasso di consumo del segnale chimico. Tuttavia, l'esperienza rivela che una simile omogeneità è eccezionale. Anche in popolazioni geneticamente identiche, possono emergere differenze significative nei profili di espressione genica e nei comportamenti funzionali, che rendono la popolazione intrinsecamente **eterogenea** (come trattato in [3]).

Questa variabilità fenotipica può essere descritta introducendo una variabile strutturale continua y , che rappresenta lo stato fenotipico individuale (a titolo di esempio, il grado di motilità o di proliferazione). I modelli in questione estendono il paradigma di Keller e Segel, includendo la diversità interna alla popolazione, e permettono di analizzare fenomeni complessi come la selezione di tratti ottimali, la formazione di gradienti fenotipici e la propagazione di fronti evolutivi [2].

Un risultato di particolare rilievo, emerso in studi recenti [3], riguarda la presenza di **compromessi funzionali** (in inglese, *trade-offs*) tra i fenomeni di chemotassi e proliferazione. In molte popolazioni cellulari, infatti, un aumento della sensibilità chemotattica favorisce il movimento direzionale ma comporta una riduzione della capacità proliferativa ed al contempo cellule più proliferative tendono a possedere una minore motilità (come mostrato in Figura 1.1).

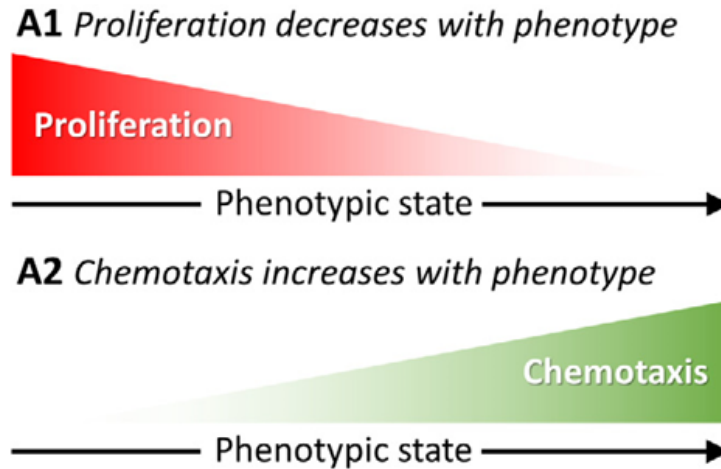


Figura 1.1: **Rappresentazione schematica del compromesso funzionale tra proliferazione e chemotassi.** L'intensità di ciascuna funzione varia lungo l'asse fenotipico: in (A1) la proliferazione decresce all'aumentare dello stato fenotipico, mentre in (A2) la sensibilità chemotattica cresce. Tale relazione, proposta in [3], sintetizza il principio biologico alla base della strutturazione fenotipica dei fronti d'invasione, dove cellule più proliferative e cellule più motili occupano regioni differenti del fronte. Immagine estratta direttamente da [3].

1.3 La dinamica leader–follower come manifestazione di eterogeneità fenotipica

Un esempio emblematico di eterogeneità fenotipica nei processi di migrazione collettiva è ben rappresentato dall'organizzazione **leader–follower**: in questo schema, il fronte invasivo è guidato da una sottopopolazione di **cellule leader**, caratterizzate da elevata motilità, forte capacità di rimodellare la matrice extracellulare (ECM) e sensibilità ai segnali chimici e meccanici del microambiente circostante. Alle loro spalle, vi sono le **cellule follower**, che mantengono la coesione del gruppo, ne seguono la traiettoria e contribuiscono alla crescita complessiva del collettivo grazie ad un profilo proliferativo più accentuato [1].

Le cellule leader svolgono funzioni fondamentali per assicurare l'avanzamento coordinato dell'invasione: in primis, queste plasmano la matrice extracellulare (ECM) creando dei percorsi di migrazione a bassa resistenza. Questo processo avviene tramite la secrezione di enzimi proteolitici che degradano la matrice preesistente, la deposizione di nuove fibre di fibronectina e la riorganizzazione meccanica delle strutture collagene circostanti, cooperando nel definire una rete di trazione che consente alle cellule successive di avanzare lungo traiettorie già predisposte, riducendo così il dispendio energetico complessivo e favorendo la progressione del fronte. In secundis, le cellule leader percepiscono e integrano i segnali del microambiente, rispondendo ai gradienti di fattori di crescita, alle variazioni

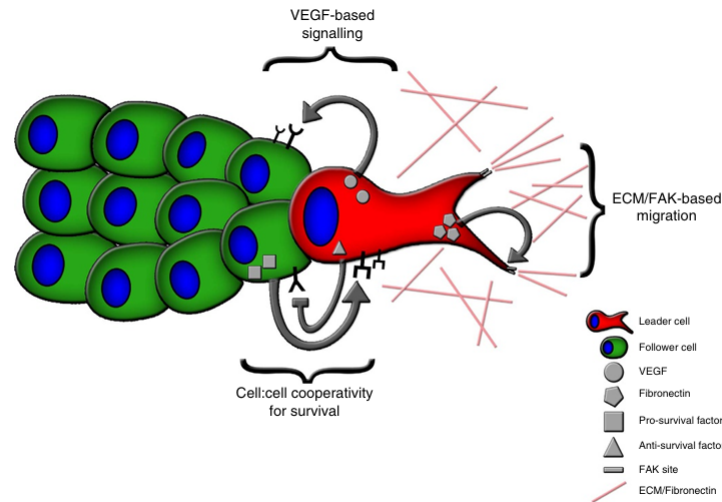


Figura 1.2: **Modello di simbiosi cellulare durante l'invasione collettiva del cancro.** Il fronte invasivo è composto da due sottopopolazioni fenotipicamente distinte ma funzionalmente interdipendenti: le *cellule leader* (in rosso), localizzate in posizione frontale, e le *cellule follower* (in verde), che seguono immediatamente le prime. Le cellule leader sono caratterizzate da una marcata motilità, elevata capacità di degradare e rimodellare la matrice extracellulare (ECM) e da un'intensa secrezione di fattori pro-invasivi, come VEGFA, che stimolano la migrazione delle cellule follower. Tale cooperazione bidirezionale determina una relazione simbiotica: le cellule leader guidano la direzione dell'invasione e creano le condizioni strutturali per l'infiltrazione del tumore, mentre le cellule follower sostengono la sopravvivenza e la persistenza delle leader attraverso la secrezione di fattori trofici e la promozione della crescita locale. Questo modello di interazione cooperativa fornisce una chiave interpretativa per comprendere come l'eterogeneità fenotipica possa tradursi in una maggiore efficienza invasiva e adattabilità del tumore al microambiente circostante. Immagine estratta e adattata da [7].

di rigidità del substrato e ai livelli locali di ossigeno e nutrienti; questa capacità esclusiva permette loro di orientare dinamicamente la direzione di invasione del collettivo (Konen *et al.* [7]). In definitiva, le leader coordinano la motilità delle follower attraverso una duplice forma di comunicazione: biochimica, quindi mediante il rilascio di chemoattrattanti come VEGF, CCL2 e PDGF, e biomeccanica, grazie a contatti cellula-cellula eterotipici e alla trasmissione di forze di trazione lungo il fronte invasivo.

Come descritto dallo studio di Konen [7], tale organizzazione collettiva riflette una vera e propria **simbiosi** funzionale tra sottopopolazioni cellulari: le cellule leader secernono VEGF per guidare la migrazione e riorganizzare la ECM attraverso l'attivazione del pathway integrina/FAK, mentre le follower, più proliferative, forniscono segnali di sopravvivenza e sostegno metabolico che mantengono la vitalità delle leader. Questa cooperazione reciproca garantisce la stabilità e la continuità del fronte invasivo, costituendo un modello sperimentale chiave nello studio dell'invasione cancerogena collettiva.

Ad una analisi più accurata, tale specializzazione sembra riflettere un compromesso fenotipico coerente con quanto osservato nei modelli teorici: le cellule leader "sacrificano" parte della loro capacità proliferativa allo scopo di massimizzare la loro motilità e la loro sensibilità chemotattica, mentre le follower, meno mobili, lavorano nella crescita e nel mantenimento della coesione tissutale [3].

Evidenze sperimentali recenti indicano che lo stato di “leadership” non rappresenta una condizione fissa e irreversibile, bensì un fenomeno dinamico e plasticamente modulabile nel tempo. Attraverso l’impiego di tecniche avanzate di imaging e genomica spaziale, come la cosiddetta *Spatiotemporal Genomic and Cellular Analysis* (SaGA), è stato possibile seguire in tempo reale il comportamento di cellule leader e follower durante l’invasione collettiva. Questa metodologia integra microscopia confocale a fluorescenza e analisi trascrittomica su cellule isolate dal fronte invasivo, consentendo di correlare il profilo genico con il ruolo funzionale all’interno del gruppo. I risultati ottenuti da Konen *et al.* [7] hanno dimostrato che le cellule follower possono acquisire caratteristiche tipiche delle leader in risposta a stimoli ambientali o a segnali paracrini provenienti dal microambiente tumorale, e viceversa, rivelando una marcata plasticità fenotipica. La leadership emerge dunque come uno *stato funzionale transitorio*, più che come un’identità cellulare rigida, determinato dall’equilibrio dinamico tra proliferazione, motilità e comunicazione intercellulare. Questa capacità di riconfigurare rapidamente il proprio comportamento conferisce alla popolazione tumorale una notevole adattabilità, favorendo la cooperazione tra sottopopolazioni ed ottimizzando la progressione del fronte invasivo in risposta alle variazioni del microambiente.

1.3.1 Classificazione funzionale ed origine cellulare

Numerosi studi hanno tentato di caratterizzare le cellule leader nei differenti tipi di tumore, ma non esiste ancora una definizione universalmente accettata basata esclusivamente sulle loro funzioni. In linea generale, le cellule leader possono essere classificate in base alla loro origine (come sostenuto da [1]):

- **Leader tumorali:** comprendono cellule mesenchimali, cellule epiteliali–mesenchimali ibride (EM ibride) e cellule basali. Derivano dal compartimento tumorale e presentano un’elevata plasticità fenotipica, che consente loro di modulare rapidamente il comportamento in risposta ai segnali del microambiente.
- **Leader stromali:** includono fibroblasti associati al cancro (CAFs) e macrofagi associati al tumore (TAMs). Pur non essendo di origine neoplastica, contribuiscono attivamente alla guida dell’invasione rimodellando la matrice extracellulare (ECM) e favorendo il movimento coordinato dell’intero collettivo cellulare.

1.3.2 Cellule leader tumorali

Tra le diverse tipologie di cellule leader di origine tumorale, due categorie rivestono un ruolo particolarmente rilevante: le cellule con fenotipo mesenchimale o in stato epitelio-mesenchimale ibrido, e le cellule basali. Questi sottogruppi condividono la capacità di guidare il fronte invasivo, ma differiscono per le loro caratteristiche molecolari e funzionali, che ne influenzano il comportamento all'interno della migrazione collettiva [1].

Cellule leader mesenchimali ed EM ibride La transizione epitelio-mesenchimale (EMT) rappresenta un processo cruciale nella progressione tumorale, attraverso il quale le cellule epiteliali perdono le adesioni cellula-cellula e acquisiscono tratti mesenchimali, come una maggiore motilità, la capacità di degradare la matrice extracellulare e una più alta resistenza ai trattamenti. Sebbene storicamente associate alla migrazione individuale, cellule con fenotipo mesenchimale sono state osservate agire come leader anche in contesti collettivi, guidando l'intero gruppo attraverso la ECM. Una parte di queste cellule mostra stati **ibridi EM**, in cui coesistono simultaneamente caratteristiche epiteliali e mesenchimali: questa condizione conferisce una notevole plasticità funzionale, permettendo di mantenere adesioni stabili con le follower pur possedendo una spiccata capacità migratoria. I marcatori tipici di tali stati includono l'espressione combinata di E-caderina (epiteliale) e N-caderina o vimentina (mesenchimale), insieme ai principali fattori di regolazione dell'EMT (TWIST, SNAIL, ZEB). In modelli tridimensionali, come i saggi di invasione su sferoidi cellulari, le cellule leader ibride dimostrano la capacità di rimodellare la matrice mantenendo contatti meccanici con le follower, che invece conservano prevalentemente un profilo epiteliale [1].

Cellule leader basali Un'ulteriore tipologia di cellule leader tumorali è rappresentata dalle cellule epiteliali basali, situate tra l'epitelio e la membrana basale. Queste cellule si distinguono per l'espressione di citocheratine come KRT5 e KRT14, che ne favoriscono l'adesione all'ECM e contribuiscono alla stabilità strutturale del tessuto. Nei tumori con profilo molecolare basale, come il carcinoma mammario triplo negativo, la presenza di cellule leader basali è frequentemente associata a prognosi sfavorevole e a un'elevata capacità invasiva. Esse possono guidare l'invasione collettiva mantenendo un fenotipo prevalentemente epiteliale, oppure attivando parzialmente programmi EMT che conferiscono tratti mesenchimali. Un esempio significativo è dato dalle cellule che esprimono podoplanina, un marcatore tipico delle cellule basali e mioepiteliali, in grado di promuovere l'invasione attraverso la regolazione delle GTPasi RHO. In alcuni modelli, cellule KRT14-positive mostrano la coespressione di marcatori epiteliali e mesenchimali (E-caderina, vimentina, α SMA), a sostegno dell'ipotesi secondo cui l'EMT rappresenti uno *spettro continuo* di transizioni fenotipiche piuttosto che un processo rigidamente binario [1].

Cell origins		Path generation	Cell coordination and guidance		Survival and metastasis
Leader cell type	Markers	Matrix remodelling	Cell mechanics	Cell signalling	Reprogramming
Mesenchymal and hybrid EM	N-cadherin ¹⁹ ; vimentin ¹⁹ ; TWIST1, ZEB1, SNAIL ^{21,33} ; ΔNp63α ⁴⁶ ; E-cadherin ³³	Fibronectin ¹⁸ ; MYO10 (REF. ²⁴); MMPs ²⁰ ; cathepsin B ³⁴	Integrins ⁹ , FAK ^{18,104} ; RHO–ROCK, LIMK1, LIMK2 (REF. ¹⁰⁷); ACTR3-K240R ³ ; E-cadherin ^{31,32} ; E-cadherin–N-cadherin ¹⁹	VEGFA ¹⁸ ; CX43 (REF. ¹³⁰); DLL4 (REFS ^{18,70}); JAG1 (REF. ⁷⁴); PDH ¹⁴⁷	CD44 (REF. ³³); NANOG ³³
Basal	KRT14 (REF. ⁴⁰); podoplanin ⁴² ; ΔNp63α ⁴⁰	AMIGO2 (REF. ⁴⁵); MMPs ⁴⁰	DDR2 (REF. ⁸³); E-cadherin ⁴⁰ ; P-cadherin ⁴⁴ ; desmosome ¹⁴⁰	DLL4 (REF. ¹³⁶); JAG1 (REF. ¹⁴⁰); CXCR4 (REF. ⁴³)	CD44 (REF. ¹⁴⁰)
CAF	N-cadherin ¹⁹ ; vimentin ⁵² ; TWIST1, ZEB1, SNAIL ⁸⁵	Fibronectin ^{63,64} ; CD10 (REF. ⁸⁵); MMPs ⁸²	Integrins ^{10,63} , FAK ¹⁴⁹ ; RHO–ROCK, LIMK1, LIMK2 (REFS ^{10,107}); E-cadherin–N-cadherin ³³	TGFβ ¹²⁵ ; PDGFR ⁸⁵ ; CCL6, CCL12 (REF. ¹⁴⁹)	αSMA ¹⁵² ; FAP ¹⁵²
TAM	CD68 (REF. ⁵⁷)	SPARC ⁶⁵ ; MMPs ^{60,71} ; cathepsin B ⁸⁶	Integrins ¹⁵⁶	NOTCH1-ENAH (invasive isoform) ¹³⁹	CD163 (REFS ^{57,154}); CD206 (REF. ⁵⁷)

Figura 1.3: **Marcatori molecolari e funzioni principali delle cellule leader.** La tabella mostra una selezione di marcatori riportati per ciascuna categoria di cellula leader, distinti in base all’origine tumorale o stromale [1].

1.3.3 Cellule leader stromali

Oltre alle cellule tumorali, un contributo rilevante alla guida dell’invasione collettiva proviene dalle **cellule stromali** presenti nel microambiente tumorale. Tra queste, due categorie spiccano per il loro ruolo nel modulare la migrazione: i **fibroblasti associati al cancro** (CAFs) e i **macrofagi associati al tumore** (TAMs). Entrambe agiscono rimodellando la matrice extracellulare e creando percorsi a bassa resistenza, sebbene differiscano nei meccanismi di interazione con le cellule neoplastiche [1].

Fibroblasti associati al cancro (CAFs) I CAFs sono cellule stromali che, una volta attivate da segnali provenienti dal tumore o dal microambiente circostante, come danni al DNA, alterazioni della ECM o stress ossidativo, assumono un fenotipo pro-invasivo. In tale stato, esprimono marcatori mesenchimali (N-caderina, vimentina) e fattori associati all’EMT, oltre a αSMA e FAP, acquisendo la capacità di modulare attivamente l’architettura della matrice. La loro funzione principale consiste nel **rimodellamento della ECM**, creando vie di migrazione a bassa resistenza che le cellule tumorali possono sfruttare per spostarsi dal sito primario [1].

Macrofagi associati al tumore (TAMs) I TAMs sono macrofagi residenti o reclutati nel microambiente tumorale e presentano una spiccata plasticità fenotipica. Possono polarizzarsi verso uno stato M1, caratterizzato da attività pro-infiammatoria e anti-tumorale, o verso uno stato M2, associato a immunosoppressione e promozione dell’invasione. Nei tumori solidi prevale tipicamente il fenotipo M2, che favorisce la progressione metastatica. Analogamente ai CAFs, i TAMs contribuiscono al rimodellamento della ECM attraverso meccanismi di degradazione enzimatica o compressione meccanica, facilitando il passaggio delle cellule tumorali. Tuttavia, rispetto ad altre cellule leader, i TAMs tendono a stabilire interazioni più deboli con le cellule epiteliali neoplastiche, e il loro ruolo risulta spesso limitato alla preparazione del percorso migratorio piuttosto che alla guida diretta del fronte invasivo [1].

1.4 Considerazioni conclusive e prospettive future

La formazione di cellule leader rappresenta una delle modalità più significative attraverso cui si realizza l'invasione tumorale collettiva. Tuttavia, ridurre l'analisi al solo schema **leader–follower** rischia di offrire una visione parziale di un fenomeno biologico ben più complesso e multidimensionale. L'organizzazione cooperativa delle cellule tumorali non segue infatti un modello statico, ma riflette un sistema dinamico nel quale identità e funzioni cellulari si ridefiniscono costantemente in risposta ai segnali ambientali, meccanici e molecolari.

È l'**eterogeneità fenotipica** a costituire il nucleo centrale della progressione neoplastica: le popolazioni cellulari non si distribuiscono in pochi stati distinti, ma occupano un continuum di fenotipi che spaziano da comportamenti altamente proliferativi a stati marcatamente migratori. Questa diversità genera una cooperazione funzionale che permette al tumore di combinare, nello stesso fronte invasivo, cellule capaci di guidare la migrazione e cellule dedicate al sostegno metabolico e proliferativo del gruppo. In tale scenario, la linea di confine tra cellule leader e follower diviene sempre più sfumata, e la migrazione collettiva si configura come il risultato emergente di una rete di interazioni reciproche piuttosto che di un semplice ordine gerarchico.

Questa variabilità rende complessa la definizione di una caratterizzazione molecolare univoca delle cellule invasive e limita l'efficacia di strategie terapeutiche mirate esclusivamente a una singola sottopopolazione, come le cellule leader. La **plasticità cellulare** consente infatti rapidi riassetto fenotipici, che mantengono attivo il processo invasivo anche in presenza di pressioni selettive esterne, ad esempio l'ipossia, la chemioterapia o le variazioni meccaniche del microambiente. In tal modo, la popolazione tumorale si comporta come un sistema adattivo complesso, in grado di riorganizzare le proprie componenti per garantire la sopravvivenza collettiva e la progressione invasiva.

Alla luce di questa complessità, diventa essenziale l'impiego di strumenti matematici e computazionali in grado di descrivere quantitativamente la dinamica di tali popolazioni eterogenee. I modelli alle derivate parziali e, in particolare, i sistemi PS–PIDE offrono un linguaggio coerente per rappresentare in modo continuo lo spettro fenotipico e per studiare l'evoluzione spaziotemporale della distribuzione delle cellule in risposta ai fattori ambientali e ai segnali chimici.

Il capitolo successivo introdurrà quindi il **background modellistico**, illustrando come i modelli PDE e PS–PIDE consentano di formalizzare le osservazioni biologiche discusse finora e di costruire un quadro teorico rigoroso per l'interpretazione delle simulazioni numeriche e dei risultati che saranno esposti nel prosieguo di questo elaborato di Tesi. Tale approccio integrato, unendo biologia e matematica, rappresenta uno strumento potente per comprendere i principi che governano l'invasione collettiva e, nel lungo periodo, per guidare lo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci e predittive.

Capitolo 2

Il background modellistico: dalle PDE alle PS-PIDE per lo studio del movimento biologico

Nota di carattere metodologico. Il presente capitolo è frutto della rielaborazione originale e autonoma della Sezione 3 contenuta nell’articolo intitolato *Phenotype structuring in collective cell migration: a tutorial of mathematical models and methods* di Lorenzi, Painter e Villa [2], integrato con altri articoli della letteratura scientifica sul tema. Tale contributo costituisce il riferimento principale per la formulazione dei modelli PS-PIDE, applicati ai fenomeni di migrazione cellulare collettiva.

2.1 Modelli strutturati in fenotipo

Il termine *fenotipo* definisce l’insieme delle caratteristiche osservabili di una cellula o di un organismo ed è stato introdotto dal biologo Johanssen (1911) per distinguere il patrimonio genetico (*genotipo*) da tutte le sue manifestazioni. Nell’ambito della biologia cellulare, il fenotipo può riferirsi a proprietà fisiche (come la forma e la dimensione), a livelli molecolari (ad esempio l’espressione genica o proteica) oppure a comportamenti funzionali (come motilità e proliferazione). Negli ultimi anni, l’utilizzo di questo concetto ha conosciuto una notevole espansione, riflettendo la crescente attenzione rivolta verso la **variabilità intra-popolazionale** e le sue implicazioni nella dinamica collettiva delle cellule [2].

Le cause dell’eterogeneità fenotipica sono molteplici e l’ambiente gioca un ruolo fondamentale: ad esempio, popolazioni microbiche soggette a differenti disponibilità nutritive possono sviluppare schemi metabolici ben distinti. Anche le interazioni tra cellule contribuiscono a tale diversificazione: in alcuni contesti di sviluppo embrionale emergono configurazioni spaziali a “chiaroscuro”, regolate da meccanismi di segnalazione locale

come il *pathway Delta/Notch*, un peculiare sistema di comunicazione tra due cellule adiacenti. Persino in popolazioni clonali, prive di influenze esterne, la diversità può originarsi spontaneamente per effetto della variabilità stocastica insita nei processi di espressione genica.

La consapevolezza dell'importanza di questi fenomeni ha stimolato la realizzazione di modelli matematici in grado di descrivere la distribuzione fenotipica di una popolazione nel tempo e nello spazio. Tali approcci si possono classificare in due principali categorie:

- **Modelli a popolazioni discrete**, in cui il fenotipo assume un numero finito di stati, descritti ad esempio tramite modelli ad agenti (*agent-based models*, ABM). Ogni cellula è rappresentata come un'entità individuale dotata di un certo stato fenotipico, che ne determina le regole di comportamento. Questi modelli possono prevedere stati fissi o variabili, discreti o continui, e consentono di simulare transizioni fenotipiche indotte da segnali ambientali o da interazioni cellulari [8].
- **Modelli a popolazioni continue**, in cui la popolazione è trattata come una distribuzione di densità lungo lo spazio fenotipico. In questo caso, equazioni alle derivate ordinarie o parziali governano l'evoluzione della densità di individui in ciascun stato. Una formulazione semplificata può limitarsi a poche variabili fenotipiche, mentre modelli più complessi introducono una variabile continua y che descrive lo spettro fenotipico. Questo approccio consente di catturare in modo più fedele l'eterogeneità interna della popolazione, sebbene al prezzo di una maggiore complessità analitica e numerica.

In particolare, i modelli continui con variabile strutturale fenotipica appartengono alla classe delle cosiddette **equazioni alle derivate parziali integro-differenziali strutturate in fenotipo** (più brevemente, **PS-PIDE**). Questi modelli si sono dimostrati estremamente efficaci nel descrivere l'emergere di dinamiche complesse, come la formazione di fronti d'invasione fenotipicamente strutturati e i fenomeni di concentrazione verso tratti cellulari selezionati. Per introdurre formalmente tali modelli, è necessario partire da una descrizione generale delle popolazioni cellulari, identificandone le variabili fondamentali e i tratti distintivi. È in questo contesto che si inseriscono le **equazioni di reazione-advezione-diffusione**, base di numerosi modelli classici della biologia matematica, che verranno poi estese alla loro formulazione strutturata PS-PIDE [2].

Quando si discute di popolazioni cellulari, non è sufficiente affidarsi ad una definizione intuitiva: per poterle descrivere matematicamente è necessario precisare le variabili che ne caratterizzano l'evoluzione. Definire una popolazione come un insieme di individui identici è certamente conveniente dal punto di vista modellistico, ma rappresenta un'approssimazione che trascura l'inevitabile variabilità interna dovuta a differenze di dimensioni, età, stato fisiologico, caratteristiche genetiche o fenotipiche.

Un punto di partenza convenzionale consiste nel rappresentare la densità di una popolazione, $\rho(t, \mathbf{x})$, mediante un'equazione di reazione-advezione-diffusione. In tale formulazione,

si considera che le cellule possano proliferare, morire e muoversi, combinando due distinte modalità di migrazione: una componente direzionale, modellata come termine advettivo con una velocità $\mathbf{A}_x(t, \mathbf{x})$ e una componente casuale, descritta da un termine diffusivo con coefficiente $D_x(t, \mathbf{x})$. Il termine $F(t, \mathbf{x})$ rappresenta invece i processi di crescita e morte cellulare. Questo schema ha dato origine a numerosi modelli, molti dei quali ampiamente trattati nella letteratura scientifica classica.

Nell'arco degli ultimi anni, tuttavia, la ricerca biologica ha evidenziato come le popolazioni non siano mai del tutto omogenee: alcune cellule possono mostrare maggiore velocità di movimento, altre una più elevata capacità proliferativa, altre ancora differenti strategie di sopravvivenza.

Queste osservazioni rendono evidente la necessità di un salto qualitativo nei modelli matematici: non è più sufficiente descrivere una popolazione come omogenea, ma serve introdurre una **variabile strutturale** in grado di catturare la diversità interna. L'introduzione di tale concetto ha radici storiche nei modelli demografici, ma è stata progressivamente estesa fino a includere la descrizione fenotipica delle popolazioni cellulari.

Stabilito ciò, la densità cellulare può essere descritta come $n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y})$, funzione del tempo t , della posizione spaziale \mathbf{x} e dello stato fenotipico \mathbf{y} appartenente a un dominio fenotipico \mathcal{Y} . La densità totale si ottiene dunque integrando rispetto alla variabile \mathbf{y} :

$$\rho(t, \mathbf{x}) := \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) d\mathbf{y}.$$

Il modello che ne deriva rappresenta un'estensione naturale della classica equazione di reazione–advezione–diffusione, includendo dipendenze dalla variabile fenotipica \mathbf{y} e termini che descrivono possibili transizioni lungo lo spazio fenotipico. In questa prima sezione, si procede a discutere l'estensione di alcuni classici modelli PDE

$$\partial_t \rho + \nabla_{\mathbf{x}} \cdot [\mathbf{A}_x(t, \mathbf{x}) \rho - D_x(t, \mathbf{x}) \nabla_{\mathbf{x}} \rho] = F(t, \mathbf{x}). \quad (2.1)$$

alla forma **PS-PIDE** qui espressa

$$\begin{cases} \partial_t n + \nabla_{\mathbf{x}} \cdot [\mathbf{A}_x(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) n - D_x(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) \nabla_{\mathbf{x}} n] \\ \quad + \nabla_{\mathbf{y}} \cdot [\mathbf{A}_y(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) n - D_y(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) \nabla_{\mathbf{y}} n] = F(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}), \\ \rho(t, \mathbf{x}) := \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) d\mathbf{y}. \end{cases} \quad (2.2)$$

Nei sistemi cellulari, la dinamica è regolata dalle interazioni tra cellule e componenti dell'ambiente extracellulare. Pertanto, la dipendenza da (t, \mathbf{x}) dei termini \mathbf{A}_x , D_x , \mathbf{A}_y , D_y e F in (2.2) può essere influenzata da quantità macroscopiche oltre che dalla densità ρ . Le definizioni di \mathbf{A}_x e D_x dipenderanno pertanto dal particolare movimento che si desidera rappresentare, e nel seguito considereremo alcune forme standard corrispondenti a differenti modelli di migrazione cellulare. Come nota finale, tutte le PDE e PS-PIDE

presentate in questa sezione, ove definite su domini limitati, sono soggette a condizioni al contorno a **flusso nullo**.

2.2 Modelli di movimento basati sulla diffusione

La diffusione costituisce uno dei meccanismi fondamentali alla base del movimento cellulare. Il modello di riferimento, noto come diffusione lineare o di tipo fickiano, descrive la dispersione di particelle soggette a moto browniano e deriva direttamente dalla prima legge di Fick [9]. Tale legge stabilisce che il flusso di materia è proporzionale al gradiente di concentrazione, formalizzando così il principio fisico secondo cui le particelle tendono a muoversi dalle regioni di alta densità verso quelle caratterizzate da densità inferiore.

L'approccio diffusivo lineare, per la sua semplicità e potere descrittivo, è stato largamente adottato nella biologia matematica. In particolare, l'equazione di Fisher–Kolmogorov–Petrovskii–Piskunov (meglio nota come **Fisher–KPP**) rappresenta uno dei primi modelli che unisce diffusione e crescita, introducendo l'idea di onde viaggianti di popolazione [10, 11]. Tale equazione nasce come generalizzazione del modello di crescita logistica, incorporando la diffusione spaziale e permettendo così di descrivere la propagazione di una popolazione che si espande da una sorgente iniziale, invadendo progressivamente il territorio circostante. Come discusso in [2], questo tipo di modelli fornisce il punto di partenza per lo studio delle onde di invasione e dei meccanismi di diffusione alla base della strutturazione fenotipica.

2.2.1 Equazione di Fisher–KPP e crescita logistica

Nel suo assetto più classico, la diffusione è considerata costante e indipendente dallo spazio, mentre la crescita segue una legge logistica. Indicando con $\rho(t, \mathbf{x})$ la densità di popolazione, si pongono:

$$D_{\mathbf{x}} \equiv D, \quad \mathbf{A}_{\mathbf{x}} \equiv 0, \quad F = \rho R(\rho),$$

da cui si ottiene l'equazione di Fisher–KPP nella forma

$$\partial_t \rho = D \nabla_{\mathbf{x}}^2 \rho + \rho R(\rho), \quad \mathbf{x} \in \mathcal{X}, \quad (2.3)$$

dove $D \in \mathbb{R}^+$ rappresenta la diffusività e $R(\rho)$ il tasso di crescita netto. Il termine di reazione viene descritto dal seguente modello logistico:

$$R(\rho) := r \left(1 - \frac{\rho}{k} \right), \quad (2.4)$$

in cui $r > 0$ denota il tasso di crescita intrinseco e $k > 0$ la capacità portante dell'ambiente, cioè il limite superiore alla crescita della popolazione.

Benché oggi questa equazione venga frequentemente interpretata come un modello di popolazione omogenea, gli studi originari di Fisher e Kolmogorov nascevano per descrivere popolazioni eterogenee, costituite da individui con differenti caratteristiche genetiche. In tale contesto, ρ rappresentava la densità della popolazione “figlia”, mentre $k - \rho$ quella

della popolazione “genitore”, sotto l’ipotesi che la somma rimanesse costante. Le onde viaggianti descritte da (2.3) modellano quindi la sostituzione progressiva di una popolazione con un’altra [2]. Questa trattazione è stata successivamente ampliata e approfondita attraverso simulazioni numeriche dedicate, presentate all’interno della Sezione 4.1.

2.2.2 Generalizzazione al caso di modelli strutturati in fenotipo

Un’estensione naturale del modello di Fisher–KPP consiste nell’introdurre la variabilità fenotipica all’interno della popolazione, includendo pertanto una nuova variabile $y \in \mathcal{Y}$ che rappresenti lo stato fenotipico. Tale formulazione conduce alla classe di equazioni PS–PIDE, in cui diffusione e crescita possono dipendere dallo stato fenotipico [2]. In questo caso, la densità cellulare è espressa come $n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y})$ e la densità totale è ottenuta integrando rispetto a y :

$$\rho(t, \mathbf{x}) = \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) d\mathbf{y}.$$

Assumendo che le transizioni fenotipiche siano descritte da una diffusione lineare ($\mathbf{A}_{\mathbf{y}} \equiv 0$, $D_{\mathbf{y}} \equiv \bar{D}$), si ottiene la seguente forma generalizzata:

$$\begin{cases} \partial_t n = D(\mathbf{y}) \nabla_{\mathbf{x}}^2 n + \bar{D} \nabla_{\mathbf{y}}^2 n + n R(\mathbf{y}, \rho), & \mathbf{x} \in \mathcal{X}, \mathbf{y} \in \mathcal{Y}, \\ \rho(t, \mathbf{x}) := \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) d\mathbf{y}. \end{cases} \quad (2.5)$$

Il parametro \bar{D} controlla la velocità dei mutamenti fenotipici, mentre $R(\mathbf{y}, \rho)$ rappresenta la funzione di **fitness**, ossia il tasso netto di proliferazione o morte di individui con fenotipo \mathbf{y} in presenza di una densità ρ . Questa formulazione, introdotta originariamente in [12] e approfondita in [2], consente di rappresentare in modo naturale fenomeni di selezione e adattamento.

I modelli della forma (2.5) possono generare onde viaggianti eterogenee, in cui il fenotipo dominante varia lungo la direzione di propagazione. Si definisce infatti il fenotipo prevalente $\bar{y}(t, \mathbf{x})$ come il punto in cui la densità n raggiunge il massimo:

$$n(t, \mathbf{x}, \bar{y}(t, \mathbf{x})) = \max_{\mathbf{y} \in \mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}).$$

In questo modo, l’onda invasiva risulta fenotipicamente stratificata: i fenotipi più mobili si collocano al fronte dell’invasione, mentre quelli più proliferativi tendono a concentrarsi nella coda, in accordo con le osservazioni sperimentali e con le analisi di strutturazione fenotipica presentate in [2].

Un caso particolarmente studiato è quello in cui la dipendenza dal fenotipo riguarda unicamente la diffusività spaziale, mentre la crescita rimane indipendente da y . Il sistema assume quindi la forma:

$$\begin{cases} \partial_t n = D(\mathbf{y}) \nabla_{\mathbf{x}}^2 n + \bar{D} \nabla_{\mathbf{y}}^2 n + n R(\rho), & \mathbf{x} \in \mathcal{X}, \mathbf{y} \in \mathcal{Y}, \\ \rho(t, \mathbf{x}) := \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) d\mathbf{y}. \end{cases} \quad (2.6)$$

Questi modelli sono stati applicati con successo per descrivere, ad esempio, l'espansione delle popolazioni di rospi delle canne in Australia [13], assumendo

$$D(y) = y, \quad R(\rho) = r(1 - \rho). \quad (2.7)$$

In questo scenario, gli individui con maggiore capacità di diffusione colonizzano la parte anteriore dell'onda, dando origine al cosiddetto **ordinamento spaziale**, un fenomeno che rappresenta una chiave interpretativa importante anche in biologia evolutiva e oncologia [2].

2.2.3 Dinamiche puramente fenotipiche

Nel caso in cui la distribuzione spaziale non giochi un ruolo rilevante, la variabile spaziale può essere omessa, riducendo così il modello alla sola evoluzione fenotipica:

$$\begin{cases} \partial_t n = \bar{D} \nabla_{\mathbf{y}}^2 n + n R(\mathbf{y}, \rho), \\ \rho(t) = \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{y}) d\mathbf{y}, \quad \mathbf{y} \in \mathcal{Y}. \end{cases} \quad (2.8)$$

In questa classe di modelli, $R(\mathbf{y}, \rho)$ rappresenta la competizione tra crescita e saturazione ambientale. Una scelta frequente per la funzione di fitness è (vedere il lavoro di Lorenzi *et al.* [14]):

$$R(\mathbf{y}, \rho) := r(\mathbf{y}) - \kappa \rho. \quad (2.9)$$

dove $r(y)$ descrive il tasso di crescita per fenotipo y e κ regola l'effetto della densità complessiva sulla crescita. Un semplice ma significativo esempio è fornito dalla funzione parabolica:

$$r(\mathbf{y}) := \gamma - |\mathbf{y} - \boldsymbol{\varphi}|^2. \quad (2.10)$$

in cui $\boldsymbol{\varphi}$ rappresenta il fenotipo più adatto e γ la fitness massima. In questo contesto, le soluzioni tendono a concentrarsi nel tempo attorno a $\mathbf{y} = \boldsymbol{\varphi}$, assumendo profili approssimativamente gaussiani la cui varianza è proporzionale a \bar{D} . Come illustrato all'interno degli studi di [15] e di [16], la media fenotipica $\bar{\mathbf{y}}(t)$ converge al valore $\boldsymbol{\varphi}$ per $t \rightarrow \infty$, fornendo così una formalizzazione matematica del principio di selezione naturale: la popolazione si concentra progressivamente sul fenotipo più vantaggioso, mentre la diffusività fenotipica \bar{D} regola la dispersione della variabilità residua.

2.2.4 Ambienti spazialmente eterogenei

Nella realtà biologica, le popolazioni cellulari raramente si sviluppano in ambienti perfettamente omogenei. Le variazioni locali di nutrienti, ossigeno, segnali chimici o rigidità del substrato possono generare gradienti che influenzano direttamente la crescita, la motilità e la selezione fenotipica. In questi casi, la fitness di ciascun fenotipo non è più un parametro costante, ma diventa una funzione variabile nello spazio e nel tempo, dipendente da uno o più fattori abiotici o segnali ambientali rappresentati da un vettore:

$$\mathbf{S}(t, \mathbf{x}) = (S_1(t, \mathbf{x}), S_2(t, \mathbf{x}), \dots, S_N(t, \mathbf{x})).$$

Questa dipendenza ambientale estende ulteriormente la formulazione PS-PIDE, introducendo un feedback tra dinamica cellulare e ambiente [2]. Il modello generalizzato, in questo contesto, diventa:

$$\begin{cases} \partial_t n = D(\mathbf{y}) \nabla_{\mathbf{x}}^2 n + \bar{D} \nabla_{\mathbf{y}}^2 n + n R(\mathbf{y}, \rho, \mathbf{S}), & \mathbf{x} \in \mathcal{X}, \mathbf{y} \in \mathcal{Y}, \\ \rho(t, \mathbf{x}) = \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) d\mathbf{y}. \end{cases} \quad (2.11)$$

dove la funzione di fitness R viene definita come

$$R(\mathbf{y}, \rho, \mathbf{S}) := r(\mathbf{y}, \mathbf{S}) - \kappa \rho, \quad (2.12)$$

$$r(\mathbf{y}, \mathbf{S}) := g(\mathbf{S}) - |\mathbf{y} - f(\mathbf{S})|^2. \quad (2.13)$$

con $f(\mathbf{S})$ che individua il **fenotipo ottimale** in funzione delle condizioni locali e $g(\mathbf{S})$ che rappresenta la **fitness massima** ottenibile nel punto \mathbf{x} e all'istante t .

A partire dalla ricerca primigenia definita in [17], che introduce un modello PS-PIDE con $D(\mathbf{y}) \equiv 0$ e $\bar{D} = 0$ per descrivere l'emergere dell'eterogeneità fenotipica in tumori avascolari, si è sviluppata un'ampia gamma di ricerca sulla dinamica evolutiva delle popolazioni cellulari strutturate in fenotipo. Successivamente, [18] ha esteso questo approccio considerando l'influenza di ipossia e acidità sulla dinamica evolutiva del cancro, mostrando come fattori microambientali modifichino la fitness cellulare e orientino la selezione verso dei fenotipi più resistenti. Infine, i risultati di [19] hanno analizzato l'esistenza e la velocità di fronti d'invasione in equazioni di reazione-diffusione non locali, fornendo una base teorica per comprendere la formazione di onde viaggianti in popolazioni strutturate sia nello spazio sia nel fenotipo. E questi non sono altro che pochi, ma significativi, esempi della mole di ricerca condotta su questi temi.

In conclusione, nella Sezione che seguirà verranno introdotti ed analizzati i modelli di movimento fondati sulla chemotassi, che estendono ulteriormente il quadro teorico del moto cellulare che è stato illustrato da [2].

