

POLITECNICO DI TORINO

**Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Matematica**

*Modelli matematici e simulazioni numeriche*



**Politecnico  
di Torino**

Tesi di Laurea Magistrale

**Sviluppo e analisi di modelli alle derivate parziali  
non-locali per dinamiche spaziali ed evolutive  
in popolazioni di cellule tumorali**

**Relatore**

prof. Tommaso Lorenzi

**Candidata**

Giorgia Costa

Anno Accademico 2023/2024

Sessione di laurea Ottobre 2024



# Ringraziamenti

In primis, vorrei ringraziare i miei genitori e mia sorella, per il loro costante ed insostituibile supporto, per avermi incoraggiata in ogni mia scelta, per aver creduto in me più di quanto abbia fatto io e per esserci sempre per me.

Grazie ad Eleonora e Federica, compagne insostituibili di progetti, per aver condiviso con me questo impegnativo percorso sostenendoci a vicenda, per i caffè e pranzi al volo, e per aver saputo sopportare il mio essere un po' "precisina".

Agli amici che conosco da una vita, grazie per i momenti di spensieratezza, risate e di condivisione dei nostri successi e difficoltà.

Un ringraziamento speciale al Prof. Tommaso Lorenzi per la sua professionalità, la sua disponibilità e i fondamentali consigli che mi hanno guidato nel lavoro di tesi.



# Indice

<b>Introduzione</b>	6
<b>1 Contesto generale</b>	8
<b>2 Modello con moto guidato dalla densità cellulare</b>	14
2.1 Modello matematico . . . . .	14
2.1.1 EDP per la distribuzione delle cellule tumorali . . . . .	16
2.1.2 EDP per la distribuzione del farmaco . . . . .	19
2.2 Modello riscaldato . . . . .	19
2.3 Studio qualitativo . . . . .	20
2.3.1 Analisi asintotica formale per $\epsilon \rightarrow 0$ . . . . .	20
2.3.2 Onde viaggianti . . . . .	25
2.3.3 Considerazioni biologiche . . . . .	26
2.3.4 Illustrazioni qualitative . . . . .	31
<b>3 Modello con moto chemiotattico</b>	35
3.1 Modello matematico . . . . .	35
3.1.1 EDP per la distribuzione delle cellule tumorali . . . . .	37
3.1.2 EDP per la distribuzione del farmaco . . . . .	41
3.1.3 EID per la distribuzione del fattore chemiotattico . . . . .	41
3.2 Modello riscaldato . . . . .	42
3.3 Studio qualitativo . . . . .	43
3.3.1 Analisi asintotica formale per $\epsilon \rightarrow 0$ . . . . .	43
3.3.2 Onde viaggianti . . . . .	49
3.3.3 Considerazioni biologiche . . . . .	53
3.3.4 Illustrazioni qualitative . . . . .	59
<b>4 Conclusioni</b>	61



# Introduzione

In questo lavoro, vengono sviluppati e analizzati due modelli matematici di evoluzione spaziale e temporale per la dinamica di popolazioni di cellule tumorali fenotipicamente eterogenee esposte all'azione di agenti terapeutici. Essendoci grande necessità biologiche e mediche di studiare questi fenomeni, in letteratura sono presenti molti modelli su tale argomento, ma il mio obiettivo è quello di estendere la trattazione introducendo l'azione di un farmaco inoculato nell'organismo con l'obiettivo di eliminare le cellule tumorali o almeno ridurre il tasso proliferativo. Lo stato fenotipico di ogni cellula è caratterizzato da una variabile che rappresenta il livello di espressione di specifici geni, i quali regolano funzioni cellulari come la migrazione e proliferazione cellulare o la sensibilità chemiotattica. Inoltre, si considera un farmaco citotossico, cioè concepito per uccidere cellule con alto tasso di proliferazione, essendo solitamente le cellule tumorali più proliferative rispetto a quelle sane. In entrambi i modelli, si considera un'equazione differenziale alle derivate parziali (EDP) per la concentrazione del farmaco, considerando che esso venga consumato da parte delle cellule tumorali proporzionalmente a quante di esse muoiono, che diffonda secondo la legge di Fick e decada nel tempo, in quanto assorbito dai tessuti circostanti alla zona di inoculazione, anche in assenza di cellule tumorali. Quest'equazione è accoppiata a un'EDP non-locale, con termini di trasporto-reazione-diffusione, per la distribuzione delle cellule. Inoltre, nel secondo modello viene considerato anche il fenomeno della chemiotassi e, dunque, viene aggiunta un'equazione integro-differenziale (EID) per l'evoluzione del fattore chemiotattico da cui le cellule sono attratte.

Nel primo modello, in particolare, si assume che le cellule tumorali diffondano fenotipicamente in modo lineare e che siano sottoposte a proliferazione dipendente

dalla concentrazione di farmaco, dalla densità cellulare e da cambiamenti fenotipici. La direzionalità di movimento delle cellule tumorali si considera in risposta al gradiente di densità. Tale comportamento viene modellizzato mediante un termine di trasporto, il quale rappresenta il fatto che le cellule si muovano verso aree con minore densità cellulare.

Nel secondo modello, si assume che la popolazione cellulare sia sottoposta al fenomeno della chemiotassi, ossia si considera il movimento cellulare in direzione del gradiente di un fattore chemiotattico da cui le cellule sono attratte. Questo aspetto viene rappresentato con un termine di trasporto che considera le cellule tumorali muoversi verso aree con maggior concentrazione di tale fattore chemiotattico. Inoltre, l'EDP per la distribuzione delle cellule tumorali presenta il termine che modella il tasso netto di proliferazione utilizzato per il primo modello, ma dipendente anche dalla concentrazione del fattore chemiotattico. Per questo modello, è opportuno introdurre una terza equazione, integro-differenziale, per l'evoluzione del fattore chemiotattico che si considera esser consumato dalle cellule tumorali.

Al fine di studiare gli effetti del farmaco sulle proprietà della popolazione cellulare tumorale, si studia il comportamento dei modelli in opportuni regimi asintotici. Nello specifico, adottando un approccio Hamilton-Jacobi, si esegue un'analisi asintotica formale nella quale sono stati considerati solo i termini di ordine principale dell'espansione asintotica delle variabili dipendenti. Con l'obiettivo di esaminare, nello spazio e nel tempo, i comportamenti delle variabili di interesse, in particolare della densità delle cellule tumorali, della concentrazione del farmaco, dello stato fenotipico cellulare dominante e, per il secondo modello, anche del fattore chemiotattico, è opportuno analizzare i modelli nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante. Quest'analisi permette di descrivere i meccanismi che sostengono l'invasione tumorale in presenza di una terapia.

# Capitolo 1

## Contesto generale

Il termine neoplasia deriva dal greco *neós*, «nuovo» e *plásis*, «formazione», quindi letteralmente “nuova formazione”. Il patologo australiano Rupert Willis (1898-1980) è stato il primo scienziato a dare una vera e propria definizione di neoplasia:

“Una neoplasia è un’anormale massa di tessuto, la cui crescita è eccessiva e scoordinata rispetto a quella del tessuto normale, e persiste con le stesse modalità anche dopo la cessazione dello stimolo che ha provocato il cambiamento”.

Gli stimoli citati, che inducono il processo tumorale, sono agenti eziologici in grado di causare a livello del DNA una mutazione che determini una trasformazione della cellula in cellula neoplastica, cioè che ha subito cambiamenti genetici e molecolari i quali le conferiscono la capacità di crescere e proliferare in modo anomalo e incontrollato. Con successivi studi, si è scoperto che alcuni tumori presentano ereditarietà che quantomeno predispone l’individuo allo sviluppo della patologia, per esempio si ha propensione al carcinoma mammario se i geni BRCA1 e/o BRCA2 sono mutati.

I recenti studi [26] e [27] hanno permesso di individuare come il ruolo di specifiche proteine, in particolare p62, intervenga nel meccanismo molecolare che sostiene i processi vitali della cellula tumorale, metastasi incluse. Stefano Santaguida dell’Istituto Europeo di Oncologia di Milano spiega:

“La proteina p62 non era finora mai stata collegata all’instabilità cromosomica. Attraverso complessi meccanismi cellulari da noi identificati e caratterizzati nel dettaglio a livello molecolare, abbiamo dimostrato che p62 inibisce l’azione dei ‘riparatori’ dell’involucro nucleare del micronucleo. Quest’ultimo, rimasto senza difese, collassa, lasciando il materiale genetico contenuto in balia del caos. Così l’instabilità cromosomica aumenta e le cellule tumorali ne ricevono più di un vantaggio, diventando più forti, crescendo, difendendosi dai farmaci e migrando all’interno dell’organismo”.

In generale, una massa tumorale viene descritta come una neoformazione, cioè composta da cellule di tipologia differente rispetto a quelle del tessuto di origine. Inoltre, tali cellule acquisiscono la capacità di crescere anche in assenza degli stimoli pro-proliferativi e quindi il loro accrescimento è svincolato dalle normali regole che determinano l’entrata nel ciclo cellulare di una normale cellula. La crescita tumorale è afinalistica, cioè non ha nessuna utilità nel funzionamento dell’organo, e progressiva, vale a dire che l’accrescimento della massa neoplastica non è limitato nel tempo, eludendo i controlli proliferativi. Per far ciò, il tumore necessita di un opportuno apporto di nutrienti; per questo la massa tumorale è accompagnata da processi di neoangiogenesi. Al contrario, in condizioni normali esiste un limite proliferativo che viene chiamato limite di Hayflick, il quale di solito si attesta tra le 60 e le 75 mitosi, dopodichè la cellula va in senescenza o in apoptosi. Infine, le cellule dei tumori presentano delle atipie morfologiche, metaboliche o comportamentali rispetto alle cellule normali.

I primi studi della dinamica cellulare risalgono al *XIX* secolo, durante il quale si iniziò a comprendere l’importanza di analizzare i processi biologici, come la divisione e migrazione delle cellule, e il funzionamento dei sistemi immunitari al fine di sviluppare nuove strategie terapeutiche e biotecnologiche per sconfiggere o ridurre le masse tumorali. In primo luogo, Stephen Paget introdusse il concetto di *microambiente tumorale* suggerendo che la crescita del cancro metastatico dipendesse non solo dalle cellule tumorali stesse, ma anche dalle caratteristiche dell’ambiente circostante. In generale, si può individuare la matrice extracellulare (ECM, dall’inglese *Extracellular Matrix*) in ogni tessuto e organo con composizioni diverse

di proteine e polimeri; essa è collegata al citoscheletro, struttura interna alle cellule, mediante le integrine, cioè glicoproteine di membrana. La mobilità cellulare richiede un'organizzazione spaziale e temporale del citoscheletro basata su una rete dinamica di proteine, le quali si trovano sotto forma di filamenti di grandezze differenti che si estendono nel citoplasma cellulare. I filamenti di minori dimensioni sono denominati microtubuli, mentre quelli di grandezze maggiori sono le actine, che danno forza alla cellula e bilanciano la polimerizzazione. Queste ultime contribuiscono al movimento cellulare quando la miosina, un'importante proteina presente nel citoscheletro cellulare, si lega e scorre su di esse. Il citoscheletro nel suo complesso svolge molte funzioni, ad esempio supporta strutturalmente il citoplasma, facilita la divisione cellulare, causa il movimento cellulare e controlla la posizione e il trasporto degli organelli, unità specializzate in una determinata azione cellulare. In particolare, il moto cellulare è un ciclo che si verifica in tre fasi: la protrusione per polimerizzazione dell'actina in direzione dell'area verso cui la cellula deve muoversi, l'adesione della cellula al substrato tramite molecole di adesione e, infine, la contrazione del citoscheletro grazie al legame della miosina all'actina. Inoltre, il movimento cellulare può essere studiato per singole cellule o come moto collettivo, cioè un movimento coordinato di molteplici cellule che mantengono i contatti cellula-cellula coordinando la loro dinamica di actina e segnalazione intercellulare; nell'elaborato svilupperemo modelli della seconda tipologia. In aggiunta a ciò, le cellule possono muoversi con casualità, cioè per diffusione, ed anche risentendo della presenza di stimoli esterni, come sforzo meccanico, temperatura esterna, fattori chimici e distribuzione delle proteine della ECM. In particolare, nell'elaborato viene sviluppato un modello che considera lo sforzo meccanico della pressione cellulare in relazione alla densità cellulare; ed un secondo modello che analizza il sistema sotto stimolo chemiotattico, cioè che reagisce alla presenza di un fattore chemiotattico. Infine, i modelli possono esser distinti in modelli discreti o continui.