2.3 Modelli di movimento guidati dalla chemotassi

2.3.1 Formulazione del modello classico

In numerosi processi biologici fondamentali, come la morfogenesi, la cicatrizzazione e le risposte infiammatorie, il corretto posizionamento delle cellule riveste un ruolo essenziale. Tra i modelli utilizzati per descrivere il movimento cellulare, quelli basati sulla **chemotassi** rivestono una posizione di assoluto rilievo, in quanto permettono di rappresentare lo spostamento direzionale delle cellule in risposta a segnali ambientali. Il termine *tassi* si riferisce al movimento orientato delle cellule lungo gradienti di molecole, tipicamente solubili. Sebbene la chemotassi sia la forma maggiormente studiata, esistono numerose altre modalità di movimento direzionale, tra cui spiccano l'**aptotassi** (in risposta a gradienti di adesione), la **durotassi** (influenzata dalla rigidità del substrato) e la **galvanotassi** (guidata dai campi elettrici).

Tra i modelli matematici in ambito PDE, il sistema di Keller–Segel [20] rappresenta per certo il prototipo per la descrizione della chemotassi. Questo sistema ha ricevuto enorme attenzione per la capacità di sintetizzare il comportamento macroscopico di popolazioni cellulari chemotattiche e per le sue proprietà analitiche. Nel caso standard, il termine chemotattico è modellato come un termine advettivo, in cui la velocità è proporzionale al gradiente di un segnale chimico $S(t, \mathbf{x})$. Aggiungendo un termine diffusivo lineare (come già visto, ad esempio, nel caso dell'equazione (2.3)) e un termine di crescita, si ottiene la seguente formulazione, in cui $D_{\mathbf{x}} \equiv D$, $\mathbf{A}_{\mathbf{x}} := -\chi\rho\nabla_{\mathbf{x}}S$ e $F := \rho R(\rho, S)$ nell'equazione generale (2.1):

$$\partial_t \rho = \nabla_{\mathbf{x}} [D \nabla_{\mathbf{x}} \rho - \chi \rho \nabla_{\mathbf{x}} S] + \rho R(\rho, S), \quad \mathbf{x} \in \mathcal{X}. \quad (2.14)$$

Il parametro $\chi \in \mathbb{R}_*^+$, noto come sensibilità chemiotattica, è spesso assunto costante, ma può essere reso dipendente dal segnale S e/o dalla densità cellulare ρ , come ampiamente discusso da Hillen e Painter in [21]. In tale lavoro, gli autori offrono una rassegna sistematica dei principali modelli a derivate parziali per la chemotassi, partendo dalla formulazione standard di Keller–Segel e introducendo numerose varianti biologicamente motivate. Tra queste, vengono considerate sensibilità dipendenti dal segnale (come i modelli di tipo recettoriale), dalla densità cellulare (modelli volume-filling) e diffusività non lineari, ognuna delle quali altera profondamente la formazione di pattern spaziali e le condizioni di esistenza globale delle soluzioni.

Il lavoro di Hillen and Painter [21] mostra inoltre come le diverse scelte funzionali di $\chi(S, \rho)$ influenzino il comportamento collettivo delle cellule, regolando la comparsa di fenomeni di aggregazione, blow-up o autorganizzazione spaziale. Anche il termine di crescita $R(\rho, S)$ può dipendere dal segnale, ad esempio se quest'ultimo rappresenta un nutriente promotore della proliferazione (caso trattato nella Sezione dedicata alle Simulazioni Numeriche 4.12). In molti casi, la dinamica temporale del segnale $S(t, \mathbf{x})$ è descritta da una PDE, conducendo così alla formulazione di sistemi accoppiati che incorporano feedback tra produzione, consumo e risposta chemotattica (come discusso in [2]).

2.3.2 Estensione ai modelli strutturati in fenotipo

Un aspetto cruciale emerso negli ultimi anni riguarda l'eterogeneità fenotipica delle popolazioni cellulari e il conseguente compromesso tra motilità e proliferazione. Evidenze sperimentali hanno infatti dimostrato che le cellule ad elevata chemotassi tendono a collocarsi al fronte delle onde di invasione, guidando la propagazione, mentre quelle a maggiore capacità proliferativa rimangono nelle posizioni retrostanti. Questa osservazione ha stimolato lo sviluppo di modelli strutturati in fenotipo, capaci di catturare la distribuzione della popolazione lungo una variabile y che rappresenta lo spettro fenotipico (come discusso in [2]). In tale contesto, una generalizzazione dell'equazione (2.14) porta alla seguente formulazione PS-PIDE:

$$\begin{cases} \partial_t n = \nabla_x \cdot [D \nabla_x n - \chi(\mathbf{y}) n \nabla_x S] + \bar{D} \nabla_y^2 n + n R(\mathbf{y}, \rho, S), & \mathbf{x} \in \mathcal{X}, \mathbf{y} \in \mathcal{Y}, \\ \rho(t, \mathbf{x}) := \int_{\mathcal{Y}} n(t, \mathbf{x}, \mathbf{y}) d\mathbf{y}. \end{cases} \quad (2.15)$$

Qui la sensibilità chemiotattica $\chi(\mathbf{y})$ e il tasso di crescita $R(\mathbf{y}, \rho, S)$ dipendono esplicitamente dal fenotipo. In particolare, $\chi(\mathbf{y})$ rappresenta la propensione delle cellule nello stato \mathbf{y} a rispondere al gradiente di S , mentre $R(\mathbf{y}, \rho, S)$ descrive la loro fitness proliferativa in funzione delle condizioni locali. Questo formalismo consente di rappresentare matematicamente il compromesso proliferazione–chemiotassi, con implicazioni dirette nella dinamica di onde viaggianti strutturate fenotipicamente (come analizzato in [3] e discusso in [2]).

Risultati numerici e sperimentali hanno mostrato che popolazioni cellulari eterogenee possono auto-organizzarsi in sottogruppi dotati di funzioni complementari: cellule leader, connotate da elevata chemotassi, che guidano la propagazione del fronte invasivo, e cellule follower, a maggiore capacità proliferativa, che sostengono la crescita della massa tumorale retrostante. Questi studi hanno evidenziato l'esistenza di una vera e propria cooperazione funzionale tra sottopopolazioni cellulari, interpretabile come un meccanismo di tipo simbiotico: le cellule leader, posizionate al fronte, aprono percorsi di migrazione attraverso la matrice extracellulare e rilasciano segnali molecolari (come il VEGF) che orientano la motilità collettiva, mentre le cellule follower forniscono supporto metabolico e proliferativo, garantendo il mantenimento della coesione strutturale.

In tale contesto, lo studio di [22] ha mostrato che l'allocazione delle risorse cellulari può generare un compromesso funzionale tra motilità e proliferazione. Le cellule devono infatti distribuire in modo bilanciato le risorse disponibili tra processi di crescita e di movimento direzionale: un aumento della sensibilità chemiotattica implica un maggiore dispendio energetico per la motilità, riducendo la capacità proliferativa, mentre una proliferazione elevata limita la disponibilità energetica per la risposta chemiotattica.

Numerose estensioni di questo approccio sono state proposte per includere ulteriori meccanismi di interazione con il microambiente (come discusso in [2]). Quando la variabile S rappresenta la densità della matrice extracellulare (ECM), modelli PS-PIDE della forma espressa da (2.15) permettono di descrivere scenari in cui le cellule leader degradano

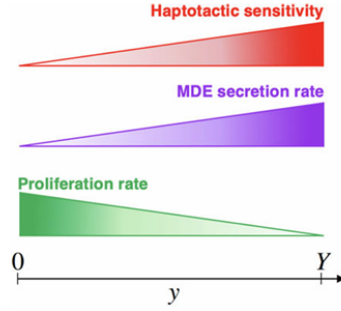


Figura 2.1: Schema illustrativo delle relazioni tra sensibilità aptotattica, tasso di secrezione di enzimi MDE e tasso di proliferazione lungo lo spazio fenotipico y . L'immagine, tratta da [3], mostra come le cellule caratterizzate da valori più elevati di y presentino maggiore sensibilità aptotattica e maggiore produzione di MDE, ma minore capacità proliferativa.

progressivamente la matrice, creando canali di penetrazione che vengono successivamente sfruttati dalle cellule follower. In tali contesti, la chemotassi può agire in sinergia con la aptotassi e la durotassi, ossia con la risposta ai gradienti di adesione e di rigidità del substrato, fornendo una descrizione più realistica dei processi di invasione tissutale.

Un'altra possibile estensione riguarda il caso in cui la variabilità fenotipica agisca prevalentemente sul tasso di proliferazione, lasciando invece omogenea la risposta chemotattica. Questa ipotesi è utile per modellare situazioni in cui la diversità tra cellule dipende più dalle loro capacità replicative che dalla sensibilità al segnale (come discusso in [2]). Anche in tali condizioni, l'eterogeneità fenotipica si dimostra fondamentale nel determinare la struttura del fronte d'invasione: le regioni anteriori sono dominate da cellule a elevata motilità, mentre le regioni posteriori si arricchiscono di fenotipi proliferativi, contribuendo al rifornimento continuo del fronte.

Estensioni ancora più generali considerano la dinamica accoppiata tra segnale chemotattico e cellule, in cui S evolve secondo una propria equazione di diffusione e degradazione, del tipo

$$\partial_t S = D_S \nabla_x^2 S - \eta S + \beta \rho,$$

in cui D_S rappresenta la diffusività del segnale, η il tasso di decadimento e β la produzione indotta dalle cellule. Questa formulazione, adottata in [3] ed approfondita in [2], consente di descrivere la retroazione esistente tra popolazione e ambiente, mostrando come la chemotassi e la proliferazione cooperino nella formazione di fronti autorganizzati. Nel regime riscalato, tali modelli rivelano la comparsa di onde viaggianti fenotipicamente strutturate, in cui la selezione tra motilità e crescita è governata da un compromesso dinamico che regola la velocità e la stabilità del fronte.

Un ulteriore sviluppo teorico è stato proposto da Hodgkinson *et al.* [23], che hanno analizzato la propagazione di segnali in sistemi cellulari eterogenei sia dal punto di vista spaziale che strutturale. In tale modello, in particolare, la variabile S è trattata come un vettore le cui componenti rappresentano differenti molecole diffusive, consentendo di esplorare la dinamica congiunta di più segnali chemiotattici e la loro interazione con popolazioni cellulari fenotipicamente strutturate. Gli autori mostrano come tali sistemi possano generare complessi pattern di segnalazione e comunicazione reciproca, nei quali l'accoppiamento tra spazio, struttura interna e feedback molecolari produce comportamenti emergenti quali propagazione di fronti, oscillazioni o modulazioni periodiche del segnale.

L'eterogeneità fenotipica e la sua interazione con la chemotassi rappresentano dunque una chiave interpretativa fondamentale per comprendere l'organizzazione collettiva delle popolazioni cellulari invasive (come discusso in [2]). Attraverso il linguaggio dei modelli PS-PIDE, è possibile descrivere con rigore matematico come la cooperazione tra cellule dotate di caratteristiche differenti, motori, degradative o proliferative, plasmi la morfologia, la velocità e la stabilità dei fronti invasivi. Questa prospettiva consente di chiarire il ruolo dei compromessi funzionali nella dinamica tumorale, fornendo un ponte concettuale tra fenomenologia biologica e modellizzazione matematica.

Nel capitolo successivo, verrà introdotto il **background analitico** alla base di questo studio, che fornirà gli strumenti necessari per analizzare la formazione, la stabilità e la propagazione delle onde viaggianti nei modelli PS-PIDE che sono stati qui discussi.

Capitolo 3

Il background analitico dello studio

Nota di carattere metodologico. Il presente capitolo è frutto della rielaborazione autonoma della Sezione 4 contenuta nell’articolo di riferimento *Phenotype structuring in collective cell migration: a tutorial of mathematical models and methods* di Lorenzi, Painter e Villa [2], integrato con altri articoli della letteratura scientifica sul tema. Tale contributo costituisce il riferimento principale per la formulazione dei modelli PS-PIDE applicati ai fenomeni di migrazione cellulare collettiva.

3.1 Strumenti matematici a supporto dei modelli PS-PIDE

Nel corso dell’ultimo decennio, una crescente attenzione è stata rivolta all’analisi del comportamento delle soluzioni dei modelli PS-PIDE della forma (2.2), con particolare enfasi sui fenomeni di propagazione ad onda viaggiante e di concentrazione fenotipica. Questi due meccanismi, profondamente intrecciati tra loro, costituiscono i principali canali attraverso cui si manifesta l’organizzazione spaziale e fenotipica delle popolazioni cellulari.

È possibile osservare una **strutturazione fenotipica lungo onde viaggianti** come risultato dell’interazione tra diffusione spaziale e dinamiche evolutive nel fenotipo. In tale contesto, le densità cellulari totali $\rho(t, x)$, che rappresentano l’aggregato delle cellule in tutti gli stati fenotipici, si comportano come onde viaggianti che si propagano nello spazio con velocità costante. All’interno di queste onde, la densità fenotipica $n(t, x, y)$ tende a concentrarsi attorno a un particolare stato fenotipico $y = \bar{y}(t, x)$, che varia spazialmente lungo il fronte d’invasione. Analiticamente parlando, questa configurazione descrive un processo definibile di auto-organizzazione del fronte ed interpretabile come un’onda viaggiante strutturata in fenotipo.

In questa sezione, ci concentriamo sull’analisi delle *onde viaggianti*, che rappresentano

il quadro matematico ideale per descrivere la propagazione spaziale delle popolazioni strutturate in fenotipo. Attraverso lo studio di tali soluzioni, sarà possibile comprendere come la combinazione tra diffusione, crescita e selezione determini la velocità e la forma del fronte invasivo.

3.1.1 Analisi delle onde viaggianti nei modelli a diffusione spaziale

Nel contesto dei modelli di diffusione spaziale descritti da equazioni alle derivate parziali del tipo (2.1), con variabile continua $x \in \mathbb{R}$, un ruolo centrale è rivestito dalle *onde viaggianti*. Si tratta di soluzioni che si propagano nel tempo mantenendo inalterata la propria forma, avanzando a velocità costante $c \in \mathbb{R}$, descritte dalla trasformazione:

$$\rho(t, x) \equiv \rho(z), \quad z = x - ct, \quad z \in (-\infty, \infty). \quad (3.1)$$

Nel caso in cui si considerino onde dirette verso destra si assume $c > 0$. Cercare soluzioni di tipo onda viaggiante equivale sostanzialmente a determinare una funzione $\rho(z)$ e una velocità c tali che, sostituendo l'ansatz (3.1) nella PDE originaria, si ottenga un problema alle derivate ordinarie per $\rho(z)$ soggetto a condizioni al contorno ai limiti $z \rightarrow \pm\infty$.

Nel modello di Fisher–KPP, ottenuto combinando le equazioni (2.3) e (2.4), l'inserimento dell'ansatz e il riordino dei termini conducono all'equazione:

$$D \frac{d^2 \rho}{dz^2} + c \frac{d\rho}{dz} + r \rho \left(1 - \frac{\rho}{k}\right) = 0, \quad z \in \mathbb{R}. \quad (3.2)$$

Poiché il modello ammette due stati stazionari omogenei, $\rho \equiv 0$ e $\rho \equiv k$, il primo instabile, il secondo asintoticamente stabile — si impongono le condizioni al contorno:

$$\rho(-\infty) = k, \quad \rho(\infty) = 0, \quad (3.3)$$

che descrivono la penetrazione di una popolazione inizialmente concentrata in un'area già colonizzata verso una regione ancora vuota.

È noto che il problema (3.2)–(3.3) ammette soluzioni monotone decrescenti se, e solo se, la velocità di propagazione c supera la soglia critica $c^* = 2\sqrt{rD}$, definita come **velocità minima dell'onda** (come nei lavori descritti da [24] e [25]). Questa proprietà caratterizza un'ampia classe di modelli di diffusione e costituisce la base per l'analisi asintotica di fronti d'invasione, come illustrato in [2].

Per comprendere il comportamento a lungo termine, si considera la convergenza della soluzione del problema di Cauchy verso una soluzione d'onda. A tal fine si applica un cambio di scala classico:

$$(t, x) \rightarrow \left(\frac{t}{\varepsilon}, \frac{x}{\varepsilon} \right), \quad (3.4)$$

introducendo la funzione riscalata $\rho_\varepsilon(t, x) = \rho(\frac{t}{\varepsilon}, \frac{x}{\varepsilon})$. Assumendo, per semplicità, $D = r = k = 1$, il modello di Fisher–KPP assume la forma semplificata:

$$\varepsilon \partial_t \rho_\varepsilon = \varepsilon^2 \partial_{xx}^2 \rho_\varepsilon + \rho_\varepsilon(1 - \rho_\varepsilon), \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.5)$$

Nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, la funzione ρ_ε tende a una soluzione d'onda a gradino che soddisfa $\rho(1 - \rho) = 0$, assumendo i valori 0 e 1. La velocità minima dell'onda risulta pari a $c^* = 2$.

Per verificare numericamente tale comportamento, si utilizza la condizione iniziale a gradino:

$$\rho_\varepsilon(0, x) := \begin{cases} 1, & \text{se } x < 0, \\ 0, & \text{se } x \geq 0, \end{cases} \quad (3.6)$$

e si osserva che, per valori piccoli di ε , la soluzione converge alla funzione $\rho^0(x - c^*t)$, con $c^* = 2$. Come mostrato nella Figura 4.1 del Capitolo legato alle Simulazioni Numeriche ed ai Risultati, la soluzione numerica diventa progressivamente simile a un'onda a gradino, confermando così i risultati teorici classici.

Per analizzare rigorosamente il limite $\varepsilon \rightarrow 0$, si utilizza l'**ansatz di tipo WKB** (da Wentzel–Kramers–Brillouin), che separa una componente esponenziale a variazione rapida da una più lenta e regolare. Tale approccio è reso operativo dalla **trasformazione di Hopf–Cole**, che si scrive come:

$$\rho_\varepsilon(t, x) = \exp\left(\frac{u_\varepsilon(t, x)}{\varepsilon}\right), \quad (3.7)$$

dove $u_\varepsilon(t, x)$ rappresenta il potenziale logaritmico associato alla densità. Se u_ε converge localmente a una funzione limite $u(t, x)$, le regioni con $u < 0$ corrispondono a $\rho_\varepsilon \rightarrow 0$, mentre quelle con $u = 0$ corrispondono a $\rho_\varepsilon \rightarrow 1$. Lo studio del profilo limite di ρ_ε si riconduce così all'analisi di u_ε , funzione generalmente più regolare e trattabile dal punto di vista analitico.

Sostituiamo l'ansatz (3.7) nell'equazione (3.5) ed otteniamo un'equazione del primo ordine per u_ε del tipo **Hamilton–Jacobi**:

$$\partial_t u + H(\partial_x u) = 0, \quad (3.8)$$

dove H prende il nome di Hamiltoniana del sistema. Equazioni di questa forma descrivono la propagazione di fronti e superfici di livello, emergendo naturalmente come limite formale della trasformazione di Hopf–Cole per $\varepsilon \rightarrow 0$, dove H prende il nome di Hamiltoniana del sistema. Tale quadro teorico, ampiamente consolidato in [2], offre strumenti robusti per lo studio della dinamica del fronte e della sua velocità asintotica. In particolare, gli sviluppi introdotti da [26] hanno fornito la base analitica per la teoria moderna delle *soluzioni di viscosità* delle equazioni di Hamilton–Jacobi, consentendo di trattare in

modo rigoroso problemi non lineari in cui la soluzione classica può non esistere o perdere regolarità. Questo approccio consente di descrivere con precisione l'evoluzione dei fronti anche in presenza di discontinuità o transizioni improvvise, rappresentando un punto di riferimento per l'analisi asintotica dei modelli PS-PIDE nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$.

3.2 Fenomeni di concentrazione nei modelli non locali dell'evoluzione fenotipica

3.2.1 Introduzione ai modelli non locali

Nell'ambito della modellizzazione di popolazioni strutturate rispetto al fenotipo, è consuetudine assumere che la densità fenotipica iniziale segua una distribuzione di tipo gaussiano: questa scelta, oltre a risultare conveniente dal punto di vista analitico, riflette un'ipotesi biologicamente realistica: le popolazioni cellulari mostrano spesso una concentrazione intorno a un valore fenotipico medio, con una variabilità limitata da fluttuazioni fisiologiche.

L'adozione di tale ipotesi giustifica l'impiego di **modelli non locali**, ossia modelli nei quali l'evoluzione in un punto della variabile dipende anche dai valori assunti dalla soluzione in altre regioni del dominio (e per questo definiti *non locali*).

Nel caso in esame, si considerano equazioni del tipo (2.8), dove la variabile strutturale $y \in \mathbb{R}$ rappresenta il tratto fenotipico, soggette alle seguenti condizioni iniziali gaussiane:

$$n(0, y) := \frac{\rho^0}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left[-\frac{(y - \bar{y}^0)^2}{2\sigma_0^2}\right], \quad \rho^0, \sigma_0 \in \mathbb{R}_+^*, \quad \bar{y}^0 \in \mathbb{R}. \quad (3.9)$$

In questa formulazione, il parametro ρ^0 indica la dimensione iniziale della popolazione, \bar{y}^0 rappresenta il valore medio del fenotipo al tempo iniziale, mentre σ_0^2 è la varianza, che fornisce una misura quantitativa dell'eterogeneità fenotipica all'interno della popolazione.

Come mostrato in diversi studi teorici e analitici [2], l'equazione (2.8) soggetta alle condizioni iniziali (3.9) ammette soluzioni analitiche di forma gaussiana, che mantengono nel tempo la stessa struttura funzionale della distribuzione iniziale:

$$n(t, y) = \frac{\rho(t)}{\sqrt{2\pi\sigma^2(t)}} \exp\left[-\frac{(y - \bar{y}(t))^2}{2\sigma^2(t)}\right]. \quad (3.10)$$

Qui, $\rho(t)$ denota la dimensione complessiva della popolazione al tempo t , $\bar{y}(t)$ è il valore medio del fenotipo (che può variare nel tempo a causa del principio di selezione), e $\sigma^2(t)$ misura la dispersione fenotipica. Talvolta, per ragioni di pura semplicità, si introduce la variabile ausiliaria $q(t) = 1/\sigma^2(t)$, corrispondente all'inverso della varianza, che consente di linearizzare parzialmente il sistema risultante.

L'evoluzione temporale dei parametri (q, \bar{y}, ρ) è descritta da un sistema accoppiato di equazioni differenziali ordinarie, derivato direttamente dall'equazione (2.8):

$$\begin{cases} \frac{dq}{dt} = 2(1 - \bar{D} v^2), \\ \frac{d\bar{y}}{dt} = \frac{2}{q}(\varphi - \bar{y}), \\ \frac{d\rho}{dt} = \left[\gamma - \frac{1}{q} - (\bar{y} - \varphi)^2 - \kappa\rho \right] \rho, \end{cases} \quad (3.11)$$

complementato dalle seguenti condizioni iniziali:

$$q(0) = \frac{1}{\sigma_0^2}, \quad \bar{y}(0) = \bar{y}^0, \quad \rho(0) = \rho^0. \quad (3.12)$$

Questo sistema, di natura non lineare, descrive l'evoluzione simultanea della *concentrazione fenotipica* (tramite q), della media del fenotipo e della densità totale della popolazione. Più nel dettaglio, il termine \bar{D} regola l'intensità della diffusione fenotipica, φ rappresenta il fenotipo ottimale verso cui tende la popolazione, γ è il tasso di proliferazione intrinseco e κ regola la competizione interna.

3.2.2 Riscaldamento della dinamica fenotipica

Per comprendere in modo più approfondito il comportamento temporale della densità fenotipica $n(t, y)$, è utile esaminare l'evoluzione delle variabili che compaiono nella soluzione del problema di Cauchy (3.11). Tale problema consiste, in generale, in un'equazione (o in un sistema di equazioni) differenziale accompagnata da una condizione iniziale assegnata al tempo $t = 0$, la quale determina univocamente la traiettoria evolutiva del sistema.

Nell'ambito dei modelli di popolazioni strutturate rispetto al fenotipo, un obiettivo centrale è prevedere la composizione fenotipica della popolazione su scale temporali molto più lunghe rispetto ai tempi di mutazione o diffusione. In questo contesto, due ipotesi biologiche risultano particolarmente significative:

- (i) i processi di proliferazione e morte cellulare agiscono come meccanismi dominanti;
- (ii) le variazioni fenotipiche sono eventi rari e lenti, che forniscono semplicemente la base su cui la selezione può operare nel lungo periodo.

Nel modello (2.8), tali condizioni vengono formalizzate mediante una **riscaldamento** del parametro di diffusione fenotipica. Si introduce infatti il seguente parametro ridotto:

$$\bar{D} := \varepsilon^2, \quad (3.13)$$

dove $\varepsilon > 0$ è un parametro adimensionale piccolo che rappresenta l'intensità delle mutazioni fenotipiche. Contestualmente, si effettua la trasformazione temporale classica $t \mapsto t/\varepsilon$, la quale permette di esaminare l'evoluzione della popolazione su tempi lunghi (ovvero, su scale temporali dell'ordine pari a $1/\varepsilon$).

Definiamo quindi la funzione riscalata

$$n_\varepsilon(t, y) := n\left(\frac{t}{\varepsilon}, y\right),$$

da cui si ottiene, nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$, il seguente problema asintotico:

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon = \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon + n_\varepsilon R(y, \rho_\varepsilon), & y \in \mathbb{R}, \\ \rho_\varepsilon(t) := \int_{\mathbb{R}} n_\varepsilon(t, y) dy. \end{cases} \quad (3.14)$$

Questa formulazione consente di studiare il comportamento di n_ε quando il contributo diffusivo, scalato con ε^2 , è molto più debole rispetto alla dinamica reattiva, dominata dal termine $R(y, \rho_\varepsilon)$. In tale regime, la popolazione evolve lentamente in fenotipo, ma la competizione e la selezione agiscono in modo rapido, favorendo la concentrazione della densità in corrispondenza dei fenotipi più vantaggiosi.

Nel caso in cui la popolazione iniziale presenti una variabilità fenotipica ridotta, come comunemente ipotizzato nei modelli di dinamica adattativa (si vedano, ad esempio, gli studi condotti da [27]), è possibile introdurre un ulteriore riscaldamento per rappresentare questa eterogeneità iniziale limitata. In tale studio, l'autore fornisce un'introduzione sistematica ai principi della dinamica adattativa. Si pone ora pertanto:

$$\sigma_0^2 := \varepsilon, \quad (3.15)$$

che, sostituita nella condizione iniziale (3.9), restituisce:

$$n_\varepsilon(0, y) := \frac{\rho^0}{\sqrt{2\pi\varepsilon}} \exp\left[-\frac{(y - \bar{y}^0)^2}{2\varepsilon}\right], \quad \rho^0 \in \mathbb{R}_+^*, \quad \bar{y}^0 \in \mathbb{R}. \quad (3.16)$$

Questo secondo riscaldamento implica che, all'istante iniziale, la popolazione sia concentrata in un intorno molto stretto del valore fenotipico medio \bar{y}^0 . Il parametro ε controlla dunque sia l'intensità delle mutazioni che l'ampiezza iniziale della distribuzione: al tendere di ε a zero, la densità $n_\varepsilon(t, y)$ tende a concentrarsi progressivamente in corrispondenza del fenotipo più adatto, preannunciando così l'emergere del fenomeno di **concentrazione evolutiva**.

3.2.3 Limite asintotico e convergenza verso misure concentrate

A partire dalle relazioni (3.11) e (3.10), è possibile ottenere una formulazione riscaltata della PDE non locale, completando la trasformazione introdotta in (3.14). Nel nuovo sistema, la soluzione mantiene una struttura gaussiana, ma con parametri dipendenti da ε che evolvono nel tempo:

$$n_\varepsilon(t, y) = \frac{\rho_\varepsilon(t)}{\sqrt{2\pi\varepsilon}} \exp\left[-\frac{(y - \bar{y}_\varepsilon(t))^2}{2\varepsilon}\right]. \quad (3.17)$$

I parametri dinamici definiti da $\bar{y}_\varepsilon(t)$ e $\rho_\varepsilon(t)$ soddisfano il seguente sistema di equazioni differenziali, ottenuto dal bilanciamento dei termini dominanti nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{y}_\varepsilon}{dt} = 2(\varphi - \bar{y}_\varepsilon), \\ \varepsilon \frac{d\rho_\varepsilon}{dt} = [\gamma - \varepsilon - (\bar{y}_\varepsilon - \varphi)^2 - \kappa \rho_\varepsilon] \rho_\varepsilon, \\ \bar{y}_\varepsilon(0) = \bar{y}^0, \quad \rho_\varepsilon(0) = \rho^0. \end{cases} \quad (3.18)$$

Nel caso in cui il dato iniziale \bar{y}^0 soddisfi la condizione $(\bar{y}^0 - \varphi)^2 < \gamma$, si dimostra che, nel limite asintotico per $\varepsilon \rightarrow 0$, la densità fenotipica tende, in senso debole delle misure, ad una distribuzione concentrata, ossia a una misura di Dirac localizzata in $\bar{y}(t)$:

$$n_\varepsilon(t, y) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} \rho(t) \delta_{\bar{y}(t)}(y) \quad (3.19)$$

Più precisamente, per ogni funzione test regolare $\psi(y)$, si ha:

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\mathbb{R}} n_\varepsilon(t, y) \psi(y) dy = \rho(t) \psi(\bar{y}(t)).$$

Ciò significa che, pur non convergendo puntualmente, la sequenza $n_\varepsilon(t, y)$ tende a comportarsi come una distribuzione la cui massa è interamente concentrata nel fenotipo dominante $y = \bar{y}(t)$.

La funzione $\bar{y}(t)$ rappresenta l'evoluzione temporale del *centro di massa fenotipico*, ossia del valore medio del fenotipo all'istante t , pesato rispetto alla sua densità $n(t, y)$ ed essa è determinata dal seguente problema di Cauchy, ottenuto come limite del primo membro del sistema (3.18):

$$\begin{cases} \frac{d\bar{y}}{dt} = 2(\varphi - \bar{y}), \\ \bar{y}(0) = \bar{y}^0. \end{cases} \quad (3.20)$$

La soluzione di (3.20) descrive la traiettoria di convergenza del fenotipo medio verso il valore ottimale φ . Una volta determinata $\bar{y}(t)$, la massa della misura limite $\rho(t)$ può essere ricavata esplicitamente come:

$$\rho(t) = \frac{\gamma - (\bar{y}(t) - \varphi)^2}{\kappa}, \quad \text{per quasi ogni } t > 0. \quad (3.21)$$

Questa relazione evidenzia che la densità totale della popolazione diminuisce progressivamente man mano che il fenotipo medio si allontana dal valore ottimale φ , in accordo con il principio di selezione naturale: solo i tratti più prossimi a φ garantiscono la sopravvivenza della popolazione.

Le simulazioni numeriche sul modello riscalo (3.14) confermano pienamente tali previsioni teoriche e ciò viene mostrato nella Figura 4.2 (vedere la Sezione 4.3 del Capitolo 4 legato alle Simulazioni Numeriche e Risultati), in cui le soluzioni mantengono una forma approssimativamente gaussiana che, nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, si concentra attorno a un singolo valore fenotipico.

Il risultato asintotico (3.19), unito alle ipotesi sulle condizioni iniziali e sulla funzione di fitness, formalizza un principio cardine della dinamica adattativa: quando le variazioni fenotipiche sono rare e la funzione di fitness possiede un unico massimo locale, una popolazione inizialmente *monomorfa* rimane tale per ogni tempo $t > 0$. Il punto di concentrazione $\bar{y}(t)$ identifica pertanto il tratto fenotipico dominante, il cui andamento temporale è descritto dall'equazione canonica della dinamica adattativa (3.20). Dal sistema si ricava che $\bar{y}(t) \rightarrow \varphi$ per $t \rightarrow \infty$, traducendo matematicamente il principio evolutivo noto a tutti come “*sopravvivenza del più adatto*”.

Questi risultati si estendono anche a funzioni di fitness più generali, purché $R(y, \rho)$ sia strettamente concava rispetto a y e decrescente nella funzioni ρ . In tali condizioni, la soluzione della PDE riscala (3.14) converge, nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, verso una combinazione di masse di Dirac pesate, nel senso debole delle misure. Ne deriva che, indipendentemente dai dettagli della fitness, la popolazione tende a concentrarsi sempre attorno al fenotipo più vantaggioso, confermando la robustezza del principio di selezione.

Un approccio particolarmente efficace per analizzare in modo più profondo questi fenomeni di concentrazione consiste nell'osservare che la PDE non locale riscala presenta una struttura formale analoga all'equazione di Fisher–KPP riscala (3.5), con l'unica differenza che il termine di reazione è definito in maniera diversa. Tale analogia suggerisce l'introduzione di un ansatz di tipo WKB, che separa una componente esponenziale a variazione rapida da una più regolare, consentendo di analizzare il comportamento asintotico per $\varepsilon \rightarrow 0$:

$$n_\varepsilon(t, y) = \exp\left(\frac{u_\varepsilon(t, y)}{\varepsilon}\right). \quad (3.22)$$

L'idea di fondo consiste nel derivare, a partire da tale trasformazione, un'equazione di tipo **Hamilton–Jacobi** per la funzione $u_\varepsilon(t, y)$, che ne governa il comportamento al

limite; questa equazione descrive come cambia nel tempo una certa funzione $u(x, t)$, indicata come **funzione potenziale**. In tale quadro, è utile ottenere stime a priori per $\rho_\varepsilon(t)$ sia in norma L^∞ , per garantire la limitatezza uniforme delle soluzioni, sia nella classe a **variazione limitata** (BV), al fine di controllarne la regolarità. Si rammenta che una funzione f appartiene alla classe BV se la somma totale delle sue variazioni in valore assoluto è finita, ovvero se la funzione presenta discontinuità di misura finita e un controllo globale sulla sua oscillazione. Equivalentemente, se la sua variazione totale

$$V_a^b(f) = \sup_P \sum_{i=1}^n |f(x_i) - f(x_{i-1})|$$

è finita, dove l'estremo superiore è preso su tutte le possibili partizioni $P = \{a = x_0 < x_1 < \dots < x_n = b\}$. In tal caso si scrive che $f \in BV([a, b])$.

3.2.4 Equazione di Hamilton–Jacobi con vincolo

Il metodo introdotto nel paragrafo precedente consente di estendere il risultato asintotico (3.19) ad un contesto più generale, purché siano soddisfatte opportune ipotesi sulla funzione di fitness e sul dato iniziale [2]. Si assume che la densità iniziale abbia la forma:

$$n_\varepsilon(t, y) = n_\varepsilon^0(y) := \exp\left(\frac{u_\varepsilon^0(y)}{\varepsilon}\right), \quad (3.23)$$

dove $u_\varepsilon^0(y)$ è una funzione strettamente concava e, nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, la distribuzione si concentra attorno a un punto $\bar{y}_0 \in \mathbb{R}$:

$$n_\varepsilon^0(y) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} \rho^0 \delta_{\bar{y}_0}(y). \quad (3.24)$$

Il punto di concentrazione $\bar{y}(t)$ evolve secondo:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{y}}{dt} = -\frac{\partial_y R(\bar{y}, \rho)}{\partial_{yy}^2 u(t, \bar{y})}, \\ \bar{y}(0) = \bar{y}^0. \end{cases} \quad (3.25)$$

Nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$, la funzione $u(t, y)$, limite della famiglia $u_\varepsilon(t, y)$ introdotta con l'ansatz WKB, soddisfa un'equazione di Hamilton–Jacobi **vincolata**:

$$\begin{cases} \partial_t u(t, y) = (\partial_y u(t, y))^2 + R(y, \rho(t)), & y \in \mathbb{R}, \\ \max_{y \in \mathbb{R}} u(t, y) = u(t, \bar{y}(t)) = 0. \end{cases} \quad (3.26)$$

La funzione $u(t, y)$ rappresenta una **soluzione di viscosità** di (3.26), cioè una soluzione generalizzata che rimane valida anche in presenza di una discontinuità del gradiente. L'idea consiste nell'aggiungere un cosiddetto termine di viscosità:

$$\frac{\partial u_\varepsilon}{\partial t} + H(x, \nabla u_\varepsilon) = \varepsilon \Delta u_\varepsilon,$$

e considerare il limite $u = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} u_\varepsilon$, il quale seleziona la soluzione fisicamente e matematicamente corretta. La condizione iniziale è:

$$u(0, y) = u^0(y),$$

dove $u^0(y)$ è il limite della funzione $u_\varepsilon^0(y)$ per $\varepsilon \rightarrow 0$. Si richiede inoltre $\partial_{yy}^2 u(t, \bar{y}(t)) < 0$ per garantire la concavità locale della soluzione.

Se la funzione di fitness $R(y, \rho)$ è strettamente decrescente rispetto a ρ , la quantità $\rho(t)$ del risultato asintotico (3.19) può essere determinata implicitamente tramite:

$$R(\bar{y}(t), \rho(t)) = 0, \quad \text{per quasi ogni } t > 0. \quad (3.27)$$

Da un punto di vista analitico, $\rho(t)$ agisce come un moltiplicatore di Lagrange associato al vincolo $u(t, \bar{y}(t)) = 0$, misurando l'intensità duale del vincolo nella soluzione.

Infine, l'equazione (3.25) può essere interpretata come una **forma canonica della dinamica adattativa**. Se $R(y, \rho)$ è concava rispetto a y e ammette un massimo in $\varphi \in \mathbb{R}$, allora $\bar{y}(t)$ converge per $t \rightarrow \infty$ verso tale valore ottimale, $\bar{y}(t) \rightarrow \varphi$, traducendo matematicamente il principio di selezione naturale: nel lungo periodo la popolazione tende ad adattarsi al fenotipo che massimizza la fitness.

Nella prossima sezione di questo elaborato, l'analisi verrà progressivamente estesa ai modelli PS-PIDE che combinano dinamica spaziale ed evolutiva, per indagare come i fenomeni di concentrazione interagiscano con la propagazione di onde viaggianti.

3.3 Onde viaggianti e concentrazione fenotipica nei modelli di diffusione spaziale ed evolutiva

I risultati esposti nell'arco della sezione precedente hanno evidenziato come i modelli non locali possano descrivere efficacemente i fenomeni di concentrazione fenotipica nel solo dominio evolutivo. Tuttavia, nei processi biologici reali la variabile spaziale riveste un ruolo altrettanto fondamentale. In questa sezione, si estende quindi l'analisi ai modelli PS-PIDE che incorporano simultaneamente la diffusione nello spazio e la dinamica evolutiva fenotipica, procedendo passo dopo passo secondo [2].

3.3.1 Analisi delle onde viaggianti

Nel contesto dei modelli PS-PIDE della forma (2.2), una soluzione a *onda viaggiante* è una configurazione che si propaga con velocità costante $c > 0$ senza alterare la propria forma. Essa può essere rappresentata come:

$$n(t, x, y) \equiv n(z, y), \quad z = x - ct, \quad z \in (-\infty, \infty). \quad (3.28)$$

Questa formulazione costituisce un'estensione naturale dell'espressione (3.1), nel caso in cui la densità dipenda anche dalla variabile fenotipica y . Un'analisi approfondita delle soluzioni d'onda viaggiante per il modello PS-PIDE (2.6)–(2.7) è stata condotta nel caso unidimensionale $\mathbf{x} \equiv x \in \mathbb{R}$ e per $\mathbf{y} \equiv y \in (0, Y)$, con $Y \in \mathbb{R}_+^*$ [2].

Si considera dunque il problema ai limiti che si ottiene sostituendo (3.28) nel sistema PS-PIDE (2.6)–(2.7), insieme alle condizioni asintotiche appropriate per $z \rightarrow \pm\infty$. Successivamente, l'attenzione si rivolge allo studio della convergenza delle soluzioni del modello verso un profilo stazionario d'onda viaggiante, per tempi t e posizioni x sufficientemente grandi, assumendo ipotesi regolari sulle condizioni iniziali.

Il primo passo consiste nell'introdurre un **riscaldamento spazio-temporale** analogo a quello descritto in (3.4), che consente di analizzare la dinamica in regime di piccole mutazioni e diffusione lenta. Tale procedura conduce alla formulazione riscalata del modello PS-PIDE, che è espressa da:

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon = \varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \bar{D} \partial_{yy}^2 n_\varepsilon + n_\varepsilon R(\rho_\varepsilon), & x \in \mathbb{R}, y \in (0, Y), \\ \rho_\varepsilon(t, x) := \int_0^Y n_\varepsilon(t, x, y) dy. \end{cases} \quad (3.29)$$

Il sistema viene completato dall'equazione (2.7), che regola la dinamica del segnale chimico. L'obiettivo è ora comprendere il comportamento limite della soluzione n_ε per $\varepsilon \rightarrow 0$, applicando l'ansatz di tipo WKB già introdotto nei paragrafi precedenti:

$$n_\varepsilon(t, x, y) = \exp\left(\frac{u_\varepsilon(t, x, y)}{\varepsilon}\right). \quad (3.30)$$

Questa trasformazione rappresenta una generalizzazione della **trasformazione di Hopf–Cole** (3.7), adattata al caso particolare in cui la densità n_ε dipenda simultaneamente dalla variabile spaziale x e da quella fenotipica y . Tale formulazione costituisce il punto di partenza per lo studio analitico del comportamento asintotico delle soluzioni e per l'individuazione delle condizioni di formazione di onde viaggianti fenotipicamente strutturate [2]. Lo step successivo è rappresentato, invece, dall'analisi dei fenomeni di concentrazione.

3.3.2 Analisi dei fenomeni di concentrazione

Un'estensione naturale delle condizioni iniziali di tipo gaussiano introdotte in (3.9), nel caso in cui si includa anche la dinamica spaziale, può essere scritta nella forma seguente:

$$n(0, x, y) = n^0(x, y) := \frac{\rho^0(x)}{\sqrt{2\pi \sigma_0^2(x)}} \exp \left[-\frac{(y - \bar{y}^0(x))^2}{2 \sigma_0^2(x)} \right], \quad (3.31)$$

dove le funzioni che definiscono il profilo iniziale dipendono esplicitamente dalla coordinata spaziale x :

$$\rho^0 : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}_+^*, \quad \bar{y}^0 : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}, \quad \sigma_0 : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}_+^*.$$

Soluzioni gaussiane locali. Come illustrato con rigore negli studi [28], il modello PS–PIDE accoppiato (2.11)–(2.13), nel caso unidimensionale $\mathbf{x} \equiv x \in \mathcal{X} \subset \mathbb{R}$ e $\mathbf{y} \equiv y \in \mathbb{R}$, ammette soluzioni gaussiane nel caso:

$$D = 0 \quad (\text{diffusione spaziale trascurabile}), \quad \mathbf{S}(t, \mathbf{x}) \equiv \boldsymbol{\Sigma}(x) \quad (\text{ambiente spazialmente eterogeneo}).$$

In tali condizioni si ha la seguente implicazione:

$$\text{PS–PIDE accoppiato} \implies \text{soluzioni gaussiane locali in } (x, y).$$

Più precisamente, la soluzione può essere espressa come:

$$n(t, x, y) = \frac{\rho(t, x)}{\sqrt{2\pi \sigma^2(t, x)}} \exp \left[-\frac{(y - \bar{y}(t, x))^2}{2 \sigma^2(t, x)} \right], \quad (3.32)$$

dove le grandezze $\rho(t, x)$, $\bar{y}(t, x)$ e $q(t, x) := 1/\sigma^2(t, x)$ evolvono nel tempo secondo il sistema dinamico:

$$\begin{cases} \partial_t q = 2(1 - \bar{D} q^2), \\ \partial_t \bar{y} = \frac{2}{q} (f(x) - \bar{y}), \\ \partial_t \rho = \left[\left(g(x) - \frac{1}{q} \right) - (\bar{y} - f(x))^2 - \kappa \rho \right] \rho, \\ q(0, x) = \frac{1}{\sigma_0^2(x)}, \quad \bar{y}(0, x) = \bar{y}^0(x), \quad \rho(0, x) = \rho^0(x), \end{cases} \quad x \in \mathcal{X}. \quad (3.33)$$

Osservazione. La prima equazione in (3.33) mostra che il termine \bar{D} agisce da “ammortizzatore” della varianza: per \bar{D} elevato, infatti, il sistema raggiunge più rapidamente uno stato stazionario.

Comportamento asintotico dei parametri. Dal sistema (3.33) si ottiene immediatamente:

$$\partial_t q = 2(1 - \bar{D} q^2) \implies q(t, x) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} \frac{1}{\sqrt{\bar{D}}}.$$

Ciò implica che la varianza $\sigma^2(t, x) = 1/q(t, x)$ tende a stabilizzarsi verso il valore limite $\sqrt{\bar{D}}$, determinato unicamente dal coefficiente di diffusione fenotipica.

In maniera analoga,

$$\partial_t \bar{y} = \frac{2}{q} (f(x) - \bar{y}) \implies \bar{y}(t, x) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} f(x),$$

cioè il fenotipo medio converge verso quello ottimale imposto dall’ambiente locale $f(x)$, a conferma della selezione direzionale esercitata dal microambiente.

Infine,

$$\partial_t \rho = \left\{ \left[g(x) - \frac{1}{q} \right] - (\bar{y} - f(x))^2 - \kappa \rho \right\} \rho,$$

da cui segue che la densità totale $\rho(t, x)$ regola l’espansione o la contrazione locale della popolazione. In forma alternativa, questa equazione può essere riscritta come:

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial t} = g(x) - \frac{1}{q} - (\bar{y} - f(x))^2 - \kappa \rho,$$

che rende più evidente il contributo relativo di ciascun termine alla crescita logaritmica della popolazione.

Ruolo dei parametri ambientali. Le funzioni $f(x) \equiv f[\boldsymbol{\Sigma}](x)$ e $g(x) \equiv g[\boldsymbol{\Sigma}](x)$ dipendono dai parametri ambientali locali, opportunamente raccolti nel vettore:

$$\boldsymbol{\Sigma}(x) = (S_1(x), S_2(x), \dots, S_N(x)),$$

che rappresenta l'insieme delle variabili che definiscono le condizioni del microambiente attorno al punto x . Ciascun parametro considerato modula la fitness cellulare, determinando variazioni locali nei valori di $f(x)$ e $g(x)$ e influenzando, di conseguenza, sia la selezione fenotipica sia la dinamica di crescita o decadimento. In particolare, una variazione spaziale brusca di $S_i(x)$ può generare discontinuità locali nei campi $f(x)$ e $g(x)$, favorendo la formazione di fronti di selezione fenotipica.

Riscaldamento spazio-temporale. Applicando la riscalatura spazio-temporale (3.4) e quella dei parametri (3.13), ed imponendo che la varianza iniziale soddisfi la condizione:

$$\sigma_0^2(x) = \varepsilon,$$

in accordo con la riscalatura addizionale (3.15) estesa al contesto spaziale, ci si aspetta che, sotto ipotesi regolari sulle funzioni $f(x)$, $g(x)$ e $\bar{y}^0(x)$, emergano fenomeni di concentrazione fenotipica lungo la variabile y , in corrispondenza di ciascuna posizione x . *In tal senso, la concentrazione locale può essere interpretata come una forma di adattamento dinamico e selettivo del profilo fenotipico alla morfologia ambientale.*

Formulazione riscalata del modello PS-PIDE originale. Tali fenomeni di concentrazione sono stati analizzati anche per modelli PS-PIDE in regime riscalato, descritti dalla struttura generale [2]:

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon = \varepsilon^2 D \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon + n_\varepsilon R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon), & x \in \mathcal{X}, y \in \mathcal{Y}, \\ \rho_\varepsilon(t, x) = \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy. \end{cases} \quad (3.34)$$

Questa formulazione rappresenta una versione riscalata del modello di tipo (2.11), con $\mathbf{x} \equiv x \in \mathcal{X}$ e $\mathbf{y} \equiv y \in \mathcal{Y}$, assumendo diffusione fenotipica costante $D(\mathbf{y}) \equiv D$ e un ambiente eterogeneo descritto da $\mathbf{S}(t, \mathbf{x}) \equiv S_\varepsilon(t, x)$.

Ansatz WKB e analisi asintotica. Per studiare il comportamento asintotico della soluzione nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, si adotta l'ansatz di tipo WKB introdotto in (3.30):

$$n_\varepsilon(t, x, y) = \exp\left(\frac{u_\varepsilon(t, x, y)}{\varepsilon}\right).$$

Tale trasformazione risulta particolarmente adeguata poiché la struttura del modello (3.34) presenta analogie profonde con la PDE non locale riscalata (3.14), già studiata in assenza della variabile spaziale [2]. Il termine esponenziale mette in evidenza la regione fenotipica di massima concentrazione di n_ε , consentendo un'analisi asintotica fondata su metodi di tipo Hamilton–Jacobi. In alternativa, la stessa trasformazione può essere scritta come

$$\ln n_\varepsilon = \frac{u_\varepsilon}{\varepsilon},$$

rendendo immediato il collegamento con la trasformazione di Hopf–Cole.

Convergenza debole e interpretazione biologica. Sotto ipotesi regolari sulla condizione iniziale $n_\varepsilon(0, x, y)$, sulla funzione di fitness R e sull'equazione che regola la dinamica del segnale S_ε , si ottengono risultati asintotici del tipo [2]:

$$n_\varepsilon(t, x, y) \rightharpoonup \rho(t, x) \delta_{\bar{y}(t, x)}(y) \quad \text{per } \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3.35)$$

Questi risultati così importanti sono stati dimostrati, in particolare, nel caso $D = 0$, $\mathcal{Y} \equiv \mathbb{R}$, mentre per $\mathcal{X} \equiv \mathbb{R}$ e dato iniziale

$$n_\varepsilon^0(y) \rightharpoonup \rho^0(x) \delta_{\bar{y}^0(x)}(y) \quad \text{per } \varepsilon \rightarrow 0, \quad \rho^0 : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+^*, \quad \bar{y}^0 : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}.$$

si ottiene, per $D > 0$, che il punto di concentrazione $\bar{y}(t, x)$ in (3.35) soddisfa formalmente:

$$\begin{cases} \partial_t \bar{y} = - \frac{\partial_y R(\bar{y}, \rho, S)}{\partial_{yy}^2 u(t, x, \bar{y})}, \\ \bar{y}(0, x) = \bar{y}^0(x), \end{cases} \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.36)$$

In questa formulazione, la funzione S rappresenta il limite di S_ε per $\varepsilon \rightarrow 0$ e descrive la distribuzione stazionaria del segnale chimico o ambientale. Analogamente, la funzione $u(t, x, y)$, che è il limite di $u_\varepsilon(t, x, y)$, soddisfa un'equazione di tipo Hamilton–Jacobi vincolata che definisce la dinamica asintotica del sistema:

$$\max_{y \in \mathbb{R}} u(t, x, y) = u(t, x, \bar{y}(t, x)) = 0, \quad (t, x) \in (0, \infty) \times \mathbb{R}, \quad (3.37)$$

con concavità garantita dalla condizione

$$\partial_{yy}^2 u(t, x, \bar{y}(t, x)) < 0.$$

Se la funzione di fitness $R(y, \rho, S)$ è **strettamente decrescente** rispetto alla densità totale ρ , allora la quantità $\rho(t, x) > 0$ che compare nel risultato di convergenza (3.35) può essere determinata implicitamente mediante la relazione di equilibrio:

$$R(\bar{y}(t, x), \rho(t, x), S(t, x)) = 0, \quad \text{per quasi ogni } t > 0. \quad (3.38)$$

Questo implica che $\rho(t, x)$ agisca come parametro di normalizzazione, determinando la massa della misura concentrata in (3.35). Tale relazione può anche essere reinterpretata come un moltiplicatore di Lagrange associato al vincolo $\max_y u(t, x, y) = 0$, che garantisce coerenza tra la dinamica di u e la conservazione della massa complessiva della popolazione.

Da un punto di vista biologico, il risultato asintotico (3.35) costituisce una generalizzazione naturale del caso non spaziale (3.25), estendendone la validità a popolazioni fenotipicamente strutturate che evolvono in ambienti spazialmente eterogenei [2]. In tale quadro teorico, il punto di concentrazione $\bar{y}(t, x)$ identifica il *fenotipo localmente dominante* al tempo t e nella posizione x , ovvero quello che massimizza la fitness locale:

$$n_\varepsilon(t, x, y) \rightarrow \rho(t, x) \delta_{\bar{y}(t, x)}(y) \implies \bar{y}(t, x) = \arg \max_y R(y, \rho, S).$$

dove $R(y, \rho, S)$ rappresenta la funzione di fitness generalizzata. Questo risultato fornisce una descrizione quantitativa del processo di selezione naturale locale, in cui le dinamiche di diffusione spaziale e quelle evolutive nel fenotipo interagiscono determinando, punto per punto, il tratto più vantaggioso per la popolazione.

In sintesi pertanto, si potrebbe scrivere:

Selezione naturale + dinamica ambientale \implies adattamento locale del fenotipo dominante.

In questa prospettiva, la sezione seguente introduce lo studio dei fenomeni di concentrazione lungo onde viaggianti, che rappresentano l'estensione naturale del meccanismo di adattamento locale al caso di popolazioni in espansione spaziale. Tali fenomeni permettono di descrivere l'evoluzione coordinata di motilità, chemotassi e proliferazione durante la propagazione del fronte invasivo.

3.3.3 Analisi dei fenomeni di concentrazione lungo onde viaggianti

I fenomeni di **concentrazione lungo le onde viaggianti** rappresentano un meccanismo cruciale nei modelli PS–PIDE riscaldati, impiegati per descrivere simultaneamente la diffusione spaziale e la dinamica evolutiva di popolazioni cellulari strutturate rispetto al fenotipo [2].

Consideriamo un dominio continuo bidimensionale, con $x \in \mathbb{R}$ e $y \in (0, Y)$, dove $Y > 0$. Applicando un doppio riscalamento spaziale–temporale e parametrico, si ottiene il sistema ridotto a seguire:

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon + \varepsilon \partial_x [n_\varepsilon \chi(y) \partial_x S_\varepsilon - \varepsilon D \partial_x n_\varepsilon] = \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon + n_\varepsilon R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon), & x \in \mathbb{R}, y \in (0, Y), \\ \rho_\varepsilon(t, x) := \int_0^Y n_\varepsilon(t, x, y) dy. \end{cases} \quad (3.39)$$

associato all'equazione che regola l'evoluzione del segnale chemotattico $S_\varepsilon(t, x)$ [2], e soggetto a condizioni di *flusso nullo* sui bordi fenotipici:

$$\partial_y n_\varepsilon(t, x, 0) = \partial_y n_\varepsilon(t, x, Y) = 0.$$

Sotto opportune ipotesi regolari, tra cui la monotonicità decrescente della funzione di fitness R rispetto a ρ e l'adozione dell'ansatz WKB (3.22), si dimostra l'esistenza di soluzioni d'**onda viaggiante** della forma:

$$n_\varepsilon(t, x, y) = n_\varepsilon(z, y), \quad z = x - ct,$$

le quali, nel limite asintotico $\varepsilon \rightarrow 0$, ammettono una descrizione concentrata [2]:

$$n_\varepsilon(z, y) \approx \rho(z) \delta_{\bar{y}(z)}(y),$$

dove $\rho(z)$ indica la densità cellulare lungo il fronte e $\bar{y}(z)$ il fenotipo dominante. Da un punto di vista biologico, ciò equivale ad una popolazione localmente monomorfica, ossia composta da un unico fenotipo prevalente.

Nel caso del modello basato sul segnale S , il profilo fenotipico dominante $\bar{y}(z)$ soddisfa:

$$\left(c - \chi(\bar{y}) \frac{dS}{dz} \right) \frac{d\bar{y}}{dz} = \frac{\partial_y R(\bar{y}, \rho, S)}{\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})}, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (3.40)$$

dove il supporto

$$\text{supp}(\rho) := \{ z \in \mathbb{R} \mid \rho(z) > 0 \}$$

identifica la regione effettivamente invasa dal fronte [2]. Inoltre, la densità cellulare locale soddisfa invece la condizione di equilibrio:

$$R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) = 0. \quad (3.41)$$

La funzione $u(z, y)$, derivata dall'ansatz WKB, risolve un'equazione di tipo Hamilton–Jacobi, che è soggetta al vincolo:

$$\max_{y \in [0, Y]} u(z, y) = u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}(z)) < 0. \quad (3.42)$$

Da un punto di vista biologico, tali risultati descrivono il comportamento cooperativo tra diffusione e selezione: la popolazione si propaga come un fronte di invasione e, simultaneamente, si concentra attorno al fenotipo che massimizza la fitness. Nascono così **onde viaggianti strutturate fenotipicamente**, che unificano la dinamica spaziale e l'adattamento evolutivo in ambienti eterogenei [2].

Per scelte specifiche della funzione di fitness R , si possono esplicitare ulteriormente le soluzioni. Assumendo, ad esempio:

$$R(y, \rho) := r(y) - \frac{\rho}{\rho_S}, \quad \text{con } \kappa = \frac{1}{\rho_S}, \quad (3.43)$$

segue:

$$\rho(z) = \rho_S r(\bar{y}(z)), \quad P(z) = P_S r(\bar{y}(z)), \quad \rho(z) = \Pi^{-1}[P(z)]. \quad (3.44)$$

Ipotesi sulla funzione di fitness. Assumiamo inoltre l'ipotesi di monotonicità sui coefficienti fenotipo–dipendenti che modellano il compromesso tra proliferazione e migrazione espressi in [2]:

$$\chi \text{ crescente in } (0, Y), \quad 0 < \chi(0) < \chi(Y) < \infty,$$

$$r \text{ decrescente in } (0, Y), \quad r(0) = 1, \quad r(Y) = 0.$$

In questa interpretazione, i fenotipi vicini a $y = 0$ descrivono cellule altamente proliferanti ma poco mobili, mentre quelli prossimi a $y = Y$ rappresentano cellule migratorie a bassa proliferazione, in accordo con le osservazioni sperimentali [2].

Poiché la maggior parte della popolazione risiede a monte del fronte, si impongono condizioni al contorno all'indietro lungo la coordinata d'onda $z = x - ct$, fissando lo stato fenotipico nel bulk posteriore:

$$\bar{y}(-\infty) = 0.$$

Ne consegue la saturazione della densità al valore massimo ammissibile:

$$\rho(-\infty) = \rho_S. \quad (3.45)$$

Sotto le ipotesi precedenti e dalle equazioni di frontiera (3.40)–(3.41), si ottiene l'esistenza di una **velocità minima di propagazione** $c^* \in \mathbb{R}_+^*$ tale che, per ogni $c > c^*$, il profilo fenotipico e la densità lungo il fronte soddisfano (in senso formale) [2]:

$$\begin{aligned} \bar{y}(z) = 0 \wedge \bar{y}'(z) > 0, \quad z \in (-\infty, \ell), \quad \bar{y}(\ell) = Y, \\ \rho(-\infty) = \rho_S \wedge \rho'(z) < 0, \quad z \in (-\infty, \ell), \quad \rho(z) = 0, \quad z \in [\ell, \infty), \end{aligned}$$

con $\ell \in \mathbb{R} \cup \{\infty\}$.

In altri termini, lungo la direzione di propagazione l'onda *trascina* il fenotipo dominante da valori proliferativi ($y \approx 0$) verso valori migratori ($y \approx Y$), mentre la densità decresce sino ad annullarsi a valle del fronte.

Questa **struttura selettiva** formalizza il principio biologico secondo cui i fenotipi ad *alta motilità e bassa proliferazione* (vicini a $y = Y$) si collocano nella testa del fronte d'onda, guidandone l'avanzamento, mentre i fenotipi a bassa motilità e maggiore capacità replicativa (quindi vicini a $y = 0$) costituiscono la *massa posteriore* della popolazione [2]. Tutte queste proprietà verranno chiarite e discusse in dettaglio nella Sezione 4.3, dove saranno inoltre presentate le simulazioni numeriche che ne illustrano il comportamento.

Nel capitolo successivo, di carattere più originale ed implementativo, verranno presentate tutte le **simulazioni numeriche** che illustrano gli scenari teorici esposti in questa sezione e nelle precedenti.

Capitolo 4

Simulazioni Numeriche e Risultati

Il presente capitolo raccoglie ed analizza i risultati delle simulazioni numeriche sviluppate per corroborare l'analisi teorica condotta all'interno dei precedenti capitoli. L'intento è quello di restituire un riscontro puramente computazionale ai principali fenomeni individuati sul piano analitico, tra cui la formazione di fronti d'invasione di tipo onda viaggiante, l'emergere di fenomeni di concentrazione pura ed il successivo fenomeno di strutturazione fenotipica.

Tutte le simulazioni sono state implementate in ambiente MATLAB, adottando delle discretizzazioni spaziali a differenze finite ed un'integrazione temporale basata sul metodo delle linee (MOL). I dettagli tecnici relativi ai codici MATLAB impiegati, in particolare agli script (che sono stati rinominati `PhenoChemoMain.m` e `oderhsepsilon.m`), sono riportati nel Capitolo dedicato alle Appendici Numeriche (ovverosia nel Capitolo 7). Questa scelta consente di mantenere la sezione concentrata sugli aspetti metodologici essenziali e sui risultati ottenuti, evitando tutti gli "appesantimenti" dovuti alla descrizione pedissequa del materiale numerico. Nel corso dell'analisi sono stati presi in esame differenti scenari modellistici:

- **Onde viaggianti nel modello di Fisher–KPP**, considerate nel caso in cui la diffusione fenotipica sia trascurabile, mediante variazioni del parametro di scala ε (discussi in 3.1.1);
- **Fenomeni di concentrazione pura**, simulati attraverso modelli non locali strutturati unicamente in fenotipo e privi di termini chemotattici (trattati in 3.2);
- **Concentrazione lungo onde viaggianti**, ottenuta in presenza di chemotassi e accoppiamento tra le variabili spaziali e fenotipiche, così da riprodurre la strutturazione osservata nel fronte invasivo (discussi in 2.3);
- **Estensione con diffusione dipendente dal fenotipo**, in cui il coefficiente diffusivo spaziale D non è costante ma varia in funzione dello stato fenotipico y , introducendo un ulteriore livello di eterogeneità ed anche di realismo nel modello.

Ciascun caso di studio verrà esaminato nelle Sezioni successive, dove saranno illustrati lo schema numerico adottato, i parametri utilizzati e i risultati più significativi, con particolare occhio alla coerenza con le predizioni teoriche riportate nel Capitolo 3.

4.1 Onde viaggianti nel modello di Fisher–KPP riscalato

4.1.1 Setup matematico ed implementazione numerica

In questa Sezione, si presenta l'analisi numerica dell'equazione di Fisher–KPP nella sua forma riscalata. L'obiettivo consiste nell'isolare la sola dinamica spaziale, eliminando la dipendenza fenotipica ed adattando così il modello alla simulazione della propagazione di un fronte d'onda.

L'equazione di riferimento, già discussa nel quadro teorico principale 3.1.1, è data da 3.5:

$$\varepsilon \partial_t \rho_\varepsilon = \varepsilon^2 \partial_{xx}^2 \rho_\varepsilon + \rho_\varepsilon (1 - \rho_\varepsilon),$$

dove $\rho_\varepsilon = \rho_\varepsilon(t, x)$ rappresenta la densità cellulare, $x \in [-50, 50]$ la coordinata spaziale e $t \geq 0$ la variabile temporale. Si assumono delle condizioni al contorno di flusso nullo:

$$\partial_x \rho_\varepsilon(t, -50) = \partial_x \rho_\varepsilon(t, 50) = 0, \quad (4.1)$$

in accordo con l'impostazione del codice MATLAB impiegato, che calcola il Laplaciano solo sui punti interni della griglia. Procediamo a considerare lo schema numerico utilizzato.

Schema numerico. Si consideri una griglia spaziale uniforme $x_i \in [-50, 50]$ composta da $N_x = 25,000$ nodi con passo dx , e una griglia temporale di passo dt . L'evoluzione temporale è descritta dal seguente schema alle differenze finite:

$$\rho_{\varepsilon,i}^{n+1} = \rho_{\varepsilon,i}^n + \frac{dt}{\varepsilon} \left(\varepsilon^2 \frac{\rho_{\varepsilon,i+1}^n - 2\rho_{\varepsilon,i}^n + \rho_{\varepsilon,i-1}^n}{dx^2} + \rho_{\varepsilon,i}^n (1 - \rho_{\varepsilon,i}^n) \right), \quad i = 2, \dots, N_x - 1.$$

Il termine di diffusione è approssimato tramite differenze finite centrate a tre punti, di ordine secondo in dx , mentre la discretizzazione temporale impiega un avanzamento esplicito di Eulero in avanti. Invece, lungo i bordi del dominio il contributo diffusivo è posto a zero: questa condizione equivale ad imporre un flusso nullo, per cui agli estremi agisce esclusivamente la parte di reazione.¹

¹Nel codice MATLAB il Laplaciano è calcolato soltanto sugli indici interni, ponendo a zero il termine diffusivo sui bordi, il che assicura delle condizioni di Neumann omogenee.

Condizione di stabilità. Per assicurare la stabilità dello schema esplicito, il passo temporale è scelto secondo la condizione CFL (Courant–Friedrichs–Lewy). Tale condizione rappresenta un vincolo di stabilità numerica che lega il passo temporale e quello spaziale, imponendo che l'informazione numerica non si propaghi più velocemente di quanto consentito dal problema fisico. In particolare, si scrive

$$dt = 0.2 \frac{dx^2}{\varepsilon},$$

relativa al termine diffusivo della forma data da $\partial_t \rho = \varepsilon \partial_{xx}^2 \rho + \frac{1}{\varepsilon} \rho(1 - \rho)$.

Condizione iniziale selezionata. Il profilo iniziale adottato è di tipo a gradino, come visto in (3.6):

$$\rho_\varepsilon(0, x) = \begin{cases} 1, & x < 0, \\ 0, & x \geq 0, \end{cases}$$

che rappresenta una distribuzione discontinua localizzata intorno all'origine e destinata a evolvere in un fronte d'invasione che si propaga verso destra.

Durante la simulazione, i profili di $\rho_\varepsilon(x, t)$ vengono registrati agli istanti di tempo pari a $t = \{5, 10, 15, 20\}$. La velocità del fronte è stimata identificando, per ciascun istante, la posizione in cui ρ_ε attraversa il valore soglia 0.5 e calcolando quindi il rapporto differenziale spazio/tempo tra campioni successivi.

4.1.2 Risultati numerici e confronto tra velocità teorica e stimata

Sono state eseguite delle simulazioni per tre diversi valori del parametro di scala ε : 0,01, 0,5 e 1. Per ciascun caso, il profilo della densità $\rho_\varepsilon(x, t)$ è stato registrato ai tempi $t = 5, 10, 15, 20$, al fine di analizzare la forma del fronte e l'evoluzione della velocità dell'onda viaggiante. I principali risultati possono essere sintetizzati come segue:

- **Caso $\varepsilon = 0,01$:** il fronte risulta estremamente ripido e ben localizzato, con un passaggio quasi discontinuo tra la regione popolata ($\rho_\varepsilon \approx 1$) e quella non popolata ($\rho_\varepsilon \approx 0$), in accordo con il limite $\varepsilon \rightarrow 0$. La velocità numerica si mantiene molto vicina al valore teorico $c^* = 2$.
- **Caso $\varepsilon = 0,5$:** la transizione tra le due regioni è più graduale, ma la forma del fronte resta ben definita. La velocità stimata mostra una progressiva convergenza verso il valore teorico man mano che il tempo avanza.
- **Caso $\varepsilon = 1$:** l'onda presenta un profilo più smussato, ma la propagazione conserva una velocità media prossima a $c^* = 2$, confermando la stabilità della dinamica anche per valori maggiori di ε .

ε	v stimata ($t = 5$)	v stimata ($t = 10$)	v stimata ($t = 15$)	v stimata ($t = 20$)
0,01	1,9491	1,9495	1,9501	1,9503
0,5	1,8818	1,9093	1,9468	1,9569
1	1,7335	1,7959	1,8818	1,9055

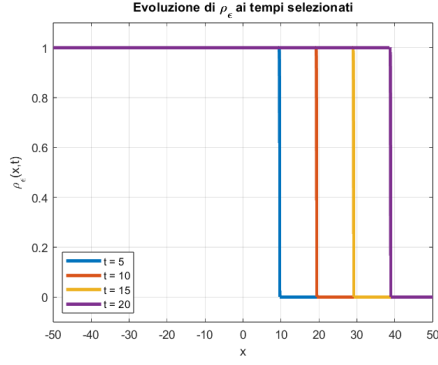
Tabella 4.1: Velocità di propagazione stimata ai tempi $t = 5, 10, 15, 20$ per ciascun valore di ε .

Come mostrato nella Tabella 4.1 (ottenuta mediante simulazioni MATLAB dell'equazione di Fisher–KPP), la velocità numerica tende a stabilizzarsi nel tempo, avvicinandosi al valore teorico previsto, in particolare per valori piccoli di ε . Questo comportamento è pienamente coerente con l'analisi teorica esposta nel Paragrafo 3.1.1 e conferma la correttezza della scalatura riscalata adottata nel modello.

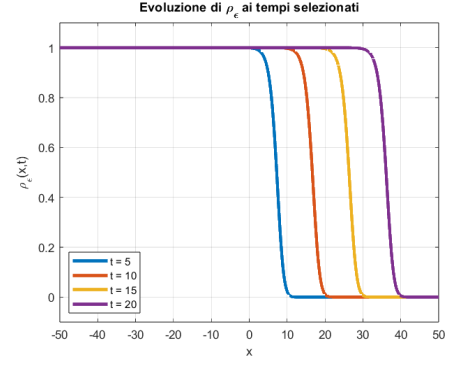
Il valore teorico, espresso da $c^* = 2\sqrt{Dr}$ rappresenta la **velocità minima** delle onde viaggianti per l'equazione di Fisher–KPP classica. Nel caso riscalato, fissando per semplicità $D = 1$ e $r = 1$ (come spiegato nella Sezione 3.1.1), si ottiene $c^* = 2$, in perfetto accordo con i valori numerici osservati.

Nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$, l'equazione riscalata di Fisher–KPP ammette soluzioni a fronte netto che si muovono rigidamente nello spazio con velocità costante c^* . Tale risultato è stato dimostrato da Freidlin [29] e successivamente generalizzato da Evans e Souganidis [30], i quali hanno sviluppato un approccio basato sull'ottica geometrica per lo studio del limite asintotico delle equazioni di reazione–diffusione. In particolare, essi hanno mostrato che, nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, la soluzione $\rho_\varepsilon(x, t)$ converge verso una funzione indicatrice del tipo $\rho^0(x - c^*t)$, la cui interfaccia evolve con velocità $c^* = 2$.

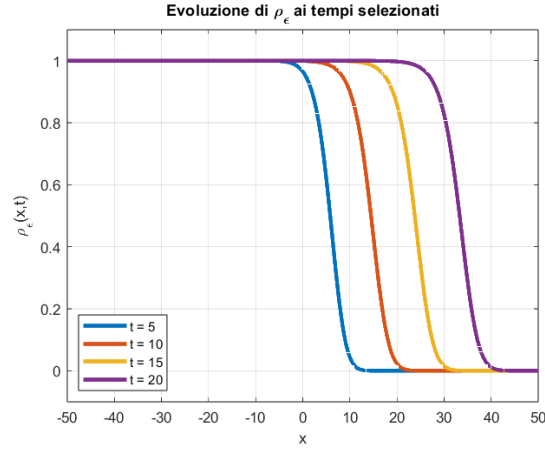
Le simulazioni confermano tale comportamento, mostrando come, al diminuire di ε , il profilo si affini progressivamente alla forma limite predetta dall'analisi asintotica e dalla trasformazione di Hopf–Cole (3.7). Il fronte, in sostanza, mantiene la propria forma e si traduce rigidamente nello spazio, come previsto per un'onda viaggiante stazionaria.



(a) $\varepsilon = 0,01$



(b) $\varepsilon = 0,5$



(c) $\varepsilon = 1$

Figura 4.1: Evoluzione del profilo $\rho_\varepsilon(x, t)$ ai tempi $t = 5, 10, 15$, per tre diversi valori di ε . All'aumentare di ε il fronte risulta più regolare, mentre al diminuire del parametro il profilo si affina verso la soluzione limite teorica.

4.2 Simulazioni numeriche dei fenomeni di concentrazione nei modelli non locali dell'evoluzione fenotipica

4.2.1 Setup matematico e implementazione numerica

Come discusso nella Sezione 3.2, le simulazioni qui presentate si basano sulla versione riscalata del modello non locale dell'evoluzione fenotipica, introdotta in (3.14), la quale rappresenta il quadro matematico di riferimento per lo studio dei fenomeni di **concentrazione pura**. Tale formulazione consente di descrivere l'evoluzione della densità fenotipica $n_\varepsilon(t, y)$ in presenza di mutazioni deboli (diffusione di ordine ε^2) e dinamiche selettive rapide (tempo di ordine ε).

Il modello implementato numericamente corrisponde quindi al seguente sistema:

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon = \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon + n_\varepsilon R(y, \rho_\varepsilon), & y \in \mathbb{R}, \\ \rho_\varepsilon(t) := \int_{\mathbb{R}} n_\varepsilon(t, y) dy, \end{cases} \quad (4.2)$$

che riproduce la formulazione riscalata (3.14). In questo sistema, $n_\varepsilon(t, y)$ denota la densità di cellule caratterizzate dal fenotipo y al tempo t , mentre $\rho_\varepsilon(t)$ rappresenta la densità totale di popolazione. Il termine $R(y, \rho_\varepsilon)$ coincide con il tasso netto di crescita e combina due meccanismi fondamentali:

- una fitness naturale dipendente dal fenotipo, massima in $y = \varphi$, espressa dal termine $\gamma - (y - \varphi)^2$;
- una penalizzazione competitiva dovuta alla limitatezza delle risorse, proporzionale alla densità totale, e descritta dal termine $-k\rho_\varepsilon(t)$.

La combinazione di questi due effetti fornisce la forma completa del termine R :

$$R(y, \rho_\varepsilon) = \gamma - (y - \varphi)^2 - k\rho_\varepsilon, \quad (4.3)$$

che è la medesima impiegata nella formulazione analitica della funzione di fitness in (3.18) e nell'equazione di Hamilton–Jacobi vincolata (3.26).

Discretizzazione fenotipica. Il dominio fenotipico $[-5, 5]$ scelto è stato discretizzato uniformemente in $N_y = 200$ nodi. Come condizione iniziale si assume la distribuzione gaussiana riscalata derivante dalla condizione indicata in (3.16):

$$n_\varepsilon(0, y) = \frac{\rho_0}{\sqrt{2\pi\varepsilon}} \exp\left[-\frac{(y - y_0)^2}{2\varepsilon}\right], \quad (4.4)$$

dove $\rho_0 = 60$ rappresenta la densità totale iniziale e $y_0 = -1$ è il valore medio iniziale del fenotipo. Questa scelta impone che, al tempo iniziale, la popolazione sia concentrata attorno al fenotipo y_0 con una varianza proporzionale a ε . Il parametro ε controlla quindi sia l'intensità delle mutazioni sia l'ampiezza della distribuzione iniziale: al diminuire di ε , la popolazione risulta più localizzata e la distribuzione iniziale diventa più "stretta", rappresentando una popolazione quasi monomorfa. Alle estremità del dominio vengono imposte condizioni di Neumann omogenee ($\partial_y n_\varepsilon = 0$), coerenti con il principio di flusso nullo utilizzato nella discretizzazione del Laplaciano e in accordo con le assunzioni analitiche impiegate nella derivazione della soluzione gaussiana di forma (3.17). Procediamo ora con lo schema numerico considerato in questo caso:

Schema numerico impiegato. L'evoluzione temporale è calcolata mediante uno **schema esplicito di Eulero**, con passo temporale $\Delta t = 10^{-5}$, scelto in modo da rispettare la condizione di stabilità seguente:

$$\Delta t \lesssim \frac{(\Delta y)^2}{\varepsilon^2}.$$

La formula di aggiornamento della soluzione discreta deriva dalla discretizzazione diretta dell'equazione (4.2):

$$n_\varepsilon^{k+1} = n_\varepsilon^k + \frac{\Delta t}{\varepsilon} \left(\varepsilon^2 L n_\varepsilon^k + n_\varepsilon^k R(y, \rho_\varepsilon^k) \right), \quad \rho_\varepsilon^k = \int n_\varepsilon^k(y) dy,$$

dove L rappresenta il Laplaciano in y approssimato con differenze finite centrate di ordine secondo. Il tempo finale di simulazione è fissato in $T_{\max} = 5$, corrispondente ad un numero di iterazioni pari a circa 5×10^5 , garantendo così una risoluzione temporale adeguata per il confronto con la soluzione teorica.

Sistema ODE associato. Per verificare la coerenza numerico-analitica, il modello PDE viene affiancato dal sistema ODE ridotto derivato nel limite asintotico $\varepsilon \rightarrow 0$ (vedasi l'equazione (3.18)), che governa l'evoluzione della media fenotipica $\bar{y}(t)$ e della densità totale $\rho(t)$:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{y}_\varepsilon}{dt} = 2(\varphi - \bar{y}_\varepsilon), \\ \frac{d\rho_\varepsilon}{dt} = \frac{1}{\varepsilon} \left[\gamma - \varepsilon - (\bar{y} - \varphi)^2 - k\rho_\varepsilon \right] \rho_\varepsilon. \end{cases} \quad (4.5)$$

Le condizioni iniziali sono $\bar{y}_\varepsilon(0) = y_0$ e $\rho_\varepsilon(0) = \rho_0$, in corrispondenza dei parametri della distribuzione iniziale di $n_\varepsilon(0, y)$. Il tempo numerico utilizzato è espresso in scala riscalata, mentre i confronti con la soluzione teorica sono effettuati sui tempi fisici $t_{\text{phys}} = \varepsilon t$, coerentemente con la trasformazione temporale introdotta in (3.14).

In questa configurazione, la soluzione numerica della PDE (4.2) e quella del sistema ODE (4.5) possono essere confrontate in modo diretto, verificando la convergenza dei profili di $n_\varepsilon(t, y)$ verso le soluzioni analitiche descritte in (3.19). Le simulazioni confermano infatti che, al diminuire di ε , la densità fenotipica tende progressivamente a concentrarsi attorno a un unico valore di fenotipo, in accordo quindi con le previsioni analitiche del modello.

4.2.2 Risultati numerici e confronto con la soluzione teorica

Le simulazioni numeriche sono state condotte per tre differenti valori del parametro di riscaldamento $\varepsilon \in \{1, 0.5, 0.01\}$, al fine di mostrare come l'intensità delle mutazioni fenotipiche influenzi la dinamica di concentrazione descritta dal modello non locale riscaldato (3.14). In ogni caso, l'evoluzione della distribuzione normalizzata $n_\varepsilon(t, y)/\rho_\varepsilon(t)$ mostra una progressiva tendenza all'accumulo attorno al fenotipo ottimale $\varphi = 1$, in perfetto accordo con il comportamento previsto dal sistema limite (3.18). Tale convergenza rappresenta l'espressione numerica del principio di *selezione fenotipica*, secondo cui la popolazione tende a concentrarsi nei tratti che massimizzano la fitness $R(y, \rho_\varepsilon)$ definita in (4.2).

Più precisamente, si ha che:

- per $\varepsilon = 1$, la diffusione resta dominante e la distribuzione conserva una significativa ampiezza per buona parte del tempo simulato, riflettendo una selezione relativamente lenta;
- per $\varepsilon = 0.5$, il processo di concentrazione risulta più marcato e la popolazione inizia a localizzarsi stabilmente in prossimità di φ ;
- per $\varepsilon = 0.01$, la popolazione si concentra rapidamente attorno al fenotipo ottimale fin dai primi istanti temporali, come previsto dal limite asintotico espresso da (3.19).

Nei pannelli a sinistra della Figura 4.2 sono riportate le mappe di calore dell'evoluzione temporale di $n_\varepsilon(t, y)/\rho_\varepsilon(t)$ nel dominio fenotipico $y \in [-5, 5]$. Si osserva chiaramente come, al diminuire di ε , la distribuzione perda progressivamente ampiezza e si restringa attorno al valore $\varphi = 1$, confermando la transizione verso una misura concentrata nel senso della (3.19). La posizione del massimo, che coincide con la media fenotipica $\bar{y}_\varepsilon(t)$, segue l'evoluzione determinata dal problema di Cauchy (3.20), convergendo monotonamente verso φ .

Nei pannelli a destra si presenta invece il confronto tra la soluzione numerica della PDE e la soluzione teorica del sistema ODE associato (3.18), valutate agli istanti fisici $t = 0.1$ e $t = 3$. Il profilo teorico è realizzato assumendo una forma gaussiana di varianza fissa pari a ε , come indicato in (3.17). L'accordo tra i due profili numerico-analitico è ottimo: le curve si sovrappongono quasi perfettamente per tutti e tre i valori di ε , a conferma della coerenza tra l'approssimazione gaussiana teorica e la soluzione numerica ottenuta mediante lo schema esplicito descritto in precedenza.