Il modello continuo di *Fisher-KPP*, uno tra i primi creati, è stato sviluppato da Ronald A. Fisher, Andrey Kolmogorov, Ivan Petrovsky e N. Piskounov nel 1937 per descrivere una popolazione che si diffonde spazialmente tramite un processo di diffusione e che segue la legge della crescita logistica, cioè all'inizio il tasso di crescita è quasi esponenziale, successivamente rallenta, diventando quasi lineare

e infine raggiunge una posizione asintotica determinata dalla capacità portante dell'ambiente, conseguenza della disponibilità limitata di risorse. Un importante risultato del modello è la formazione di un'onda viaggiante, che per definizione si propaga nello spazio a velocità costante, portando l'equilibrio della popolazione o del gene in nuove regioni. Quest'equazione è stata utilizzata per studiare qualitativamente fenomeni di varie tipologie, per esempio l'espansione dell'agricoltura nel Neolitico oppure la diffusione di una specie invasiva in un nuovo territorio, come nel modello presentato in [13] che descrive l'invasione del rospo delle canne. In particolare, quest'ultimo modello ha permesso di spiegare l'osservazione empirica secondo cui gli individui altamente mobili si concentrano sul fronte dell'onda di invasione. Al fine di descrivere meglio situazioni più complesse e realistiche, sono state introdotte estensioni del modello originale di *Fisher-KPP*. Per esempio, in [3] è stata studiata la dinamica di una popolazione cellulare con eterogeneità fenotipica di mobilità e proliferazione.

Un aspetto molto studiato da ingegneri, matematici e biotecnologi è la capacità di identificare la direzione della migrazione in risposta a stimoli esterni, essendo tale fenomeno osservabile in un numero considerevole di casi biologici, come i meccanismi che orientano le cellule immunitarie verso le infezioni o che aiutano gli animali a dirigersi verso aree con maggior quantità di cibo o ancora che spingono le cellule tumorali verso zone con maggiore/minore concentrazione di fattore chemiotattico. Uno tra i primi studiosi ad analizzare tale fenomeno è stato Patlak, il quale ha sviluppato un modello con un'EDP che governa la distribuzione della popolazione, data una descrizione stocastica del cammino casuale tracciato da una particella. Patlak cercò di estendere la teoria del cammino casuale per includere la dipendenza tra i passi successivi e l'impatto di stimoli esterni. In particolare, il modello di Patlak è stato applicato al movimento degli organismi considerando il fenomeno della clinocinesi, un meccanismo di movimento di un animale in risposta ad uno stimolo tale che la velocità con cui la direzione cambia è proporzionale alla forza dello stimolo.

Un altro importante modello continuo alla base degli studi di dinamiche di popolazioni è quello di *Keller-Segel*, introdotto negli anni '70 dagli omonimi matematici, per descrivere il comportamento di aggregazione delle cellule del batterio *Escherichia coli* e dell'ameba *Dictyostelium discoideum*, che reagiscono entrambi a segnali

chimici. A tal proposito, il modello considera il fenomeno della chemiotassi, processo attraverso il quale le cellule si muovono in risposta a un gradiente di sostanza chemiotattica. Inoltre, si assume che il fattore esterno diffonda e venga prodotto dalle cellule, le quali stimolano la loro stessa aggregazione. Il modello proposto, seppur molto importante per lo studio del movimento di popolazioni cellulari che si orientano verso maggiori concentrazioni di attrattore o minori concentrazioni di repulsore, presenta alcune limitazioni. In particolare, il fenomeno dell'autoaggregazione cellulare potrebbe portare al processo non fisico dell'*esplosione cellulare*; per ovviare a tale problema, sono state introdotte opportune modifiche del termine di trasporto chemiotattico. Inoltre, tale modello è molto semplificato della realtà, per esempio non considera la morte/proliferazione e l'eterogeneità cellulare.

Nel corso degli ultimi decenni, i modelli continui sopraccitati sono stati generalizzati, per esempio introducendo l'eterogeneità cellulare. In generale, ad ogni funzione cellulare è associato un costo energetico cellulare intrinseco, e per questo motivo le cellule con un fenotipo che consente loro di svolgere alcune attività a un livello elevato hanno meno energia disponibile per altre attività. L'interazione tra l'eterogeneità fenotipica e questi compromessi energetici può facilitare l'emergere di una struttura fenotipica all'interno di gruppi di cellule che invadono collettivamente, cioè cellule con fenotipi diversi sono localizzate in parti diverse dell'agglomerato tumorale. Tale nozione biologica può essere associata all'ipotesi *vai o cresci*, la quale introduce una dicotomia tra proliferazione e migrazione cellulare dedotta dalle osservazioni del comportamento delle cellule di glioma. Questo concetto indica che una cellula con alto tasso proliferativo tende a ridurre la sua capacità migratoria, mentre una cellula che migra attivamente attraverso i tessuti riduce la sua attività proliferativa. Biologicamente, si osserva che le cellule sono più proliferative e meno migratorie all'interno della massa tumorale rispetto ad aree più lontane da essa. Nei modelli sviluppati in questo lavoro, si estende la trattazione a uno spettro più ampio di stati fenotipici all'interno di una popolazione, come già modellizzato in [1], nonché a transizioni fenotipiche dipendenti dall'ambiente, come sviluppato in [2]. In particolare, nell'elaborato si considera il seguente compromesso tra attività biologiche: per il modello sviluppato nel *Capitolo 2* si assume che cellule associate ad alti valori della variabile rappresentante

il fenotipo cellulare presentino alti indici di mobilità, bassi tassi di proliferazione e bassa mortalità indotta dal farmaco; nel modello sviluppato nel *Capitolo 3*, si assume che, per alti valori della variabile fenotipica, le cellule assumino basso tasso proliferativo, ridotta mortalità indotta dal farmaco, elevata sensibilità chemiotattica e basso tasso di consumo del substrato, cioè del fattore chemiotattico attrattivo il quale verrà considerato come un nutriente per le cellule tumorali. La struttura fenotipica appena descritta riveste un ruolo fondamentale per lo studio dell'invasione e metastasi tumorale.

La novità introdotta nella tesi è quella di considerare l'effetto di un farmaco inoculato nell'organismo per uccidere le cellule tumorali o almeno ridurre la crescita. La terapia viene assunta di tipologia citotossica, cioè che agisce inibendo la proliferazione cellulare; di conseguenza l'effetto terapeutico è maggiore sulle cellule che proliferano più velocemente, solitamente identificabili con le cellule malate. Per le precedenti assunzioni biologiche, ci si aspetta che il farmaco sia più efficace all'interno della massa tumorale e quindi che quest'ultima si svuoti al centro. Questo approccio è utilizzato in ingegneria, medicina e biotecnologia per sviluppare terapie tumorali, per esempio la chemioterapia, perchè le cellule tumorali proliferano in modo non regolare e quindi i farmaci citotossici permettono di impattare di meno sulle cellule sane.

Il modello presentato nel *Capitolo 2* considera un'estensione dell'equazione di *Fisher-KPP* con eterogeneità fenotipica ed introduzione del farmaco. Esso viene sviluppato per rappresentare la dinamica cellulare assumendo il moto cellulare casuale per diffusione ed anche il movimento che tiene conto della concentrazione cellulare, cioè il moto per il quale le cellule tendono a muoversi verso aree in cui la densità cellulare è minore. Invece, il modello sviluppato nel *Capitolo 3* considera il trasporto per chemiotassi, assumendo la presenza di un fattore chemiotattico nel sistema, analogamente al modello di *Keller-Segel*, ma estendendo la trattazione mediante l'assunzione di eterogeneità fenotipica e di introduzione della terapia.

In entrambi i modelli viene svolta un'analisi asintotica delle EDP e uno studio nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante delle variabili di interesse, così da comprenderne il comportamento qualitativo sotto opportune ipotesi biologiche.

## Capitolo 2

# Modello con moto guidato dalla densità cellulare

### 2.1 Modello matematico

In questa sezione, si considera un modello matematico che descriva la dinamica della crescita di una popolazione cellulare fenotipicamente eterogenea in presenza di una terapia su un dominio spaziale unidimensionale. Tale modello è definito seguendo le considerazioni sviluppate in [1], apportando opportune modifiche dovute all'introduzione di un farmaco. In particolare, analizziamo un modello di evoluzione spazio-temporale della popolazione cellulare tumorale sottoposta a proliferazione dipendente dal farmaco, dal fenotipo e densità cellulare, a cambiamenti fenotipici ed a direzionalità di movimento in risposta al gradiente di densità. Lo stato fenotipico di ogni cellula è caratterizzato da una variabile  $y \in [0, Y] \subset \mathbb{R}^+$ , con  $Y > 0$ . In particolare, nel modello si assume che ad alti valori di  $y$  corrispondano cellule con intensa attività migratoria e bassi tassi di proliferazione cellulare. Inoltre, a seconda dello stato fenotipico cellulare, le cellule sono più o meno resistenti alla terapia e vengono uccise da questa con tassi differenti. In particolare, si considera un farmaco citotossico, cioè concepito per uccidere le cellule che proliferano velocemente, spesso identificabili come quelle di tipologia tumorale; di conseguenza ad alti valori della variabile fenotipica  $y$  si associano bassi tassi di mortalità cellulare indotta dal farmaco. Nel modello, la concentrazione di farmaco, in posizione  $x \in \mathbb{R}$  e al tempo  $t \in [0, +\infty]$ , è modellizzata dalla funzione  $k(x, t)$

e la distribuzione della popolazione cellulare è descritta dalla funzione  $n(x, y, t)$ . Inoltre, la densità cellulare è rappresentata dalla funzione  $\rho(x, t) \in \mathbb{R}_*^+$ . Le ipotesi sopracitate sono riassunte schematicamente nella *Figura 2.1*.

Il modello è definito mediante due equazioni alle derivate parziali, cioè un'EDP non-locale di trasporto-reazione-diffusione che descrive l'evoluzione temporale della popolazione tumorale, ed un'EDP che simula il comportamento dell'agente terapeutico. In particolare, si analizza il seguente modello

$$\begin{cases} \partial_t n - \alpha \mu(y) \partial_x (n \partial_x \rho) = R(y, \rho, k) n + \beta \partial_{yy}^2 n, & (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y) \\ \partial_t k = -\gamma \int_0^Y d(y) n(x, y, t) dy - \lambda k + D_k \partial_{xx}^2 k, & x \in \mathbb{R} \end{cases} \quad (2.1)$$

dove la prima equazione alle derivate parziali è soggetta a condizioni al bordo di Neumann omogenee per  $y = 0$  e  $y = Y$ . Inoltre, la densità è definita mediante il seguente integrale

$$\rho(x, t) := \int_0^Y n(x, y, t) dy. \quad (2.2)$$

Nelle successive sezioni, illustriamo ciascun termine del modello (2.1).