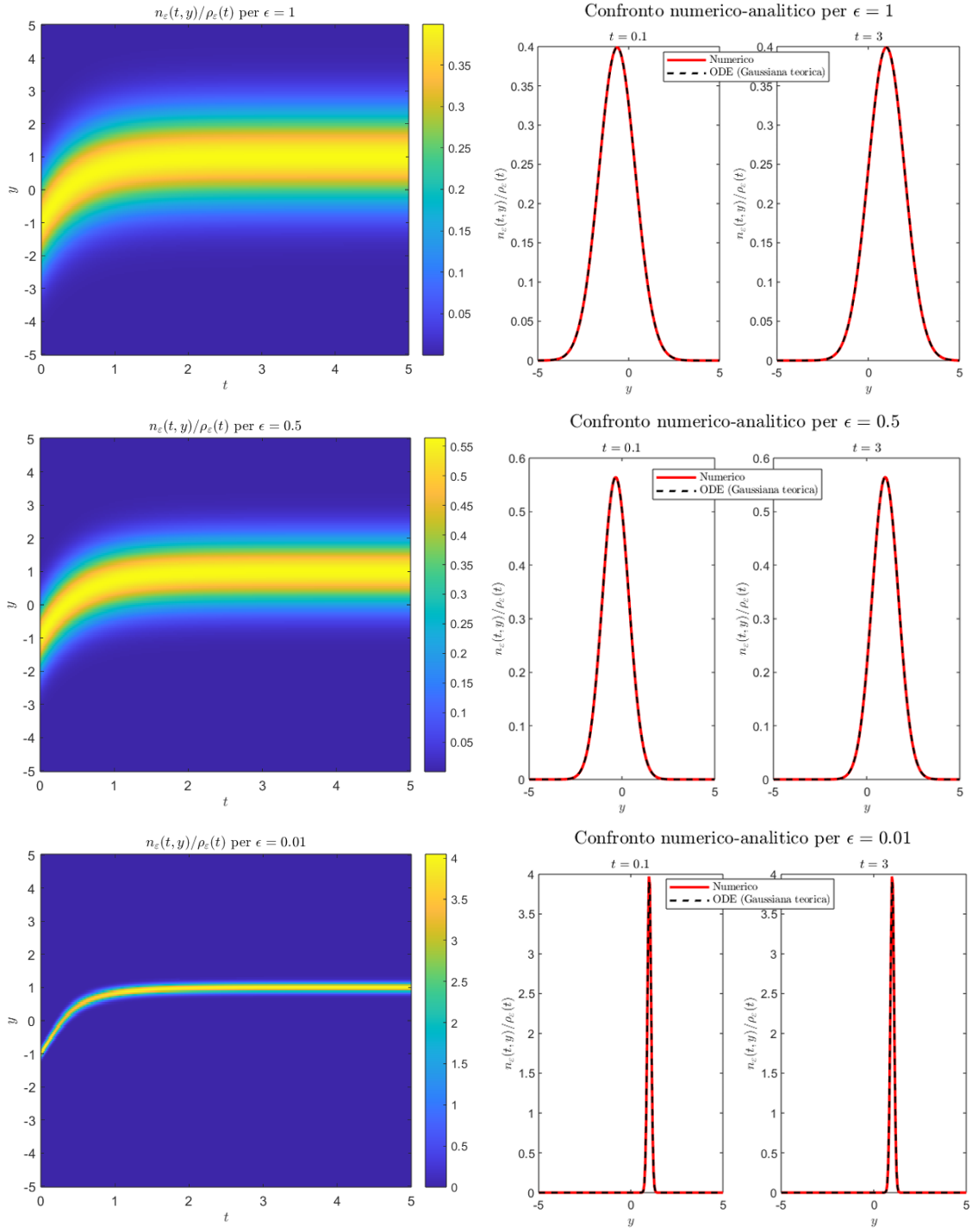


Figura 4.2: Evoluzione temporale della distribuzione $n_\epsilon(t, y)/\rho_\epsilon(t)$ (sinistra) e confronto con il profilo gaussiano teorico derivato dal sistema (3.18) (destra).

4.3 Concentrazione fenotipica lungo fronti d'invasione in modelli PS–PIDE riscaldati

In questa Sezione vengono analizzate le simulazioni numeriche che descrivono la formazione di strutture fenotipiche localizzate lungo un fronte di invasione cellulare. Tali simulazioni hanno lo scopo di riprodurre, in un regime di piccole mutazioni e diffusione lenta, la formazione di onde viaggianti strutturate in fenotipo, come previsto dall'analisi teorica del modello (3.39).

Le implementazioni numeriche sono state sviluppate, come evidenziato anche in precedenza, in ambiente MATLAB, impiegando lo script principale `PhenoChemoMain.m`, dedicato alla risoluzione diretta del sistema PS–PIDE, accoppiato a un'equazione di evoluzione per il segnale chimico $S_\varepsilon(t, x)$. La funzione ausiliaria, rinominata `oderhepsilon.m`, definisce invece la derivata temporale del sistema, ovvero il corrispondente sistema di equazioni ordinarie in forma riscaldato, che descrive l'evoluzione temporale delle variabili discrete ottenute dalla discretizzazione spaziale e fenotipica.

Entrambi gli script adottano un approccio numerico modellato sul metodo delle linee (MOL), che consente di ridurre il sistema di equazioni alle derivate parziali (3.39) ad un sistema di equazioni ordinarie nel tempo. In questa formulazione, le derivate spaziali e fenotipiche sono approssimate tramite differenze finite centrali, mentre l'integrazione temporale viene affidata al risolutore adattivo `ode45`, basato su uno schema esplicito di Runge–Kutta a passo variabile: dato un sistema $\dot{y} = f(t, y)$, la soluzione al passo successivo è ottenuta combinando in modo pesato più valutazioni della funzione f all'interno dell'intervallo temporale Δt .

L'impiego del risolutore MATLAB `ode45` risulta particolarmente efficace per i modelli riscaldati che includono termini moltiplicativi in ε e ε^2 (come si può osservare in (3.29)), poiché permette di gestire in modo stabile le differenti scale temporali. Questo modus operandi garantisce un'elevata accuratezza nella descrizione della dinamica temporale, preservando la stabilità numerica anche in presenza di gradienti spaziali molto ripidi e fronti d'onda ben localizzati.

4.3.1 Setup matematico e implementazione del modello

Il modello di riferimento descrive la dinamica di una popolazione cellulare strutturata nello spazio $x \in \mathcal{X}$ e nel fenotipo $y \in \mathcal{Y}$, soggetta a processi di diffusione, proliferazione e migrazione chemotattica, nonché a interazioni con un segnale ambientale. Tale comportamento è formalizzato da un sistema accoppiato di tipo PS-PIDE, che nella sua formulazione originale assume la forma (versione unidimensionale del modello (2.15)):

$$\begin{cases} \partial_t n = \partial_x [D \partial_x n - \chi(y) n \partial_x S] + \overline{D} \partial_{yy}^2 n + n R(y, \rho, S), & x \in \mathcal{X}, y \in \mathcal{Y}, \\ \partial_t S = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S) n(t, x, y) dy, \\ \rho(t, x) := \int_{\mathcal{Y}} n(t, x, y) dy. \end{cases} \quad (4.6)$$

In questa formulazione, il coefficiente diffusivo D rappresenta il contributo del moto browniano non orientato, mentre il termine advettivo $\chi(y) n \partial_x S$ descrive il flusso chemotattico indotto dal gradiente del segnale S , modulato dalla sensibilità fenotipo-dipendente $\chi(y)$. Il termine reattivo $R(y, \rho, S)$ tiene conto della proliferazione cellulare e degli effetti saturativi legati alla densità locale $\rho(t, x)$, mentre la seconda equazione regola la dinamica dell'attrattante chimico $S(t, x)$.

Nel regime asintotico per $\varepsilon \ll 1$, viene applicato il riscaldamento spazio-temporale descritto da Lorenzi e Painter in [3], che consente di separare le diverse scale dinamiche di proliferazione, chemotassi e mutazione fenotipica. Tale riscaldamento conduce alla formulazione ridotta del modello PS-PIDE riscaldato, coerente con l'equazione (3.39) (in cui il modello riscaldato è stato introdotto senza specificare tutti i conti), e costituisce la base implementativa del codice MATLAB `PhenoChemoMain.m`.

Discretizzazione numerica. Le derivate spaziali e fenotipiche presenti in (4.6) sono approssimate mediante differenze finite centrate di ordine secondo, costruite su griglie uniformi di passo Δx e Δy . La discretizzazione è implementata tramite matrici sparse, che consentono di ridurre il costo computazionale e di gestire in modo efficiente i termini diffusivi e chemotattici. Le condizioni al contorno di tipo Neumann omogenee ($\partial_x n = 0$, $\partial_y n = 0$) sono incorporate imponendo flussi nulli sui bordi del dominio.

Integrazione temporale. Dopo la discretizzazione spaziale, il sistema PDE-PIDE si riduce a un sistema di equazioni ordinarie del tipo $\dot{\mathbf{N}} = \mathbf{F}(\mathbf{N}, t)$, dove \mathbf{N} rappresenta il vettore delle incognite discrete nel tempo. Le tolleranze adottate ($\text{RelTol} = 10^{-8}$, $\text{AbsTol} = 10^{-8}$) assicurano un'elevata accuratezza anche in presenza di forti gradienti spaziali e in regimi dominati da parametri ε di ordine molto piccolo.

A seguire, viene analizzato nel dettaglio il processo di riscaldamento del modello, preliminare al confronto con le previsioni teoriche derivanti dall'analisi asintotica.

4.4 Riscaldamento del modello originale

Consideriamo il modello accoppiato introdotto precedentemente in (4.6), posto su un dominio unidimensionale nello spazio fisico e con variabile fenotipica continua, ossia $(x, y) \in \mathbb{R} \times \mathcal{Y}$, soggetto a condizioni di Neumann omogenee in y , che garantiscono assenza di flusso attraverso i bordi fenotipici $\partial\mathcal{Y}$.

L'obiettivo del riscaldamento è quello di mettere in evidenza un regime in cui i processi di mutazione fenotipica e diffusione spaziale avvengono su scale temporali molto più lente rispetto alla proliferazione e alla competizione cellulare. In un simile contesto, il parametro adimensionale $\varepsilon \ll 1$ rappresenta il rapporto tra i tempi lenti associati alla diffusione/mutazione e i tempi rapidi della crescita cellulare. Biologicamente, il riscaldamento consente di descrivere dinamiche in cui le cellule proliferano rapidamente, mentre le variazioni fenotipiche, causate da mutazioni o fenomeni di plasticità adattativa, avvengono gradualmente, come descritto in [3].

Si introduce un parametro adimensionale $\varepsilon > 0$ molto piccolo, che rappresenta il rapporto tra la scala temporale dei processi di diffusione/mutazione e quella della proliferazione cellulare. Asseconando la procedura descritta in [3], i coefficienti principali vengono riscaldati come segue:

$$D = \overline{D} = \varepsilon^2, \quad \chi(y) = \varepsilon \hat{\chi}(y), \quad t \mapsto \frac{t}{\varepsilon}.$$

Per semplicità di notazione, nei passaggi successivi la dipendenza da $\hat{\chi}$ verrà omessa, ponendo $\hat{\chi} \mapsto \chi$. Si esaminano ora alcuni passi consecutivi, in accordo con il metodo illustrato in [3].

Passo 1 – Scala temporale. Il cambiamento di variabile temporale $t \mapsto t/\varepsilon$ implica la sostituzione $\partial_t \mapsto \varepsilon \partial_t$, cosicché ogni derivata temporale risulta moltiplicata per un fattore ε . Inoltre, la scelta $D = \overline{D} = \varepsilon^2$ fa sì che i termini diffusivi $\partial_{xx}^2 n$ e $\partial_{yy}^2 n$ siano di ordine $\mathcal{O}(\varepsilon^2)$, mentre il termine chemotattico $\chi(y) n \partial_x S$, scalato come $\mathcal{O}(\varepsilon)$, risulti dello stesso ordine della derivata temporale. Al contrario, il termine di reazione $R(y, \rho, S)$, essendo di ordine unitario, domina la dinamica principale del sistema, come chiarito anche in [3].

Passo 2 – Riscaldamento dell'equazione per n . La PDE per la variabile n nella sua formulazione originale è data da:

$$\partial_t n + \chi(y) \partial_x (n \partial_x S) = R(y, \rho, S) n + D \partial_{xx}^2 n + \overline{D} \partial_{yy}^2 n.$$

Sostituendo i riscaldamenti sopra definiti, si ottiene la versione riscaldata:

$$\varepsilon \partial_t n_\varepsilon + \varepsilon \chi(y) \partial_x (n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) = R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon.$$

In questo regime, il contributo chemotattico e quello dovuto alle variazioni fenotipiche sono di ordine $\mathcal{O}(\varepsilon)$, mentre la diffusione spaziale e fenotipica si collocano ad ordine superiore $\mathcal{O}(\varepsilon^2)$, in accordo con la struttura asintotica di (3.39) e (3.29).

Passo 3 – Equazione del segnale ambientale. Nel modello considerato, il segnale chimico $S(t, x)$ evolve unicamente a causa della degradazione indotta dalle cellule, senza diffusione o produzione autonoma. Di conseguenza, la sua equazione mantiene la medesima forma anche dopo il riscaldamento temporale considerato:

$$\partial_t S_\varepsilon(t, x) = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon(t, x)) n_\varepsilon(t, x, y) dy, \quad x \in \mathbb{R}.$$

La dinamica del campo S_ε rimane quindi accoppiata a quella della densità cellulare e coerente con la scala temporale di quest'ultima.

Passo 4 – Sistema riscaldato finale. Combinando tutti gli step precedentemente elencati, si ottiene il sistema asintoticamente coerente, e coincidente con quello implementato nel codice `Matlab PhenoChemoMain.m`, espresso da:

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon + \varepsilon \chi(y) \partial_x (n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) = R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon, \\ \partial_t S_\varepsilon = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon dy, \\ \rho_\varepsilon(t, x) := \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy. \end{cases} \quad (4.7)$$

con

$$(t, x, y) \in (0, T) \times \mathcal{X} \times \mathcal{Y}, \quad \mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}, \quad \mathcal{Y} = (0, Y),$$

Il sistema (4.23) rappresenta la versione riscaldata del modello PS-PIDE, coerente con la struttura analitica del modello teorico (3.29).

- (i) la proliferazione e la competizione cellulare dominano la dinamica al primo ordine;
- (ii) il trasporto chemotattico agisce ad un ordine intermedio $\mathcal{O}(\varepsilon)$, meno intenso ma non trascurabile rispetto alla crescita;
- (iii) la diffusione spaziale e le mutazioni fenotipiche, di ordine $\mathcal{O}(\varepsilon^2)$, costituiscono effetti di secondo ordine rilevanti solamente nel regime asintotico.

Una volta ottenuto il modello riscalo (4.23), è possibile procedere con lo svolgimento dell'analisi asintotica formale, in totale analogia con il quadro teorico proposto da [3].²

4.5 Analisi asintotica formale del modello riscalo

L'obiettivo di questa sezione è quello di ricavare, nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$, una descrizione ridotta della dinamica dominante del sistema riscalo (4.23). Più semplicemente, attraverso tale procedura si ottiene un modello limite capace di descrivere come, nel regime di mutazioni rare, la popolazione cellulare si concentri attorno a un fenotipo dominante e propaghi nello spazio sotto forma di onda d'invasione strutturata, come descritto in [3].

Si assume una rappresentazione di tipo WKB (da *Wentzel–Kramers–Brillouin*), che consente di riscrivere la distribuzione fenotipica in forma esponenziale [3]:

$$n_\varepsilon(t, x, y) = \exp\left(\frac{u_\varepsilon(t, x, y)}{\varepsilon}\right), \quad (4.8)$$

dove $u_\varepsilon(x, y, t)$ è una **funzione di fase** regolare e rappresenta il potenziale logaritmico associato alla densità cellulare. La concentrazione della densità n_ε è quindi controllata dal comportamento di u_ε nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, in accordo con il quadro teorico delineato in [3].

Calcolando le derivate di n_ε rispetto al tempo, alla variabile spaziale e a quella fenotipica, si ottiene:

$$\partial_t n_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (\partial_t u_\varepsilon) n_\varepsilon, \quad \partial_x n_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (\partial_x u_\varepsilon) n_\varepsilon, \quad \partial_y n_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (\partial_y u_\varepsilon) n_\varepsilon,$$

e, analogamente, per il calcolo delle derivate seconde,

$$\partial_{xx}^2 n_\varepsilon = \left(\frac{1}{\varepsilon^2} (\partial_x u_\varepsilon)^2 + \frac{1}{\varepsilon} \partial_{xx}^2 u_\varepsilon \right) n_\varepsilon, \quad \partial_{yy}^2 n_\varepsilon = \left(\frac{1}{\varepsilon^2} (\partial_y u_\varepsilon)^2 + \frac{1}{\varepsilon} \partial_{yy}^2 u_\varepsilon \right) n_\varepsilon. \quad (4.9)$$

Sostituendo tutte queste espressioni nell'equazione principale del sistema (4.23), come mostrato anche in [3],

$$\varepsilon \partial_t n_\varepsilon + \varepsilon \chi(y) \partial_x (n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) = R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 (\partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \partial_{yy}^2 n_\varepsilon),$$

²Nel modello completo presentato da [3] compare un ulteriore termine di *drift fenotipico* della forma $\partial_y(\phi(y, S) n)$, che descrive la variazione direzionale della densità cellulare lungo la variabile fenotipica y , indotta dalle interazioni con l'ambiente locale e dal segnale chimico S . Nel presente lavoro tale contributo non è stato considerato, assumendo $\phi \equiv 0$, al fine di focalizzare l'analisi sui fenomeni di diffusione, chemotassi e selezione fenotipica diffusa.

e dividendo entrambi i membri per la quantità $n_\varepsilon > 0$, si ottiene:

$$\varepsilon \partial_t u_\varepsilon + \chi(y) \partial_x S_\varepsilon \partial_x u_\varepsilon = R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) + \varepsilon (\partial_{xx}^2 u_\varepsilon + \partial_{yy}^2 u_\varepsilon) + \varepsilon^2 [(\partial_x u_\varepsilon)^2 + (\partial_y u_\varepsilon)^2],$$

dove si è utilizzata la relazione di trasformazione data da $n_\varepsilon = e^{u_\varepsilon/\varepsilon}$ e tutte le sue corrispondenti derivate. In particolar modo, per il termine diffusivo si ha:

$$\partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \partial_{yy}^2 n_\varepsilon = n_\varepsilon \left[\frac{1}{\varepsilon^2} ((\partial_x u_\varepsilon)^2 + (\partial_y u_\varepsilon)^2) + \frac{1}{\varepsilon} (\partial_{xx}^2 u_\varepsilon + \partial_{yy}^2 u_\varepsilon) \right].$$

Sostituendo nuovamente nella PDE riscaldata (4.23) e raccogliendo i termini di potenze di ε , si ottiene [3]:

$$\underbrace{\partial_t u_\varepsilon + \chi(y) (\partial_x S_\varepsilon) (\partial_x u_\varepsilon)}_{\mathcal{O}(1)} = \underbrace{R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon)}_{\mathcal{O}(1)} + \underbrace{(\partial_x u_\varepsilon)^2 + (\partial_y u_\varepsilon)^2}_{\mathcal{O}(1)} + \underbrace{\varepsilon [\chi(y) \partial_{xx}^2 S_\varepsilon + \partial_{xx}^2 u_\varepsilon + \partial_{yy}^2 u_\varepsilon]}_{\mathcal{O}(\varepsilon)}.$$

Trascurando i termini di ordine superiore, ossia $\mathcal{O}(\varepsilon)$, si ottiene, al primo ordine non nullo, l'equazione limite soddisfatta da $u(t, x, y)$:

$$\boxed{\begin{aligned} \partial_t u + \chi(y) \partial_x S \partial_x u &= R(y, \rho, S) + (\partial_x u)^2 + (\partial_y u)^2, \\ (x, y) &\in \mathbb{R} \times (0, Y) \end{aligned}} \quad (4.10)$$

che rappresenta quindi l'equazione di tipo Hamilton–Jacobi associata alla dinamica in esame [3].

L'equazione (4.10) è una **equazione di Hamilton–Jacobi**, nella quale il primo membro descrive l'evoluzione temporale della funzione di fase u . Si tratta di una formulazione tipica dei problemi asintotici e dei modelli di selezione, in cui l'equazione di Hamilton–Jacobi governa la dinamica del potenziale u nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$ [3].

Il termine di reazione $R(y, \rho, S)$ descrive invece il tasso netto di crescita della popolazione cellulare e funge dunque da meccanismo selettivo principale, mentre il termine $\chi(y) \partial_x S \partial_x u$ introduce l'effetto di trasporto chemotattico.

Caratterizzazione del fenotipo dominante. Poiché n_ε tende a concentrarsi nei punti di massimo della funzione potenziale u , il fenotipo prevalente in ciascun punto spaziale x è identificato da $\bar{y}(x, t)$, unico massimo locale di u rispetto a y , tale che

$$\partial_y u(x, \bar{y}(x, t), t) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}(x, t), t) < 0, \quad x \in \text{supp}(\rho).$$

Assumendo che u_ε sia strettamente concava in y per ogni $\varepsilon > 0$ e che u mantenga la stessa proprietà al limite, il comportamento asintotico per $\varepsilon \rightarrow 0$ impone il seguente vincolo su u :

$$u(t, x, \bar{y}(t, x)) = \max_{y \in \mathcal{Y}} u(t, x, y) = 0, \quad x \in \text{supp}(\rho), \quad (4.11)$$

il quale, per derivazione diretta, implica le condizioni

$$\partial_t u(t, x, \bar{y}(t, x)) = \partial_x u(t, x, \bar{y}(t, x)) = \partial_y u(t, x, \bar{y}(t, x)) = 0, \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (4.12)$$

Se la funzione u è strettamente concava in y e soddisfa il vincolo espresso da (4.12), allora

$$\int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon(t, x)) n_\varepsilon(t, x, y) dy \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} \kappa(\bar{y}(t, x), S(t, x)) \rho(t, x), \quad x \in \mathbb{R}.$$

Sostituendo tale limite nell'equazione per S_ε , si determina l'equazione ridotta per il segnale chimico:

$$\partial_t S(t, x) = -\kappa(\bar{y}(t, x), S(t, x)) \rho(x, t), \quad x \in \mathbb{R}. \quad (4.13)$$

In conclusione, l'analisi asintotica formale consente di derivare, sulla base del modello riscalato, un sistema ridotto che mette in evidenza la dinamica selettiva e la concentrazione del fenotipo dominante. Tale formulazione definisce le fondamenta per l'analisi delle *onde viaggianti* e per la comprensione delle simulazioni numeriche esposte nel capitolo successivo [3].

4.6 Analisi ad onde viaggianti del modello riscalato

L'analisi ad *onde viaggianti* rappresenta uno strumento fondamentale per descrivere la propagazione spaziale delle popolazioni cellulari e comprendere appieno i meccanismi di interazione tra diffusione, chemotassi e selezione fenotipica [3]. Per analizzare la propagazione del fronte cellulare, si introduce un ansatz di onda viaggiante con velocità costante $c > 0$, tale che le variabili spaziale e temporale compaiano nella combinazione

$$z = x - ct.$$

In questo sistema di riferimento, l'onda assume una forma stazionaria, trasformando il problema evolutivo dipendente da (x, t) in un problema unidimensionale in funzione della sola variabile z , mediante la sostituzione $\partial_t \rightarrow -c \partial_z$.

Le principali quantità del modello riscalato diventano quindi

$$\rho(x, t) = \rho(z), \quad S(x, t) = S(z), \quad n_\varepsilon(x, y, t) = \exp\left(\frac{u(z, y)}{\varepsilon}\right).$$

Sostituendo tale ansatz nell'equazione di Hamilton–Jacobi (4.10), si ottiene l'equazione differenziale

$$-c \partial_z u + \chi(y) S'(z) \partial_z u = R(y, \rho(z), S(z)) + (\partial_z u)^2 + (\partial_y u)^2, \quad (z, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \quad (4.14)$$

Il termine $-c \partial_z u$ descrive il trasporto della fronte d'onda, mentre $\chi(y) S'(z) \partial_z u$ rappresenta l'effetto chemotattico dovuto al gradiente del segnale. I termini quadratici $(\partial_z u)^2$ e $(\partial_y u)^2$ corrispondono invece alla dispersione legata alle variazioni spaziali e fenotipiche.

Condizione di selezione locale. Nel punto di massimo fenotipico $\bar{y}(z)$ della funzione di fase vale:

$$u(z, \bar{y}(z)) = \max_{y \in \mathcal{Y}} u(z, y) = 0, \quad \partial_y u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}(z)) < 0. \quad (4.15)$$

Poiché in tale punto risulta anche $\partial_z u(z, \bar{y}(z)) = 0$, l'equazione (4.14) si riduce alla condizione:

$$R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.16)$$

Equazione del segnale. Nel modello riscalato, il segnale chimico soddisfa l'equazione

$$\partial_t S(t, x) = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S) n(t, x, y) dy, \quad (t, x, y) \in (0, T) \times \mathbb{R} \times \mathcal{Y}, \quad (4.17)$$

dove $\kappa(y, S) > 0$ rappresenta il coefficiente di consumo. In coordinate viaggianti, ponendo $S(t, x) = S(z)$ con $z = x - ct$ e $c > 0$, segue

$$c S'(z) = \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S(z)) n(z, y) dy, \quad (z, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \quad (4.18)$$

Nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, la densità si concentra sul fenotipo dominante $y = \bar{y}(z)$, e la relazione diventa [3]:

$$c S'(z) = \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z), \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.19)$$

Poiché $\kappa > 0$ e $\rho \geq 0$, il profilo del segnale risulta **monotono crescente**, con

$$S'(z) = \frac{\kappa(\bar{y}(z), S(z))}{c} \rho(z) \geq 0, \quad S(-\infty) = 0, \quad z \in \mathbb{R}. \quad (4.20)$$

Proprietà qualitative del fronte d'onda. Alla luce delle condizioni al contorno seguenti:

$$\rho(-\infty) = \rho_M, \quad \rho(+\infty) = 0, \quad S(-\infty) = 0, \quad S(+\infty) = S_0,$$

si deducono le seguenti proprietà qualitative delle soluzioni (ρ, S, \bar{y}) lungo la direzione di propagazione z . Poiché $\kappa > 0$ e $\rho(z) \geq 0$, il segnale $S(z)$ è **monotono crescente**, partendo da zero e tendendo a S_0 per $z \rightarrow +\infty$, descrivendo l'accumulo progressivo di attrattante durante l'invasione [3].

Analogamente, la struttura di tipo Fisher–KPP del termine di crescita implica che la densità $\rho(z)$ è **monotona decrescente**, passando dallo stato saturo ρ_M allo stato estinto $\rho = 0$, a conferma del carattere **monostabile** del fronte. Si ricorda che per monostabilità si intende che l'onda connette uno stato stabile ($\rho = \rho_M$) a uno instabile ($\rho = 0$), come nel classico modello di Fisher–KPP.

Derivando la condizione di selezione locale, si ottiene l'equazione per il fenotipo dominante lungo l'onda:

$$\bar{y}'(z) = -\frac{\partial_\rho R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z))}{\partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z))} \rho'(z) - \frac{\partial_S R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z))}{\partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z))} S'(z), \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.21)$$

Sotto le ipotesi

$$\partial_y R < 0, \quad \partial_\rho R < 0, \quad \partial_S R \geq 0, \quad (z, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y), \quad (4.22)$$

si ha che $\bar{y}'(z) \geq 0$: il fenotipo dominante è dunque **monotono crescente**.

Sintesi delle proprietà principali. Il fronte d'invasione soddisfa quindi le seguenti proprietà qualitative principali:

- $\rho(z)$ è monotona decrescente, connessa alla capacità portante ρ_M ;
- $S(z)$ è monotona crescente, da 0 a S_0 ;
- $\bar{y}(z)$ è monotona crescente, come conseguenza delle ipotesi su $(\partial_y R, \partial_\rho R, \partial_S R)$;
- esiste una **velocità critica** c_{\min} , definita come

$$c_{\min} = \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} \chi(\bar{y}(z)) S'(z).$$

4.7 Risultati numerici e confronto al variare di ε

Per analizzare i fenomeni di concentrazione lungo le onde viaggianti, si considera il seguente **modello riscalo**, già discusso nelle sezioni precedenti (consultare l'equazione 4.4) e ora risolto per via numerica:

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon + \varepsilon \chi(y) \partial_x (n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) = R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon, \\ \partial_t S_\varepsilon = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon dy, \\ \rho_\varepsilon(t, x) := \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy. \end{cases} \quad (4.23)$$

La Figura 4.3 mostra l'evoluzione del sistema riscalo (4.23) per due differenti valori del parametro di scala, rispettivamente $\varepsilon = 0.1$ e $\varepsilon = 0.01$. Le simulazioni sono state condotte utilizzando una sensibilità chemotattica fenotipo-dipendente $\chi(y) = \alpha y$ ed un tasso di proliferazione $r(y) = \beta(1 - y)$, che rappresentano un chiaro scenario di compromesso tra i processi di chemotassi e proliferazione. In questa specifica configurazione, tuttavia, il termine di crescita $R(y, \rho) = r(1 - y - \rho)$ non dipende esplicitamente dal segnale chimico S , che influisce invece indirettamente sulla dinamica cellulare attraverso il trasporto chemotattico e il proprio processo di degradazione.

Il segnale $S_\varepsilon(t, x)$ è stato inizializzato ad un valore uniforme, mentre la densità cellulare $n_\varepsilon(t, x, y)$ è stata inizialmente concentrata sul margine sinistro del dominio spaziale, così da simulare un'invasione unidirezionale verso destra. La discretizzazione numerica è stata effettuata mediante griglie uniformi in x e y , imponendo condizioni di flusso nullo ai bordi. L'integrazione temporale è stata eseguita attraverso il Metodo delle Linee (MOL), accoppiato al solutore adattivo `ode45`, che risolve nel tempo il sistema di equazioni differenziali risultante.

Nel modello generale descritto in (4.23), l'evoluzione del segnale chimico è descritta dalla seguente legge di bilancio:

$$\partial_t S_\varepsilon = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon dy,$$

dove $\kappa(y, S_\varepsilon)$ rappresenta il tasso di consumo del segnale da parte delle cellule aventi fenotipo y . Nel caso implementato numericamente in questo studio, tale legge viene approssimata localmente assumendo un consumo proporzionale sia alla concentrazione del segnale che alla densità totale di popolazione, secondo

$$\partial_t S_\varepsilon = - \gamma \rho_\varepsilon(t, x) S_\varepsilon(t, x),$$

dove $\gamma > 0$ rappresenta il tasso di degradazione indotto dall'attività cellulare. La suddetta formulazione corrisponde ad una semplificazione locale della legge integrale precedente e riflette un processo di consumo diffuso, in cui tutte le cellule contribuiscono alla degradazione complessiva del segnale.

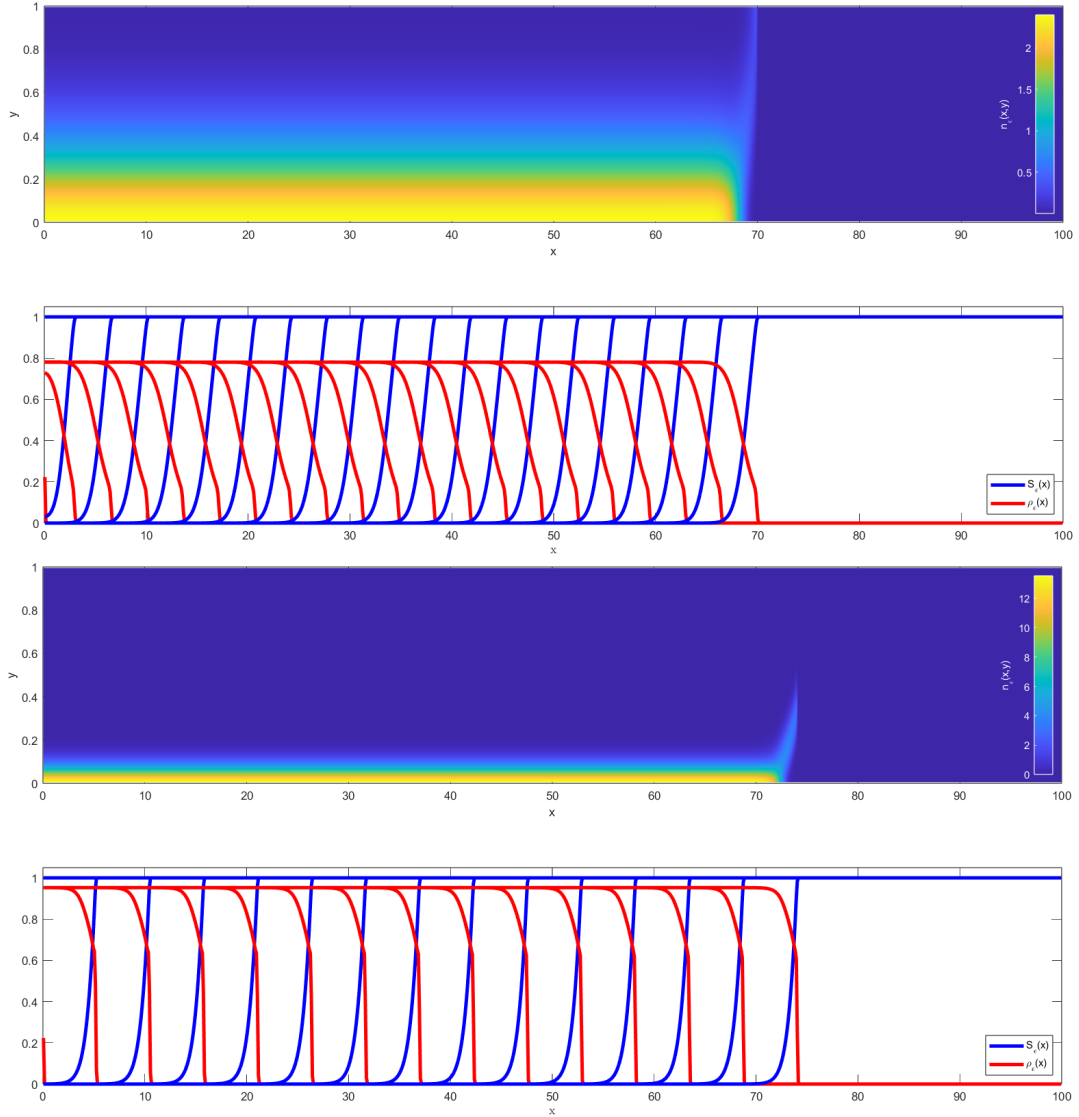


Figura 4.3: Fenomeni di concentrazione lungo onde viaggianti per due valori di ε . **In alto:** simulazione svolta con $\varepsilon = 0.1$. **In basso:** simulazione svolta con $\varepsilon = 0.01$. In ciascun caso, il pannello superiore mostra la densità fenotipica $n_\varepsilon(x, y, t)$ all'ultimo istante simulato, mentre il pannello inferiore riporta la densità totale $\rho_\varepsilon(x, t)$ (rosso) e la concentrazione del segnale chimico $S_\varepsilon(x, t)$ (blu).

4.8 Analisi dei risultati numerici ottenuti

Si può procedere ora con l'analisi completa dei risultati conseguiti: per $\varepsilon = 0.1$, la distribuzione $n_\varepsilon(t, x, y)$ mostra un fronte regolare che si propaga verso destra con velocità pressoché costante. Il massimo della densità fenotipica è localizzato per valori bassi del fenotipo y , corrispondenti a cellule caratterizzate da una maggiore capacità proliferativa e da una minore sensibilità chemotattica. Il profilo della densità totale $\rho_\varepsilon(t, x)$ manifesta la tipica forma "monostabile" di un'onda di tipo Fisher-KPP, mentre la concentrazione del segnale $S_\varepsilon(t, x)$ si riduce progressivamente nella regione invasa, evidenziando così il progressivo consumo del chemoattrattante da parte della popolazione cellulare.

Quando il parametro di scala viene ulteriormente ridotto a $\varepsilon = 0.01$, il regime dinamico cambia in maniera significativo. L'onda viaggiante diventa più affilata e il fronte assume una transizione molto più ripida tra la regione popolata e quella ancora libera. La distribuzione $n_\varepsilon(t, x, y)$ evidenzia una concentrazione fenotipica marcata lungo il bordo anteriore del fronte: la popolazione tende a collocarsi in una stretta fascia di valori di y , corrispondente al fenotipo che massimizza la funzione di crescita $R(t, x, y, \rho)$. Contestualmente, il segnale $S_\varepsilon(t, x)$ presenta un forte gradiente spaziale con una brusca caduta nella regione frontale, indicando che le cellule più esposte al fronte sono le principali responsabili del consumo dell'attrattante.

ono pienamente coerenti con le previsioni dell'analisi asintotica (Sezione 4.5): nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, la densità fenotipica $n_\varepsilon(t, x, y)$ tende infatti a concentrarsi attorno al massimo locale della funzione di fase $u(t, x, y)$, comportandosi come una massa concentrata su un singolo fenotipo prevalente $\bar{y}(t, x)$. Ne consegue che, al diminuire di ε , il fronte d'onda si affila progressivamente e la distribuzione assume una forma sempre più simile a una Dirac delta, come osservato in Figura 4.3(b).

Nel complesso, le simulazioni confermano in modo robusto le predizioni teoriche svolte:

- il fronte di invasione mantiene una velocità pressoché costante per entrambi i valori di ε , ma mostra profili più ripidi quando il parametro diminuisce;
- la popolazione si organizza lungo la direzione di propagazione, con fenotipi a maggiore proliferazione nella parte posteriore e fenotipi più mobili nella regione frontale, in accordo con il compromesso tra migrazione e crescita;
- il segnale $S_\varepsilon(t, x)$ presenta un gradiente spaziale sempre più pronunciato per valori piccoli di ε , indice di un consumo localizzato nella testa dell'onda.

Tali osservazioni dimostrano che, nel regime di piccola ε , il sistema modellizzato esibisce veri e propri fenomeni di concentrazione lungo onde viaggianti, lungo i quali la popolazione cellulare si struttura spazialmente e fenotipicamente in accordo con le predizioni dell'analisi ad onde viaggianti del modello riscalo. Questi risultati, oltre a confermare la coerenza del quadro teorico, pongono le basi per un'ulteriore estensione del modello, volta ad includere un coefficiente diffusivo spaziale dipendente dal fenotipo, $D(y)$.

4.9 Estensione del modello: coefficiente di diffusione spaziale fenotipo-dipendente

In questa Sezione viene introdotta una estensione originale del modello PS–PIDE, sviluppata autonomamente nell’ambito di questo elaborato di Tesi. Questa nuova formulazione, che adotta un coefficiente di diffusione spaziale dipendente dal fenotipo $D(y)$, è stata ideata, implementata e analizzata direttamente dall’autore, con lo scopo di esplorare in modo innovativo come la variabilità fenotipica possa influenzare la propagazione del fronte d’invasione cellulare.

Nel caso dei modelli di migrazione cellulare collettiva, l’eterogeneità fenotipica non si manifesta esclusivamente attraverso differenze nella capacità di proliferare o nella risposta chemotattica, ma può riflettersi anche nella propensione al movimento nello spazio. In questa sezione, si propone dunque un’estensione del modello strutturato in fenotipo già introdotto nella sua formulazione originale (2.15), sostituendo il coefficiente di diffusione spaziale costante D con una funzione dipendente dal fenotipo, $D(y)$. Un approccio concettualmente affine è stato recentemente proposto da Zamberletti *et al.* [31], che hanno rivelato come variazioni spaziali o fenotipiche (in questa ricerca si esaminano solamente queste ultime) nei coefficienti di diffusione e crescita possano rompere la simmetria tra proliferazione e motilità, favorendo la selezione dei fenotipi più mobili al fronte di invasione.

Questa peculiare scelta modellistica consente di rappresentare in modo più realistico situazioni biologiche in cui le cellule aventi fenotipo più mesenchimale, connotate da elevata motilità e da una minore proliferazione, migrano più rapidamente rispetto a quelle epiteliali, che invece privilegiano la crescita. Un simile comportamento riproduce, in maniera più naturale, la dinamica **leader–follower** dibattuta nella Sezione 1.3, in cui le cellule leader, più mobili, si localizzano al fronte dell’invasione, mentre le cellule follower, più proliferative per definizione, consolidano la densità nelle regioni retrostanti dell’onda.

Alla luce di questa nuova estensione, il modello PS–PIDE (4.6) strutturato in spazio e fenotipo può essere scritto nella forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t n = \partial_x [D(y) \partial_x n - \chi(y) n \partial_x S] + \bar{D}_y \partial_{yy}^2 n + n R(y, \rho, S), \\ \partial_t S = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S) n(t, x, y) dy, \\ \rho(t, x) = \int_{\mathcal{Y}} n(t, x, y) dy, \end{array} \right. \quad (4.24)$$

Il dominio spaziale $\Omega = [0, L]$ rappresenta una porzione unidimensionale di tessuto lungo la direzione principale di invasione cellulare, mentre il dominio $\mathcal{Y} = [y_-, y_+]$ denota l’intervallo fenotipico che descrive la variabilità dei tratti cellulari. Alle estremità del dominio si impongono condizioni di flusso nullo, ovvero:

$$\partial_x n = 0, \quad \partial_x S = 0 \quad \text{per } x = 0, L,$$

in modo da garantire la conservazione della massa cellulare all'interno di Ω .

In particolare, l'ipotesi $D'(y) > 0$ implica che le cellule con maggiore capacità migratoria tendano a disporsi al fronte dell'onda d'invasione, mentre i fenotipi meno mobili restano confinati nelle zone retrostanti.

Nei paragrafi a seguire, si procederà al riscaldamento asintotico del sistema (4.24) nel regime di mutazioni rare e tempi lunghi, con l'obiettivo di derivare un modello ridotto in grado di descrivere l'emergere di strutture fenotipiche localizzate lungo onde viaggianti, in analogia con quanto già discusso nella Sezione 4.3.

4.10 Riscaldamento del modello con diffusione fenotipo-dipendente

Si consideri ora il modello esteso (4.24) in una dimensione spaziale, con le variabili $(x, y) \in \mathbb{R} \times \mathcal{Y}$ e condizioni di Neumann omogenee sul dominio fenotipico. In questa configurazione, il sistema non riscaldato può essere riscritto secondo:

$$\begin{cases} \partial_t n(t, x, y) = \partial_x \left(D(y) \partial_x n - \chi(y) n \partial_x S \right) + \bar{D}_y \partial_{yy}^2 n + n R(y, \rho, S), \\ \rho(t, x) := \int_{\mathcal{Y}} n(t, x, y) dy, \end{cases} \quad (4.25)$$

accoppiato con l'equazione che descrive l'evoluzione del segnale chimico S :

$$\partial_t S(t, x) = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S) n(t, x, y) dy. \quad (4.26)$$

In accordo con quanto svolto nella Sezione 4.4, si seguono alcuni passi fondamentali per completare il processo di riscaldamento:

Passo 1 (Cambiamento di scala). Si applica ora la stessa strategia di riscaldamento adottata per il modello con diffusione costante (vedi Sezione 4.4). Si introduce quindi un piccolo parametro $\varepsilon > 0$ e si pone:

$$D(y) = \varepsilon^2 \hat{D}(y), \quad \bar{D}_y = \varepsilon^2, \quad \chi(y) = \varepsilon \hat{\chi}(y), \quad t \mapsto \frac{t}{\varepsilon}, \quad 0 < \varepsilon \ll 1.$$

Dopo la sostituzione, per semplicità di notazione si rinominano rispettivamente $\hat{D} \mapsto D$ e $\hat{\chi} \mapsto \chi$.

Questa scelta riflette la gerarchia naturale dei fenomeni biologici in gioco:

- la diffusione spaziale $D(y) = \varepsilon^2 \bar{D}(y)$ è un processo lento, ma dipende dal fenotipo: le cellule più mesenchimali, caratterizzate da motilità elevata, presentano un coefficiente diffusivo maggiore rispetto a quelle epiteliali;
- le mutazioni fenotipiche, regolate da $\bar{D}_y = \varepsilon^2$, avvengono su tempi ancora più lunghi, coerentemente con l'ipotesi di mutazioni rare;
- la chemotassi, riscalata come $\chi(y) = \varepsilon \hat{\chi}(y)$, assume un ruolo intermedio: non domina la dinamica principale ma contribuisce con effetti di ordine successivo;
- il termine di reazione $R(y, \rho, S)$ resta di ordine $O(1)$, costituendo il principale promotore dell'evoluzione al primo ordine.

In modo analogo, per mantenere bilanciata l'evoluzione del campo di segnale S rispetto alla dinamica cellulare, si assume

$$\kappa(y, S) = \varepsilon \hat{\kappa}(y, S),$$

in accordo con le ipotesi introdotte in [3]. Questa scelta garantisce che $\partial_t S_\varepsilon = \mathcal{O}(1)$, impedendo che la dinamica del segnale chimico risulti più rapida o più lenta rispetto ai processi proliferativi in gioco.

Poiché la variabile temporale è stata riscalata secondo $t \mapsto t/\varepsilon$, l'operatore temporale si trasforma di conseguenza, divenendo:

$$\partial_t \mapsto \varepsilon \partial_t.$$

Inoltre, poiché $D(y)$ dipende soltanto dalla variabile fenotipica e non dalla variabile spaziale x , il termine di diffusione si riduce a:

$$\partial_x(D(y) \partial_x n) = D(y) \partial_{xx}^2 n,$$

mostrando che la dipendenza fenotipica modula l'intensità della diffusione senza alterarne la struttura differenziale originale.

Passo 2 (Applicazione delle scale ai termini del modello). Sostituendo le relazioni di scala nel sistema (4.25) e omettendo i cappucci da tutte le variabili riscalate, si ottiene:

$$\underbrace{\partial_t n}_{\rightarrow \varepsilon \partial_t n_\varepsilon} = \underbrace{\partial_x(D(y) \partial_x n)}_{\rightarrow \varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon} - \underbrace{\partial_x(\chi(y) n \partial_x S)}_{\rightarrow \varepsilon \partial_x(\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon)} + \underbrace{\bar{D}_y \partial_{yy}^2 n}_{\rightarrow \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon} + \underbrace{n R(y, \rho, S)}_{\rightarrow n_\varepsilon R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon)}.$$

In tal modo, i termini di ordine ε^0 e ε^1 risultano dominati rispettivamente dalla proliferazione e dai contributi chemotattici, mentre le componenti diffusiva e mutazionale agiscono soltanto a ordini successivi.

La suddivisione gerarchica introdotta rappresenta un elemento cruciale dell'analisi asintotica svolta in seguito: nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$ il bilancio dominante si stabilisce tra i termini di proliferazione e consumo del segnale chimico, mentre i contributi dovuti alla migrazione spaziale e alle mutazioni fenotipiche compaiono come correzioni di ordine superiore. In altre parole, la dinamica principale è governata dal termine di reazione $R(y, \rho, S)$, mentre gli effetti di diffusione e chemotassi agiscono come perturbazioni lente, capaci di modellare la struttura fine del fronte d'invasione.

Per quanto riguarda il segnale chimico S , si introduce la variabile riscalata S_ε e, coerentemente con il riscaldamento $\kappa(y, S) = \varepsilon \hat{\kappa}(y, S)$, si ottiene:

$$\partial_t S = \frac{1}{\varepsilon} \partial_t S_\varepsilon \implies \frac{1}{\varepsilon} \partial_t S_\varepsilon = - \int_{\mathcal{Y}} \varepsilon \hat{\kappa}(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon dy.$$

Moltiplicando ambo i membri per il parametro ε e rinominando, per semplicità, $\hat{\kappa} \mapsto \kappa$, si deduce:

$$\partial_t S_\varepsilon = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon dy.$$

Tale riscrittura assicura che l'evoluzione del campo S_ε resti sincronizzata con la scala temporale della proliferazione cellulare: il segnale si adatta quindi ai cambiamenti della densità, evitando variazioni troppo rapide (che ne renderebbero trascurabile l'effetto) o troppo lente (che ne ritarderebbero l'impatto sulla dinamica del fronte).

Passo 3 (Forma finale del sistema riscaldato). Introdotte le variabili riscalate n_ε , S_ε , ρ_ε , il sistema completo assume la struttura:

$$\left\{ \begin{array}{l} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon = - \varepsilon \partial_x (\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) + R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon, \\ \partial_t S_\varepsilon = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon(t, x, y) dy, \\ \rho_\varepsilon(t, x) := \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy, \end{array} \right. \quad (x, y) \in \mathbb{R} \times \mathcal{Y}. \quad (4.27)$$

Questo modello (4.70) mantiene la medesima struttura del modello riscaldato analizzato nella Sezione 4.3, ma introduce un elemento di novità fondamentale: il coefficiente diffusivo costante D è sostituito dalla funzione $D(y)$, che rende la diffusione spaziale

esplicitamente dipendente dal fenotipo. Questa modifica permette di descrivere in modo più realistico la segregazione spaziale delle cellule lungo il fronte d'invasione, dove le popolazioni a maggiore motilità (valori più alti di y) tendono a occupare la parte anteriore dell'onda, mentre i fenotipi meno mobili si accumulano nelle regioni retrostanti.

4.11 Analisi asintotica formale del modello con diffusione spaziale fenotipo-dipendente

L'analisi asintotica formale costituisce uno strumento essenziale per indagare il comportamento limite del modello riscaldato quando il parametro $\varepsilon \rightarrow 0$, ossia nel regime di mutazioni rare e di lenta diffusione spaziale. In tale contesto, l'obiettivo è individuare l'equazione efficace che descrive la dinamica macroscopica emergente dalle interazioni tra proliferazione, chemotassi e diffusione fenotipo-dipendente. Questa procedura consente di derivare, a partire dal sistema PS-PIDE in forma riscaldata, un'equazione di tipo Hamilton-Jacobi per il potenziale logaritmico associato alla densità cellulare. In altri termini, l'analisi asintotica permette di collegare il comportamento microscopico, governato da mutazioni e motilità a piccola scala, con la dinamica macroscopica del fronte d'invasione e con la selezione spaziale dei fenotipi più competitivi.

Si consideri quindi il modello riscaldato introdotto in (4.70):

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon = -\varepsilon \partial_x (\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) + R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon, \\ \partial_t S_\varepsilon = -\int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon(t, x, y) dy, \\ \rho_\varepsilon(t, x) := \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy, \end{cases} \quad (x, y) \in \mathbb{R} \times \mathcal{Y}. \quad (4.28)$$

Si assume che le funzioni $D(y)$, $\chi(y)$ e $\kappa(y, S_\varepsilon)$ siano sufficientemente regolari, in particolare di classe C^1 rispetto alla variabile fenotipica y , e che risultino strettamente positive. La funzione $D(y)$, che introduce la dipendenza fenotipica nella diffusione spaziale, viene inoltre assunta uniformemente limitata e non degenerata, ossia tale che:

$$0 < D_{\min} \leq D(y) \leq D_{\max}, \quad \forall y \in \mathcal{Y}.$$

I parametri D_{\min} e D_{\max} rappresentano rispettivamente i valori minimo e massimo della diffusività lungo il dominio fenotipico, e garantiscono la stabilità del problema ellittico associato.

Tali ipotesi, oltre a preservare la regolarità e la positività delle soluzioni, assicurano la coerenza del limite asintotico per $\varepsilon \rightarrow 0$, condizione necessaria per applicare l'espansione di tipo WKB e per derivare l'equazione di Hamilton-Jacobi associata alla concentrazione del supporto in fenotipo. Infine, la continuità di $\chi(y)$ e $\kappa(y, S_\varepsilon)$ evita discontinuità non fisiche nei termini chemotattico e di segnalazione, garantendo così un'evoluzione regolare.

Analogamente a quanto svolto in precedenza, si adotta la rappresentazione esponenziale di tipo WKB:

$$n_\varepsilon(t, x, y) = \exp\left(\frac{u_\varepsilon(t, x, y)}{\varepsilon}\right), \quad (4.29)$$

dove $u_\varepsilon(t, x, y)$ è la funzione di fase logaritmica che descrive l'andamento della densità in regime di piccola diffusione fenotipica.

Derivando una volta (4.29) rispetto al tempo, alla variabile spaziale e a quella fenotipica, si ottengono:

$$\partial_t n_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon}(\partial_t u_\varepsilon) n_\varepsilon, \quad \partial_x n_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon}(\partial_x u_\varepsilon) n_\varepsilon, \quad \partial_y n_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon}(\partial_y u_\varepsilon) n_\varepsilon. \quad (4.30)$$

Le derivate seconde assumono la forma seguente:

$$\partial_{xx}^2 n_\varepsilon = \left(\frac{1}{\varepsilon^2}(\partial_x u_\varepsilon)^2 + \frac{1}{\varepsilon}\partial_{xx}^2 u_\varepsilon\right) n_\varepsilon, \quad \partial_{yy}^2 n_\varepsilon = \left(\frac{1}{\varepsilon^2}(\partial_y u_\varepsilon)^2 + \frac{1}{\varepsilon}\partial_{yy}^2 u_\varepsilon\right) n_\varepsilon. \quad (4.31)$$

Inserendo le quantità (4.30)–(4.31) nel sistema (4.70) si ottiene un'equazione per la funzione di fase u_ε , in cui si possono distinguere i seguenti contributi principali:

- **Termine temporale:**

Si parte dal termine temporale del sistema riscritto:

$$\varepsilon \partial_t n_\varepsilon.$$

Sostituendo l'espressione di $\partial_t n_\varepsilon$ ottenuta dall'ansatz WKB, si ottiene:

$$\varepsilon \partial_t n_\varepsilon = \varepsilon \frac{1}{\varepsilon}(\partial_t u_\varepsilon) n_\varepsilon = (\partial_t u_\varepsilon) n_\varepsilon.$$

In altre parole, il termine temporale fornisce direttamente la derivata temporale della funzione di fase u_ε , che rimane moltiplicata per n_ε .

- **Termine chemotattico:** poiché $\chi = \chi(y)$ non dipende da x , si può derivare solo il prodotto tra n_ε e $\partial_x S_\varepsilon$. Applicando la regola di Leibniz, si ottiene in prima battuta:

$$\partial_x(\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) = \chi(y) \left[(\partial_x n_\varepsilon)(\partial_x S_\varepsilon) + n_\varepsilon \partial_{xx}^2 S_\varepsilon \right].$$

Sostituendo quindi l'espressione di $\partial_x n_\varepsilon$ derivante dall'ansatz WKB, si può ottenere:

$$-\varepsilon \partial_x(\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) = -\varepsilon \chi(y) \left[\frac{1}{\varepsilon}(\partial_x u_\varepsilon)(\partial_x S_\varepsilon) + \partial_{xx}^2 S_\varepsilon \right] n_\varepsilon.$$

Infine, semplificando i fattori di ε , si giunge alla forma più compatta:

$$-\varepsilon \partial_x (\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) = \left[-\chi(y) (\partial_x S_\varepsilon) (\partial_x u_\varepsilon) - \varepsilon \chi(y) \partial_{xx}^2 S_\varepsilon \right] n_\varepsilon,$$

dove il primo termine rappresenta la componente advettiva dominante dovuta alla chemotassi.

- **Termine di diffusione spaziale fenotipo-dipendente:**

Si parte dal termine di diffusione spaziale:

$$\varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon.$$

Sostituendo l'espressione di $\partial_{xx}^2 n_\varepsilon$ ottenuta da (4.31), si ottiene:

$$\varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon = D(y) \left[(\partial_x u_\varepsilon)^2 + \varepsilon \partial_{xx}^2 u_\varepsilon \right] n_\varepsilon.$$

Il termine dato da $D(y) (\partial_x u_\varepsilon)^2$ costituisce la parte dominante, mentre il termine moltiplicato per ε risulta trascurabile nel limite asintotico successivo.

- **Termine di diffusione fenotipica:**

Si considera ora il termine di diffusione nel dominio fenotipico:

$$\varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon.$$

Richiamando l'espressione di $\partial_{yy}^2 n_\varepsilon$ ricavata da (4.31), si ottiene:

$$\varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon = \left[(\partial_y u_\varepsilon)^2 + \varepsilon \partial_{yy}^2 u_\varepsilon \right] n_\varepsilon.$$

Il termine $(\partial_y u_\varepsilon)^2$ domina nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, poiché rappresenta la variazione principale della fase logaritmica lungo la direzione fenotipica, mentre il termine $\varepsilon \partial_{yy}^2 u_\varepsilon$ fornisce una correzione di ordine superiore.

- **Termine di reazione:**

Sostituendo il solito ansatz all'interno del termine di reazione,

$$n_\varepsilon R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) = \exp\left(\frac{u_\varepsilon}{\varepsilon}\right) R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon),$$

si osserva che, a differenza dei termini diffusi o chemotattici, non compaiono fattori di ε associati alle derivate di u_ε . Pertanto, tale contributo si mantiene al primo ordine e conserva il fattore moltiplicativo n_ε :

$$n_\varepsilon R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon),$$

che rappresenta il termine dominante della dinamica, descrivendo la crescita o la decrescita locale della popolazione in funzione del fenotipo e del segnale.

Sommando i cinque termini e trascurando gli ordini superiori in ε , si ottiene:

$$\begin{aligned} \partial_t u_\varepsilon n_\varepsilon = & \left[-\chi(y)(\partial_x S_\varepsilon)(\partial_x u_\varepsilon) - \varepsilon \chi(y) \partial_{xx}^2 S_\varepsilon \right] n_\varepsilon \\ & + \left[D(y)(\partial_x u_\varepsilon)^2 + \varepsilon D(y) \partial_{xx}^2 u_\varepsilon \right] n_\varepsilon + \left[(\partial_y u_\varepsilon)^2 + \varepsilon \partial_{yy}^2 u_\varepsilon \right] n_\varepsilon + R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon. \end{aligned}$$

Poiché $n_\varepsilon > 0$, si può raccogliere e cancellare il fattore comune n_ε da entrambi i membri, ottenendo

$$\begin{aligned} \partial_t u_\varepsilon = & -\chi(y) (\partial_x S_\varepsilon)(\partial_x u_\varepsilon) + R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) + D(y)(\partial_x u_\varepsilon)^2 + (\partial_y u_\varepsilon)^2 \\ & + \varepsilon \left[-\chi(y) \partial_{xx}^2 S_\varepsilon + D(y) \partial_{xx}^2 u_\varepsilon + \partial_{yy}^2 u_\varepsilon \right]. \end{aligned} \quad (4.32)$$

La prima riga di questa equazione (4.32) raccoglie i contributi di ordine principale $\mathcal{O}(1)$, mentre la seconda contiene tutti i termini residui d'ordine ε .

Si introducono ora le diverse quantità limite espressa da

$$u = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} u_\varepsilon, \quad S = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} S_\varepsilon, \quad \rho = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \rho_\varepsilon.$$

Dunque, facendo tendere il limite $\varepsilon \rightarrow 0$ in (4.32), si ottiene la seguente equazione limite di tipo Hamilton–Jacobi:

$$\boxed{\partial_t u + \chi(y) \partial_x S \partial_x u = R(y, \rho, S) + D(y)(\partial_x u)^2 + (\partial_y u)^2.} \quad (4.33)$$

L'equazione in esame (4.33) descrive la dinamica della funzione di fase $u(x, y, t)$ in regime di concentrazione: il primo membro rappresenta il trasporto dovuto alla chemotassi, mentre il secondo membro include la crescita fenotipo-dipendente e i contributi diffusivi quadrati associati a $D(y)$ e alla variabile y .

Risulta possibile ora discutere più nel dettaglio il principio che descrive il meccanismo attraverso il quale, nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$, la popolazione tende spontaneamente a concentrarsi attorno ai fenotipi che massimizzano la funzione di fase.

Principio di selezione fenotipica. Poiché vale $n_\varepsilon = \exp(u_\varepsilon/\varepsilon)$, anche piccole variazioni di u_ε producono variazioni esponenzialmente grandi sulla densità n_ε . In modo specifico, nei punti in cui u_ε assume valori elevati, la densità resta dell'ordine dell'unità, mentre nelle regioni dove u_ε è negativo, l'esponenziale tende rapidamente a valori prossimi allo zero. Ne consegue che, per $\varepsilon \rightarrow 0$, la popolazione si concentra attorno ai massimi della funzione $u(t, x, y)$ rispetto alla variabile fenotipica y . Tale comportamento corrisponde, dal punto di vista biologico, all'emergere spontaneo di un unico fenotipo dominante in corrispondenza di ogni posizione spaziale.

Si definisce dunque il **fenotipo dominante** nel punto spaziale x ed all'istante t come

$$\bar{y}(t, x) \in \arg \max_{y \in \mathcal{Y}} u(t, x, y), \quad (4.34)$$

dove il simbolo di $\arg \max$ definisce l'insieme dei valori di y che massimizzano la funzione u nel dominio fenotipico \mathcal{Y} . In altri termini, $\bar{y}(t, x)$ rappresenta il fenotipo che fornisce il contributo principale alla densità n_ε , ovvero quello per cui la funzione di fase u raggiunge il proprio massimo.

Nel limite asintotico per $\varepsilon \rightarrow 0$, la funzione u_ε risulta strettamente concava rispetto alla variabile fenotipica y e converge ad una funzione $u(t, x, y)$ che mantiene la medesima proprietà di concavità. In prossimità del punto di massimo $\bar{y}(t, x)$, tale funzione soddisfa le seguenti condizioni di regolarità analitica:

$$\partial_y u(t, x, \bar{y}) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(t, x, \bar{y}) < 0, \quad (4.35)$$

che garantiscono rispettivamente l'esistenza di un punto critico e la concavità stretta di u rispetto alla variabile fenotipica y .

Dal momento che ρ_ε è limitata superiormente per ogni $\varepsilon > 0$, deve necessariamente accadere che u_ε , e dunque il suo limite u , assuma valore massimo pari a zero in corrispondenza di $y = \bar{y}(t, x)$. Infatti, se il valore massimo fosse positivo, l'esponenziale che definisce n_ε divergerebbe, mentre se fosse negativo la densità decadrebbe a zero anche nel punto di massimo. Alla luce di questa analisi, nel limite $\varepsilon \rightarrow 0$ si ottiene

$$u(t, x, \bar{y}(t, x)) = 0, \quad u(t, x, y) < 0 \quad \forall y \neq \bar{y}(t, x),$$

da cui segue che il punto $\bar{y}(t, x)$ rappresenta l'unico **fenotipo dominante** per il quale la funzione u raggiunge il proprio massimo.

Formalmente, la convergenza può essere interpretata in senso di misura (cioè in senso debole):

$$n_\varepsilon(t, x, y) \rightharpoonup \rho(t, x) \delta_{\bar{y}(t, x)}(y) \quad \text{per } \varepsilon \rightarrow 0. \quad (4.36)$$

In altre parole, la densità fenotipica si riduce ad una massa di Dirac centrata nel punto $\bar{y}(t, x)$, pesata dalla densità macroscopica $\rho(t, x)$. Equivalentemente, per ogni funzione test continua $\psi(y)$ si ha

$$\int_{\mathcal{Y}} n_{\varepsilon}(t, x, y) \psi(y) dy \longrightarrow \rho(t, x) \psi(\bar{y}(t, x)).$$

Da un punto di vista biologico, il principio di selezione fenotipica afferma che, in ciascun punto dello spazio, la popolazione tende ad adattarsi rapidamente al fenotipo che massimizza la fitness locale, codificata nella funzione $u(t, x, y)$.

Equazione limite per il segnale. Si prenda ora in considerazione la seconda equazione del sistema riscaldato descritto in precedenza, espressa da (4.70):

$$\partial_t S_{\varepsilon}(t, x) = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_{\varepsilon}(t, x)) n_{\varepsilon}(t, x, y) dy.$$

Il termine al secondo membro rappresenta la degradazione locale del segnale dovuta all'attività cellulare, mentre la funzione $\kappa(y, S_{\varepsilon})$ descrive la velocità con cui un fenotipo y consuma o degrada il segnale. In linea generale, si assume che $\kappa(y, S_{\varepsilon}) \geq 0$, che sia crescente rispetto a S_{ε} , e che aumenti con y in maniera tale che i fenotipi più chemotattici (ad esempio quelli più mesenchimali) presentino un tasso di degradazione più elevato, in accordo con le osservazioni sperimentali.

Formalmente, si può considerare il passaggio al limite inteso in senso debole:

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_{\varepsilon}) n_{\varepsilon} dy = \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S) \rho \delta_{\bar{y}}(y) dy = \rho(t, x) \kappa(\bar{y}(t, x), S(t, x)).$$

ottenendo quindi:

$$\boxed{\partial_t S(t, x) = - \kappa(\bar{y}(t, x), S(t, x)) \rho(t, x).} \quad (4.37)$$

Questa equazione rappresenta la **legge macroscopica di evoluzione del segnale** nel regime asintotico. Essa mostra che, in ciascun punto spaziale, la variazione temporale di S dipende dal valore del segnale stesso, dalla densità cellulare $\rho(t, x)$ e dal fenotipo dominante $\bar{y}(t, x)$. Più nel dettaglio:

- Il termine $-\kappa(\bar{y}, S) \rho$ rappresenta il decadimento del segnale indotto dalla popolazione: ogni cellula contribuisce alla degradazione con una velocità che dipende dal proprio specifico fenotipo.

- Quando \bar{y} corrisponde a fenotipi altamente chemotattici (cioè cellule più mesenchimali), la funzione $\kappa(\bar{y}, S)$ è maggiore e il segnale si riduce rapidamente. Viceversa, nelle regioni dove prevalgono fenotipi proliferativi (più epiteliali), la degradazione è più debole ed il campo S decade più lentamente.

L'equazione espressa da (4.37) formalizza il legame tra la popolazione cellulare e il microambiente chimico: il campo S si riduce nel tempo a causa della degradazione indotta dal fenotipo dominante, che modula la capacità delle cellule di consumare od alterare il segnale, determinando un equilibrio dinamico tra diffusione, chemotassi e proliferazione.

Vincolo di equilibrio locale sulla funzione di fitness. L'ultimo step di questa analisi asintotica consiste nel determinare la relazione che lega il fenotipo dominante $\bar{y}(t, x)$ con la densità totale $\rho(t, x)$ e con il campo di segnale $S(t, x)$. Per poterlo fare, si valuta l'equazione di Hamilton–Jacobi (4.33) nel punto di massimo in y della funzione di fase $u(t, x, y)$, ossia in corrispondenza di $y = \bar{y}(t, x)$.

Per costruzione, si rammenta che il massimo locale di u rispetto a y soddisfa le condizioni di stazionarietà e di concavità:

$$\partial_y u(t, x, \bar{y}) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(t, x, \bar{y}) < 0,$$

e, come diretta conseguenza di quanto osservato prima, si ha anche che

$$u(t, x, \bar{y}) = 0.$$

Derivando rispetto al tempo, questa scelta implica che $\partial_t u(t, x, \bar{y}) = 0$.

Si valuta ora l'equazione di Hamilton–Jacobi (4.33) nel punto $y = \bar{y}$:

$$\partial_t u + \chi(y) \partial_x S \partial_x u = R(y, \rho, S) + D(y)(\partial_x u)^2 + (\partial_y u)^2.$$

Sostituendo $y = \bar{y}(t, x)$ ed applicando le condizioni espresse sopra, si ottiene:

$$\underbrace{\partial_t u(t, x, \bar{y})}_{=0} + \chi(\bar{y}) \partial_x S \partial_x u(t, x, \bar{y}) = R(\bar{y}, \rho, S) + D(\bar{y}) [\partial_x u(t, x, \bar{y})]^2 + \underbrace{(\partial_y u(t, x, \bar{y}))^2}_{=0}.$$

Nel punto di massimo $y = \bar{y}(t, x)$ valgono, alla luce delle considerazioni precedenti, le condizioni

$$\partial_y u(t, x, \bar{y}) = 0, \quad \partial_t u(t, x, \bar{y}) = 0, \quad u(t, x, \bar{y}) = 0,$$

che implicano l'annullamento dei termini di tipo temporale e fenotipico.

Sostituendo tali condizioni nell'equazione precedente si ricava:

$$\chi(\bar{y}) \partial_x S \partial_x u(t, x, \bar{y}) = R(\bar{y}, \rho, S) + D(\bar{y}) [\partial_x u(t, x, \bar{y})]^2.$$

Il termine $\chi(\bar{y}) \partial_x S \partial_x u$ rappresenta il contributo di chemotassi legato allo spostamento del massimo lungo la direzione spaziale. Nel punto di massimo, tuttavia, il valore di u è fissato a zero e non varia nel tempo, pertanto anche la derivata spaziale $\partial_x u$ è nulla. Rimangono dunque soltanto i termini principali, e l'equazione si riduce alla condizione di equilibrio locale:

$$\boxed{R(\bar{y}(t, x), \rho(t, x), S(t, x)) = 0, \quad x \in \text{supp}(\rho).} \quad (4.38)$$

Questa relazione esprime il fatto che, nel limite asintotico, il fenotipo dominante $\bar{y}(t, x)$ è selezionato in modo tale che il tasso di crescita netto R (che include sia proliferazione, che morte ed inibizione) si annulli localmente. Ricorrendo ad una espressione differente, possiamo affermare che **la popolazione si adatta al punto di equilibrio tra crescita e saturazione** determinato dall'ambiente $S(t, x)$ e dalla densità $\rho(t, x)$.

- Se $R > 0$, il fenotipo considerato risulterebbe vantaggioso e la sua frequenza crescerebbe ulteriormente; se $R < 0$, la popolazione di quel fenotipo tenderebbe a scomparire. Il vincolo dato da $R = 0$ identifica dunque lo stato in cui la popolazione dominante non aumenta, né diminuisce.
- La dipendenza da $S(t, x)$ rappresenta l'effetto del microambiente (ad esempio la concentrazione di sostanze nutrienti o chemoattrattanti), mentre la dipendenza da $\rho(t, x)$ esprime la regolazione dovuta alla densità locale.

Segue ora una osservazione piuttosto rilevante:

Osservazione. Il coefficiente $D(y)$, introdotto nella diffusione spaziale, compare nell'equazione (4.33) come fattore del termine $(\partial_x u)^2$. Poiché tale termine si annulla in virtù della condizione di normalizzazione, $D(y)$ **non influisce sul bilancio principale** dell'equazione di Hamilton–Jacobi, ma agisce soltanto come correzione di ordine ε .

Chiarito questo aspetto, possiamo ora passare all'analisi ad onde viaggianti del modello, che consentirà di studiare in modo più dettagliato la dinamica di propagazione e la selezione fenotipica lungo il fronte di invasione.

4.12 Analisi ad onde viaggianti del modello esteso

Si rammenta che l'analisi ad onde viaggianti rappresenta uno strumento fondamentale per comprendere come la popolazione cellulare, soggetta a dinamiche di diffusione, chemotassi e proliferazione, possa organizzarsi spazialmente in un fronte di invasione stabile. Nell'ambito del modello con diffusione fenotipo-dipendente, essa consente di investigare la formazione di profili stazionari che si muovono con velocità costante, mettendo in luce il ruolo del coefficiente $D(y)$ nel modulare la posizione e la composizione fenotipica del fronte.

Si considera pertanto il modello riscalato avente coefficiente diffusivo fenotipo-dipendente (4.70) e la corrispondente equazione di Hamilton–Jacobi ottenuta tramite l'ansatz WKB, riportata in (4.33). L'obiettivo consiste nell'identificare le condizioni che permettono l'esistenza di soluzioni di tipo onda viaggiante, ossia dei profili che si propagano nello spazio con velocità costante mantenendo invariata la loro forma nel tempo.

Per descrivere un fronte che avanza con velocità costante $c > 0$ lungo la direzione spaziale x , si introduce la variabile comovente (ovvero una nuova coordinata che "si muove insieme" all'onda):

$$z := x - ct.$$

In queste nuove coordinate, un profilo che si muove rigidamente con l'onda dipende unicamente da z e dal fenotipo y , mentre le variabili temporale e spaziale compaiono solamente nella combinazione $z = x - ct$. Se $F(t, x) = \tilde{F}(z)$, la regola della catena implica le seguenti trasformazioni delle derivate:

$$\partial_t F(t, x) = -c \partial_z \tilde{F}(z), \quad \partial_x F(t, x) = \partial_z \tilde{F}(z), \quad \partial_{xx}^2 F(t, x) = \partial_{zz}^2 \tilde{F}(z). \quad (4.39)$$

Per semplicità di notazione, da questo punto in avanti si ometterà il simbolo di tilde, indicando direttamente con $u(z, y)$, $S(z)$ e $n(z, y)$ le varie grandezze riscritte nel sistema di riferimento comovente.

Profilo stazionario dell'onda. Si ricercano soluzioni del tipo onda viaggiante, cioè funzioni che si propagano a velocità costante $c > 0$ e possiedono un profilo stazionario nel frame comovente:

$$n_\varepsilon(t, x, y) = n_\varepsilon(z, y), \quad S_\varepsilon(t, x) = S_\varepsilon(z), \quad \rho_\varepsilon(t, x) = \rho_\varepsilon(z).$$

Nel limite asintotico per $\varepsilon \rightarrow 0$, richiamando la relazione (4.33) e le identità trascritte in (4.39), i termini principali realizzano le seguenti conversioni:

$$\partial_t u = -c \partial_z u, \quad \partial_x u = \partial_z u, \quad \partial_x S = \partial_z S.$$

Sostituendo tutte queste espressioni nell'equazione di Hamilton–Jacobi scritta in coordinate originarie, ovvero sia

$$\partial_t u + \chi(y) (\partial_x S) (\partial_x u) = R(y, \rho, S) + D(y) (\partial_x u)^2 + (\partial_y u)^2,$$

si ottiene l'equazione differenziale corrispondente nel nuovo sistema comovente:

$$\boxed{(\chi(y) S'(z) - c) \partial_z u(z, y) = R(y, \rho(z), S(z)) + D(y) (\partial_z u(z, y))^2 + (\partial_y u(z, y))^2} \quad (z, y) \in \mathbb{R} \times (0, \mathcal{Y}). \quad (4.40)$$

Il primo membro dell'equazione (4.40) rappresenta l' **advezione effettiva** della funzione di fase u nel sistema di riferimento dell'onda. Questa ha origine dal bilanciamento fra due effetti contrapposti: la traslazione del fronte a velocità costante c e la deriva indotta dalla chemotassi, proporzionale al gradiente $S'(z)$ del segnale e pesata dalla sensibilità chemotattica $\chi(y)$. Quando questi due contributi si compensano, il profilo locale di u risulta stazionario e il fronte mantiene la propria forma durante tutta la propagazione.

Da un punto di vista meramente biologico, questa formulazione descrive il modo in cui le cellule, soggette a diffusione spaziale fenotipo-dipendente $D(y)$ e a sensibilità chemotattica $\chi(y)$, cooperano insieme nella formazione di un fronte invasivo stabile.

Equazione del segnale nel sistema di riferimento dell'onda. Nel modello riscaldato, il campo S descrive la concentrazione di un attrattante chimico (o, più in generale, di un segnale ambientale) che interagisce con la popolazione cellulare attraverso due meccanismi principali:

1. la **chemotassi**, che induce un moto direzionale delle cellule verso le regioni con maggiore concentrazione del segnale, rappresentata dal termine $\chi(y) \partial_x S$ nel flusso di n ;
2. la **degradazione o consumo** del segnale, modellata dal termine $\kappa(y, S)$, che quantifica la velocità con cui i diversi fenotipi rimuovono l'attrattante dall'ambiente.

Nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$, come discusso precedentemente nell'analisi asintotica formale svolta in 4.11, la densità fenotipica $n_\varepsilon(t, x, y)$ si concentra attorno al massimo fenotipico $\bar{y}(t, x)$. In tale regime, l'equazione per il segnale non contiene più l'integrale su \mathcal{Y} , poiché la distribuzione n_ε converge debolmente alla misura di Dirac concentrata $\rho(t, x) \delta_{\bar{y}(t, x)}(y)$. Di conseguenza, l'equazione del segnale assume la forma:

$$\partial_t S(t, x) = -\kappa(\bar{y}(t, x), S(t, x)) \rho(t, x),$$

Applicando direttamente a questa relazione il cambiamento di variabile comoviente $z = x - ct$, si ottiene:

$$\boxed{c S'(z) = \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z)} \quad z \in \mathbb{R}. \quad (4.41)$$

Questa equazione fornisce descrizione macroscopica del campo di segnale nel sistema dell'onda viaggiante. Essa mostra che la variazione spaziale del segnale lungo il fronte è proporzionale al consumo locale esercitato dalla popolazione cellulare. In particolare, nelle regioni di alta densità $\rho(z)$ il termine $\kappa(\bar{y}, S)$ risulta più intenso, generando un gradiente decrescente del segnale ($S'(z) < 0$) in direzione della propagazione dell'onda.

Questo meccanismo di retroazione negativa tra consumo e distribuzione cellulare è cruciale per la formazione del fronte d'invasione: il progressivo calo del segnale nella parte posteriore del fronte produce un gradiente $\partial_z S < 0$ che rinforza la migrazione chemotattica delle cellule verso la parte anteriore, dove S è più elevato.

Condizione lungo il bordo anteriore. Davanti al fronte d'onda, l'ambiente è considerato ancora non perturbato dalla presenza cellulare: la densità è trascurabile e il campo del segnale risulta pressoché uniforme. In tale regione, la popolazione non ha ancora raggiunto il tessuto e non esercita alcun effetto di consumo o di chemotassi. Questo scenario corrisponde al plateau iniziale dell'attrattante chimico, descritto dal seguente limite:

$$\lim_{z \rightarrow +\infty} S(z) = S_0 > 0, \quad z \in \mathbb{R}. \quad (4.42)$$

Il valore costante S_0 rappresenta la concentrazione del segnale nell'ambiente non ancora invaso, ossia la condizione di equilibrio in assenza di cellule. In tale zona, poiché vale $n(z, y) \simeq 0$, il termine di consumo $\kappa(y, S) n(z, y)$ nella (4.41) si annulla, per cui l'equazione del segnale si riduce a:

$$c S'(z) = 0, \quad z \in \mathbb{R}.$$

Ne consegue che il gradiente del segnale tende a zero al bordo anteriore del fronte:

$$\lim_{z \rightarrow +\infty} S'(z) = 0, \quad z \in \mathbb{R}.$$

È importante evidenziare che tale risultato non deriva direttamente dal comportamento della densità cellulare $\rho(z)$, ma è una conseguenza analitica della convergenza della funzione $S(z)$ verso un valore finito S_0 . Infatti, se $S(z)$ rappresenta una funzione continua e

monotona che ammette limite finito per $z \rightarrow +\infty$, la sua derivata deve necessariamente annullarsi in tale limite; diversamente, la funzione continuerebbe a crescere o decrescere indefinitamente. Pertanto, nel bordo anteriore il campo del segnale si mantiene costante e non presenta variazioni spaziali apprezzabili. Segue lo studio della selezione fenotipica.

Selezione fenotipica. Nel limite per $\varepsilon \rightarrow 0$, la densità cellulare tende a concentrarsi nei massimi della funzione di fase $u(z, y)$ rispetto alla variabile fenotipica y . Si indica con $\bar{y}(z)$ il valore del fenotipo dominante in corrispondenza della posizione spaziale z . Tale quantità soddisfa le condizioni di massimo locale (già esaminate nelle sezioni precedenti):

$$\bar{y}(z) \in \arg \max_{y \in \mathcal{Y}} u(z, y), \quad u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad \partial_y u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}(z)) < 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.43)$$

Il fatto che $u(z, \bar{y}(z)) \equiv 0$ garantisce che il valore massimo della funzione di fase sia nullo in ogni punto z . Derivando questa funzione rispetto a z , si ottiene la condizione di stazionarietà del massimo lungo la direzione spaziale:

$$\partial_z u(z, \bar{y}(z)) + (\partial_y u)(z, \bar{y}(z)) \partial_z \bar{y}(z) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.44)$$

Poiché nel punto di massimo $\partial_y u(z, \bar{y}(z)) = 0$, ne consegue immediatamente che:

$$\partial_z u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

Nel limite asintotico di concentrazione, la distribuzione fenotipica "collassa" in una misura di Dirac centrata sul valore dominante $\bar{y}(z)$:

$$n(z, y) = \rho(z) \delta_{\bar{y}(z)}(y), \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.45)$$

dove $\rho(z)$ rappresenta la densità totale della popolazione, mentre $\delta_{\bar{y}(z)}(y)$ descrive la concentrazione della popolazione nel punto $y = \bar{y}(z)$.

Valutando poi l'equazione di Hamilton–Jacobi nelle coordinate comoventi (4.40) nel punto $y = \bar{y}(z)$ ed applicando le due condizioni precedenti (4.43)–(4.44), si nota che i termini derivativi rispetto a y e z si annullano simultaneamente:

$$\begin{aligned} (\chi(\bar{y}) S'(z) - c) \partial_z u(z, \bar{y}) &= R(\bar{y}, \rho, S) + D(\bar{y}) [\partial_z u(z, \bar{y})]^2 + (\partial_y u(z, \bar{y}))^2, \\ z \in \text{supp}(\rho), \quad \implies \quad &\boxed{R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) = 0.} \end{aligned} \quad (4.46)$$

Questa relazione costituisce il **vincolo di equilibrio locale sulla fitness**: stabilisce che il fenotipo dominante $\bar{y}(z)$ si adatta in modo da mantenere nullo il tasso di crescita netto $R(y, \rho, S)$, bilanciando i processi di proliferazione e le interazioni con il microambiente.

Si noti che tale condizione coincide esattamente con quella ottenuta nella Sezione 4.6, confermando così che l'introduzione del coefficiente diffusivo fenotipo-dipendente $D(y)$ non altera la legge locale di selezione.