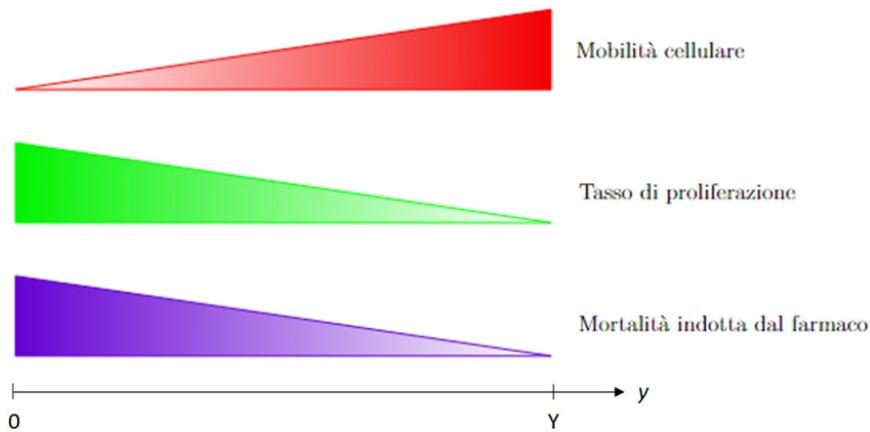


Figura 2.1. Scenario biologico del comportamento di migrazione-proliferazione cellulare e mortalità indotta dal farmaco al variare dello stato fenotipico  $y$ .

### 2.1.1 EDP per la distribuzione delle cellule tumorali

#### *Movimento cellulare*

Il secondo termine del primo membro dell'EDP per  $n(x, y, t)$  modella il moto cellulare in risposta al gradiente di densità. La funzione  $\mu(y)$  rappresenta la mobilità delle cellule nello stato fenotipico  $y$ , la quale si assume debba soddisfare le seguenti assunzioni

$$\mu(0) > 0, \quad \partial_y \mu(y) > 0, \quad y \in [0, Y]. \quad (2.3)$$

Si noti che la precedente assunzione matematica rappresenta l'ipotesi biologica in *Figura 2.1* per la quale la mobilità cellulare aumenta con l'incremento della variabile fenotipica  $y$  ed, inoltre, assume sempre valori positivi.

Sotto la condizione (2.3) e considerando  $\alpha > 0$ , questo termine di trasporto, con velocità  $v = -\alpha\mu(y)\partial_x \rho$ , indica che le cellule si muovono contro gradiente di densità cellulare, cioè verso aree dove la densità è inferiore rispetto a quella nella posizione attuale.

#### *Proliferazione e morte cellulare*

Il primo termine del lato destro dell'EDP per  $n(x, y, t)$  modella il tasso di variazione della densità della popolazione cellulare dovuta alla proliferazione, quiescenza e morte cellulare. La funzione  $R(y, \rho(x, t), k(x, t))$  è il tasso netto di crescita della densità della popolazione tumorale nello stato fenotipico  $y$ , al tempo  $t$  e in posizione  $x$  sotto le condizioni locali date dalla densità cellulare totale  $\rho(x, t)$  e dalla concentrazione di agente terapeutico  $k(x, t)$ . In questo modello, assumiamo

$$R(Y, 0, k) = 0 \text{ per } k \geq 0, \quad R(0, \rho_M, k) \begin{cases} = 0 & \text{per } k = 0 \\ < 0 & \text{per } k > 0 \end{cases}, \quad (2.4)$$

$$\partial_\rho R < 0, \quad \partial_y R < 0, \quad \partial_k R < 0, \quad (y, \rho, k) \in [0, Y) \times \mathbb{R}_*^+ \times \mathbb{R}_*^+. \quad (2.5)$$

In particolare, consideriamo la relazione

$$R(y, \rho, k) := r(y) - \frac{\rho}{\rho_M} - d(y)f(k). \quad (2.6)$$

La costante  $\rho_M > 0$  indica la capacità portante locale della popolazione cellulare, introdotta nel modello per evitare il fenomeno dell'*esplosione cellulare*, che comporterebbe la crescita incontrollata delle cellule, evento non fisicamente riscontrabile.

Per quanto riguarda la funzione  $r(y)$ , essa rappresenta il tasso di proliferazione cellulare nello stato fenotipico  $y$  e si richiede che soddisfi le condizioni

$$r(Y) = 0, \quad r(0) = 1, \quad \partial_y r(y) < 0, \quad y \in [0, Y), \quad (2.7)$$

in modo tale che l'assunzione biologica in *Figura 2.1* venga rispettata.

Inoltre, il termine  $d(y)f(k)$  modella la morte cellulare indotta dal farmaco. La funzione  $d(y)$  rappresenta l'apoptosi dipendente dallo stato fenotipico  $y$  e si assume che essa diminuisca per valori di  $y$  crescenti poichè, come visto precedentemente, si considera che la terapia attacchi maggiormente le cellule con valori della variabile fenotipica  $y$  più bassi, cioè cellule con alto tasso proliferativo. Dunque, si chiede che

$$d(Y) = 0, \quad d(0) = d_M \in \mathbb{R}_*^+, \quad \partial_y d(y) < 0, \quad y \in [0, Y). \quad (2.8)$$

In aggiunta a ciò, si assume che le cellule vengano uccise dalla terapia ad un tasso proporzionale ad una funzione della concentrazione del farmaco  $f(k)$  tale che

$$f(0) = 0, \quad f'(k) > 0 \text{ con } k > 0. \quad (2.9)$$

Inoltre, si considera un'ipotesi aggiuntiva su  $r(y)$  e  $d(y)$ , cioè

$$\min_{y \in [0, Y)} \frac{r(y)}{d(y)} > f(k_0), \quad (2.10)$$

dove  $0 < k_0 < \infty$  è il valore massimo della concentrazione del farmaco nei tessuti prima dell'invasione cellulare.

Sotto le assunzioni (2.6), (2.7), (2.8) e (2.9), vale

$$0 \leq r(y) \leq 1$$

da cui si ricava che il range di valori che  $R(y, \rho, k)$  può assumere è

$$-\frac{\rho}{\rho_M} - d(y)f(k) \leq r(y) - \frac{\rho}{\rho_M} - d(y)f(k) \leq 1 - \frac{\rho}{\rho_M} - d(y)f(k).$$

Affinché siano rappresentati sia il caso di morte, sia di quiescenza che di proliferazione cellulare, il più piccolo valore che  $R(y, \rho, k)$  può assumere deve essere negativo ed il più grande positivo. La prima richiesta è verificata, mentre la seconda viene soddisfatta se e solo se

$$\rho < (1 - d(y)f(k))\rho_M,$$

dove  $(1 - d(y)f(k)) \leq 1$  per le condizioni precedenti, e dunque si richiede che valga la seguente condizione

$$\max_{x \in \mathbb{R}} \rho(x, 0) \leq \rho_M, \tag{2.11}$$

sotto la quale si può dimostrare, a seguito della struttura del modello, che implica

$$\rho(x, t) \leq \rho_M, \quad \forall (x, t) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^+. \tag{2.12}$$

Ciò è coerente con il fatto che  $\rho_M$  rappresenta la capacità portante locale della popolazione cellulare.

### *Cambiamento fenotipico spontaneo*

Il secondo termine a secondo membro dell'EDP per  $n(x, y, t)$  modella il cambiamento fenotipico spontaneo della popolazione cellulare mediante un termine di diffusione lineare con tasso  $\beta > 0$ .

### 2.1.2 EDP per la distribuzione del farmaco

#### *Consumo della terapia da parte delle cellule*

Si assume che il consumo della terapia  $k(x, t)$  da parte delle cellule tumorali sia proporzionale al loro tasso di mortalità  $d(y)$ . Questo aspetto viene rappresentato con il termine integrale dell'EDP per  $k(x, t)$  dove  $\gamma > 0$ .

#### *Decadimento*

L'inoculazione nell'organismo di un farmaco ne comporta l'assorbimento da parte dei tessuti circostanti al fine di far decadere nel tempo la concentrazione  $k(x, t)$  con un tasso  $\lambda > 0$ . Questo processo deve verificarsi anche in pazienti che non presentano cellule tumorali ( $n(x, y, t) = 0$ ), sebbene, in questa circostanza, l'iniezione sia controproducente.

#### *Moto random del farmaco*

Il moto random del farmaco  $k(x, t)$  viene modellizzato con diffusione spaziale Fickiana con tasso di diffusività  $D_k > 0$ .

## 2.2 Modello riscaldato

In accordo con le osservazioni biologiche, si assume che il consumo di farmaco da parte delle cellule tumorali ed il movimento cellulare, indotto dal gradiente di densità cellulare, incidano maggiormente rispetto al decadimento del farmaco e ai termini di diffusione. Allo stesso tempo, tali fenomeni avvengono su una scala temporale più lenta rispetto al termine di proliferazione, che dunque genera impatto maggiore. A tale proposito si introduce un piccolo parametro  $\epsilon > 0$  tale che

$$\alpha := \epsilon, \quad \beta := \epsilon^2, \quad \gamma := \epsilon, \quad \lambda := \epsilon^2, \quad D_k := \epsilon^2.$$

Inoltre, per studiare gli effetti sulle proprietà della popolazione, si analizza il comportamento nel limite di tempi lunghi, cioè si utilizza il riscaldamento temporale  $t \rightarrow \frac{t}{\epsilon}$ . Queste assunzioni permettono di riscrivere il modello (2.1) nella seguente forma

$$\begin{cases} \epsilon \partial_t n_\epsilon - \epsilon \mu(y) \partial_x (n_\epsilon \partial_x \rho_\epsilon) = R(y, \rho_\epsilon, k_\epsilon) n_\epsilon + \epsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\epsilon, & (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y) \\ \epsilon \partial_t k_\epsilon = -\epsilon \int_0^Y d(y) n_\epsilon(x, y, t) dy \quad k_\epsilon - \epsilon^2 k_\epsilon + \epsilon^2 \partial_{xx}^2 k_\epsilon, & x \in \mathbb{R} \end{cases} \quad (2.13)$$

dove l'EDP di trasporto-reazione-diffusione della distribuzione cellulare  $n_\epsilon(x, y, t)$  è soggetta a condizioni al bordo di Neumann omogenee in  $y = 0$  e  $y = Y$ . Si noti che le notazioni  $n_\epsilon(x, y, t)$ ,  $\rho_\epsilon(x, t)$  e  $k_\epsilon(x, t)$  indicano rispettivamente la concentrazione e densità cellulare, e la concentrazione del farmaco considerando il tempo scalato. Inoltre, la densità è definita come il seguente integrale

$$\rho_\epsilon(x, t) := \int_0^Y n_\epsilon(x, y, t) dy. \quad (2.14)$$

## 2.3 Studio qualitativo

### 2.3.1 Analisi asintotica formale per $\epsilon \rightarrow 0$

Seguendo il metodo formale sviluppato in [3], introduciamo l'ansatz WKB (Wentzel-Kramers-Brillouin)

$$n_\epsilon(x, y, t) = e^{\frac{u_\epsilon(x, y, t)}{\epsilon}} \quad (2.15)$$

che implica

$$\begin{aligned} \partial_x n_\epsilon &= \frac{\partial_x u_\epsilon}{\epsilon} n_\epsilon, & \partial_{xx}^2 n_\epsilon &= \left( \frac{1}{\epsilon^2} (\partial_x u_\epsilon)^2 + \frac{1}{\epsilon} (\partial_{xx}^2 u_\epsilon) \right) n_\epsilon, \\ \partial_y n_\epsilon &= \frac{\partial_y u_\epsilon}{\epsilon} n_\epsilon, & \partial_{yy}^2 n_\epsilon &= \left( \frac{1}{\epsilon^2} (\partial_y u_\epsilon)^2 + \frac{1}{\epsilon} (\partial_{yy}^2 u_\epsilon) \right) n_\epsilon, & \partial_t n_\epsilon &= \frac{\partial_t u_\epsilon}{\epsilon} n_\epsilon. \end{aligned} \quad (2.16)$$

In particolare, in questa trattazione, viene utilizzato un approccio che si basa sull'equazione di Hamilton-Jacobi. Questa equazione fornisce un potente strumento per risolvere problemi di dinamica. Per maggiori dettagli consultare [5]-[12].

### *Analisi asintotica della EDP per $n_\epsilon(x, y, t)$*

Sviluppando la derivata

$$\partial_x (n_\epsilon \partial_x \rho_\epsilon) = \partial_x n_\epsilon \partial_x \rho_\epsilon + n_\epsilon \partial_{xx}^2 \rho_\epsilon$$

presente nell'EDP per  $n_\epsilon(x, y, t)$  in (2.13) e sostituendo in quest'ultima le relazioni (2.16), si ottiene la seguente equazione di Hamilton-Jacobi per  $u_\epsilon(x, y, t)$

$$\begin{aligned} n_\epsilon \partial_t u_\epsilon - \epsilon \mu(y) \left( n_\epsilon \frac{\partial_x u_\epsilon}{\epsilon} \partial_x \rho_\epsilon + n_\epsilon \partial_{xx}^2 \rho_\epsilon \right) &= R(y, \rho_\epsilon, k_\epsilon) n_\epsilon + \epsilon^2 \left( \frac{1}{\epsilon^2} (\partial_y u_\epsilon)^2 + \frac{1}{\epsilon} (\partial_{yy}^2 u_\epsilon) \right) n_\epsilon, \\ (x, y) &\in \mathbb{R} \times (0, Y). \end{aligned} \quad (2.17)$$

Semplificando per  $n_\epsilon(x, y, t)$  e imponendo  $\epsilon \rightarrow 0$ , l'equazione diventa

$$\partial_t u - \mu(y) \partial_x u \partial_x \rho = R(y, \rho, k) + (\partial_y u)^2, \quad (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y) \quad (2.18)$$

dove  $u(x, t)$ ,  $\rho(x, t)$  e  $k(x, t)$  sono i termini di ordine principale dell'espansione asintotica rispettivamente di  $u_\epsilon(x, t)$ ,  $\rho_\epsilon(x, t)$  e  $k_\epsilon(x, t)$ .

### *Vincolo su $u$*

Considerando  $\rho_\epsilon(x, t) < \infty$  per ogni  $\epsilon > 0$ , se la funzione  $u_\epsilon(x, y, t)$  è strettamente concava rispetto  $y$ , cioè  $\partial_{yy}^2 u_\epsilon(x, y, t) < 0$  per  $y \in [0, Y]$ , e anche la funzione  $u(x, y, t)$  è strettamente concava rispetto  $y$ , ossia  $\partial_{yy}^2 u(x, y, t) < 0$  per  $y \in [0, Y]$ , con un unico punto di massimo  $\bar{y}(x, t)$ , allora se  $x \in \text{supp}(\rho)$ , cioè  $x \in \mathbb{R}$  tale che  $\rho(x, t) > 0$ , si ha

$$u(x, \bar{y}(x, t), t) = \max_{y \in [0, Y]} u(x, y, t) = 0, \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (2.19)$$

Ciò implica che

$$\begin{aligned} \partial_x u(x, \bar{y}(x, t), t) = 0, \quad \partial_y u(x, \bar{y}(x, t), t) = 0, \quad \partial_t u(x, \bar{y}(x, t), t) = 0, \\ x \in \text{supp}(\rho). \end{aligned} \quad (2.20)$$

Sotto la condizione di stretta concavità e per (2.19), si nota che  $u(x, y, t) \leq 0$  per ogni  $y \in [0, Y]$ . Quindi, alla luce dell'ansatz (2.15), ci si aspetta che per  $\epsilon \rightarrow 0$ ,  $n_\epsilon(x, y, t)$  converga in un opportuno senso debole alla delta di Dirac centrata nel punto  $\bar{y}(x, t)$ , moltiplicata per  $\rho(x, t)$ , ossia

$$n_\epsilon(x, y, t) \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \rho(x, t) \delta_{\bar{y}(x, t)}(y). \quad (2.21)$$

### *Analisi asintotica della EDP per $k_\epsilon(x, t)$*

Per  $\epsilon \rightarrow 0$ , a partire dall'EDP per  $k_\epsilon(x, t)$  in (2.13), sfruttando (2.21), si ricava

$$\partial_t k(x, t) = - \int_0^Y d(y) \rho(x, t) \delta_{\bar{y}(x, t)}(y) dy \quad k, \quad x \in \mathbb{R}, \quad (2.22)$$

dove  $k(x, t)$  e  $\rho(x, t)$  sono i termini principali dello sviluppo asintotico rispettivamente di  $k_\epsilon(x, t)$  e  $\rho_\epsilon(x, t)$ . Calcolando l'integrale presente a secondo membro della

precedente equazione, si ottiene

$$\partial_t k(x, t) = -d(\bar{y})\rho(x, t)k(x, t), \quad x \in \mathbb{R}. \quad (2.23)$$

Quest'equazione presenta 3 incognite:  $\bar{y}(x, t)$ ,  $\rho(x, t)$  e  $k(x, t)$ . Dunque, è necessario introdurre due ulteriori equazioni, una che metta in relazione  $\bar{y}(x, t)$  e  $\rho(x, t)$ , ed un'equazione per  $\bar{y}(x, t)$ . Per la condizione (2.5) di monotonicità stretta decrescente di  $R(y, \rho, k)$  rispetto  $y, \rho$  e  $k$ , si può affermare che vi è corrispondenza univoca tra queste tre variabili.

### Relazione tra $\bar{y}(x, t)$ e $\rho(x, t)$

Valutando l'equazione (2.18) in  $y = \bar{y}(x, t)$  si ottiene

$$\partial_t u - \mu(\bar{y})\partial_x u \partial_x \rho = R(\bar{y}, \rho, k) + (\partial_y u)^2, \quad x \in \mathbb{R} \quad (2.24)$$

e, per  $x \in \text{supp}(\rho)$ , si possono utilizzare le relazioni (2.20) che permettono di scrivere

$$R(\bar{y}(x, t), \rho(x, t), k(x, t)) = 0, \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (2.25)$$

La condizione precedente, data (2.6), corrisponde a

$$r(\bar{y}) - \frac{\rho}{\rho_M} - d(\bar{y})f(k) = 0, \quad (2.26)$$

cioè

$$\rho(x, t) = (r(\bar{y}) - d(\bar{y})f(k))\rho_M. \quad (2.27)$$

Sostituendo (2.27) in (2.23) si ottiene

$$\partial_t k = -d(\bar{y})(r(\bar{y}) - d(\bar{y})f(k))\rho_M k, \quad x \in \text{supp}(\rho) \quad (2.28)$$

nella quale compaiono le incognite  $k$  e  $\bar{y}$ .

*Equazione per  $\bar{y}(x, t)$*

Per studiare il comportamento delle variabili di interesse del modello, si è notato che è necessario introdurre un'equazione per  $\bar{y}(x, t)$ .

Differenziando l'equazione (2.18) rispetto  $y$  e valutandola in  $y = \bar{y}(x, t)$ , si ottiene

$$\begin{aligned} \partial_{ty}^2 u(x, \bar{y}, t) - \frac{d}{dy} [\mu(\bar{y})] \partial_x u(x, \bar{y}, t) \partial_x \rho - \mu(\bar{y}) \partial_{xy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_x \rho = \\ \partial_y R(\bar{y}, \rho, k) + 2\partial_y u(x, \bar{y}, t) \partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t), \quad x \in \mathbb{R}. \end{aligned} \quad (2.29)$$

Considerando  $x \in \text{supp}(\rho)$ , l'equazione precedente può essere semplificata con le condizioni (2.20) ottenendo

$$\partial_{ty}^2 u(x, \bar{y}, t) - \mu(\bar{y}) \partial_{xy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_x \rho = \partial_y R(\bar{y}, \rho, k), \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (2.30)$$

Le derivate seconde presenti in (2.30) possono essere riscritte differenziando la seconda condizione di (2.20) rispetto  $t$  e  $x$ , ottenendo

$$\partial_{ty}^2 u(x, \bar{y}, t) = -\partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_t \bar{y}(x, t), \quad (2.31)$$

$$\partial_{xy}^2 u(x, \bar{y}, t) = -\partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_x \bar{y}(x, t). \quad (2.32)$$

Sostituendo (2.31) e (2.32) nell'equazione (2.30), si trova la seguente equazione di trasporto

$$\partial_t \bar{y} - \mu(\bar{y}) \partial_x \rho \partial_x \bar{y} = -\frac{1}{\partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t)} \partial_y R(\bar{y}, \rho, k), \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (2.33)$$

Si può quindi concludere che, conoscendo l'andamento di  $\bar{y}(x, t)$ , si può studiare il comportamento di  $\rho(x, t)$  da (2.27) e di  $k(x, t)$  da (2.28). Per far ciò, analizziamo il modello nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante.

### 2.3.2 Onde viaggianti

In questa sezione analizziamo il modello nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante, tecnica matematica e fisica utilizzata per analizzare e comprendere il comportamento di onde che propagano nello spazio mantenendo la stessa forma e muovendosi a velocità costante. Le EDP che descrivono la propagazione delle onde possono essere complesse da risolvere analiticamente e questo approccio semplifica l'analisi, permettendo spesso di trovare soluzioni le cui caratteristiche sono meglio delineabili. Tale metodo richiede l'introduzione della variabile  $z = x - ct$ , con velocità costante  $c > 0$ , e di conseguenza valgono  $\partial_x(\cdot) = \partial_z(\cdot)$ ,  $\partial_t(\cdot) = -c\partial_z(\cdot)$ . Dunque, consideriamo le seguenti dipendenze

$$\rho(x, t) = \rho(z), \quad u(x, y, t) = u(z, t), \quad \bar{y}(x, t) = \bar{y}(z), \quad k(x, t) = k(z).$$

Le relazioni ottenute precedentemente vengono riscritte nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante introdotto:

(2.18):

$$-(c + \mu(y)\rho')\partial_z u = R(y, \rho, k) + (\partial_y u)^2, \quad (z, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y), \quad (2.34)$$

(2.19):

$$u(z, \bar{y}(z)) = \max_{y \in [0, Y]} u(z, y) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (2.35)$$

(2.20):

$$\partial_z u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad \partial_y u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (2.36)$$

(2.23):

$$ck' = d(\bar{y})\rho(z)k(z), \quad z \in \mathbb{R}, \quad (2.37)$$

(2.25):

$$R(\bar{y}(z), \rho(z), k(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (2.38)$$

(2.27):

$$\rho(z) = (r(\bar{y}) - d(\bar{y})f(k))\rho_M, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (2.39)$$

dalla quale (2.28):

$$ck' = d(\bar{y})(r(\bar{y}) - d(\bar{y})f(k))\rho_M k, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (2.40)$$

Infine, (2.33):

$$(c + \mu(\bar{y})\rho')\bar{y}' = \frac{1}{\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})} \partial_y R(\bar{y}, \rho, k), \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (2.41)$$

### 2.3.3 Considerazioni biologiche

Nell'analisi del modello, si considera lo scenario biologico nel quale il fenotipo cellulare dominante  $\bar{y}(z)$ , in una data posizione  $z$  lungo l'onda di invasione  $\rho(z)$ , cresce monotonamente lungo il fronte d'onda e di conseguenza la densità cellulare tumorale  $\rho(z)$  decresce allontanandosi dal centro della massa tumorale; inoltre, la concentrazione massima del farmaco inoculato è raggiunta lontano dal tumore.