Evoluzione del fenotipo dominante. Per determinare la legge che governa l'evoluzione del fenotipo dominante $\bar{y}(z)$ lungo il fronte di propagazione, si considera l'equazione di Hamilton–Jacobi nel sistema comoviente (4.40) e la si deriva rispetto a y , ottenendo:

$$\begin{aligned} \chi'(y)S'(z)\partial_z u + (\chi(y)S'(z) - c)\partial_{zy}^2 u &= \partial_y R(y, \rho, S) \\ &+ D'(y)(\partial_z u)^2 + 2D(y)\partial_z u\partial_{zy}^2 u + 2\partial_y u\partial_{yy}^2 u, \quad (z, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \end{aligned} \quad (\star)$$

La si valuta ora in corrispondenza del massimo fenotipico locale $y = \bar{y}(z)$, dove valgono le condizioni di selezione:

$$\partial_y u(z, \bar{y}) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) < 0, \quad z \in \text{supp}(\rho),$$

e, in virtù della relazione $u(z, \bar{y}) \equiv 0$, allora vale anche

$$\partial_z u(z, \bar{y}) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

Queste proprietà annullano tutti i termini nell'equazione (\star) che contengono le quantità $\partial_y u$ e/o $\partial_z u$, lasciando quindi solamente:

$$(\chi(\bar{y})S'(z) - c)\partial_{zy}^2 u(z, \bar{y}) = \partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)), \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.47)$$

Per esprimere $\partial_{zy}^2 u(z, \bar{y})$ in funzione della derivata $\bar{y}'(z)$, si deriva rispetto a z la condizione di stazionarietà $\partial_y u(z, \bar{y}) = 0$, ottenendo:

$$\partial_{zy}^2 u(z, \bar{y}) + \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})\bar{y}'(z) = 0 \implies \partial_{zy}^2 u(z, \bar{y}) = -\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})\bar{y}'(z), \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

Sostituendo quest'ultima relazione in (4.47), si ricava l'equazione differenziale ordinaria che descrive la dinamica del fenotipo dominante:

$$(c - \chi(\bar{y})S'(z))\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})\bar{y}'(z) = \partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)), \quad \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) < 0, \quad z \in \text{supp}(\rho).$$
(4.48)

Osservazione Importante. I termini contenenti $D(y)$ e $\chi'(y)$ si annullano automaticamente, poiché sono sempre moltiplicati da $\partial_z u$ o dalle sue combinazioni lineari. Al massimo locale in $y = \bar{y}(z)$ si ha infatti $\partial_z u = 0$, e dunque risulta che:

$$\chi'(y)S' \partial_z u, D'(y)(\partial_z u)^2, 2D(y) \partial_z u \partial_{zy}^2 u \longrightarrow 0, \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

La relazione (4.48) fornisce la legge di evoluzione di $\bar{y}(z)$ nel nuovo sistema comovente, congiungendo la dinamica del tratto fenotipico dominante ai gradienti spaziali del segnale ed alle variazioni locali della fitness. Combinando le tre relazioni fondamentali: il bilancio proliferativo (4.46), l'equazione del segnale (4.41) e la dinamica fenotipica (4.48), si ottiene il seguente sistema chiuso:

$$\begin{aligned} R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) &= 0, \\ c S'(z) &= \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z), \\ (c - \chi(\bar{y})S'(z)) \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) \bar{y}'(z) &= \partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)), \\ \text{con } z &\in \text{supp}(\rho). \end{aligned}$$

Questo sistema descrive l'evoluzione accoppiata delle variabili macroscopiche $\rho(z)$, $S(z)$ e $\bar{y}(z)$. Esso mette in luce tre aspetti complementari della dinamica:

1. l'equilibrio locale tra proliferazione e saturazione ambientale, espresso da $R(\bar{y}, \rho, S) = 0$, che determina il fenotipo selezionato;
2. la variazione spaziale del segnale $S(z)$, regolata dal consumo cellulare e dalla velocità di propagazione c tramite l'equazione $c S'(z) = \kappa(\bar{y}, S) \rho$;
3. la dinamica di adattamento fenotipico lungo la direzione di propagazione, descritta dall'ODE $(c - \chi(\bar{y})S') \partial_{yy}^2 u \bar{y}' = \partial_y R(\bar{y}, \rho, S)$.

La condizione espressa da $\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) < 0$ garantisce che la soluzione rimanga concentrata attorno al massimo di u , assicurando la stabilità del fenotipo dominante e la consistenza del fronte d'onda nel regime stazionario, in accordo con la teoria delle onde viaggianti per modelli PS-PIDE.

Proprietà generali osservate. Dall'ODE del segnale nel sistema di riferimento comovente,

$$c S'(z) = \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z), \quad c > 0, \quad \kappa \geq 0, \quad n \geq 0,$$

segue immediatamente che

$$S'(z) \geq 0, \quad 0 \leq S(z) \leq S_0, \quad (4.49)$$

dove $S_0 = \lim_{z \rightarrow +\infty} S(z) > 0$ rappresenta il plateau anteriore, cioè la concentrazione del segnale nell'ambiente che non è stato ancora invaso. In particolare: $S'(z) = 0$ solo nelle regioni prive di cellule (o laddove $\kappa(\cdot, S) = 0$ sul supporto di n); laddove $\rho(z) = \int_{\mathcal{Y}} n(z, y) dy > 0$ e $\kappa > 0$ sul supporto fenotipico, si ha che $S'(z) < 0$, e quindi $S(z)$ **decresce** al diminuire di z , ossia in direzione della propagazione del fronte.

Derivando rispetto a z il vincolo di equilibrio locale sulla fitness

$$R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

ed applicando la regola di derivazione di Leibniz, si ottiene

$$\partial_y R(\bar{y}, \rho, S) \bar{y}'(z) + \partial_\rho R(\bar{y}, \rho, S) \rho'(z) + \partial_S R(\bar{y}, \rho, S) S'(z) = 0. \quad (4.50)$$

Assumendo ora che $\partial_\rho R(\bar{y}, \rho, S) \neq 0$ (tipicamente, infatti, $\partial_\rho R < 0$ per dei modelli con crescita logistica), si ricava l'espressione per il gradiente spaziale della densità totale:

$$\rho'(z) = - \frac{\partial_y R(\bar{y}, \rho, S) \bar{y}'(z) + \partial_S R(\bar{y}, \rho, S) S'(z)}{\partial_\rho R(\bar{y}, \rho, S)}. \quad (4.51)$$

Questa relazione mette in luce i due meccanismi principali che modulano il profilo $\rho(z)$:

- (i) l'adattamento fenotipico lungo il fronte, descritto dal termine $\bar{y}'(z)$ e modulato dal gradiente di fitness in y tramite $\partial_y R$;
- (ii) la variazione del segnale ambientale $S'(z)$, pesata dal coefficiente $\partial_S R$, che rappresenta la sensibilità della crescita al microambiente.

Il denominatore $\partial_\rho R(\bar{y}, \rho, S) S'(z)$ controlla la risposta complessiva della densità: se $\partial_\rho R < 0$, un contributo positivo al numeratore induce $\rho'(z) < 0$, cioè una diminuzione della densità cellulare lungo la direzione di propagazione, coerentemente con l'effetto inibitorio della competizione sulla crescita netta. Ci occupiamo ora dello studio della velocità minima e della sua struttura specifica.

Condizione di velocità minima L'evoluzione del fenotipo dominante lungo il fronte è governata dalla seguente equazione di selezione:

$$(c - \chi(\bar{y}) S'(z)) \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) \bar{y}'(z) = \partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)), \quad \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) < 0,$$

dove z varia nel supporto della densità cellulare, ovvero $z \in \text{supp}(\rho)$.

Assumiamo valido il **compromesso proliferazione–motilità**, espresso da $\partial_y R < 0$, che implica una riduzione della fitness con l'aumentare del fenotipo y . In questa equazione, il termine $\bar{y}'(z)$ rappresenta l'incognita, mentre il segno di $\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})$ è già noto. Poiché $\partial_y R < 0$ (per via dell'appena citato trade-off), la relazione fornisce un vincolo di segno tra i vari termini coinvolti.

Isolando esplicitamente i segni dei vari fattori:

$$\underbrace{(c - \chi(\bar{y}) S'(z))}_{\text{traslazione - deriva chemotattica}} \underbrace{\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})}_{<0} \underbrace{\bar{y}'(z)}_{\text{l'incognita}} = \underbrace{\partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z))}_{<0, \text{ trade-off}}, \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

Poiché il segno di $\bar{y}'(z)$ non è noto a priori, non è possibile dedurlo direttamente da questa relazione senza imporre ulteriori condizioni.

Affinché il fenotipo dominante aumenti lungo la direzione di propagazione (cioè $\bar{y}'(z) > 0$), è necessario che la velocità di traslazione del fronte superi la deriva chemotattica locale e dunque:

$$c - \chi(\bar{y}(z)) S'(z) > 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.52)$$

Questa disuguaglianza risulta significativa soltanto nella regione invasa ($\rho(z) > 0$), poiché nei punti in cui $\rho(z) = 0$ il segnale resta uniforme ($S'(z) = 0$) e la dinamica fenotipica risulta irrilevante. Essa definisce quindi una **condizione di velocità minima** per l'esistenza di un'onda viaggiante strutturata in fenotipo: il fronte può propagarsi solo se la velocità di traslazione c è sufficientemente grande da controbilanciare la deriva chemotattica indotta dal gradiente $S'(z)$.

Si introduce allora la cosiddetta **velocità critica locale**

$$c_{\text{crit}}(z) := \chi(\bar{y}(z)) S'(z), \quad z \in \text{supp}(\rho),$$

che rappresenta la velocità alla quale l'effetto di trasporto chemotattico bilancia esattamente la traslazione del fronte. In altre parole, se $c = c_{\text{crit}}(z)$, il moto del fronte viene localmente annullato dal contributo della deriva chemotattica: il fenotipo dominante $\bar{y}(z)$ non progredisce più in avanti.

Ne segue che, affinché l'onda possa effettivamente propagarsi, la velocità c deve superare questa soglia. Segue dunque il criterio globale di propagazione:

$$c > \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} c_{\text{crit}}(z) =: c_{\text{min}}, \quad (4.53)$$

dove c_{\min} rappresenta la **velocità minima di propagazione**. Interpretativamente, tale condizione stabilisce che il fronte può avanzare soltanto se la traslazione complessiva è più rapida della deriva chemotattica massima, che agisce come una forza di richiamo localizzata nelle zone posteriori dell'onda.

Utilizzando la già nota relazione di chiusura per il segnale $c S'(z) = \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z)$, la disuguaglianza $c > \chi(\bar{y}) S'(z)$ si può riscrivere come:

$$c > \frac{\chi(\bar{y}(z)) \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z)}{c} \iff c^2 > \chi(\bar{y}(z)) \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z), \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

Sostituendo nel secondo membro la densità di equilibrio $\rho(z) = r^*(\bar{y}(z), S(z))$ determinata dal vincolo locale $R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) = 0$, si ottiene una formulazione esplicita della soglia di propagazione:

$$c_{\min} = \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} \sqrt{\chi(\bar{y}(z)) \kappa(\bar{y}(z), S(z)) r^*(\bar{y}(z), S(z))}. \quad (4.54)$$

Nel caso in cui il termine di reazione sia di tipo logistico, ossia $R(y, \rho, S) = r(y, S) - \rho$, la funzione di equilibrio coincide con la capacità proliferativa locale, $r^*(\bar{y}, S) = r(\bar{y}, S)$, e la soglia assume la seguente forma semplificata:

$$c_{\min} = \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} \sqrt{\chi(\bar{y}(z)) \kappa(\bar{y}(z), S(z)) r(\bar{y}(z), S(z))}$$

La relazione (4.54) mette in evidenza che la velocità minima di propagazione dipende da tre fattori chiave:

1. la **sensibilità chemotattica** $\chi(\bar{y})$, che quantifica l'intensità della risposta direzionale alla presenza del segnale;
2. il **tasso di consumo del segnale** $S \kappa(\bar{y}, S)$, che controlla la formazione del gradiente di S lungo il fronte;
3. la **capacità proliferativa locale** $r^*(\bar{y}, S)$, che determina il ritmo con cui la popolazione è in grado di rinnovarsi nel tempo.

Il prodotto combinato dato da $\chi \kappa r^*$ (qui indicato in forma compatta per semplicità di notazione) misura la forza complessiva del meccanismo di invasione: onde più rapide emergono da popolazioni altamente chemotattiche e proliferative, mentre onde più lente corrispondono a popolazioni con una scarsa motilità o dotate di crescita ridotta.

Ruolo del coefficiente $D(y)$ Il coefficiente di diffusione fenotipo-dipendente $D(y)$ compare nell'equazione di Hamilton-Jacobi unicamente attraverso il termine convesso $D(y) (\partial_z u)^2$. Per comprendere il suo contributo alla forma del fronte, si consideri nuovamente l'equazione di Hamilton-Jacobi nel sistema comoviente:

$$(\chi(y) S'(z) - c) \partial_z u(z, y) = R(y, \rho(z), S(z)) + D(y) (\partial_z u(z, y))^2 + (\partial_y u(z, y))^2, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.55)$$

Ad un primo sguardo, $D(y)$ sembrerebbe agire direttamente sulla dinamica della fase logaritmica u . Tuttavia, un esame più accurato mostra che il suo ruolo è relegato ad una regolarizzazione morfologica del fronte, senza modificare le proprietà strutturali essenziali dell'onda viaggiante.

Riscrivendo la (4.55) come un'equazione quadratica in $\partial_z u$, si ottiene:

$$D(y) (\partial_z u)^2 - (\chi(y) S'(z) - c) \partial_z u + ((\partial_y u)^2 + R(y, \rho, S)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (4.56)$$

la cui soluzione formale, banalmente, è:

$$\partial_z u(z, y) = \frac{\chi(y) S'(z) - c \pm \sqrt{(\chi(y) S'(z) - c)^2 - 4D(y)((\partial_y u)^2 + R(y, \rho, S))}}{2D(y)}, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.57)$$

Dalla (4.57) emerge che, all'aumentare di $D(y)$, il modulo di $\partial_z u$ diminuisce: pertanto il fronte si “addolcisce”, la pendenza spaziale diminuisce e la transizione tra le regioni anteriore e posteriore diviene più graduale. In termini fisici, $D(y)$ agisce come una sorta di **viscosità spaziale**, smorzando le variazioni troppo brusche e conferendo regolarità al profilo. Biologicamente parlando, ciò significa che i fenotipi dotati di maggiore mobilità si diffondono più ampiamente, generando fronti meno ripidi e più estesi, in accordo con i fenomeni di ordinamento spaziale descritti sperimentalmente e discussi in [3].

Nonostante il suo effetto regolarizzante, $D(y)$ non modifica le relazioni fondamentali che governano la selezione fenotipica né la velocità di propagazione. Infatti, valutando la (4.55) nel punto di massimo $y = \bar{y}(z)$, dove per definizione valgono

$$\partial_z u(z, \bar{y}) = 0, \quad \partial_y u(z, \bar{y}) = 0, \quad \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) < 0,$$

si ottiene immediatamente:

$$0 = R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) + D(\bar{y}(z)) \cdot 0 + 0 \implies R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (4.58)$$

Si recupera dunque la medesima relazione di equilibrio locale, indipendente dal valore di $D(y)$. Analogamente, derivando la (4.55) rispetto a y e valutandola nel massimo, si ottiene nuovamente l'equazione di selezione:

$$(c - \chi(\bar{y}) S'(z)) \partial_{yy}^2 u(z, \bar{y}) \bar{y}'(z) = \partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z)), \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (4.59)$$

nella quale il coefficiente di diffusione non compare affatto.

Le considerazioni precedenti dimostrano che $D(y)$ non altera la soglia di velocità c_{\min} al primo ordine, né influisce sulla posizione del massimo nelle relazioni (4.53)–(4.54). Il suo contributo resta confinato alla scala morfologica: regolarizza la transizione spaziale del fronte e ne controlla lo spessore, ma lascia inalterate la struttura delle condizioni di soglia, la velocità minima di propagazione e il meccanismo di selezione del fenotipo dominante $\bar{y}(z)$. In sintesi, dunque, $D(y)$ agisce come un parametro geometrico del profilo, non come un fattore dinamico della selezione, confermando la consistenza dell'estensione fenotipo-dipendente rispetto al modello originale avente diffusione costante.

Bordo anteriore e struttura dell'onda Sotto la condizione di velocità minima imposta dalla (4.53), l'equazione di selezione (4.59) implica che la derivata $\bar{y}'(z)$ sia positiva lungo tutto il supporto della densità $\rho(z)$. Ne consegue che, procedendo nella direzione di propagazione del fronte, il fenotipo dominante $\bar{y}(z)$ cresce progressivamente: la popolazione evolve da stati prevalentemente proliferativi nella regione posteriore (associati a valori bassi di y) verso stati più migratori nella parte anteriore (dove y assume valori elevati). Questo andamento monotono riflette il gradiente fenotipico tipico dei processi di invasione cooperativa, in cui le cellule leader occupano la zona di avanzamento, mentre le cellule follower, più proliferative, consolidano la crescita alle spalle del fronte [3].

Poiché il dominio fenotipico è limitato superiormente dall'estremo Y , esiste un unico punto $\ell \in \mathbb{R}$ che identifica il **bordo anteriore del fronte**. In tale posizione, il fenotipo dominante raggiunge l'estremo superiore del dominio, $\bar{y}(\ell) = Y$, e lì la popolazione cellulare si estingue gradualmente. Le condizioni al bordo anteriore assumono pertanto la seguente forma:

$$\bar{y}(\ell) = Y, \quad \rho(z) = 0 \text{ per } z > \ell, \quad S'(z) = 0 \text{ per } z > \ell, \quad S(z) \equiv S_0 \text{ per } z > \ell, \quad (4.60)$$

dove $S_0 > 0$ rappresenta il valore uniforme del segnale nell'ambiente che non è stato ancora invaso.

Queste condizioni descrivono un ambiente omogeneo e indisturbato oltre il fronte: non vi è più attività cellulare ($\rho = 0$), il campo del segnale ha raggiunto il valore di equilibrio S_0 ed il gradiente $S'(z)$ si annulla. Dal punto di vista numerico, tale configurazione corrisponde alla regione a monte del fronte osservata nelle simulazioni, in cui le soluzioni

tendono asintoticamente verso lo stato uniforme dato da $(\rho, S) = (0, S_0)$. Consideriamo ora lo studio dell'unicità di questo punto:

Unicità del punto ℓ . La relazione di chiusura $cS'(z) = \kappa(\bar{y}(z), S(z)) \rho(z)$ implica che $S'(z) > 0$ esattamente nelle regioni in cui $\rho(z) > 0$. Inoltre, lungo il fronte, il vincolo di equilibrio $R(\bar{y}, \rho, S) = 0$ assicura che, quando $\bar{y}(z)$ tende a Y , anche $\rho(z)$ e $S'(z)$ si annullino simultaneamente. Poiché per costruzione $R(Y, 0, \cdot) = 0$, la soluzione può estendersi solo fino al punto in cui il fenotipo dominante raggiunge l'estremo superiore del dominio fenotipico. Pertanto, esiste un solo punto ℓ tale che:

$$z = \ell \iff \bar{y}(\ell) = Y, \quad \rho(\ell) = 0, \quad S'(\ell) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

Il punto ℓ rappresenta quindi la frontiera netta tra la regione invasa, in cui la popolazione è attiva e il gradiente del segnale guida la migrazione, e la regione indisturbata, dove il sistema si trova nello stato stazionario $(\rho, S) = (0, S_0)$. Dal punto di vista geometrico, ℓ identifica il punto in cui la traiettoria $(\bar{y}(z), \rho(z), S(z))$ nel piano delle fasi tocca il bordo del dominio fenotipico $y = Y$.

Ora, si possono passare in rassegna due casi di fondamentale importanza, indicati come **Caso A** e, successivamente, **Caso B**.

Caso A: proliferazione indipendente dal segnale S

Si consideri anzitutto lo scenario standard di **compromesso proliferazione–motilità**, nel quale la crescita cellulare risulta indipendente dal segnale ambientale S . In tale configurazione, le derivate parziali del termine di reazione R soddisfano le seguenti condizioni strutturali:

$$\partial_\rho R < 0, \quad \partial_y R < 0, \quad R(Y, 0) = 0,$$

che esprimono, corrispondentemente:

1. la saturazione della crescita per alte densità cellulari (effetto di inibizione locale);
2. la riduzione della fitness all'aumentare del fenotipo y , che rappresenta il costo proliferativo associato ad una maggiore motilità;
3. la neutralità del fenotipo più migratorio in assenza di popolazione, condizione che garantisce la coerenza del limite $R(Y, 0) = 0$.

Un modello di riferimento classico che soddisfa tali ipotesi è la forma **logistica**:

$$R(y, \rho) = r(y) - \rho, \quad r'(y) < 0,$$

dove $r(y)$ denota la proliferazione intrinseca, decrescente rispetto al fenotipo y , e $\rho_M = r(0)$ rappresenta la densità di equilibrio nella parte posteriore del fronte, dominata da cellule altamente proliferative.

In questo contesto, le principali proprietà qualitative del fronte d'onda risultano:

$$(i) \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} \rho(z) = \rho_M, \quad (\text{stato di equilibrio posteriore}), \quad (4.61)$$

$$(ii) \quad S'(z) \geq 0, \quad 0 \leq S(z) \leq S_0, \quad (\text{da (4.41), poiché } \kappa, n \geq 0), \quad (4.62)$$

$$(iii) \quad \bar{y}'(z) > 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (\text{da (4.59) se } c > c_{\min} \text{ di (4.53)}), \quad (4.63)$$

$$(iv) \quad \rho'(z) < 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (\text{da (4.51) con } \partial_S R \equiv 0, \partial_\rho R < 0, \partial_y R < 0, \bar{y}' > 0). \quad (4.64)$$

In altre parole, la densità cellulare decresce monotonicamente lungo la direzione di propagazione, mentre il fenotipo dominante $\bar{y}(z)$ cresce progressivamente da valori bassi (proliferativi) verso valori elevati (migratori). Questa configurazione descrive la struttura tipica di un fronte cooperativo: una regione posteriore densamente popolata e proliferativa, seguita da un'avanguardia composta da cellule più mobili ma numericamente meno abbondanti. Il profilo risultante corrisponde ad un'onda di tipo **monotono**, coerente con le soluzioni analitiche e numeriche descritte in [3] e [2].

Nel caso logistico espresso da $R(y, \rho) = r(y) - \rho$, la condizione di equilibrio locale $R = 0$ si traduce nella relazione diretta:

$$\rho(z) = r(\bar{y}(z)), \quad z \in \text{supp}(\rho),$$

che lega la densità totale alla proliferazione intrinseca del fenotipo dominante. Sostituendo tale espressione nella chiusura del segnale (4.41), si ottiene:

$$c S'(z) = \kappa(\bar{y}(z), S(z)) r(\bar{y}(z)), \quad z \in \text{supp}(\rho),$$

che descrive il bilancio locale tra il consumo di segnale e la velocità del fronte.

In questo scenario, la condizione di soglia (4.53) assume la forma:

$$c > \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} \sqrt{\chi(\bar{y}(z)) \kappa(\bar{y}(z), S(z)) r(\bar{y}(z))}. \quad (4.65)$$

La velocità minima di propagazione c_{\min} risulta dunque determinata dal prodotto di tre fattori chiave:

- la **sensibilità chemotattica** $\chi(\bar{y})$, che misura la capacità di orientamento cellulare lungo il gradiente del segnale;

- il **tasso di consumo** $\kappa(\bar{y}, S)$, che regola la forza del feedback chemotattico tra popolazione e segnale;
- la **proliferazione netta** $r(\bar{y})$, che controlla la produzione di nuova massa cellulare nel bulk del fronte.

L'aumento della sensibilità chemotattica $\chi(\bar{y})$ favorisce un'accelerazione della propagazione, poiché amplifica la capacità direzionale delle cellule leader; viceversa, la diminuzione della proliferazione $r(\bar{y})$ tende a ridurre la velocità complessiva del fronte. In equilibrio, questi due effetti opposti, cioè chemotassi e crescita, definiscono un regime di propagazione stabile. Procediamo ora con il secondo caso...

Caso B: proliferazione dipendente dal segnale S

Si analizza ora il caso in cui la proliferazione cellulare dipende positivamente dal segnale S , che agisce come un **fattore nutriente** in grado di sostenere localmente la crescita cellulare e modulare la velocità del fronte. Si assumono le seguenti condizioni sul termine di reazione R :

$$\partial_\rho R < 0, \quad \partial_y R < 0, \quad \partial_S R > 0, \quad R(Y, 0, \cdot) = 0,$$

Ciascuna di queste ipotesi detiene un preciso significato biologico:

- $\partial_\rho R < 0$ rappresenta l'effetto di competizione per risorse limitate: all'aumentare della densità ρ , la crescita netta rallenta per saturazione;
- $\partial_y R < 0$ esprime invece il compromesso proliferazione–migrazione: cellule più motili (valori alti di y) si dividono più lentamente;
- $\partial_S R > 0$ indica che il segnale S agisce come **nutriente** o come **fattore di crescita**, favorendo la divisione cellulare nelle regioni dove la sua concentrazione è maggiore;
- la condizione $R(Y, 0, \cdot) = 0$ garantisce che il fenotipo più migratorio non possa proliferare in assenza di popolazione, assicurando la naturale chiusura del fronte.

In questo particolare scenario, il segnale S fornisce un apporto locale che alimenta la crescita e influenza direttamente la struttura spaziale dell'onda. Le proprietà qualitative principali che ne derivano sono:

$$(i) \quad \text{supp}(\rho) \subseteq \text{supp}(S), \quad S'(z) \geq 0, \quad 0 \leq S(z) \leq S_0, \quad (4.66)$$

$$(ii) \quad \bar{y}'(z) > 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad \text{se } c > c_{\min} \text{ di (4.53)}, \quad (4.67)$$

$$(iii) \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} \rho(z) = 0, \quad \rho(z) \text{ assume tipicamente la forma di un impulso localizzato.} \quad (4.68)$$

Nel modello logistico esteso $R(y, \rho, S) = r(y, S) - \rho$, la condizione di equilibrio $R = 0$ fornisce:

$$\rho(z) = r(\bar{y}(z), S(z)), \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

Sostituendo questa espressione nella relazione di chiusura del segnale, si ottiene nuovamente:

$$c S'(z) = \kappa(\bar{y}(z), S(z)) r(\bar{y}(z), S(z)), \quad z \in \text{supp}(\rho),$$

da cui deriva la condizione di soglia per la velocità del fronte:

$$c > \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} \sqrt{\chi(\bar{y}(z)) \kappa(\bar{y}(z), S(z)) r(\bar{y}(z), S(z))}. \quad (4.69)$$

Il segno dei differenti termini all'interno di (4.51), abbinato alle condizioni $\partial_\rho R < 0$, $\partial_y R < 0$, $\partial_S R > 0$, insieme ai gradienti $S'(z) \geq 0$ e $\bar{y}'(z) > 0$, implica che la funzione $\rho(z)$ possieda un unico punto critico non degenere, corrispondente a un massimo locale. Di conseguenza, la distribuzione spaziale della densità assume quindi la forma di un **impulso compatto**: cresce da zero, raggiunge un picco centrale per poi decrescere verso lo stato nullo sul bordo anteriore dell'onda. Tale comportamento in particolare distingue nettamente questo regime dal Caso A, che è invece monotono.

Dal punto di vista biologico, questa configurazione descrive fronti in cui la popolazione è confinata in una regione intermedia, sostenuta dalla presenza del nutriente disponibile in loco. Le cellule più proliferative si collocano in prossimità del massimo della densità, dove S è ancora abbondante, mentre nella coda anteriore, dove il segnale tende ad esaurirsi, sopravvivono soltanto fenotipi altamente migratori, che sono meno dipendenti dal nutriente. La distribuzione risultante rappresenta un equilibrio dinamico tra proliferazione e chemotassi: un **fronte impulsivo** in cui la massa cellulare resta confinata ma in costante avanzamento, in perfetto accordo con la struttura delle onde localizzate descritte nei modelli fenotipo-strutturati.

4.12.1 Sintesi delle proprietà attese.

Sotto le ipotesi di compromesso tra proliferazione e motilità, e per velocità di propagazione che siano superiori alla soglia critica ($c > c_{\min}$), il modello esteso con diffusione fenotipo-dipendente prevede un insieme coerente di proprietà strutturali e comportamenti asintotici ben definiti. Le relazioni analitiche derivate nei paragrafi precedenti delineano la seguente configurazione del fronte:

- il campo di segnale cresce lungo la direzione di propagazione, da valori prossimi a zero nella regione posteriore fino al plateau S_0 davanti al fronte, come stabilito

dalle relazioni (4.49)–(4.60). Il gradiente $S'(z)$ risulta non negativo su $\text{supp}(\rho)$ e si annulla esattamente dove la densità cellulare si estingue, garantendo la continuità della soluzione in corrispondenza del bordo anteriore;

- la quantità $\bar{y}(z)$ cresce monotonamente lungo la direzione di propagazione, riflettendo la selezione progressiva di fenotipi sempre più migratori. La crescita termina al valore limite $\bar{y}(\ell) = Y$, che identifica il bordo anteriore dell'onda. Questo andamento monotono è la firma fenotipica del processo di invasione cooperativa: le cellule più proliferative restano nella coda del fronte, mentre quelle più mobili guidano l'avanzamento del margine.
- la forma del profilo dipende dal tipo di meccanismo proliferativo:
 - nel **Caso A** (proliferazione indipendente dal segnale), la densità è monotona decrescente, con valore limite ρ_M nella regione posteriore e decadimento verso zero all'avanguardia del fronte;
 - nel **Caso B** (proliferazione dipendente dal segnale), la densità assume una forma localizzata: cresce da zero, raggiunge un massimo e decresce nuovamente fino all'estinzione.

In entrambi gli scenari, il fronte conserva una struttura ordinata e coerente: la parte posteriore, ricca di cellule proliferative, sostiene la massa complessiva della popolazione, mentre la parte anteriore, dominata da fenotipi altamente migratori, promuove l'invasione attraverso un gradiente chimico decrescente. Questo comportamento è in perfetto accordo con le soluzioni numeriche e asintotiche riportate in [3].

Ulteriori informazioni qualitative possono essere dedotte dal comportamento asintotico in coda e dai vincoli di velocità:

- Si assume che il tasso di consumo dipenda solo da S e soddisfi $\kappa(0) = 0$, $\kappa'(0) > 0$. Nel *Caso A* vale inoltre $\rho(z) \rightarrow \rho_M > 0$ per $z \rightarrow -\infty$. L'equazione del segnale nel frame comoviente è

$$c S'(z) = \kappa(S(z)) \rho(z), \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad c > 0.$$

Poiché nella coda posteriore $S(z) \rightarrow 0$, linearizziamo κ in $S = 0$:

$$\kappa(S) = \kappa'(0) S + o(S) \quad (S \rightarrow 0),$$

e si utilizza anche $\rho(z) = \rho_M + o(1)$ per $z \rightarrow -\infty$. Sostituendo nella ODE otteniamo, per z sufficientemente negativo,

$$c S'(z) = (\kappa'(0) S(z) + o(S(z))) (\rho_M + o(1)) = \kappa'(0) \rho_M S(z) + o(S(z)).$$

Trascurando il termine $o(S)$ al primo ordine (equivalente alla chiusura asintotica), la dinamica principale è governata dalla ODE lineare:

$$c S'(z) = \kappa'(0) \rho_M S(z).$$

Da cui si ottiene che:

$$S(z) \sim C \exp\left(\frac{\kappa'(0) \rho_M}{c} z\right), \quad z \rightarrow -\infty,$$

dove $C > 0$ è una costante di integrazione determinata dalle condizioni al contorno. Poiché $\kappa'(0)\rho_M/c > 0$ e $z \rightarrow -\infty$, l'argomento dell'esponenziale è negativo e dunque $S(z) \rightarrow 0$, come atteso.

Nel *Caso B* la soluzione è invece di tipo impulsivo: sia $\rho(z)$ sia $S(z)$ si annullano simmetricamente alle estremità del supporto, restituendo una configurazione confinata.

- Gli estremi superiori nelle condizioni di soglia ((4.65)–(4.69)) devono essere valutati lungo il profilo viaggiante $\{ (\bar{y}(z), S(z)) : z \in \text{supp}(\rho) \}$, cioè lungo la traiettoria che descrive l'evoluzione accoppiata del fenotipo dominante e del segnale nel sistema comovente. Definendo la funzione $f(z)$ come

$$f(z) = \sqrt{\chi(\bar{y}(z)) \kappa(\bar{y}(z), S(z)) r^*(\bar{y}(z), S(z))}, \quad z \in \text{supp}(\rho),$$

si descrive un involuppo locale di efficienza di propagazione, che quantifica in modo sintetico la combinazione fra risposta chemotattica (χ), capacità di consumo del segnale (κ) e proliferazione effettiva (r^*).

La velocità minima di propagazione si ottiene imponendo che la velocità di traslazione c superi il massimo valore di tale efficienza locale sopra descritta:

$$c_{\min} = \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} f(z).$$

4.13 Implementazione numerica del modello esteso $D(y)$

Per quanto concerne l'estensione numerica del modello con diffusione spaziale dipendente dal fenotipo, questa è stata realizzata a partire dal codice `Matlab` di base `PhenoChemoMain`, già impiegato a sua volta nei capitoli precedenti per simulare i fenomeni di concentrazione lungo onde viaggianti nel regime riscaldato $\varepsilon \ll 1$:

$$\left\{ \begin{array}{l} \varepsilon \partial_t n_\varepsilon = -\varepsilon \partial_x (\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) + R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon, \\ \partial_t S_\varepsilon = - \int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon(t, x, y) dy, \\ \rho_\varepsilon(t, x) := \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy, \quad (x, y) \in \mathbb{R} \times \mathcal{Y}. \end{array} \right. \quad (4.70)$$

Lo script `Matlab` che si ottiene, denominato `PhenoChemoMain_y`, mantiene la stessa struttura concettuale dell'originale e si basa sull'approccio noto come **Metodo delle Linee**. Le derivate spaziali e fenotipiche sono discretizzate mediante metodi alle differenze finite, mentre l'evoluzione temporale del sistema viene svolta tramite il solutore `ode45`, che integra il sistema di equazioni ordinarie risultante con elevata accuratezza.

Il dominio di simulazione considerato è bidimensionale ed è rappresentato dal prodotto cartesiano

$$(x, y) \in [0, L_x] \times [0, L_y],$$

dove la variabile spaziale x descrive la direzione di propagazione del fronte e la variabile fenotipica y rappresenta il cosiddetto grado di mesenchimalità. Entrambe le dimensioni sono discretizzate con delle griglie uniformi: la direzione spaziale è suddivisa in N_x celle centrate e quella fenotipica in N_y intervalli regolari, con passi discreti

$$\Delta x = \frac{L_x}{N_x}, \quad \Delta y = \frac{L_y}{N_y}.$$

La soluzione numerica del modello è rappresentata in forma matriciale come $u(t, x_i, y_j)$, che approssima la densità strutturata $n_\varepsilon(t, x, y)$. Il campo del segnale chemotattico $S(t, x)$ è invece definito su una griglia monodimensionale lungo x ed è accoppiato localmente a $n_\varepsilon(t, x, y)$ attraverso i termini di consumo e chemotassi.

Definizione del coefficiente $D(y)$. Il coefficiente diffusivo spaziale è stato reso dipendente dal fenotipo secondo la legge lineare data da:

$$D(y) = 0.1 + 0.9y, \quad (4.71)$$

Questa scelta in particolare ha lo scopo di assegnare una mobilità minima ai fenotipi epiteliali ($y \simeq 0$) e una mobilità massima ai fenotipi mesenchimali ($y \simeq 1$) e rispecchia l'ipotesi biologica associata alla transizione epitelio-mesenchimale (**EMT**), secondo cui la motilità e la capacità invasiva delle cellule aumentano con il loro grado di mesenchimalità. Utilizzando dei termini legati al modello, la dipendenza $D(y)$ introduce una diffusione spaziale eterogenea che favorisce la localizzazione dei fenotipi più mobili nella regione anteriore del fronte, in accordo con le osservazioni sperimentali di migrazione collettiva.

Discretizzazione del termine diffusivo. Il termine diffusivo espresso da

$$\partial_x(D(y) \partial_x n_\varepsilon)$$

è stato discretizzato indipendentemente per ciascun valore discreto della variabile fenotipica y_j . Sostanzialmente, ogni colonna della matrice numerica $u(x_i, y_j)$ viene interpretata come un profilo spaziale associato al fenotipo y_j , per il quale $D(y_j)$ è costante lungo la direzione x . Per ogni y_j , il contributo diffusivo spaziale è stato approssimato mediante uno schema centrato conservativo basato sui flussi numerici:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D(y_j) \frac{\partial n_\varepsilon}{\partial x} \right) \approx \frac{F_{i+\frac{1}{2}} - F_{i-\frac{1}{2}}}{\Delta x},$$

dove $F_{i\pm\frac{1}{2}}$ rappresentano i flussi valutati ai bordi delle celle spaziali, in una formulazione di ordine 2 che garantisce la conservazione locale del flusso. Le condizioni al contorno sono di tipo Neumann omogenee (cioè a flusso nullo), ottenute imponendo $F_{1-\frac{1}{2}} = F_{N_x+\frac{1}{2}} = 0$, così che si possano evitare perdite o accumuli artificiali di densità cellulare lungo i bordi del dominio considerato.

Discretizzazione dei termini chemotattici e fenotipici. Il termine chemotattico espresso da

$$\partial_x(\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon)$$

è stato trattato come un termine advettivo non lineare, in cui la sensibilità chemotattica dipende dal fenotipo secondo la legge $\chi(y) = \chi_0 y$. Poiché tale termine rappresenta un flusso orientato lungo il gradiente del segnale $S_\varepsilon(x, t)$, la discretizzazione è stata eseguita mediante uno schema upwind monotono, che si serve del segno di $\partial_x S_\varepsilon$ per selezionare la direzione del flusso dominante. Questa scelta del metodo permette di preservare la

direzionalit  della chemotassi e di eliminare le eventuali oscillazioni spurie in presenza di gradienti ripidi di S_ε .

Invece, la diffusione nel dominio fenotipico, descritta dal termine $\varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon$,   stata discretizzata con uno schema centrato a due punti lungo la direzione y . Questo approccio, di ordine 2 e simmetrico,   adatto a modellare le fluttuazioni fenotipiche dovute a mutazioni rare o transizioni spontanee tra stati proliferativi e migratori. Le condizioni al contorno in y sono anch'esse di tipo Neumann omogeneo, in accordo con l'ipotesi di assenza di flusso fenotipico attraverso i limiti del nostro dominio fenotipico $\mathcal{Y} = [0, L_y]$.

Evoluzione del segnale. Nel modello numerico considerato, l'evoluzione del segnale   accoppiata alla densit  cellulare totale

$$\rho_\varepsilon(t, x) = \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy,$$

attraverso un termine di degradazione che   proporzionale alla densit  stessa. L'equazione implementata per il segnale assume quindi una forma semplificata

$$\partial_t S_\varepsilon = -\gamma \rho_\varepsilon(t, x) S_\varepsilon(t, x),$$

dove $\gamma > 0$ rappresenta il tasso di consumo del segnale indotto dall'attivit  cellulare e a questa formulazione corrisponde un'approssimazione locale della legge di bilancio

$$\partial_t S_\varepsilon = -\int_{\mathcal{Y}} \kappa(y, S_\varepsilon) n_\varepsilon dy,$$

nel caso in cui $\kappa(y, S_\varepsilon) = \gamma S_\varepsilon$, garantendo cos  la coerenza con la modellizzazione asintotica che   stata formalizzata all'interno del Capitolo 4.10.

Inoltre, la discretizzazione spaziale di $S_\varepsilon(t, x)$   stata effettuata mediante uno schema centrato del secondo ordine, analogo a quello utilizzato per la diffusione spaziale di $n_\varepsilon(t, x, y)$. Nel contesto delle simulazioni da me presentate, la diffusione del segnale   stata disattivata (ponendo pertanto $d_v = 0$) per isolare tutti gli effetti dovuti all'interazione locale cellula-segnale e per mettere in risalto il ruolo del termine di accoppiamento con $\rho_\varepsilon(t, x)$. L'insieme di tutte queste scelte genera una configurazione che enfatizza il meccanismo di **retroazione negativa** tra la popolazione e il suo microambiente circostante: all'aumentare della densit  cellulare, il segnale viene consumato pi  rapidamente. Si procede ora a considerare l'integrazione temporale...

Integrazione temporale. Il metodo delle linee citato in precedenza riduce il problema alle sole variabili temporali, trasformando le equazioni alle derivate parziali in un sistema di equazioni ordinarie di grandi dimensioni, una per ciascun punto della griglia spaziale e

fenotipica. L'integrazione temporale è stata condotta su intervalli Δt determinati automaticamente dal controllore di passo interno di `ode45`, con tolleranze relative e assolute fissate rispettivamente a 10^{-8} e 10^{-10} . Questi valori garantiscono la **stabilità numerica** e la conservazione della massa totale nel tempo, preservando la coerenza con la dinamica asintotica del modello originale.

Durante la simulazione, lo stato del sistema $(n_\varepsilon, S_\varepsilon)$ è stato salvato periodicamente per svolgere l'analisi post-processing e ad ogni intervallo di questi salvataggi vengono generate due rappresentazioni congiunte:

- la distribuzione fenotipicamente strutturata $n_\varepsilon(t, x, y)$, mostrata come mappa bi-dimensionale nel piano (x, y) , che rappresenta la concentrazione delle cellule in funzione del fenotipo;
- i profili della densità totale $\rho_\varepsilon(t, x)$ e del segnale $S_\varepsilon(t, x)$, riportati lungo l'asse spaziale.

Tutti i dettagli inerenti all'implementazione del modello, incluse la costruzione dei flussi numerici e l'imposizione delle condizioni al contorno sono riportati all'interno dell'*Appendice Numerica*. A seguire, verranno discussi i risultati numerici ottenuti e questi saranno confrontati e contestualizzati al variare del parametro ε , sia per il Caso A che per il Caso B esaminati.

4.14 Risultati numerici e confronto per il Caso A

Si presentano i risultati numerici ottenuti per il **Caso A**, che corrisponde al regime di proliferazione indipendente dal segnale chimico S , già descritto analiticamente in 4.12. Lo scopo è quello di verificare, tramite simulazioni dirette, la coerenza tra le proprietà teoriche derivate dall'analisi ad onde viaggianti e il comportamento del modello riscalo, sempre al variare del parametro ε .