*Proprietà di  $\rho(z)$  e  $\bar{y}(z)$*

Si cerca una soluzione  $\bar{y}(z)$  dell'EDP (2.41) soggetta alla condizione asintotica

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} \bar{y}(z) = 0, \quad (2.42)$$

e tale che sia monotonamente crescente, in quanto si vuole modellizzare una maggiore concentrazione di cellule più mobili nel fronte d'onda e più proliferative nella coda.

Dalla seconda assunzione espressa in (2.4) e dalla relazione (2.38), imponendo la condizione (2.42), ne consegue che

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} \rho(z) = \rho_M, \quad (2.43)$$

cioè la densità cellulare raggiunge la capacità massima  $\rho_M$  al centro della massa tumorale, localizzata in  $z = -\infty$ . Ciò è in accordo con l'associazione di cellule molto proliferative e poco mobili a bassi valori dello stato fenotipico  $y$ . Inoltre, tale ragionamento permette di affermare che la concentrazione di farmaco tende ad annullarsi per  $z \rightarrow -\infty$ ; questa osservazione viene analizzata successivamente. Sotto le assunzioni considerate, il comportamento di monotonicità crescente di  $\bar{y}(z)$  lungo il fronte d'onda si verifica solamente nella condizione in cui la velocità dell'onda viaggiante sia superiore della velocità minima, il cui valore può essere ricavato dall'equazione (2.41) come segue.

*Velocità minima*

Ci si pone ora l'obiettivo di trovare la condizione per la quale la funzione  $\bar{y}(z)$  sia monotonamente crescente.

Per far ciò, si deriva la relazione (2.38) rispetto alla variabile  $z$  ottenendo la seguente equazione

$$\partial_y R(\bar{y}(z), \rho(z), k(z))\bar{y}'(z) + \partial_\rho R(\bar{y}(z), \rho(z), k(z))\rho'(z) + \partial_k R(\bar{y}(z), \rho(z), k(z))k'(z) = 0, \\ z \in \text{supp}(\rho),$$

da cui si ricava

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

Sostituendo tale equazione in (2.41) si ottiene

$$\left(c - \mu(\bar{y}) \frac{\partial_k R}{\partial_\rho R} k'\right) \bar{y}' = \mu(\bar{y}) \frac{\partial_y R}{\partial_\rho R} (\bar{y}')^2 + \frac{\partial_y R}{\partial_{yy}^2 u}, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (2.44)$$

Il lato destro di tale equazione assume valori positivi per  $\forall z \in \text{supp}(\rho)$ , date le condizioni (2.3), (2.5) e  $\partial_{yy}^2 u(x, y, t) < 0$ ; dunque, la condizione di monotonicità crescente di  $\bar{y}(z)$  è soddisfatta se e solo se

$$c > \mu(\bar{y}) \frac{\partial_k R}{\partial_\rho R} k', \quad z \in \text{supp}(\rho)$$

e quindi

$$c > \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} \mu(\bar{y}) \frac{\partial_k R}{\partial_\rho R} k' := c_{min}, \quad (2.45)$$

dove  $c_{min}$  rappresenta la velocità di propagazione minima dell'onda viaggiante.

Possiamo quindi affermare che se (2.45) vale, allora

$$\bar{y}'(z) > 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (2.46)$$

Per quanto concerne lo studio del segno della densità cellulare  $\rho(z)$ , si introduce la seguente variabile

$$a(y, k) := r(y) - d(y)f(k) \quad (2.47)$$

che, per le ipotesi (2.5), assumendo la definizione (2.6) di  $R(y, \rho, k)$ , risulta essere tale che

$$\partial_y a(y, k) < 0, \quad \partial_k a(y, k) < 0, \quad (y, k) \in [0, Y) \times \mathbb{R}_*^+. \quad (2.48)$$

Si noti che, essendo  $k(z) \leq k_0$  per  $\forall z \in \mathbb{R}$  e  $f(k)$  una funzione monotona crescente di  $k$  per l'assunzione (2.9), allora  $f(k) \leq f(k_0)$  per  $\forall z \in \mathbb{R}$ .

La relazione (2.39) può essere riscritta nella seguente forma

$$\rho(z) = a(\bar{y}, k)\rho_M, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (2.49)$$

e imponendo

$$a(\bar{y}, k_0) > 0, \quad \bar{y} \in [0, Y), \quad (2.50)$$

che, per la definizione (2.47), equivale a

$$r(\bar{y}) - d(\bar{y})f(k_0) > 0, \quad \bar{y} \in [0, Y), \quad (2.51)$$

ipotesi corrispondente all'ipotesi (2.10), allora si può affermare che la densità cellulare  $\rho(z)$  è positiva per  $\forall \bar{y} \in [0, Y)$ , cioè  $z \in \text{supp}(\rho)$  se  $\bar{y} \in [0, Y)$ .

Inoltre, derivando  $\rho$  rispetto alla variabile  $z$  da (2.49), per le condizioni (2.46), (2.48) e notando da (2.40) che  $k'(z) \geq 0$  per  $z \in \text{supp}(\rho)$ , si osserva che

$$\rho'(z) = (\partial_y a(y, k)\bar{y}' + \partial_k a(y, k)k')\rho_M < 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (2.52)$$

In aggiunta a ciò, considerando la prima assunzione di (2.4), sotto la condizione

(2.38), per le relazioni di monotonicità (2.46) e (2.52), e per la condizione asintotica (2.43), si può affermare che la posizione del fronte dell'onda viaggiante coincide con un unico punto  $l \in \mathbb{R} \cup \{+\infty\}$  tale che

$$\rho(z) = 0 \text{ per } z \in (l, +\infty), \quad \bar{y}(l) = Y. \quad (2.53)$$

Quindi, si può dire che  $\text{supp}(\rho) = (-\infty, l)$ , intervallo nel quale  $\bar{y} \in [0, Y)$ . Riassumendo, la funzione  $\rho(z)$  rappresentante la densità cellulare tumorale soddisfa le seguenti proprietà

$$\rho(z) \begin{cases} \in (0, \rho_M] & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = 0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}, \quad \rho'(z) \begin{cases} < 0 & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = 0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}. \quad (2.54)$$

Si noti che  $\rho(z)$  assume valori non negativi per  $\forall z \in \mathbb{R}$ , in accordo con la fisica. Inoltre, la funzione  $\bar{y}(z)$ , che modella lo stato fenotipico dominante della popolazione cellulare in posizione  $z$ , è ben definita solamente per  $z \leq l$ . In conclusione, si deduce che  $\bar{y}(z)$  cresce monotonamente, assumendo valori da 0 a  $Y$ , per  $z \in (-\infty, l]$ , mentre la densità cellulare  $\rho(z)$  decresce monotonamente dal valore  $\rho_M$ , assunto a  $z = -\infty$ , fino ad annullarsi per  $z \in [l, +\infty)$ .

### Proprietà di $k(z)$

Per quanto concerne la distribuzione di  $k(z)$ , si richiede la condizione asintotica

$$\lim_{z \rightarrow +\infty} k(z) = k_0, \quad (2.55)$$

dove  $0 < k_0 < \infty$  è il valore massimo della concentrazione del farmaco nei tessuti prima dell'invasione cellulare. Associare l'equazione alle derivate ordinarie (2.37) alla precedente condizione asintotica, permette di trovare una soluzione

semi-esplicita per la concentrazione di farmaco. In particolare, si ottiene

$$k(z) = k_0 \exp\left(-\frac{1}{c} \int_z^l d(\bar{y}) \rho(z) dz\right) \quad (2.56)$$

da cui si deduce che

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} k(z) = 0, \quad (2.57)$$

essendo la variabile  $\rho(z)$  positiva per  $z \in (-\infty, l)$ .

Si noti, inoltre, che  $k(z)$  nella forma (2.56) assume valore  $k_0$  quando la densità cellulare  $\rho(z)$  si annulla, cioè per  $z \in [l, +\infty)$ .

In tal modo si modella che il farmaco, inoculato con concentrazione  $k_0$ , venga consumato dalle cellule fino a decadere nel centro della massa tumorale, dove le cellule molto proliferative sono addensate, cioè si ha che la funzione  $k(z)$  soddisfa le seguenti proprietà

$$k(z) \begin{cases} \in [0, k_0) & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = k_0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}, \quad k'(z) \begin{cases} > 0 & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = 0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}. \quad (2.58)$$

### 2.3.4 Illustrazioni qualitative

Il comportamento qualitativo del sistema in esame viene dedotto dalle considerazioni precedenti assumendo una popolazione cellulare, localizzata in  $z = -\infty$  e con distribuzione fenotipica uniforme, che viene fatta evolvere nello spazio e nel tempo. Si può affermare che una piccola popolazione di cellule molto mobili e poco proliferative, cioè con variabile fenotipica  $y \approx Y$ , si concentrano lungo il fronte dell'onda viaggiante; al contrario, le cellule poco mobili e molto proliferative, cioè con

$y \approx 0$ , si raggruppano nella coda dell'onda viaggiante. Ciò è conseguenza dell'ipotesi (2.3), la quale rappresenta che le cellule più mobili rispondono al gradiente di densità in modo più efficiente rispetto alle cellule più proliferative implicando che esse si posizionino nel fronte dell'onda invasiva, essendo questa la zona con minore densità cellulare. Inoltre, considerando l'inoculazione di una terapia citotossica, cioè che attacca maggiormente le cellule con alto tasso proliferativo, ci si aspetta che la concentrazione di farmaco decada al centro della massa tumorale, dove si raggruppano le cellule più proliferative.

Si noti che la densità di popolazione cellulare nella coda dell'onda deve risultare minore rispetto a quella ottenuta nel modello [1], che non considera la morte cellulare indotta dalla presenza del farmaco.

I grafici in *Figura 2.2, 2.3 e 2.4* rappresentano il comportamento qualitativo delle variabili di interesse, cioè della concentrazione delle cellule  $\rho(z)$ , del farmaco  $k(z)$  e del fenotipico dominante  $\bar{y}(z)$ , considerando  $l = +\infty$ .

Nel caso in cui  $l < +\infty$ , le onde viaggianti che modellizzano l'andamento qualitativo delle concentrazioni analizzate assumono le forme riportate in *Figura 2.5, 2.6 e 2.7*.

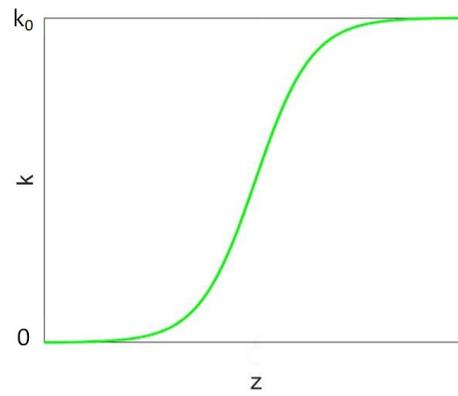


Figura 2.2. Grafico qualitativo di concentrazione di farmaco  $k(z)$  con  $l = +\infty$ .