Le simulazioni raffigurate sono state condotte per due differenti valori di ε (corrispondentemente valori pari a 0.1 e 0.01) al fine di osservare l'effetto della scala temporale e della frequenza delle mutazioni fenotipiche sulla propagazione del fronte d'invasione. Il modello di riferimento che viene trattato è la versione riscalo del sistema con diffusione spaziale dipendente dal fenotipo, descritta dalla seguente equazione:

$$\varepsilon \partial_t n_\varepsilon = -\varepsilon \partial_x(\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) + R(y, \rho_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon,$$

dove $\chi(y) = \chi_0 y$ rappresenta la sensibilità chemotattica, $R(y, \rho_\varepsilon) = r(y) - \rho_\varepsilon$ è un termine di reazione di tipo logistico coerente con le ipotesi del **Caso A**, mentre il coefficiente di diffusione varia linearmente con il fenotipo come in (4.71)

$$D(y) = 0.1 + 0.9 y.$$

Nel regime qui considerato, il termine reattivo dipende soltanto da y e ρ_ε , mentre il segnale S_ε interviene attraverso il termine chemotattico. L'evoluzione del campo del segnale è governata dalla relazione (la medesima descritta in 4.7)

$$\partial_t S_\varepsilon = -\gamma \rho_\varepsilon S_\varepsilon, \quad \rho_\varepsilon(t, x) = \int_{\mathcal{Y}} n_\varepsilon(t, x, y) dy,$$

in accordo con il bilancio macroscopico (4.41). Le condizioni iniziali considerate consistono in un segnale uniforme e in una densità cellulare $n_\varepsilon(0, x, y)$ che è localizzata presso il margine sinistro del dominio, così da generare un fronte d'invasione diretto verso destra. Per quanto riguarda, invece, la discretizzazione spaziale, questa è uniforme e l'integrazione temporale è eseguita (come anche in precedenza) mediante il Metodo delle Linee e il solutore adattivo ode45, come è stato spiegato nella Sezione 4.13.

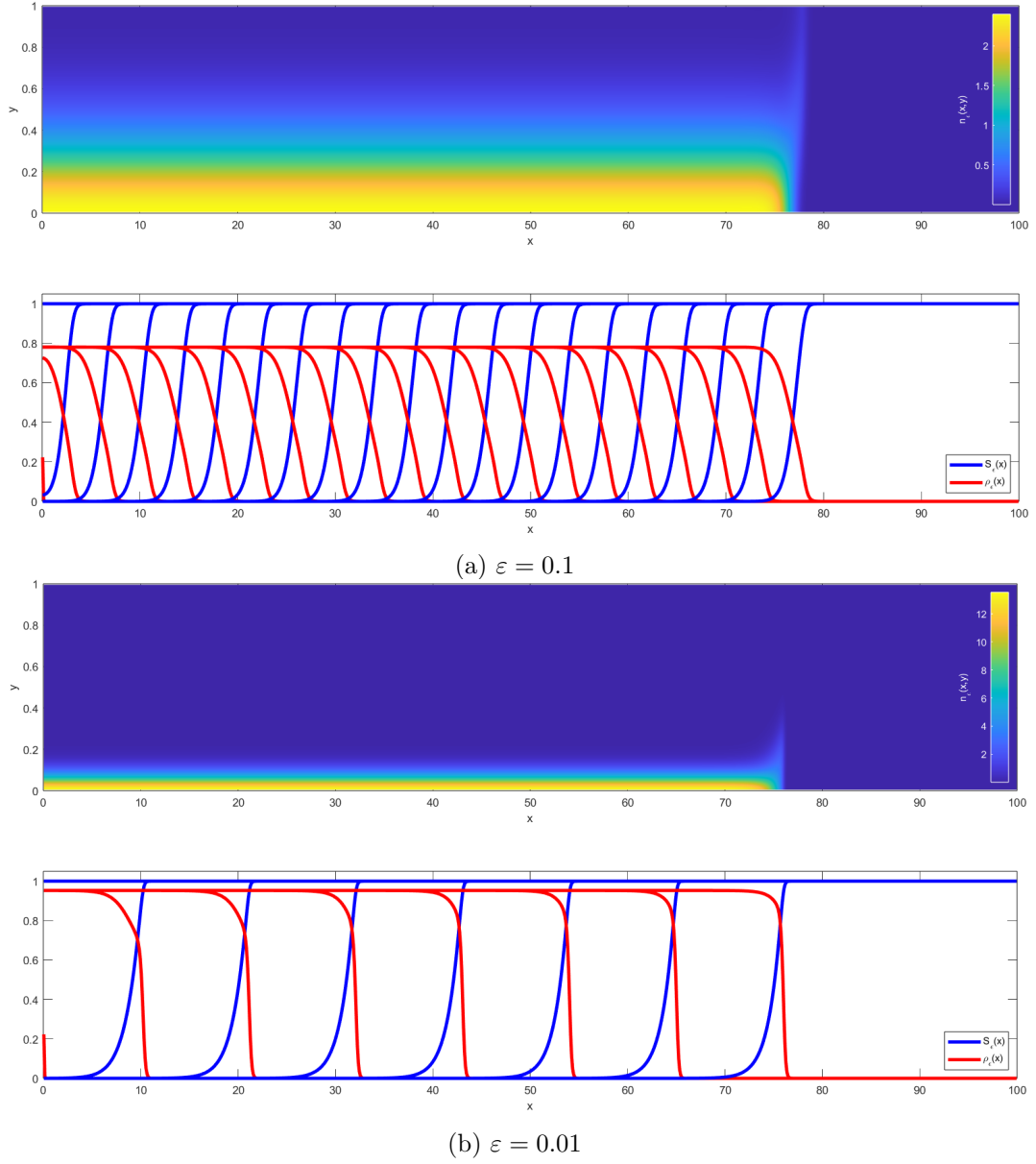


Figura 4.4: Evoluzione del modello riscaloato con diffusività fenotipo-dipendente $D(y) = 0.1 + 0.9y$ per due valori di ε . Il pannello superiore mostra la distribuzione strutturata $n_\varepsilon(x, y)$ all'ultimo istante simulato, mentre il pannello inferiore riporta le quantità aggregate $\rho_\varepsilon(x)$ (in rosso) e $S_\varepsilon(x)$ (in blu).

Si possono individuare delle differenze nei due casi trattati al variare di ε : cominciamo dal primo.

Caso $\varepsilon = 0.1$. In questo primo caso, la distribuzione $n_\varepsilon(t, x, y)$ mostra un fronte regolare e stabile che si propaga verso destra con una velocità costante. La concentrazione massima si osserva per valori relativamente bassi di y , in accordo con la condizione di equilibrio locale $R(\bar{y}, \rho, S) = 0$ (l'equazione (4.46)), che favorisce fenotipi a elevata proliferazione ma a bassa motilità. La densità $\rho_\varepsilon(x)$ è monotona decrescente, come previsto dalla relazione (4.64), mentre il campo del segnale $S_\varepsilon(x)$ cresce lungo la direzione di propagazione e si stabilizza al plateau dal valore costante S_0 (vedere equazione (4.49)).

Caso $\varepsilon = 0.01$. Se si riduce il parametro di scala a $\varepsilon = 0.01$, si può notare un evidente incremento della rapidità di propagazione e un fronte più ripido, coerentemente con la riduzione della scala temporale imposta dal riscaldamento. La distribuzione fenotipica si concentra maggiormente lungo il bordo anteriore, dove prevalgono i fenotipi più migratori (con diffusione $D(y)$ più elevata). La selezione fenotipica descritta dall'equazione (4.48) si manifesta in maniera piuttosto chiara: infatti, $\bar{y}(z)$ cresce in modo monotono su tutto il supporto di ρ e questo è in accordo con la condizione di stabilità (4.52).

A conti fatti, i risultati numerici confermano le proprietà qualitative derivanti dall'analisi ad onde viaggianti realizzata in 4.12. Tra queste annoveriamo:

- la monotonia del segnale $S'(z) \geq 0$ e la sua saturazione a S_0 , come in (4.49);
- la crescita monotona del fenotipo dominante $\bar{y}'(z) > 0$ lungo il fronte, in accordo con la condizione di velocità minima (4.65);
- la decrescenza della densità totale $\rho'(z) < 0$, che è stata prevista dalla relazione (4.64).

L'introduzione di una diffusività spaziale fenotipo-dipendente $D(y)$ modifica parzialmente la morfologia dell'onda, regolarizzandone il profilo: le cellule più motili (valori elevati di y) si concentrano nella parte anteriore, mentre quelle più proliferative (valori bassi di y) formano il nucleo del fronte.

Nella sezione successiva verrà preso in considerazione il **Caso B**, in cui la proliferazione cellulare dipende dal segnale S e si indagheranno le principali differenze rispetto al caso trattato qui.

4.15 Risultati numerici e confronto per il Caso B

Ora si espongono i risultati numerici ottenuti per il **Caso B**, dedicato al regime di proliferazione dipendente dal segnale S , analizzato in 4.12. In questo secondo scenario il segnale S agisce come un fattore nutriente, capace di alimentare la crescita cellulare nelle zone dove la sua concentrazione è maggiore, modulando localmente la velocità di propagazione del fronte.

Analogamente a quanto fatto prima, le simulazioni sono state eseguite per due differenti valori del parametro di riscaldamento, $\varepsilon = 0.1$ e $\varepsilon = 0.01$. Il modello numerico impiegato è lo stesso del Caso A, ma con un termine di reazione R riscritto ora in una forma differente:

$$\varepsilon \partial_t n_\varepsilon = -\varepsilon \partial_x (\chi(y) n_\varepsilon \partial_x S_\varepsilon) + R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) n_\varepsilon + \varepsilon^2 D(y) \partial_{xx}^2 n_\varepsilon + \varepsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\varepsilon,$$

dove questa volta vale:

$$R(y, \rho_\varepsilon, S_\varepsilon) = r(y, S_\varepsilon) - \rho_\varepsilon, \quad r'_S(y, S) > 0,$$

che introduce esplicitamente la dipendenza dalla concentrazione del segnale chimico.

La distinzione tra le due funzioni R e r è fondamentale per comprendere la diversa natura dei meccanismi proliferativi nei due casi esaminati. Il termine $R(y, \rho, S)$ rappresenta il **tasso netto di crescita cellulare**, ovvero la combinazione tra proliferazione e competizione, determinando direttamente la variazione temporale di n_ε e incorporando tutti gli effetti di interazione tra la popolazione ed il microambiente. D'altro canto, la funzione $r(y, S)$ descrive la proliferazione intrinseca di un fenotipo y in un ambiente con segnale S , indipendentemente dalla competizione per le risorse. Si può pensare a $r(y, S)$ come al potenziale proliferativo massimo di un dato fenotipo in presenza di nutrienti, mentre il termine $-\rho_\varepsilon$ in R modella la saturazione dovuta alla densità cellulare.

Nel **Caso A**, in cui la proliferazione è indipendente dal segnale, la funzione r dipende soltanto dal fenotipo ($r = r(y)$) e la crescita è regolata unicamente dal cosiddetto compromesso tra proliferazione e motilità. Nel **Caso B**, invece, $r(y, S)$ dipende positivamente da S (ossia $r'_S(y, S) > 0$), riflettendo il ruolo del segnale come **fattore nutriente**: l'aumento di S intensifica la proliferazione locale, generando un accoppiamento diretto tra dinamica del segnale e crescita cellulare.

L'evoluzione del campo del segnale rimane descritta dal seguente bilancio macroscopico (già precedentemente considerato):

$$\partial_t S_\varepsilon = -\gamma \rho_\varepsilon S_\varepsilon, \quad \rho_\varepsilon(t, x) = \int_Y n_\varepsilon(t, x, y) dy,$$

ma, a differenza di quanto avviene nel Caso A, qui la proliferazione delle cellule retroagisce **positivamente** sul profilo del segnale, creando un accoppiamento più saldo tra le due

dinamiche: in sostanza, laddove S è elevato, la crescita è favorita ($r'_S > 0$), ma il consumo di S stesso è maggiore, generando un equilibrio dinamico locale che dà origine ai profili impulsivi che si vedono nelle simulazioni.

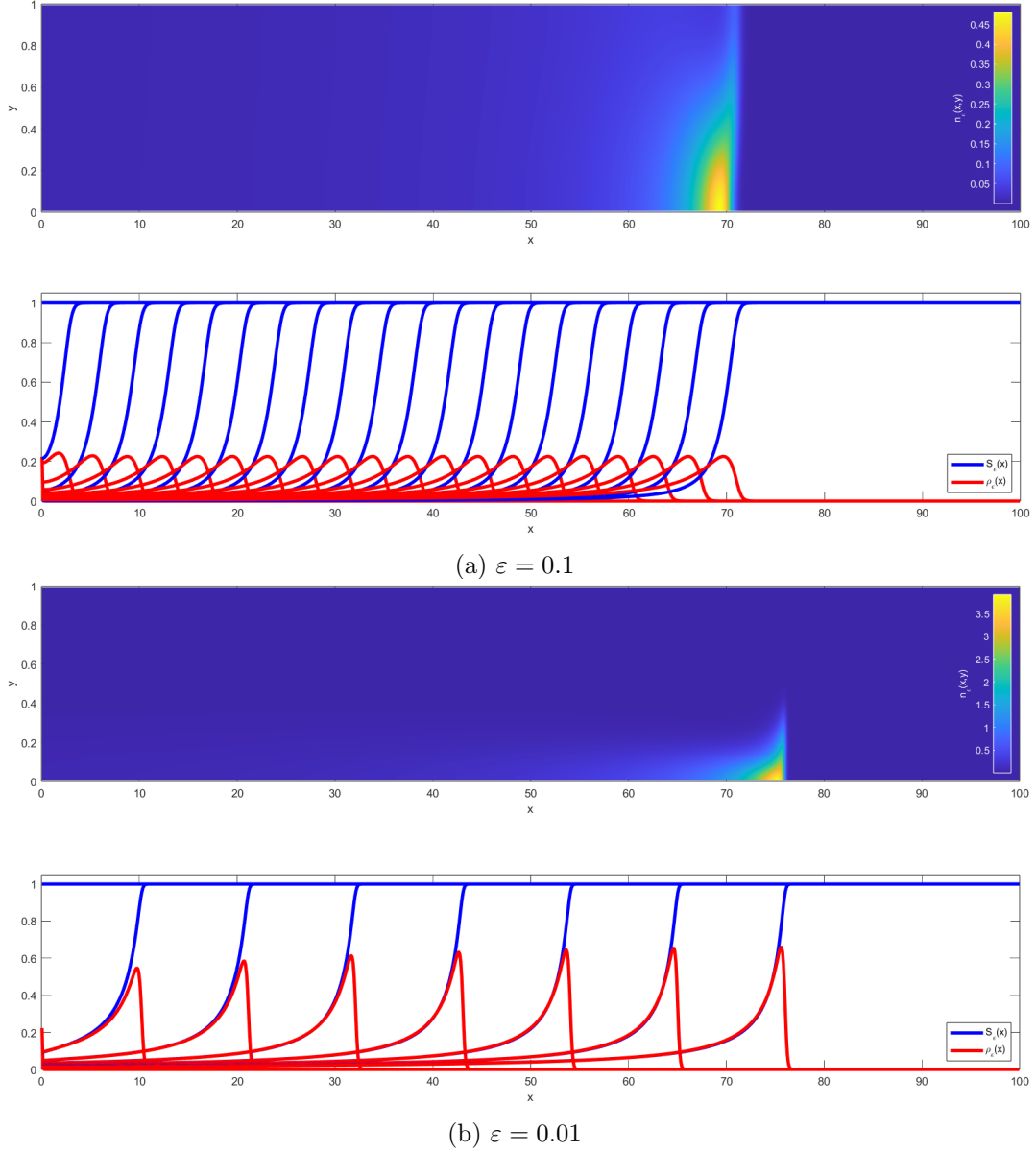


Figura 4.5: Distribuzione strutturata $n_\varepsilon(x, y)$ e profili di $\rho_\varepsilon(x)$ (rosso) e $S_\varepsilon(x)$ (blu) per il **Caso B** e due diversi valori del parametro di scala ε . I pannelli superiori rappresentano la densità $n_\varepsilon(x, y)$, mentre i pannelli inferiori mostrano le grandezze integrate lungo y .

Si esaminano ora i due casi principali separatamente e nel dettaglio:

Caso $\varepsilon = 0.1$. Per valori di scala moderati, la soluzione $n_\varepsilon(t, x, y)$ presenta un fronte che si propaga stabilmente verso destra, ma con un profilo di densità definito **localizzato**, in evidente contrasto con il fronte monotono che si può visualizzare nel Caso A. La distribuzione spaziale esibisce come la densità cellulare, periodicamente, raggiunga un picco, per poi decadere rapidamente, riproducendo la struttura impulsiva prevista dalla relazione (4.68). Per quanto riguarda il segnale $S_\varepsilon(x)$ cresce monotonicamente fino a S_0 , come da (4.66), mentre la densità $\rho_\varepsilon(x)$ rimane confinata in una zona di supporto più ristretto, laddove il nutriente risulta ancora disponibile. La popolazione proliferativa occupa il centro dell'impulso, sostenuta da un livello intermedio di S , mentre i fenotipi più migratori si dispongono nella coda anteriore del fronte, dove il segnale tende per l'appunto ad esaurirsi.

Caso $\varepsilon = 0.01$. Riducendo ancora di più il parametro di riscaldamento, la propagazione diventa sempre più rapida ed il fronte sempre più netto e pertanto la struttura impulsiva si accentua: la densità $\rho_\varepsilon(x)$ presenta un massimo marcato, seguito da un brusco calo, e la regione di supporto della popolazione cellulare si restringe ulteriormente. Il gradiente di segnale $S_\varepsilon(x)$, proporzionale al consumo locale per effetto della relazione di chiusura, diviene più concentrato e mostra un incremento repentino fino al plateau S_0 nella parte anteriore dell'onda. In aggiunta, fenotipicamente, la distribuzione $n_\varepsilon(x, y)$ evidenzia lo spostamento progressivo del massimo verso valori più elevati di y , coerentemente con la selezione monotona $\bar{y}'(z) > 0$ e con la condizione di soglia vista in (4.69).

Le simulazioni realizzate in questo progetto di Tesi confermano le previsioni teoriche derivanti dall'analisi ad onde viaggianti:

- la monotonia del segnale $S'(z) \geq 0$ e la sua saturazione verso il valore S_0 ((4.66));
- la forma impulsiva della densità $\rho(z)$, con un massimo localizzato (vedere (4.68));
- la crescita monotona del fenotipo dominante $\bar{y}'(z) > 0$ lungo la direzione di propagazione ((4.69)).

Soffermandoci sugli aspetti biologici, queste configurazioni rappresentano fronti in cui la proliferazione cellulare è sostenuta dal nutriente locale: la popolazione si concentra dove il segnale è ancora abbondante, mentre nella parte anteriore e posteriore restano soltanto cellule migratorie, che risultano meno sensibili alla scarsità delle risorse. In virtù di questo, il massimo della densità coincide quindi con la zona di equilibrio tra proliferazione e consumo di S_ε , dove il prodotto $\chi(\bar{y}) \kappa(\bar{y}, S) r(\bar{y}, S)$ che compare nella soglia di velocità (4.69) raggiunge il suo massimo valore.

In questo regime di proliferazione dipendente dal segnale, il fronte d'invasione non è più monotono come visto prima nel Caso A, bensì periodicamente localizzato: la popolazione forma un'onda di tipo *pulsatile*. Rimpicciolendo il valore di ε a 0.01, l'impulso si restringe e si muove più rapidamente e nel contempo la distribuzione fenotipica continua a mostrare la selezione crescente di fenotipi migratori. Nel seguito, dopo aver esaminato questa prima

versione del coefficiente $D(y)$, se ne considereranno ulteriori versioni più complesse per esplorare le possibili differenze rispetto al caso originale.

4.16 Analisi numerica al variare del coefficiente $D(y)$

Una volta verificata la coerenza del modello con una diffusione fenotipo-dipendente lineare crescente,

$$D(y) = 0.1 + 0.9y,$$

si procede ad analizzare come differenti scelte funzionali del coefficiente $D(y)$ possano influenzare la dinamica del fronte d'onda e la distribuzione della popolazione nello spazio. La forma funzionale di $D(y)$ regola infatti la mobilità relativa dei fenotipi e può incidere in maniera sostanziale sulla morfologia complessiva dell'onda d'invasione.

Nel seguito vengono considerate tre configurazioni rappresentative: una diffusione **de-crescente** con il fenotipo, una **non monotona** di tipo sinusoidale e, infine, una **non lineare** di tipo esponenziale. Ognuno di questi casi è stato implementato numericamente mantenendo invariato il resto dei parametri: così si può isolare l'effetto specifico della diffusione fenotipo-dipendente.

4.16.1 Prima variante: diffusione decrescente con il fenotipo

In questa prima configurazione la diffusione spaziale decresce linearmente rispetto al fenotipo, secondo la legge

$$D(y) = 1.0 - 0.9y.$$

Ne consegue che i fenotipi maggiormente migratori (y elevato) risultano, in termini diffusivi, meno mobili. Si ottiene così una situazione opposta rispetto al caso di riferimento $D(y) = 0.1 + 0.9y$, dove la mobilità cresceva con y .

La simulazione è stata condotta per $\varepsilon = 0.1$, utilizzando un termine di reazione di carattere logistico indipendente da S e mantenendo invariati tutti gli altri parametri numerici. La Figura 4.6 mostra l'evoluzione della densità strutturata $n_\varepsilon(x, y)$ e dei corrispondenti profili macroscopici $\rho_\varepsilon(x)$ e $S_\varepsilon(x)$.

Il confronto con il caso lineare mostra che, nonostante l'inversione del gradiente diffusivo, le differenze qualitative rimangono piuttosto limitate. La struttura dell'onda e la forma di $\rho_\varepsilon(x)$ restano pressoché invariate, poiché il termine diffusivo, scalato da ε^2 , esercita un'influenza moderata nel regime riscaldato.

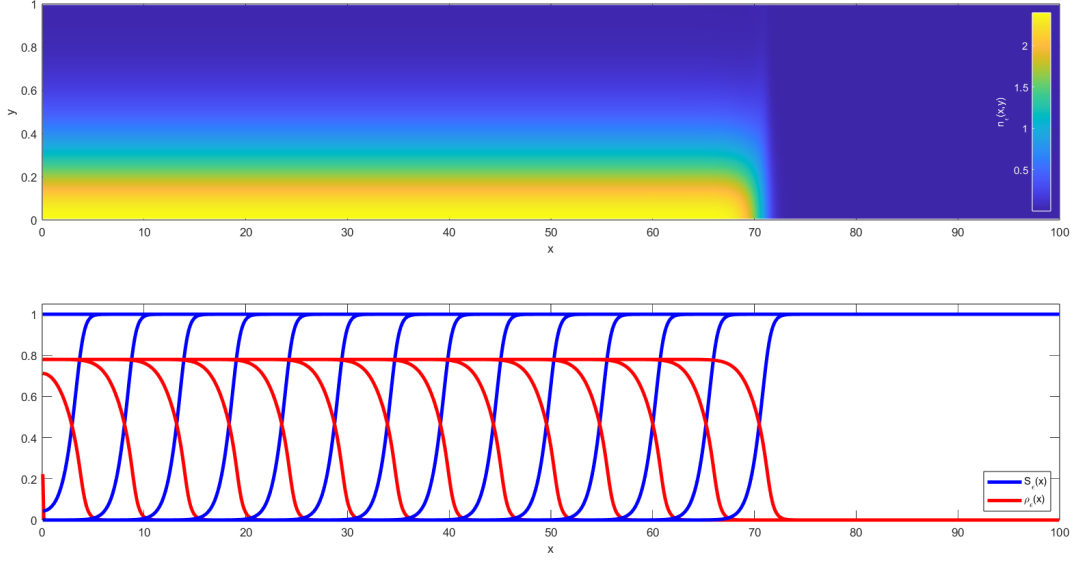


Figura 4.6: Distribuzione fenotipica e profili macroscopici per $D(y) = 1.0 - 0.9y$ e $\varepsilon = 0.1$.

4.16.2 Seconda variante: diffusione non monotona di tipo sinusoidale

Si considera ora una diffusione non monotona nel fenotipo, descritta dalla funzione

$$D(y) = 0.1 + 0.9 \sin^2(\pi y),$$

che presenta un massimo intermedio in corrispondenza di $y \simeq 0.5$ e due minimi simmetrici agli estremi $y = 0$ e $y = 1$. Questa legge rappresenta un regime in cui la mobilità è massima per i fenotipi intermedi, mentre le cellule altamente proliferanti ($y \approx 0$) e quelle fortemente migratorie ($y \approx 1$) risultano meno mobili.

La simulazione, eseguita con $\varepsilon = 0.02$ e con le stesse condizioni iniziali del caso precedente, è riportata all'interno della Figura 4.7.

Il profilo sinusoidale induce variazioni più sottili ma coerenti con le aspettative teoriche: i fenotipi centrali, caratterizzati da maggiore diffusività, tendono a disperdersi più rapidamente nello spazio y , generando nella mappa $n_\varepsilon(x, y)$ una zona centrale più ampia e luminosa. I fenotipi estremi restano invece più concentrati ai margini del dominio fenotipico. Nel complesso, i profili $\rho_\varepsilon(x)$ e $S_\varepsilon(x)$ conservano un andamento simile a quello lineare, in accordo con la modesta entità del termine di diffusione nel regime riscaldato.

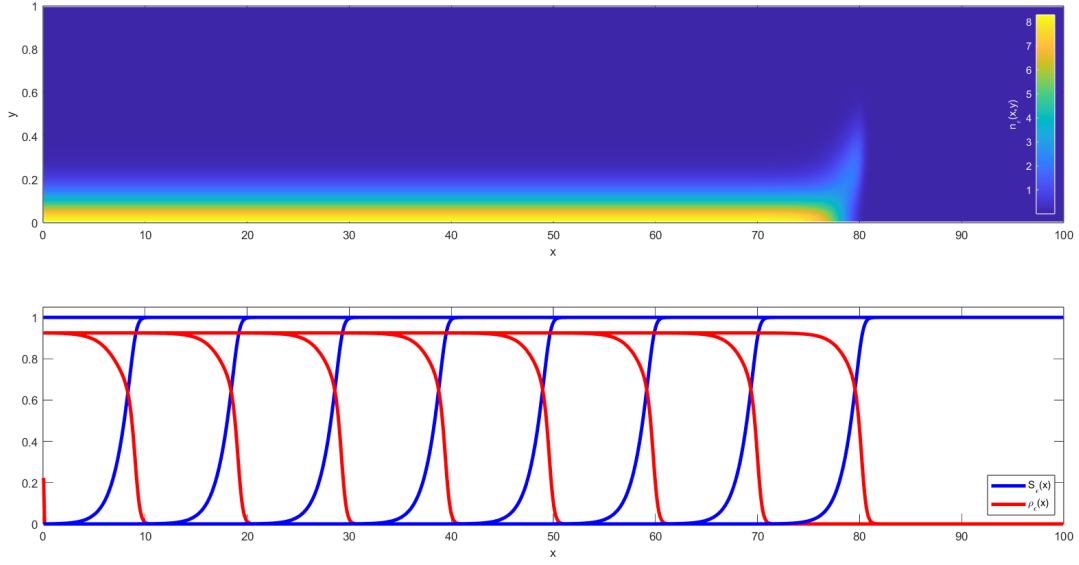


Figura 4.7: Distribuzione fenotipica e profili macroscopici per $D(y) = 0.1 + 0.9 \sin^2(\pi y)$ e $\varepsilon = 0.02$.

4.16.3 Terza variante: diffusione esponenziale concava nel fenotipo

Infine, si analizza un terzo caso **non lineare**, in cui la diffusione è descritta da una legge esponenziale crescente:

$$D(y) = K \left(0.1 + 0.9(1 - e^{-5y}) \right), \quad K = 3.0.$$

Questa formulazione riflette un comportamento biologicamente realistico: la diffusione aumenta rapidamente per fenotipi inizialmente poco mobili e tende poi a saturare a un valore massimo $D_{\max} = K$ per $y \rightarrow 1$. In tal modo si riproduce un equilibrio in cui la mobilità cresce con il fenotipo ma non supera una soglia superiore.

Per evidenziare gli effetti di questa diffusione amplificata, alcuni parametri del modello sono stati modificati come segue:

$$\varepsilon = 0.02, \quad \chi_0 = 3, \quad r = 10, \quad \gamma = 10.$$

L'analisi numerica mostra che una diffusione concava comporta un fronte d'invasione più ampio e la densità strutturata $n_\varepsilon(x, y)$ presenta una transizione più graduale lungo x e una diffusione fenotipica più uniforme, mentre i profili macroscopici $\rho_\varepsilon(x)$ e $S_\varepsilon(x)$ risultano più "dolci", con gradienti meno ripidi.

L'amplificazione del coefficiente diffusivo, dovuta al fattore K , attenua l'effetto della chemotassi: i fenotipi più mobili si distribuiscono più uniformemente, riducendo l'accumulo posteriore e favorendo una propagazione più dolce e continua del fronte.

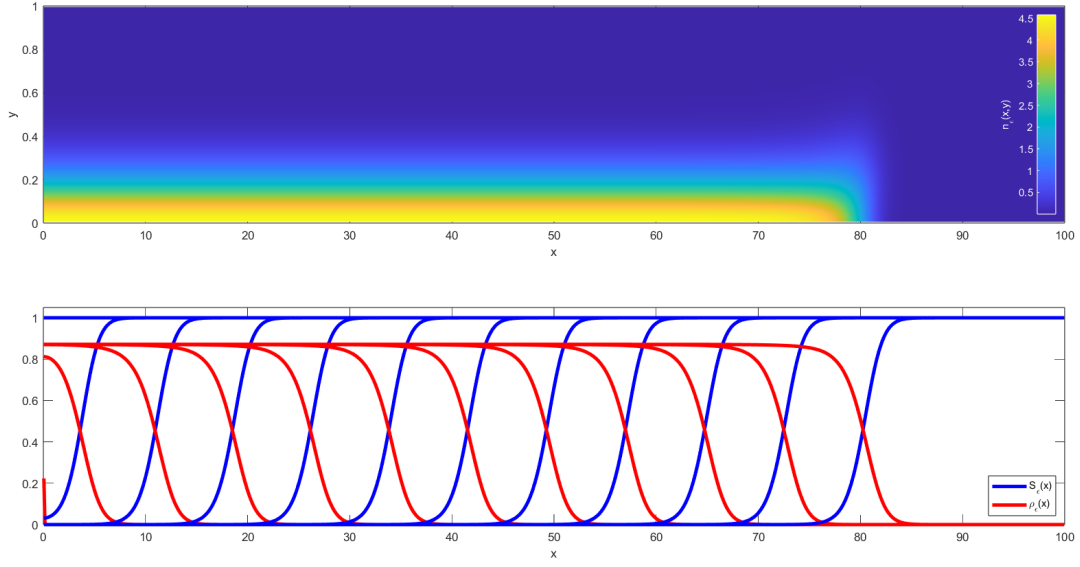


Figura 4.8: Distribuzione fenotipica e profili macroscopici per $D(y) = K(0.1 + 0.9(1 - e^{-5y}))$ con $K = 3$ e $\varepsilon = 0.02$.

In sintesi, la legge esponenziale di $D(y)$ fornisce un quadro intermedio tra le configurazioni lineare e sinusoidale: mentre la prima genera un fronte più rigido e la seconda valorizza i fenotipi medi, la terza realizza una diffusione più equilibrata e biologicamente plausibile, coerente con l'ipotesi di una naturale saturazione della capacità migratoria.

Completata anche questa analisi parametrica, il passo successivo sarà quello di indagare le possibili applicazioni del modello esteso, soggetto a un coefficiente di tipo fenotipo-dipendente. In questa fase sarà particolarmente interessante valutare come la variabilità della diffusione influenzi la formazione di strutture spaziali e la dinamica complessiva dell'invasione.

Capitolo 5

Risvolti applicativi del modello esteso

In quest'ultimo Capitolo si esplora il ventaglio di potenzialità applicative dello studio sulla strutturazione fenotipica condotto fin qui, con particolare attenzione al modello esteso che include una diffusione spaziale dipendente dal fenotipo, $D(y)$. Tale estensione ci fornisce un quadro matematico più flessibile, in grado di descrivere interventi terapeutici o ambientali oppure di modulare la distribuzione dei fenotipi cellulari nello spazio.

5.1 Impiego per lo sviluppo di terapie adattive efficaci

L'introduzione di un coefficiente di diffusione $D(y)$, ovvero dipendente dal fenotipo, consente di rappresentare matematicamente strategie terapeutiche di tipo **adattivo**, fondate su un rimodellamento controllato della distribuzione fenotipica. Poiché il coefficiente $D(y)$ stabilisce un legame diretto tra la motilità cellulare e lo stato fenotipico, questa formulazione permette di simulare interventi mirati a modificare la proporzione tra fenotipi a più elevata e più bassa motilità, oppure a regolare la disposizione spaziale dei sottotipi cellulari lungo il fronte di invasione.

Da un lato, tali strategie possono essere impiegate per rallentare la propagazione del fronte, riducendo in modo selettivo la motilità dei fenotipi dominanti; dall'altro lato, queste possono contribuire a prevenire la cosiddetta ricolonizzazione post-trattamento, ossia la riemersione di cellule invasive dopo una prima fase terapeutica. Questo paradigma, che in questa sede definiamo come **programmazione fenotipica**, si pone in continuità con il concetto di **terapia di transizione** introdotto dallo studio di Aguadé-Gorgorio *et al.* [32]. Tale approccio, sviluppato in chiave ecologica, interpreta la plasticità tumorale come un processo dinamico governato da tassi di transizione tra fenotipi sensibili e resistenti, suggerendo che l'efficacia terapeutica possa essere potenziata intervenendo non solo sui tassi di proliferazione, ma anche sulla velocità di mutazione fenotipica.

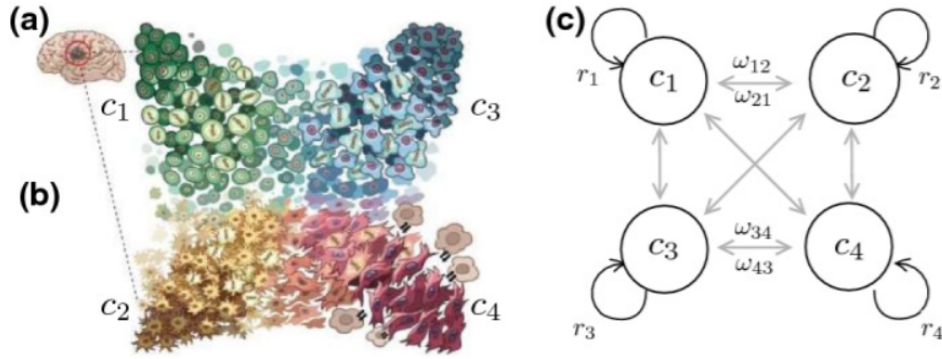


Figura 5.1: **Switching fenotipico nel cancro.** Analisi genetica che rivela quattro fenotipi in transizione nel glioblastoma e le relative popolazioni cellulari. Differenti tassi di transizione collegano i fenotipi C_k attraverso una matrice di tassi di passaggio. Immagine tratta da [32].

Tuttavia, a differenza del modello presentato in Aguadé-Gorgorío et al. [32], che considera popolazioni prive di struttura spaziale, il modello sviluppato in questo progetto di Tesi introduce una diffusione spaziale fenotipo-dipendente. Ciò rende possibile analizzare in modo più realistico la distribuzione dei fenotipi lungo il fronte invasivo e valutare gli effetti di strategie terapeutiche mirate alla modulazione locale della motilità cellulare. In questo modo, il modello fornisce un quadro teorico ampliato per lo studio delle **terapie adattive**, integrando in maniera coerente la dimensione evolutiva con quella spaziale.

In letteratura, numerosi studi più recenti hanno ulteriormente approfondito il ruolo della plasticità fenotipica e dello switching tra sottopopolazioni cellulari nello sviluppo della resistenza terapeutica e nella progressione tumorale. Tra i contributi più rilevanti in tal senso si segnalano le analisi dinamiche di Jain *et al.* [33], che descrivono la plasticità epitelio-mesenchimale come uno dei tratti distintivi dei tumori altamente eterogenei, evidenziando come lo switching dinamico tra stati proliferativi e migratori rappresenti un vero e proprio tratto distintivo dei tumori aggressivi; i modelli stocastici di Kumar *et al.* [34], che evidenziano il legame tra transizioni fenotipiche e chemioresistenza; e la prospettiva innovativa proposta da Shah *et al.* [35], che interpreta la plasticità come una risorsa terapeutica modulabile per controllare l'evoluzione del tumore.

5.1.1 Applicazioni del controllo fenotipico mediante feedback

Nel modello esteso, il coefficiente di diffusione $D(y)$ regola la capacità di ciascun fenotipo di diffondere nello spazio e, di conseguenza, influenza la morfologia complessiva del fronte di invasione. Questa specifica proprietà consente di interpretare la dinamica come se si trattasse di un sistema controllabile, in cui l'azione di un farmaco o di un fattore ambientale agisce in maniera indiretta su $D(y)$ o sui termini di reazione ad esso associati, modificando la distribuzione spazio-temporale $n(t, x, y)$ e l'evoluzione del fenotipo dominante $\bar{y}(t, x)$, definito in (4.34). Da tale punto di vista, la strategia terapeutica può essere formulata come un problema di controllo ottimo fenotipico, volto a minimizzare la velocità numerica di propagazione del fronte c_{num} oppure a confinare la popolazione in regioni di fenotipo meno aggressive. Quando $D(y)$ cresce con il fenotipo, gli individui più motili tendono a occupare la parte anteriore del fronte d'invasione, mentre quelli più proliferativi dominano nella coda dell'onda. L'intervento terapeutico può quindi perseguire nel raggiungere due obiettivi principali:

1. ridurre la presenza dei fenotipi altamente mobili, rallentando così l'espansione del fronte;
2. favorire il ritorno verso gli stati meno motili.

In linea con quanto affermato anche nella sezione precedente, tali azioni possono essere regolate da un meccanismo di **feedback** basato sul monitoraggio continuo del fenotipo dominante $\bar{y}(t, x)$ e della velocità c_{num} . A intervalli temporali discreti, il sistema terapeutico valuta lo stato dell'invasione e stabilisce quale tipo di pressione selettiva applicare di caso in caso: se il fronte è dominato da fenotipi a elevata diffusività, viene attivato un trattamento di anti-migrazione; al contrario, se prevalgono fenotipi fortemente proliferativi, viene introdotta una fase di natura anti-proliferazione. Questo semplice schema consente di implementare una versione del concetto di terapia adattiva, in cui la dinamica di $D(y)$ assume il ruolo di variabile di controllo principale e la risposta del sistema guida l'evoluzione del trattamento.

Implementazione numerica del modello. Il modello PS-PIDE con diffusione fenotipo-dipendente è stato implementato numericamente e accoppiato a un algoritmo di controllo iterativo, concepito per riprodurre un trattamento terapeutico a feedback. In tale schema, il coefficiente diffusivo viene modulato nel tempo secondo la legge

$$D(y) \longrightarrow D(y, t) = D(y)(1 - \alpha u(t)),$$

dove $u(t) \in [0, 1]$ rappresenta l'intensità del trattamento anti-migrazione e viene aggiornato in funzione del fenotipo dominante, mentre il parametro $\alpha \in [0, 1]$ controlla l'effetto massimo della terapia. La logica di attivazione segue una specifica regola a soglia:

$$u(t) = \begin{cases} 1, & \text{se } \bar{y}(t) > y_{\text{crit}} \quad (\text{fase anti-migrazione}), \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

Qui y_{crit} individua il confine tra stati prevalentemente motili e stati più proliferativi, permettendo di attivare la terapia solo quando il fronte risulta dominato da fenotipi ad elevata motilità.

In alternativa, $u(t)$ può essere determinato come variabile di **controllo ottimo**, minimizzando il funzionale di costo

$$J = \int_0^T [w_1 c_{\text{num}}^2(t) + w_2 (\bar{y}(t) - y^*)^2] dt,$$

dove y^* definisce il fenotipo target ed i pesi (w_1, w_2) bilanciano gli obiettivi *dinamico* (rallentare la velocità numerica del fronte) e *fenotipico* (favorire stati meno aggressivi).

Le simulazioni sono state realizzate mediante il metodo delle linee (MOL). Lo spazio fisico è discretizzato su una griglia uniforme $x_i \in [0, L]$. mentre il dominio fenotipico su $y_j \in [y_{\min}, y_{\max}]$. Le derivate spaziali sono approssimate tramite differenze finite centrali, mentre l'integrazione temporale del sistema semidiscreto è eseguita con il solutore **ode45**. Il sistema discreto assume la seguente forma

$$\frac{d}{dt} n_{i,j} = D(y_j, t) \frac{n_{i+1,j} - 2n_{i,j} + n_{i-1,j}}{\Delta x^2} + D_y \frac{n_{i,j+1} - 2n_{i,j} + n_{i,j-1}}{\Delta y^2} + n_{i,j} R(y_j, \rho_i, t),$$

L'algoritmo di simulazione segue una logica di controllo articolata in cinque passaggi consecutivi:

1. Il dominio (x, y) descrive rispettivamente lo spazio fisico e lo spettro fenotipico; il coefficiente $D(y) = D_0 + D_1 y$ assegna una maggiore diffusività ai fenotipi più motili.
2. Ad ogni passo temporale si calcolano la densità totale $\rho(t, x)$ e il fenotipo medio $\bar{y}(t, x)$ integrando $n(t, x, y)$ lungo la variabile y .
3. Si confronta il valore medio $\bar{y}(t)$ con la soglia y_{crit} : se la popolazione mostra un eccesso di fenotipi ad alta motilità ($\bar{y} > y_{\text{crit}}$), il controllo viene attivato ($u = 1$), riducendo la diffusione spaziale attraverso il fattore correttivo $(1 - \alpha u)$.
4. L'equazione viene poi integrata in avanti nel tempo mediante **ode45**, che risolve il sistema ordinario ottenuto dallo schema MOL, includendo i termini di diffusione e di reazione.