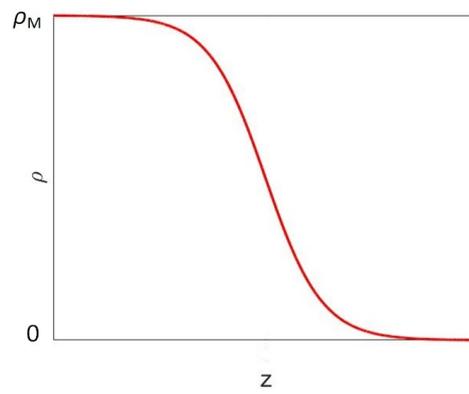


Figura 2.3. Grafico qualitativo della concentrazione cellulare  $\rho(z)$  con  $l = +\infty$ .

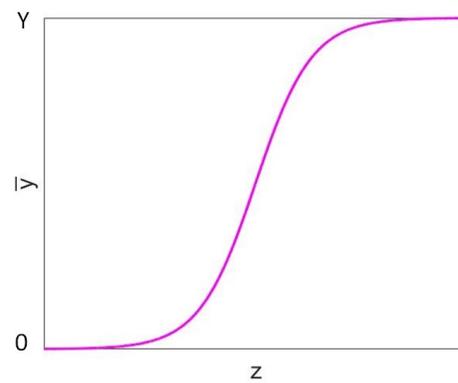


Figura 2.4. Grafico qualitativo dello stato fenotipico dominante  $\bar{y}(z)$  con  $l = +\infty$ .

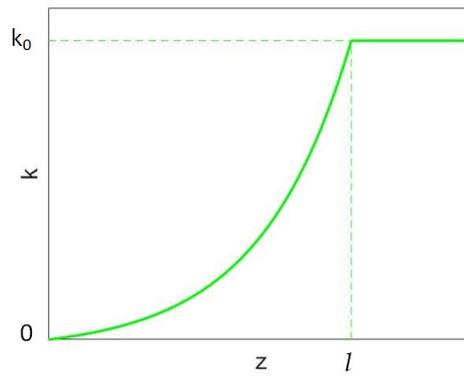


Figura 2.5. Grafico qualitativo di concentrazione di farmaco  $k(z)$  con  $l < +\infty$ .

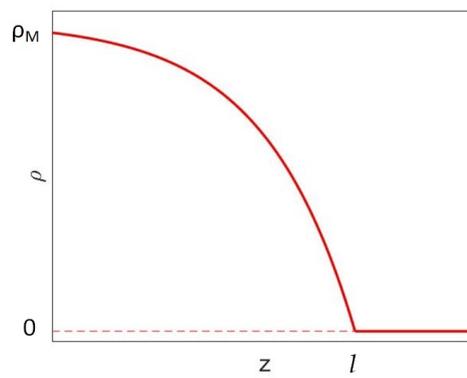


Figura 2.6. Grafico qualitativo della concentrazione cellulare  $\rho(z)$  con  $l < +\infty$ .

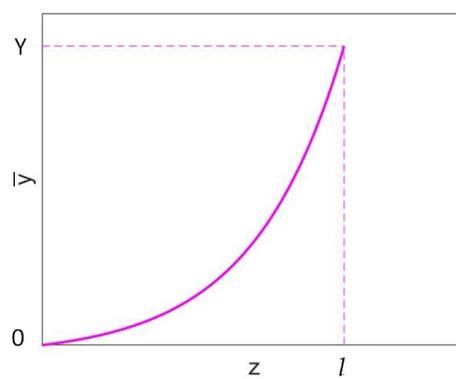


Figura 2.7. Grafico qualitativo dello stato fenotipico dominante  $\bar{y}(z)$  con  $l < +\infty$ .

## Capitolo 3

# Modello con moto chemiotattico

### 3.1 Modello matematico

In questa sezione, viene trattato un modello matematico introducendo il fenomeno della chemiotassi. Tale modello, rappresentante la crescita cellulare tumorale fenotipicamente eterogenea in presenza di una terapia su un dominio spaziale unidimensionale, è definito seguendo le considerazioni sviluppate in [2], apportando opportune modifiche dovute all'introduzione del farmaco. In particolare, si analizza un modello di evoluzione spazio-temporale della popolazione cellulare tumorale sottoposta a proliferazione dipendente dal farmaco, dal fenotipo e densità cellulare, e dal fattore chemiotattico, a cambiamenti fenotipici e spaziali spontanei, a direzionalità di movimento in risposta al gradiente chemiotattico ed infine a cambiamenti fenotipici indotti dall'ambiente. Lo stato fenotipico di ogni cellula è caratterizzato da una variabile  $y \in [0, Y] \subset \mathbb{R}^+$ , con  $Y > 0$ . In particolare, nel modello si assume che ad alti valori di  $y$  corrispondano bassi tassi di proliferazione cellulare e di mortalità cellulare indotta dall'inoculazione della terapia, alta sensibilità chemiotattica e bassi tassi di consumo del fattore chemiotattico da parte delle cellule tumorali, come riportato schematicamente nella *Figura 3.1*. Analogamente a quanto visto per il modello sviluppato nel *Capitolo 2*, si è scelto di considerare un farmaco citotossico, cioè ideato per attaccare maggiormente le cellule più proliferative, che di solito sono quelle tumorali.

Nel modello, le concentrazioni del farmaco, della popolazione cellulare e del fattore chemiotattico, in posizione  $x \in \mathbb{R}$  e al tempo  $t \in [0, +\infty]$ , sono rispettivamente modellizzate dalle variabili  $k(x, t)$ ,  $n(x, y, t)$  e  $S(x, t)$ .

Inoltre, la densità cellulare è rappresentata dalla funzione  $\rho(x, t) \in \mathbb{R}_*^+$ .

In aggiunta all'EDP non-locale di trasporto-reazione-diffusione che descrive l'evoluzione temporale della popolazione tumorale, e all'EDP che simula il comportamento dell'agente terapeutico, già introdotte nel modello (2.1), si considera un'EID per la concentrazione del fattore chemiotattico. In particolare, si analizza il seguente modello

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t n + \chi(y) \partial_x (n \partial_x S) + \partial_y (\phi(y, S) n) = R(y, \rho, S, k) n + \alpha \partial_{xx}^2 n + \beta \partial_{yy}^2 n, \\ \hspace{20em} (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y) \\ \partial_t k = -\gamma \int_0^Y d(y) n(x, y, t) dy \quad k - \lambda k + D_k \partial_{xx}^2 k, \quad x \in \mathbb{R} \\ \partial_t S = -\eta \int_0^Y g(y, S) n(x, y, t) dy, \quad x \in \mathbb{R}, \end{array} \right. \quad (3.1)$$

dove la prima equazione alle derivate parziali è soggetta a condizioni al bordo di Neumann omogenee per  $y = 0$  e  $y = Y$ .

Inoltre, la densità è definita mediante il seguente integrale

$$\rho(x, t) := \int_0^Y n(x, y, t) dy. \quad (3.2)$$

Nelle successive sezioni, illustriamo ciascun termine del modello (3.1).

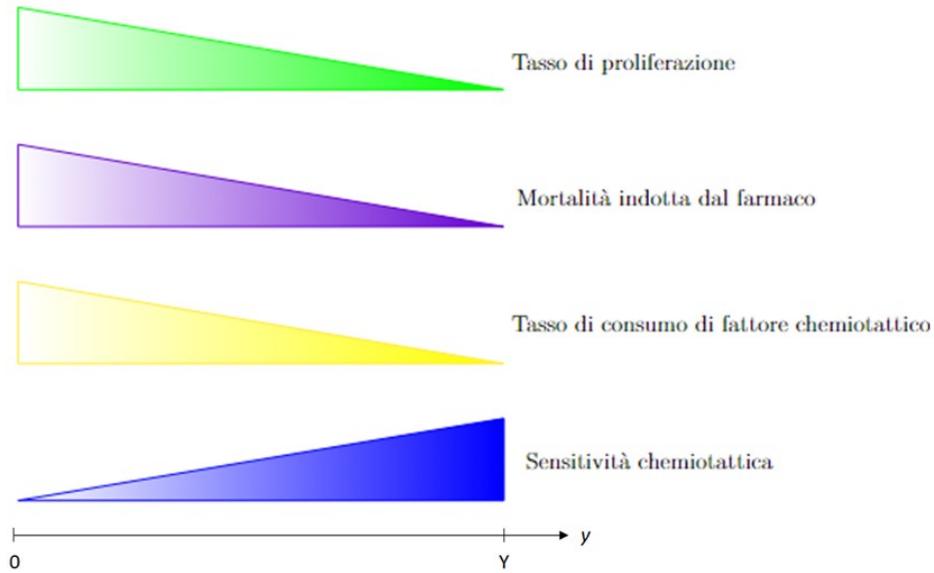


Figura 3.1. Scenario biologico del comportamento di proliferazione cellulare, mortalità delle cellule indotta dal farmaco, consumo del fattore chemiotattico da parte delle cellule e sensitività chemiotattica cellulare.

### 3.1.1 EDP per la distribuzione delle cellule tumorali

#### *Movimento chemiotattico*

Il secondo termine del primo membro dell'EDP per  $n(x, y, t)$  modella il moto cellulare in risposta al gradiente del fattore chemiotattico. La funzione  $\chi(y)$  rappresenta la sensitività chemiotattica della cellule tumorali nello stato fenotipico  $y$  tale che soddisfi

$$\chi(0) \geq 0, \quad \frac{d\chi(y)}{dy} > 0, \quad y \in [0, Y) \quad (3.3)$$

cioè, in accordo con l'ipotesi biologica rappresentata in *Figura 3.1*, ad alti valori della variabile fenotipica  $y$  corrispondono alti valori di sensitività chemiotattica cellulare, la quale assume sempre valori non negativi.

### *Cambiamenti fenotipici indotti dall'ambiente*

Il terzo termine del membro a sinistra dell'EDP per  $n(x, y, t)$  rappresenta i cambiamenti fenotipici indotti dall'ambiente. La funzione  $\phi(y, S(x, t))$  rappresenta il tasso di cellule in posizione  $x$ , stato fenotipico  $y$  e tempo  $t$  che vanno incontro a cambiamenti fenotipici dipendenti dalla concentrazione del fattore chemiotattico. In particolare, si considera il fattore chemiotattico  $S(x, t)$  come nutriente per la proliferazione cellulare. Ciò implica che se la concentrazione di fattore chemiotattico è sufficientemente alta, allora lo stato fenotipico cellulare  $y$  diminuisce, cioè il tasso di proliferazione cellulare aumenta, ma lo stato chemiotattico diminuisce. Al contrario, basse concentrazioni del fattore chemiotattico spingono il fenotipo cellulare verso proliferazione lenta, ma alto stato chemiotattico. Al fine di rispettare queste considerazioni biologiche, si assume che  $\phi(y, S(x, t))$  soddisfi le seguenti condizioni

$$\phi(y, S_0) = 0, \quad \partial_S \phi(y, S_0) \leq 0, \quad (y, S) \in [0, Y) \times (0, \infty) \quad (3.4)$$

dove  $0 < S_0 < \infty$  è la soglia di concentrazione del fattore chemiotattico  $S(x, t)$ . In particolare, se  $S < S_0$ , allora le cellule si muovono verso uno stato più chemiotattico con l'obiettivo di allontanarsi da aree con poco nutriente; d'altra parte, se  $S > S_0$ , le cellule transitano verso uno stato più proliferativo per sfruttare al meglio l'abbondanza di nutriente  $S$ .

### *Proliferazione e morte cellulare*

Il primo termine del secondo membro dell'EDP per  $n(x, y, t)$  rappresenta il tasso di variazione della densità cellulare dovuto alla proliferazione e morte cellulare. Questo termine è già stato introdotto nel modello (2.1), ma in (3.1) si assume che il tasso netto di proliferazione delle cellule dipenda anche dalla concentrazione del fattore chemiotattico  $S(x, t)$ , oltre che dal fenotipo  $y$ , dalla densità cellulare  $\rho(x, t)$  e dalla concentrazione di farmaco  $k(x, t)$ . Considerando il fattore chemiotattico

come nutriente per la proliferazione cellulare, si assume

$$R(Y, 0, S, k) = 0 \text{ per } k \geq 0, \quad R(0, \rho_M(S), S, k) \begin{cases} = 0 & \text{per } k = 0 \\ < 0 & \text{per } k > 0 \end{cases}, \quad (3.5)$$

$$\partial_\rho R < 0, \quad \partial_y R < 0, \quad \partial_S R > 0, \quad \partial_k R < 0, \quad (y, \rho, k) \in [0, Y) \times \mathbb{R}_*^+ \times \mathbb{R}_*^+. \quad (3.6)$$

In particolare, definiamo il tasso netto di proliferazione come

$$R(y, \rho, k) := r(y, S) - \frac{\rho}{\rho_M} - d(y)f(k). \quad (3.7)$$

La costante  $\rho_M > 0$  indica la capacità portante locale della popolazione cellulare, introdotta nel modello per evitare il fenomeno dell'*esplosione cellulare*, che comporterebbe la crescita incontrollata delle cellule, evento non fisicamente riscontrabile.

Inoltre, la funzione  $r(y, S)$  rappresenta il tasso di proliferazione cellulare nello stato fenotipico  $y$  con concentrazione del fattore chemiotattico  $S(x, t)$  e tale che soddisfi le condizioni

$$\begin{aligned} r(Y, S) = 0, \quad r(0, S) = 1, \quad \partial_y r(y) < 0, \quad \partial_S r(y, S) > 0, \\ (y, S) \in [0, Y) \times (0, \infty). \end{aligned} \quad (3.8)$$

Si noti che tale ipotesi matematica rappresenta l'assunzione biologica in [Figura 3.1](#), cioè con l'aumentare della variabile  $y$ , il tasso proliferativo  $r(y, S)$  in assenza di farmaco diminuisce. Inoltre, seguendo lo stesso ragionamento esposto nel [Capitolo 2](#), si può affermare che, anche per questo modello, vale la relazione (2.12), la quale rappresenta che la densità cellulare, in ogni posizione  $x \in \mathbb{R}$  e per ogni tempo  $t \in \mathbb{R}^+$ , assume valori inferiori della costante  $\rho_M$ .

Il termine  $d(y)f(k)$  modella la morte cellulare indotta dal farmaco. La funzione  $d(y)$  rappresenta l'apoptosi dipendente dello stato fenotipico  $y$  e si assume che essa diminuisca per valori di  $y$  crescenti poichè, come visto precedentemente, si

considera che la terapia attacchi maggiormente le cellule con valori della variabile fenotipica  $y$  più bassi, cioè cellule con alto tasso proliferativo. Dunque, si chiede che

$$d(Y) = 0, \quad d(0) = d_M \in \mathbb{R}_*^+, \quad \partial_y d(y) < 0, \quad y \in [0, Y). \quad (3.9)$$

Inoltre, si assume che le cellule vengano uccise dalla terapia ad un tasso proporzionale ad una funzione della concentrazione del farmaco  $f(k)$  tale che

$$f(0) = 0, \quad f'(k) > 0 \text{ con } k > 0. \quad (3.10)$$

Infine, si considera un'ipotesi aggiutiva su  $r(y)$  e  $d(y)$ , cioè

$$\min_{y \in [0, Y)} \frac{r(y)}{d(y)} > f(k_0), \quad (3.11)$$

dove  $0 < k_0 < \infty$  è il valore massimo della concentrazione del farmaco nei tessuti prima dell'invasione cellulare.

### *Movimento cellulare casuale*

Il termine  $\alpha \partial_{xx}^2 n$  nell'EDP per la distribuzione cellulare rappresenta il movimento spaziale casuale delle cellule con tasso di diffusività  $\alpha > 0$ . In particolare, tale termine di diffusione spaziale è stato ottenuto utilizzando la legge di Fick.

### *Cambiamento fenotipico spontaneo*

L'ultimo termine dell'EDP per la distribuzione cellulare  $n(x, y, t)$ , cioè il termine di diffusione lineare  $\beta \partial_{yy}^2 n$ , modella i cambiamenti fenotipici spontanei delle cellule tumorali con tasso  $\beta > 0$ .

### 3.1.2 EDP per la distribuzione del farmaco

L'EDP per la distribuzione della concentrazione di farmaco  $k(x, t)$  è analoga all'EDP introdotta per il modello (2.1), dove si considera il consumo della terapia da parte delle cellule, il decadimento del farmaco nel tempo e la diffusione spaziale del farmaco. Per maggiori dettagli, consultare la *Sezione 2.1.2*.

### 3.1.3 EID per la distribuzione del fattore chemiotattico

Nel modello (3.1) viene introdotta un'EID per la concentrazione del fattore chemiotattico  $S(x, t)$ , che nel modello (2.1) non era presente. Il fattore chemiotattico si assume venga consumato dalle cellule tumorali; d'altra parte, vengono omessi i fenomeni di diffusione spaziale e decadimento di tale fattore. Per questo motivo, il modello analizzato è una semplificazione delle varie applicazioni presenti nella realtà. In particolare, il termine destro dell'EID per la concentrazione del fattore chemiotattico è un termine integrale che tiene conto del consumo di  $S(x, t)$  da parte delle cellule proporzionalmente a una funzione  $g(y, S)$ , che dipende dallo stato fenotipico  $y$  e dalla variabile  $S(x, t)$ , con tasso  $\eta > 0$ . In questa trattazione, come anticipato, il fattore chemiotattico viene considerato come nutriente delle cellule tumorali. Sotto tale ipotesi, la funzione  $g(y, S)$  si assume che soddisfi le seguenti condizioni

$$\begin{aligned} g(Y, S) = 0, \quad g(y, 0) = 0, \quad \partial_S g(y, S) > 0, \quad \partial_y g(y, S) < 0 \\ (y, S) \in (0, Y) \times (0, \infty). \end{aligned} \tag{3.12}$$

La precedente ipotesi matematica è in accordo con la considerazione biologica in *Figura 3.1*, dove si assume che il tasso di degradazione del fattore chemiotattico da parte delle cellule tumorali diminuisca con l'aumentare della variabile fenotipica  $y$ .

### 3.2 Modello riscaldato

Considerando opportune ipotesi biologiche, si assume che le diffusioni spaziali e fenotipiche della distribuzione cellulare avvengano con velocità dello stesso ordine di grandezza della diffusione spaziale e del decadimento del farmaco. D'altra parte, si considera che tali fenomeni avvengano su scala temporale minore rispetto al movimento cellulare dovuto dalla presenza del fattore chemiotattico, ai cambiamenti fenotipici indotti dall'ambiente e ai fenomeni di consumo del farmaco e del fattore chemiotattico da parte delle cellule. Tutti i precedenti fenomeni hanno minore impatto rispetto al termine di proliferazione/morte cellulare. Si introduce, quindi, un piccolo parametro  $\epsilon > 0$  tale che

$$\begin{aligned} \alpha &:= \epsilon^2, & \beta &:= \epsilon^2, & \chi(y) &\equiv \epsilon \hat{\chi}(y), & \phi(y, S) &\equiv \epsilon \hat{\phi}(y, S), \\ \gamma &:= \epsilon, & \lambda &:= \epsilon^2, & D_k &:= \epsilon^2, & \eta &:= \epsilon. \end{aligned}$$

Al fine di studiare le proprietà della popolazione cellulare tumorale, del farmaco e del fattore chemiotattico nel limite dei tempi lunghi, si scala il tempo con  $t \rightarrow \frac{t}{\epsilon}$ . Il modello (3.1) diventa

$$\left\{ \begin{array}{l} \epsilon \partial_t n_\epsilon + \epsilon \chi(y) \partial_x (n_\epsilon \partial_x S_\epsilon) + \epsilon \partial_y (\phi(y, S_\epsilon) n_\epsilon) = R(y, \rho_\epsilon, S_\epsilon, k_\epsilon) n_\epsilon + \epsilon^2 \partial_{xx}^2 n_\epsilon + \epsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\epsilon, \\ \hspace{15em} (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y) \\ \epsilon \partial_t k_\epsilon = -\epsilon \int_0^Y d(y) n_\epsilon(x, y, t) dy \quad k_\epsilon - \epsilon^2 k_\epsilon + \epsilon^2 \partial_{xx}^2 k_\epsilon, \quad x \in \mathbb{R} \\ \epsilon \partial_t S_\epsilon = -\epsilon \int_0^Y g(y, S_\epsilon) n_\epsilon(x, y, t) dy, \quad x \in \mathbb{R}. \end{array} \right. \quad (3.13)$$

L'EDP per la concentrazione della popolazione cellulare è soggetta a condizioni al bordo di Neumann omogenee per  $y = 0$  e  $y = Y$ . Si noti che le notazioni  $n_\epsilon(x, y, t)$ ,  $\rho_\epsilon(x, t)$ ,  $k_\epsilon(x, t)$  e  $S_\epsilon(x, t)$  indicano rispettivamente la concentrazione e

densità cellulare, la concentrazione del farmaco e quella del fattore chemiotattico considerando il tempo scalato. Inoltre, senza perdita di generalità,  $\hat{\chi}(y)$  e  $\hat{\phi}(y, S_\epsilon)$  vengono riscritte come  $\chi(y)$  e  $\phi(y, S_\epsilon)$ .

La densità cellulare è definita come il seguente integrale

$$\rho_\epsilon(x, t) := \int_0^Y n_\epsilon(x, y, t) dy. \quad (3.14)$$

### 3.3 Studio qualitativo

Per analizzare i comportamenti delle variabili di interesse del modello, si procede parallelamente a quanto svolto nel *Capitolo 2*. In particolare, il modello (3.13) viene trattato utilizzando un'analisi asintotica formale analoga a quella introdotta per il modello (2.13).