Questo approccio implementa una terapia adattiva virtuale, nella quale la propagazione del fronte invasivo è costantemente monitorata e la modulazione del coefficiente diffusivo avviene soltanto quando la popolazione manifesta caratteristiche fenotipiche eccessivamente motili.

5.2 Analisi qualitativa delle simulazioni

Le simulazioni numeriche permettono di valutare l'impatto della legge di feedback sul coefficiente diffusivo fenotipo-dipendente $D(y, t)$, confrontando due scenari ben distinti: controllo attivo ($u(t) \equiv 1$) e controllo disattivo ($u(t) \equiv 0$). Il dominio spaziale è fissato in $x \in [0, 20]$, mentre il dominio fenotipico è $y \in [0, 1.5]$; la distribuzione iniziale è centrata in $x \simeq 5$ e in una fascia fenotipica intermedia attorno a $y \simeq 1$.

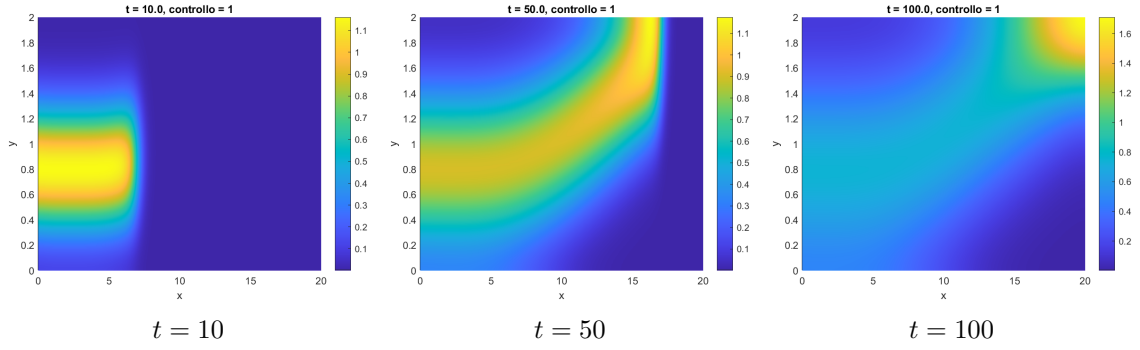


Figura 5.2: Evoluzione spazio-fenotipica $n(t, x, y)$ con **controllo attivo** ($u = 1$).

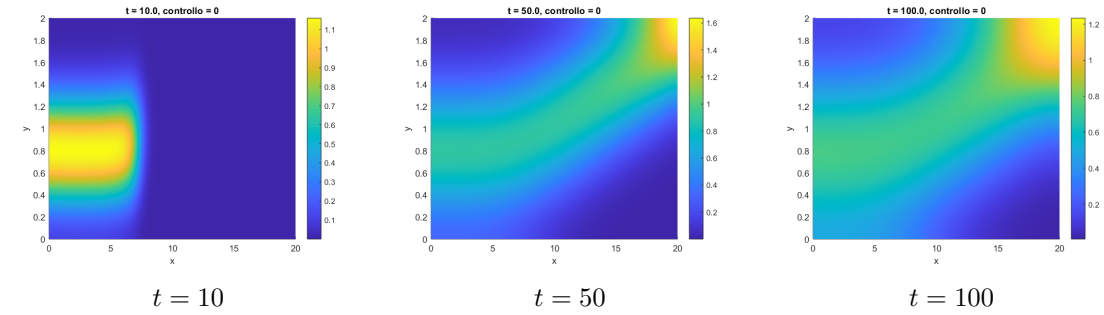


Figura 5.3: Evoluzione spazio-fenotipica $n(t, x, y)$ con **controllo disattivo** ($u = 0$).

Le principali differenze tra i due scenari possono essere così riassunte:

- **Tempo iniziale** ($t = 10$). Le due configurazioni risultano ancora simili: il fronte è localizzato attorno a $x \simeq 5$ e la massa è concentrata in una fascia fenotipica intermedia ($y \approx 0.8$ – 1.1). In questa fase l'influenza del controllo è limitata, poiché la

dinamica è dominata dalla condizione iniziale. Si nota tuttavia, nel caso controllato, una leggera riduzione della larghezza della banda in y , coerente con l'effetto frenante del termine $(1 - \alpha u)$ su $D(y, t)$.

- **Tempo intermedio** ($t = 50$). La differenza tra i due casi diventa piuttosto evidente. Senza controllo, il fronte risulta più avanzato nello spazio e la cresta di densità tende verso valori fenotipici più alti ($y \uparrow$), segno di una selezione preferenziale dei fenotipi più mobili. Con controllo, la cresta rimane centrata su y intermedi e l'estensione spaziale è minore: il feedback rallenta la propagazione.
- **Tempi lunghi** ($t = 100$). Nel caso non controllato il fronte occupa una porzione spaziale più ampia (con una coda fino a $x \approx 20$) e il massimo di densità si sposta verso fenotipi fortemente migratori. Con controllo, invece, la distribuzione appare più compatta e più regolare.

5.2.1 Contributi da parte della letteratura recente

La modellistica introdotta in questo progetto di Tesi si colloca all'interno di un filone di crescente rilievo, che impiega equazioni alle derivate parziali strutturate in fenotipo per descrivere l'evoluzione eco-evolutiva di popolazioni cellulari eterogenee. In questa prospettiva, il modello esteso con diffusione fenotipo-dipendente $D(y)$ introdotto nei capitoli precedenti può essere letto come una specializzazione, in regime spaziale monodimensionale e di onda viaggiante, di una più ampia classe di modelli PS-PIDE.

Tra i lavori di ricerca maggiormente significativi in questo ambito, due contributi risultano particolarmente affini al quadro teorico sviluppato in questo elaborato: il modello “ben mescolato” proposto da Lorenzi *et al.* per lo studio dell'adattamento fenotipico sotto terapia citotossica [14], ed il modello eco-evolutivo strutturato in spazio di Lorz *et al.* [17], che invece descrive dinamiche di eterogeneità all'interno di un tumore sferico.

Adattamento evolutivo e plasticità fenotipica. Nel lavoro di Lorenzi *et al.* [14], la popolazione tumorale è descritta da una PDE strutturata da un singolo tratto fenotipico x , che rappresenta un continuum di stati compresi tra elevata proliferazione e piena resistenza al farmaco. L'evoluzione del sistema è governata dall'equazione

$$\partial_t n = \beta \partial_{xx}^2 n + n R(x, \rho, c), \quad (5.1)$$

in cui il termine diffusivo $\beta \partial_{xx}^2 n$ modella la plasticità non genetica (epimutazioni), mentre il termine reattivo $R(x, \rho, c)$ combina proliferazione, competizione per le risorse e morte indotta dal farmaco utilizzato. L'analisi condotta dagli autori mostra che l'interazione tra plasticità e selezione può generare sia la sopravvivenza di fenotipi altamente resistenti sia, in condizioni di forte pressione terapeutica, scenari di estinzione indotta dalla terapia. I risultati mettono inoltre in luce un fenomeno fondamentale: non esiste una risposta

binaria al trattamento, ma una gamma continua di traiettorie evolutive, che dipendono dal dosaggio del farmaco e dai parametri che regolano plasticità e selezione.

Sebbene il modello sia privo di struttura spaziale, esso offre un quadro concettuale che si collega direttamente alla componente evolutiva del modello sviluppato in questa Tesi. In particolare:

- la dinamica del fenotipo dominante $\bar{y}(t, x)$ riproduce, nello spazio, il ruolo del tratto x nel modello ben mescolato;
- il compromesso tra crescita e resistenza descritto in (5.1) trova il suo parallelo nel compromesso tra proliferazione e motilità indotto da $D(y)$;
- la comparsa di “selezione diversa sotto dosaggi diversi” del farmaco è analoga alla selezione differenziale per valori di diffusione/motilità più o meno elevati lungo il fronte invasivo.

Eterogeneità nei tumori solidi. Il modello proposto da Lorz *et al.* [17] rappresenta un riferimento naturale quando si considerano popolazioni tumorali strutturate sia nello spazio sia nel fenotipo. In questa formulazione, la densità cellulare $n(t, r, x)$ è definita su un dominio bidimensionale (r, x) , dove r rappresenta la distanza dal centro di un tumore sferico e x il suo livello di resistenza ai farmaci. Una caratteristica fondamentale del modello è l’emergere di **eterogeneità spaziale** spontanea: anche in condizioni iniziali quasi monomorfe, la distribuzione fenotipica si differenzia lungo il raggio tumorale a causa dei gradienti di ossigeno, nutrienti e farmaci.

Il modello esteso che è stato sviluppato in questa Tesi presenta un comportamento analogo: la diffusione fenotipo-dipendente amplifica la separazione naturale tra fenotipi proliferativi e fenotipi migratori, generando una chiara zonazione lungo il fronte d’invasione (regioni posteriori più proliferative, regioni anteriori più motili).

5.3 Applicazioni oltre l'oncologia: fenomeni di riparazione tissutale

La modellizzazione matematica della migrazione cellulare collettiva non trova applicazione solamente in ambito oncologico, ma si estende anche a processi fisiologici quali lo sviluppo embrionale, la morfogenesi e la riparazione tissutale. In questi contesti, le cellule si muovono coordinatamente per richiudere ferite o rimodellare porzioni di tessuto danneggiate, dando origine a dinamiche che mostrano una notevole analogia con l'invasione tumorale collettiva [36]. Esperimenti svolti su colture epiteliali hanno evidenziato che, durante la chiusura di una ferita, le cellule migrano collettivamente secondo delle precise gerarchie: le cellule leader, localizzate al margine della ferita, guidano il movimento direzionale delle cellule follower più interne, in modo analogo a quanto osservato nel caso delle popolazioni tumorali invasive [37]. Queste osservazioni hanno ispirato la formulazione di modelli continui che descrivono la cooperazione tra leader e follower nel processo di rigenerazione tissutale, come mostrato nell'importante lavoro di Arciero *et al.* [38].

Durante la fase di cicatrizzazione, le cellule epiteliali situate al margine della ferita assumono caratteristiche fortemente motili e invasive, guidando la chiusura del lembo di tessuto, mentre le cellule più interne mantengono un comportamento proliferativo, contribuendo alla ricostruzione del tessuto [37]. Si può notare come questa organizzazione rappresenta un compromesso fisiologico tra motilità e proliferazione, del tutto analogo a quello che governa la dinamica leader-follower nei modelli PS-PIDE.

Dal punto di vista modellistico, la migrazione cellulare che accompagna la chiusura di una ferita può essere descritta come la propagazione di un fronte che avanza verso il dominio lesionato. Il coefficiente di diffusione $D(y)$ riflette la variabilità fenotipica della popolazione e consente di distinguere tra cellule più o meno mobili. Un possibile schema puramente diffusivo è espresso da

$$\partial_t n = \nabla_x \cdot (D(y) \nabla_x n) + n R(y, \rho), \quad \rho(t, x) = \int_y n(t, x, y) dy, \quad (5.2)$$

dove $R(y, \rho)$ modella la proliferazione e la competizione per le risorse. Per includere anche l'effetto direzionale dei fattori attrattivi rilasciati nel sito leso (come PDGF o VEGF), il modello può essere esteso introducendo un campo di segnale $S(t, x)$ e un termine di chemotassi fenotipo-dipendente:

$$\partial_t n = \nabla_x \cdot (D(y) \nabla_x n - \chi(y) n \nabla_x S) + n R(y, \rho), \quad \rho(t, x) = \int_y n(t, x, y) dy, \quad (5.3)$$

accoppiata all'equazione del segnale:

$$\partial_t S = D_S \Delta_x S - \gamma S + \beta \rho, \quad (5.4)$$

dove D_S è la diffusività del segnale, γ il suo decadimento e β la produzione da parte delle cellule.

Un opportuno set di parametri che evidenzia l'ordinamento fenotipico e l'accelerazione iniziale del fronte potrebbe essere:

$$D(y) = D_0 + \alpha y, \quad \chi(y) = \chi_0 + \beta y, \quad R(y, \rho) = r(y) (1 - \rho),$$

con $r(y)$ decrescente in y . L'analisi numerica evidenzia inoltre che l'aumento del parametro α amplifica la diffusione dei fenotipi altamente motili, mentre un incremento di β intensifica la risposta chemotattica: la combinazione dei due meccanismi produce un'accelerazione del fronte nelle prime fasi della rigenerazione, seguita da una decelerazione naturale quando la proliferazione inizia a prevalere. La presenza del termine $\chi(y)\nabla_x S$ favorisce la formazione di un fronte più compatto e coerente, in cui la distribuzione $n(t, x, y)$ mostra una struttura a “banda” fenotipica: la popolazione si dispone spazialmente in modo ordinato lungo ∇S , fenomeno coerente con le osservazioni sperimentali sulle ferite epiteliali dirette da cellule leader [37].

In prospettiva, pertanto, interpretare $D(y)$ e $\chi(y)$ come parametri modulabili apre alla definizione di strategie rigenerative adattive: una fase iniziale con (α, β) elevati per favorire il reclutamento rapido verso la ferita, seguita da una riduzione controllata (o da un aumento di $r(y)$ per fenotipi poco migratori) per stabilizzare il neotessuto. Il modello fornisce così una cornice predittiva per bilanciare motilità e proliferazione in modo vantaggioso.

Infine, le simulazioni basate su diffusività e chemotassi fenotipo-dipendenti riproducono margini di ferita realistici in colture e in organoidi, confermando l'utilità della cornice PS-PIDE come ponte tra osservazioni sperimentali e analisi quantitativa della guarigione [39].

Capitolo 6

Conclusioni e Prospettive Future

Il presente lavoro di Tesi ha integrato in maniera organica la modellistica strutturata in fenotipo con le tecniche di analisi asintotica, al fine di descrivere i meccanismi che regolano i processi di invasione cellulare collettiva. A partire dal quadro teorico delle equazioni PS-PIDE, e dopo avere introdotto un riscaldamento dei parametri basato sul limite asintotico $\varepsilon \rightarrow 0$, che separa naturalmente le differenti scale temporali associate a diffusione, chemotassi, mutazione fenotipica e proliferazione, è stato possibile analizzare in maniera sistematica la dinamica dei fronti invasivi guidati da cellule leader e follower, interpretando i risultati alla luce dei principali meccanismi biologici.

Il percorso di ricerca ha permesso di distinguere ed approfondire tre aspetti fondamentali della dinamica evolutiva:

1. la propagazione di fronti e onde viaggianti in modelli di tipo Fisher-KPP e nelle loro estensioni fenotipiche;
2. i fenomeni di concentrazione spaziale e fenotipica, analizzati sia in regime asintotico che numerico;
3. i compromessi funzionali che emergono dall'interazione tra diffusione, proliferazione e chemotassi.

L'analisi teorica ad onde viaggianti, sviluppata nel contesto del modello riscaldato e supportata da approssimazioni di tipo WKB, ha consentito di quantificare la selezione fenotipica che si stabilizza durante l'avanzamento del fronte: i fenotipi più migratori tendono a concentrarsi nella testa d'onda, mentre quelli più proliferativi prevalgono nella regione retrostante. Tale comportamento, previsto dal modello analitico, è stato confermato dalle simulazioni numeriche condotte in ambiente **Matlab**, basate su schemi alle differenze finite e su un'integrazione temporale tramite il metodo delle linee (MOL). Le soluzioni ottenute hanno mostrato un'ottima corrispondenza con le previsioni teoriche.

Un contributo originale di questo progetto di Tesi consiste nell'introduzione del coefficiente di diffusione spaziale fenotipo-dipendente $D(y)$. Tale estensione, fortemente ispirata

alla teoria dei compromessi funzionali proposta da Lorenzi e Painter in [3], permette di rappresentare l'eterogeneità migratoria della popolazione cellulare, attribuendo a ciascun fenotipo un differente grado di motilità. Le simulazioni numeriche condotte per differenti profili di $D(y)$ hanno evidenziato che un aumento della diffusività associata ai fenotipi più migratori determina fronti più ampi e selezioni fenotipiche più marcate nella testa d'onda. Questi risultati suggeriscono che la dipendenza del coefficiente diffusivo dal fenotipo rappresenta un elemento essenziale per riprodurre la plasticità osservata sperimentalmente all'interno dei sistemi biologici.

6.1 Contributi principali e risultati conseguiti

Tra i principali contributi di questo lavoro possiamo annoverare i seguenti:

- Il lavoro svolto ha delineato un quadro teorico unitario capace di collegare i modelli classici di tipo Fisher–KPP alle formulazioni strutturate in fenotipo. Questa connessione è stata resa possibile grazie all'adozione del *regime riscaldato* $\varepsilon \rightarrow 0$, che permette di separare dinamicamente le scale temporali associate a diffusione, chemotassi, mutazione fenotipica e proliferazione. In tale contesto, l'impiego di approssimazioni di tipo WKB conduce all'emergere di un'equazione di Hamilton–Jacobi per il potenziale logaritmico della soluzione, consentendo una descrizione unificata dei fenomeni di propagazione, concentrazione e selezione fenotipica. Questo approccio ha evidenziato la continuità concettuale tra i modelli macroscopici basati su diffusione e le dinamiche fenotipo-dipendenti proprie dei modelli PS–PIDE.
- L'approccio numerico sviluppato ha permesso di verificare la validità delle previsioni analitiche ottenute nel regime riscaldato. La discretizzazione spaziale è stata implementata tramite schemi alle differenze finite, mentre l'integrazione temporale è stata gestita mediante il metodo delle linee e il risolutore `ode45`. Le condizioni al contorno di flusso nullo adottate in tutte le simulazioni hanno assicurato la coerenza con le ipotesi teoriche. Le soluzioni ottenute hanno riprodotto fedelmente la dinamica del fronte e la distribuzione fenotipica nelle diverse regioni del dominio, confermando così la consistenza tra analisi teorica e risultati numerici.
- L'estensione del modello mediante un coefficiente diffusivo $D(y)$ crescente rispetto al fenotipo ha permesso di ottenere una descrizione più realistica dell'eterogeneità migratoria. A nostra conoscenza, una dipendenza esplicita del coefficiente diffusivo dal fenotipo non è presente nelle formulazioni proposte negli articoli di riferimento, e rappresenta pertanto un contributo originale del presente lavoro. Le simulazioni numeriche mostrano come tale estensione renda possibile modellare fronti più ampi e una selezione fenotipica più marcata alla testa dell'onda, stabilendo un collegamento diretto con il concetto biologico di plasticità cellulare e aprendo la strada a future estensioni multiscala.

6.2 Assunzioni e limiti del modello

Il modello sviluppato, pur nella sua efficacia descrittiva, si basa su alcune ipotesi semplificative:

- Il sistema considera una singola variabile fenotipica continua e una sola componente di segnale chimico, con accoppiamento lineare tra densità cellulare e concentrazione del segnale.
- Le analisi teoriche si fondano su riscalamenti asintotici e su espansioni formali di tipo WKB, valide in un intervallo finito del parametro di scala ε . L'accordo numerico osservato conferma la consistenza del comportamento del fronte in tali regimi, ma sarebbero necessarie ulteriori verifiche per valori estremi del parametro.
- Le funzioni costitutive $r(y)$, $\chi(y)$ e $D(y)$ sono state scelte sulla base di considerazioni biologiche di natura qualitativa. Pertanto, una futura calibrazione quantitativa fondata su dati sperimentali permetterebbe di rafforzare il carattere predittivo del modello.

Tuttavia, il lavoro di ricerca qui presentato non si è limitato alla formulazione analitica del modello, ma ha dedicato ampio spazio alla discussione delle possibili **implicazioni biologiche** derivanti dai risultati ottenuti.

6.3 Implicazioni biologiche e interpretazione dei risultati

La dinamica emergente dal modello mette in evidenza un comportamento fortemente cooperativo all'interno della popolazione cellulare. Le cellule leader, caratterizzate da elevata motilità e da una spiccata sensibilità chemotattica, si pongono alla guida del fronte invasivo, generando gradienti di segnale che orientano la migrazione collettiva. Al contrario, le cellule follower, dotate di maggiore capacità proliferativa e minore mobilità, tendono a occupare la regione retrostante, contribuendo ad aumentare la densità cellulare e a sostenere il processo di espansione complessivo.

Infine, i risultati ottenuti suggeriscono che la cooperazione tra sottopopolazioni leader e follower possa essere regolata non solo da differenze genetiche o fenotipiche, ma anche da meccanismi di comunicazione paracrina, ossia segnali biochimici secreti da una cellula e percepiti da cellule vicine, oppure mediati tramite la matrice extracellulare. In tale prospettiva, il modello proposto offre una base matematica solida per future indagini volte a integrare segnali biochimici multipli, adattamenti epigenetici e fattori meccanici del microambiente, fornendo un ponte tra descrizioni teoriche e osservazioni sperimentali.

6.4 Prospettive di ricerca e sviluppi futuri

Tra le possibili direzioni di sviluppo si possono individuare differenti filoni di approfondimento, ispirati alle dinamiche di strutturazione fenotipica analizzate in questo studio:

- **Estensioni multi-canale e interazione tra segnali.** L'inclusione simultanea di più fattori di segnalazione (come chemochine, fattori di crescita, citochine) permetterebbe di studiare fenomeni complessi come l'instabilità del fronte, la competizione tra vie di segnalazione e le possibili oscillazioni fenotipiche.
- **Calibrazione quantitativa dei parametri.** L'impiego di metodi di inferenza statistica e di identificazione bayesiana consentirebbe di stimare in modo robusto i parametri fenotipo-dipendenti, garantendo un maggiore allineamento tra le simulazioni svolte ed i dati biologici.
- **Estensione a geometrie più realistiche.** Il passaggio da domini unidimensionali a configurazioni tridimensionali consente di rappresentare in modo più fedele la topologia dei tessuti, le anisotropie della matrice extracellulare ed anche l'influenza della vascolarizzazione. Modelli ibridi multiscala tridimensionali, come quello presentato da Katsaounis *et al.* [40], offrono degli esempi significativi di simulazioni in ambienti complessi. Parallelamente, sono stati sviluppati anche modelli basati su confini mobili, come illustrato nel lavoro di Trucu *et al.* [41], permettono di catturare l'evoluzione temporale non solo del plesso tumorale, ma anche del dominio invasivo.
- **Plasticità fenotipica e transizioni reversibili.** L'introduzione di meccanismi stocastici di transizione tra stati fenotipici differenti consentirebbe di studiare il ruolo della plasticità cellulare e delle transizioni epitelio-mesenchimali nella stabilità del fronte invasivo. Questi aspetti sono stati indagati con successo negli studi di Dzyubak *et al.* [42].
- **Controllo terapeutico.** Il modello strutturato fornisce anche una base teorica per lo studio di strategie terapeutiche mirate alla soppressione selettiva dei fenotipi leader. La distinzione fenotipica delle sottopopolazioni cellulari permette infatti di analizzare in modo differenziato la risposta ai trattamenti farmacologici. Le prospettive più recenti riguardano in particolare degli approcci di switching. In tale ambito, il lavoro di Wu *et al.* [43] rappresenta un contributo significativo, mostrando come l'alternanza tra fasi di somministrazione attiva e fasi di sospensione del trattamento possa massimizzare l'efficacia complessiva della terapia.

Il lavoro qui svolto fornisce una base solida in tale direzione, offrendo strumenti teorici e numerici capaci di descrivere con rigore e realismo i meccanismi che regolano la cooperazione tra cellule leader e follower nei processi di invasione, rigenerazione e crescita tumorale.

Le ultime pagine di questo elaborato di Tesi presentano una breve Appendice Numerica dedicata all'implementazione dei principali codici MATLAB utilizzati.

Capitolo 7

Appendice numerica: implementazione dei codici Matlab

La presente appendice ha lo scopo di descrivere nel dettaglio i codici MATLAB impiegati per le simulazioni numeriche sviluppate nell'ambito di questo progetto di Tesi. L'obiettivo è quello di fornire una breve panoramica dei principali script impiegati e delle loro funzioni principali. In questa maniera, si è evitato di appesantire il corpo centrale dell'elaborato, dove l'attenzione è stata rivolta alla formulazione dei modelli.

I codici qui descritti rappresentano le fondamenta strutturali di tutte le simulazioni sviluppate. In particolare, si tratta dello script `PhenoChemoMain.m`, che costituisce il programma principale, e della funzione ausiliaria `oderhsepsilon.m`, da questo richiamata durante l'integrazione temporale del sistema di equazioni differenziali.

7.1 Struttura del codice Matlab `PhenoChemoMain.m`

Lo script `PhenoChemoMain.m` ha il compito di impostare i parametri principali del modello, costruire il dominio computazionale, definire le condizioni iniziali e gestire l'evoluzione temporale dell'intero sistema. La logica generale del programma segue una struttura modulare articolata in quattro fasi:

(i) inizializzazione dei parametri globali, (ii) definizione del dominio spaziale e fenotipico, (iii) assegnazione delle condizioni iniziali, e (iv) integrazione temporale del sistema mediante la funzione ausiliaria `oderhsepsilon.m`.

I) Parametri globali

Nella parte iniziale dello script vengono dichiarate le variabili globali che controllano i processi di diffusione, chemotassi, proliferazione e degradazione del segnale chimico S . Tali parametri sono definiti in forma scalata rispetto al valore di ε e vengono resi accessibili alle funzioni esterne attraverso il costrutto `global`. Questo approccio consente alla funzione di evoluzione `oderhsepsilon.m` di richiamare direttamente i coefficienti fisico-biologici del sistema.

Parametri globali

```
global du dp chi0 r gamma dS

eps = 0.1;           % Oppure 0.01
du = eps^2 / eps;    % Diffusione spaziale
dp = eps^2 / eps;    % Diffusione fenotipica
chi0 = 10 * eps / eps; % Sensibilita' chemotattica
r = 1.0 / eps;       % Tasso di crescita
gamma = 10.0;        % Degradazione del segnale
dS = 0.0;            % Diffusione del segnale (disattivata)
```

Il termine reattivo implementato in questo caso, $R(y, \rho) = r(1 - y - \rho)$, descrive una crescita logisticamente modulata, indipendente dal segnale $S(x)$, e coerente con la forma semplificata della funzione di fitness analizzata nel modello riscaldato.

II) Definizione del dominio computazionale

Il dominio di calcolo è bidimensionale, con la variabile spaziale x estesa orizzontalmente e la variabile fenotipica y distribuita verticalmente. La discretizzazione avviene mediante una griglia uniforme, costruita secondo uno schema cella-centrato per garantire la corretta valutazione dei flussi numerici.

Dominio e griglia di discretizzazione

```
rp(1) = 100.0;      % Lunghezza dominio spaziale
rp(2) = 1.0;        % Lunghezza dominio fenotipico
ip(1) = 1000;       % Numero di celle lungo x
ip(2) = 100;        % Numero di celle lungo y

rp(3) = rp(1)/ip(1); % Passo dx
rp(4) = rp(2)/ip(2); % Passo dy

x = ((1:ip(1)) - 0.5) * rp(3);
y = ((1:ip(2)) - 0.5) * rp(4);
```

III) Condizioni iniziali

La distribuzione iniziale della densità cellulare $n_\varepsilon(x, y)$ è localizzata in prossimità dell'origine, con un profilo esponenzialmente decrescente lungo x e uniforme lungo la direzione fenotipica. Il campo del segnale $S_\varepsilon(x)$ è inizializzato a un valore costante pari a 1, a rappresentare un ambiente chimico omogeneo.

Condizioni iniziali

```
sol0(1:ip(1), 1:ip(2)) = ...
    repmat(rp(2) * exp(-30.0 * x'), 1, ip(2));

sol0(1:ip(1), ip(2)+1) = 1.0; % Campo del segnale uniforme

uv_save(:, :, 1) = sol0;      % Salvataggio prima istantanea
```

IV) Integrazione temporale

L'evoluzione temporale del sistema è gestita attraverso un ciclo che richiama periodicamente il solutore `ode45`, risolvendo la discretizzazione ottenuta mediante il metodo delle linee (MOL). A ogni intervallo temporale il codice aggiorna lo stato della soluzione, visualizza in tempo reale l'andamento di $n_\varepsilon(x, y)$ e del segnale $S_\varepsilon(x)$, e salva i dati intermedi per successive analisi.

Ciclo di integrazione

```
while (t0 < (tend - 1.0e-6))
    [t, sol] = ode45(@(t,sol) oderhsepsilon(t,sol,rp,ip), ...
        [0 tupdate], sol0, options);
    sol0 = reshape(sol(end,:), ip(1), ip(2)+1);
    t0 = t0 + tupdate;
    fprintf('Time %8.4f \n', t0)
end
```

7.2 Struttura del codice Matlab `oderhsepsilon.m`

La funzione `oderhsepsilon.m` definisce il sistema di equazioni ordinarie da integrare nel tempo. La funzione è richiamata a ogni intervallo temporale dal programma principale `PhenoChemoMain.m`, che ne affida la risoluzione al solver `ode45` nell'ambito di uno schema MOL (Method of Lines).

I) Calcolo del flusso spaziale (diffusione e chemotassi)

Il gradiente del segnale $S(x)$ viene utilizzato per costruire il termine chemotattico $\chi(y) n \partial_x S$, dove la sensibilità è definita linearmente come $\chi(y) = \chi_0 y$. La combinazione tra diffusione e chemotassi genera il flusso netto lungo x , calcolato tramite schema *upwind* per garantire stabilità numerica e corretta direzionalità del trasporto.

Flussi spaziali con chemotassi

```
S_x = repmat(diff(v), 1, ip(2));           % Gradiente dS/dx
chi = repmat(chi0 * y, ip(1), 1);          % Sensibilita' chi(y)
chi_midpoint = 0.5 * (chi(1:end-1,:) + ...
                    chi(2:end,:));          % Interpolazione ai midpoints

fu = zeros(ip(1), ip(2), 4);               % Inizializza flussi

fu(1:end-1,:,1) = -du * diff(u) / rp(3) + ...
    chi_midpoint .* ( ...
        max(S_x, 0) .* u(1:end-1,:) + ...
        min(S_x, 0) .* u(2:end,:) ) / rp(3);

fu(2:end,:,2) = fu(1:end-1,:,1);           % Continuita' del flusso
```

II) Flusso lungo la variabile fenotipica

La diffusione nel dominio fenotipico è trattata in modo analogo a quella spaziale, ma limitata alla sola componente y . Si utilizza uno schema a differenze finite centrate, applicato indipendentemente per ciascun punto spaziale.

Flusso fenotipico

```
fu(:,1:end-1,3) = -dp * diff(u,1,2) / rp(4);
fu(:,2:end,4) = fu(:,1:end-1,3);
```

III) Calcolo della divergenza dei flussi e termine di reazione

Le divergenze dei flussi spaziali e fenotipici vengono combinate per formare il termine conservativo. A questo contributo si aggiunge la componente di reazione, descritta da una legge logistica:

$$R(y, \rho) = r(1 - y - \rho).$$

Bilancio della densità

```
dflux = (rp(4)*(fu(:, :, 2) - fu(:, :, 1))) / (rp(3)*rp(4)) + ...
        (rp(3)*(fu(:, :, 4) - fu(:, :, 3))) / (rp(3)*rp(4));

kinetics = r * u .* (1 - repmat(y, ip(1), 1) - ...
                    repmat(rho, 1, ip(2)));

dudt(:, 1:ip(2)) = dflux + kinetics;
```

IV) Evoluzione del segnale chimico

L'equazione per il segnale include, in forma opzionale, la diffusione spaziale (regolata dal parametro *dS*) e un termine di degradazione proporzionale alla densità cellulare $\rho(x)$. Questo termine accoppia indirettamente la dinamica del segnale alla distribuzione cellulare, consentendo di modellare la riduzione del chemoattrattante in corrispondenza delle regioni densamente popolate.

Equazione per il segnale

```
fS = zeros(ip(1), 2);
fS(2:end, 2) = -dS * diff(S) / rp(3);
fS(1:end-1, 1) = fS(2:end, 2);

dfluxS = (fv(:, 2) - fv(:, 1)) / rp(3);
dudt(:, ip(2)+1) = dfluxS - gamma * rho .* S;
```


Bibliografia

- [1] Samuel A. Vilchez Mercedes, Federico Bocci, Herbert Levine, José N. Onuchic, Mohit Kumar Jolly, and Pak Kin Wong. Decoding leader cells in collective cancer invasion. *Nature Reviews Cancer*, 21:592–604, 2021.
- [2] Tommaso Lorenzi, Kevin J. Painter, and Chiara Villa. Phenotype structuring in collective cell migration: a tutorial of mathematical models and methods. *Journal of Mathematical Biology*, 90(61), 2025.
- [3] Tommaso Lorenzi and Kevin J. Painter. Trade-offs between chemotaxis and proliferation shape the phenotypic structuring of invading waves. *International Journal of Non-Linear Mechanics*, 139, 2022.
- [4] A. Szabó and R. Mayor. Mechanisms of neural crest migration. *Annual Review of Genetics*, 52:43–63, 2018.
- [5] C. H. Stuelten, C. A. Parent, and D. J. Montell. Cell motility in cancer invasion and metastasis: insights from simple model organisms. *Nature Reviews Cancer*, 18(5): 296–312, 2018.
- [6] Evelyn F. Keller and Lee A. Segel. Traveling bands of chemotactic bacteria: a theoretical analysis. *Journal of Theoretical Biology*, 30(2):235–248, 1971.
- [7] J. Konen, E. Summerbell, B. Dwivedi, K. Galior, Y. Hou, L. Rusnak, A. Chen, J. Saltz, W. Zhou, L. H. Boise, P. Vertino, L. Cooper, K. Salaita, J. Kowalski, and A. I. Marcus. Image-guided genomics of phenotypically heterogeneous populations reveals vascular signalling during symbiotic collective cancer invasion. *Nature Communications*, 8:15078, 2017.
- [8] John Metzcar, Yi Wang, Rebecca Heiland, and Paul Macklin. A review of cell-based computational modeling in cancer biology. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 2:1–13, 2019.
- [9] A. Fick. Ueber diffusion. *Annalen der Physik*, 170(1):59–86, 1855.
- [10] R. A. Fisher. The wave of advance of advantageous genes. *Annals of Eugenics*, 7(4): 355–369, 1937.

- [11] A. N. Kolmogorov, I. G. Petrovskii, and N. S. Piskunov. A study of the equation of diffusion with increase in the quantity of matter, and its application to a biological problem. *Moscow University Bulletin of Mathematics*, 1:1–25, 1937.
- [12] Reinhard Bürger. *The Mathematical Theory of Selection, Recombination, and Mutation*. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2000.
- [13] Olivier Bénichou, Vincent Calvez, Nicolas Meunier, and Raphaël Voituriez. Front acceleration by dynamic selection in fisher population waves. *Physical Review E*, 86: 041908, 2012.
- [14] Tommaso Lorenzi, Rebecca H. Chisholm, and Jean Clairambault. Tracking the evolution of cancer cell populations through the mathematical lens of phenotype-structured equations. *Biology Direct*, 11:1–17, 2016.
- [15] L. Almeida, P. Bagnerini, G. Fabrini, B. D. Hughes, and T. Lorenzi. Evolution of cancer cell populations under cytotoxic therapy and treatment optimisation: insight from a phenotype-structured model. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 53(4):1157–1190, 2019.
- [16] Rebecca H. Chisholm, Tommaso Lorenzi, Laurent Desvillettes, and Barry D. Hughes. Evolutionary dynamics of phenotype-structured populations: from individual-level mechanisms to population-level consequences. *Zeitschrift für angewandte Mathematik und Physik*, 67:100, 2016.
- [17] A. Lorz, T. Lorenzi, J. Clairambault, A. Escargueil, and B. Perthame. Modeling the effects of space structure and combination therapies on phenotypic heterogeneity and drug resistance in solid tumors. *Bulletin of Mathematical Biology*, 77:1–22, 2015.
- [18] G. Fiandaca, M. Delitala, and T. Lorenzi. A mathematical study of the influence of hypoxia and acidity on the evolutionary dynamics of cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, 83(7):83, 2021.
- [19] M. Alfaro, J. Coville, and G. Raoul. Travelling waves in a nonlocal reaction-diffusion equation as a model for a population structured by a space variable and a phenotypic trait. *Communications in Partial Differential Equations*, 38(12):2126–2154, 2013.
- [20] Evelyn F Keller and Lee A Segel. Model for chemotaxis. *Journal of theoretical biology*, 30.
- [21] Thomas Hillen and Kevin J. Painter. A user’s guide to pde models for chemotaxis. *Journal of Mathematical Biology*, 2009.
- [22] B. Ni, R. Colin, H. Link, R. G. Endres, and V. Sourjik. Growth-rate dependent resource investment in bacterial motile behavior quantitatively follows potential benefit of chemotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(1):595–601, 2020.

- [23] A. Hodgkinson, G. Uzé, O. Radulescu, and D. Trucu. Signal propagation in sensing and reciprocating cellular systems with spatial and structural heterogeneity. *Bulletin of Mathematical Biology*, 80:1900–1936, 2018.
- [24] J.D. Murray. *Mathematical Biology I: An Introduction*. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer, 3rd edition, 2003.
- [25] Benoît Perthame. *Parabolic Equations in Biology: Growth, Reaction, Movement and Diffusion*, volume 2224 of *Lecture Notes in Mathematics*. Springer, 2015.
- [26] M. G. Crandall and P.-L. Lions. Viscosity solutions of hamilton–jacobi equations. *Transactions of the American Mathematical Society*, 277(1):1–42, 1983.
- [27] O. Diekmann. A beginner’s guide to adaptive dynamics. In *Mathematical Modeling of Population Dynamics*, volume 63 of *Banach Center Publications*. Institute of Mathematics, Polish Academy of Sciences, 2004.
- [28] Chiara Villa, Tommaso Lorenzi, and Kevin J. Painter. Mathematical modelling of phenotype-structured populations in evolving environments. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 31(5):939–974, 2021.
- [29] M. I. Freidlin. Geometric optics approach to reaction-diffusion equations. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 46(2):222–232, 1986.
- [30] L. C. Evans and P. E. Souganidis. A pde approach to geometric optics for certain semilinear parabolic equations. *Indiana University Mathematics Journal*, 38(1):141–172, 1989.
- [31] Patrizia Zamberletti, Lionel Roques, Florian Lavigne, and Julien Papaix. Spatial heterogeneity alters the trade-off between growth and dispersal during a range expansion. 2022.
- [32] Guim Aguadé-Gorgorío, Stuart Kauffman, and Ricard Solé. Transition therapy: Tackling the ecology of tumor phenotypic plasticity. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2021.
- [33] P. Jain, M. Pillai, A. S. Duddu, J. A. Somarelli, Y. Goyal, and M. K. Jolly. Dynamical hallmarks of cancer: Phenotypic switching in melanoma and epithelial–mesenchymal plasticity. *Seminars in Cancer Biology*, 96:48–63, 2023.
- [34] N. Kumar, G. M. Cramer, S. A. Z. Dahaj, B. Sundaram, J. P. Celli, and R. V. Kulkarni. Stochastic modeling of phenotypic switching and chemoresistance in cancer cell populations. *Scientific Reports*, 9, 2019.
- [35] S. Shah, L.-M. Philipp, S. Giaimo, S. Sebens, A. Traulsen, and M. Raatz. Understanding and leveraging phenotypic plasticity during metastasis formation. *npj Systems Biology and Applications*, 9:48, 2023.
- [36] Kevin J. Cheung and Andrew J. Ewald. Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17, 2016.

- [37] D. A. Chapnick and X. Liu. Leader cell positioning drives wound-directed migration. *Molecular Biology of the Cell*, 25(5):1586–1593, 2014.
- [38] J. C. Arciero, Q. Mi, M. F. Branca, D. J. Hackam, and D. Swigon. Continuum model of collective cell migration in wound healing and colony expansion. *Biophysical Journal*, 100(3):535–543, 2011.
- [39] KJ Cheung and S Horne-Badovinac. Collective cell migration modes in development, tissue repair and cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 26:741–758, 2025.
- [40] Dimitrios Katsaounis, Nicholas Harbour, Thomas Williams, Mark A. J. Chaplain, and Nikolaos Sfakianakis. A genuinely hybrid, multiscale 3d cancer invasion and metastasis modelling framework. *Bulletin of Mathematical Biology*, 86(6):64, 2024.
- [41] Dumitru Trucu, Ping Lin, Mark A. J. Chaplain, and Yangfan Wang. A multi-scale moving boundary model arising in cancer invasion. *Multiscale Modeling and Simulation*, 11(1):309–335, 2013.
- [42] Larysa Dzyubak, Oleksandr Dzyubak, and Jan Awrejcewicz. Nonlinear multiscale diffusion cancer invasion model with memory of states. *Chaos, Solitons & Fractals*, 168:113091, 2023.
- [43] Xiang Wu, Qiaodan Liu, Kanjian Zhang, Ming Cheng, and Xin Xin. Optimal switching control for drug therapy process in cancer chemotherapy. *European Journal of Control*, 2018.