#### 3.3.1 Analisi asintotica formale per $\epsilon \rightarrow 0$

L'analisi asintotica per  $\epsilon \rightarrow 0$ , utilizzata per studiare i comportamenti delle variabili di interesse del modello, richiede l'introduzione dell'ansatz WKB, già visto precedentemente nella *Sezione 2.3.1*, definendo

$$n_\epsilon(x, y, t) = e^{\frac{u_\epsilon(x, y, t)}{\epsilon}}. \quad (3.15)$$

#### *Analisi asintotica della EDP per $n_\epsilon(x, y, t)$*

Si consideri l'EDP per la funzione  $n_\epsilon(x, y, t)$  del modello (3.13) nella quale sviluppiamo le seguenti derivate

$$\partial_x(n_\epsilon \partial_x S_\epsilon) = \partial_x n_\epsilon \partial_x S_\epsilon + n_\epsilon \partial_{xx}^2 S_\epsilon,$$

$$\partial_y(\phi(y, S_\epsilon) n_\epsilon) = n_\epsilon \partial_y(\phi(y, S_\epsilon)) + \phi(y, S_\epsilon) \partial_y n_\epsilon,$$

che vengono sostituite nell'EDP ottenendo la seguente equazione di Hamilton-Jacobi per  $u_\epsilon(x, y, t)$

$$\begin{aligned} \epsilon n_\epsilon \frac{\partial_t u_\epsilon}{\epsilon} + \epsilon n_\epsilon \chi(y) \frac{\partial_x u_\epsilon}{\epsilon} \partial_x S_\epsilon + \epsilon n_\epsilon \chi(y) \partial_{xx}^2 S_\epsilon + \epsilon n_\epsilon \partial_y \phi + \epsilon n_\epsilon \phi \frac{\partial_y u_\epsilon}{\epsilon} = \\ R(y, \rho_\epsilon, S_\epsilon, k_\epsilon) n_\epsilon + \epsilon^2 n_\epsilon \left( \frac{1}{\epsilon^2} (\partial_x u_\epsilon)^2 + \frac{1}{\epsilon} (\partial_{xx}^2 u_\epsilon) \right) + \epsilon^2 n_\epsilon \left( \frac{1}{\epsilon^2} (\partial_y u_\epsilon)^2 + \frac{1}{\epsilon} (\partial_{yy}^2 u_\epsilon) \right), \\ (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \end{aligned} \quad (3.16)$$

Semplificando l'equazione precedente per  $n_\epsilon(x, y, t)$ , si ricava

$$\begin{aligned} \partial_t u_\epsilon + \chi(y) \partial_x u_\epsilon \partial_x S_\epsilon + \epsilon \chi(y) \partial_{xx}^2 S_\epsilon + \epsilon \partial_y \phi + \phi \partial_y u_\epsilon = \\ R(y, \rho_\epsilon, S_\epsilon, k_\epsilon) + (\partial_x u_\epsilon)^2 + \epsilon (\partial_{xx}^2 u_\epsilon) + (\partial_y u_\epsilon)^2 + \epsilon (\partial_{yy}^2 u_\epsilon), \\ (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \end{aligned} \quad (3.17)$$

Considerando  $\epsilon \rightarrow 0$ , si ottiene

$$\begin{aligned} \partial_t u + \chi(y) \partial_x u \partial_x S + \phi \partial_y u = R(y, \rho, S, k) + (\partial_x u)^2 + (\partial_y u)^2, \\ (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y), \end{aligned} \quad (3.18)$$

dove  $u(x, y, t)$ ,  $\rho(x, t)$ ,  $S(x, t)$  e  $k(x, t)$  sono rispettivamente i termini di ordine principale dell'espansione asintotica di  $u_\epsilon(x, y, t)$ ,  $\rho_\epsilon(x, t)$ ,  $S_\epsilon(x, t)$  e  $k_\epsilon(x, t)$ .

### *Vincolo su $u$*

La funzione  $u_\epsilon(x, y, t)$  nell'analisi del modello (3.13) viene trattata analogamente a quanto introdotto nella *Sezione 2.3.1* per il modello (2.13).

In particolare, considerando  $\rho_\epsilon(x, t) < \infty$  per ogni  $\epsilon > 0$  e la funzione  $u_\epsilon(x, y, t)$  strettamente concava rispetto  $y$ , ossia  $\partial_{yy}^2 u_\epsilon(x, y, t) < 0$  per  $y \in [0, Y]$ , e conseguentemente  $\partial_{yy}^2 u(x, y, t) < 0$  per  $y \in [0, Y]$ , con un unico punto di massimo  $\bar{y}(x, t)$ , allora se  $x \in \text{supp}(\rho)$ , cioè  $x \in \mathbb{R}$  tale che  $\rho(x, t) > 0$ , si ha

$$u(x, \bar{y}(x, t), t) = \max_{y \in [0, Y]} u(x, y, t) = 0, \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (3.19)$$

Si deduce dalla precedente osservazione che

$$\begin{aligned} \partial_x u(x, \bar{y}(x, t), t) &= 0, & \partial_y u(x, \bar{y}(x, t), t) &= 0, & \partial_t u(x, \bar{y}(x, t), t) &= 0, \\ x &\in \text{supp}(\rho). \end{aligned} \quad (3.20)$$

Supposta la stretta concavità di  $u(x, y, t)$  e la condizione (3.19), allora vale  $u(x, y, t) \leq 0$  per ogni  $y \in [0, Y]$ . Quindi, alla luce dell'ansatz (3.15), ci si aspetta che, per  $\epsilon \rightarrow 0$ ,  $n_\epsilon(x, y, t)$  converga in un opportuno senso debole alla delta di Dirac centrata nel punto  $\bar{y}(x, t)$ , moltiplicata per  $\rho(x, t)$ , cioè

$$n_\epsilon(x, y, t) \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \rho(x, t) \delta_{\bar{y}(x, t)}(y). \quad (3.21)$$

### *Analisi asintotica della EDP per $k_\epsilon(x, t)$*

Dall'EDP per la concentrazione del farmaco  $k_\epsilon(x, t)$  nel modello (3.13), per  $\epsilon \rightarrow 0$ , sfruttando (3.21), si ottiene

$$\partial_t k(x, t) = - \int_0^Y d(y) \rho(x, t) \delta_{\bar{y}(x, t)}(y) dy \quad k, \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.22)$$

dove sono stati mantenuti solo i termini di ordine principale di  $k_\epsilon(x, t)$  e  $\rho_\epsilon(x, t)$ . Calcolando l'integrale presente a secondo membro in (3.22), l'EDP diventa

$$\partial_t k(x, t) = -d(\bar{y}(x, t))\rho(x, t)k(x, t), \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.23)$$

### *Analisi asintotica della EID per $S_\epsilon(x, y, t)$*

L'EID per la distribuzione del fattore chemiotattico  $S_\epsilon(x, y, t)$  presentata nel modello (3.13), considerando  $\epsilon \rightarrow 0$ , permette di ricavare

$$\partial_t S(x, t) = - \int_0^Y g(y, S(x, t))\rho(x, t)\delta_{\bar{y}(x, t)}(y) dy, \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.24)$$

dove  $S(x, t)$  è il termine principale dell'espansione di  $S_\epsilon(x, t)$ .

Calcolando l'integrale, si ottiene

$$\partial_t S(x, t) = -g(\bar{y}(x, t), S(x, t))\rho(x, t), \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.25)$$

Come osservato nella *Sezione 2.3.1*, al fine di studiare i comportamenti delle concentrazioni delle cellule tumorali, del farmaco e del fattore chemiotattico, è necessario introdurre due ulteriori equazioni, una che metta in relazione  $\bar{y}(x, t)$  e  $\rho(x, t)$ , ed un'equazione per  $\bar{y}(x, t)$ . Per la condizione (3.6) di monotonicità stretta di  $R(y, \rho(x, t), S(x, t), k(x, t))$  rispetto  $y, \rho(x, t), S(x, t)$  e  $k(x, t)$ , si può affermare che vi è corrispondenza univoca tra queste variabili.

*Relazione tra  $\bar{y}(x, t)$  e  $\rho(x, t)$*

Si è osservato che è necessario introdurre una relazione tra  $\bar{y}(x, t)$  e  $\rho(x, t)$ . Con tale proposito, l'equazione (3.18) viene valutata in  $y = \bar{y}(x, t)$ , ottenendo

$$\begin{aligned} \partial_t u(x, \bar{y}, t) + \chi(\bar{y}) \partial_x u(x, \bar{y}, t) \partial_x S + \phi(\bar{y}, S) \partial_y u(x, \bar{y}, t) = \\ R(\bar{y}, \rho, S, k) + (\partial_x u)^2 + (\partial_y u)^2, \quad x \in \mathbb{R}. \end{aligned} \quad (3.26)$$

Utilizzando le relazioni (3.20) per  $x \in \text{supp}(\rho)$ , la precedente EDP può esser riscritta nella forma

$$R(\bar{y}(x, t), \rho(x, t), S(x, t), k(x, t)) = 0, \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (3.27)$$

La precedente condizione, data la definizione (3.7), corrisponde a

$$r(\bar{y}, S) - \frac{\rho}{\rho_M} - d(\bar{y})f(k) = 0$$

cioè

$$\rho = (r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M. \quad (3.28)$$

Grazie alla relazione (3.28), l'equazione differenziale (3.23), che modella l'evoluzione temporale della concentrazione di farmaco  $k(x, t)$ , diventa

$$\partial_t k = -d(\bar{y})(r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M k, \quad x \in \text{supp}(\rho) \quad (3.29)$$

e l'EDP (3.25), che rappresenta la variazione nel tempo della concentrazione del fattore chemiotattico  $S(x, t)$ , può essere riscritta come

$$\partial_t S = -g(\bar{y}, S)(r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M, \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (3.30)$$

Si noti che nelle equazioni differenziali (3.29) e (3.30) compaiono le incognite  $k(x, t)$ ,  $S(x, t)$  e  $\bar{y}(x, t)$ , avendo in tal modo eliminato la dipendenza esplicita da  $\rho(x, t)$ .

### Equazione per $\bar{y}(x, t)$

Per studiare il comportamento delle variabili di interesse del modello, abbiamo notato che si deve introdurre un'equazione per  $\bar{y}(x, t)$ .

Per far ciò, si differenzia l'equazione (3.18) rispetto la variabile fenotipica  $y$  e si valuta in  $y = \bar{y}(x, t)$ , ricavando

$$\begin{aligned} \partial_{ty}^2 u(x, \bar{y}, t) + \frac{d\chi(\bar{y})}{dy} \partial_x u(x, \bar{y}, t) \partial_x S + \chi(\bar{y}) \partial_{xy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_x S + \partial_y \phi(\bar{y}, S) \partial_y u(x, \bar{y}, t) + \\ + \phi(\bar{y}, S) \partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t) = \partial_y R(\bar{y}, \rho, S, k) + 2 \partial_x u(x, \bar{y}, t) \partial_{xy}^2 u(x, \bar{y}, t) + 2 \partial_y u(x, \bar{y}, t) \partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t), \\ x \in \mathbb{R}. \end{aligned} \quad (3.31)$$

Considerando  $x \in \text{supp}(\rho)$ , l'equazione precedente può essere semplificata con le condizioni (3.20) ottenendo

$$\begin{aligned} \partial_{ty}^2 u(x, \bar{y}, t) + \chi(\bar{y}) \partial_{xy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_x S + \phi(\bar{y}, S) \partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t) = \partial_y R(\bar{y}, \rho, S, k), \\ x \in \text{supp}(\rho). \end{aligned} \quad (3.32)$$

Le derivate seconde presenti nella precedente equazione differenziale possono essere riscritte differenziando la seconda condizione di (3.20) rispetto  $t$  e  $x$ , ottenendo

$$\partial_{ty}^2 u(x, \bar{y}, t) = -\partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_t \bar{y}(x, t), \quad (3.33)$$

$$\partial_{xy}^2 u(x, \bar{y}, t) = -\partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t) \partial_x \bar{y}(x, t). \quad (3.34)$$

Sostituendo (3.33) e (3.34) nell'equazione (3.32), si trova

$$\partial_t \bar{y} + \chi(\bar{y}) \partial_x S \partial_x \bar{y} = - \frac{1}{\partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t)} \partial_y R(\bar{y}, \rho, S, k) + \phi(\bar{y}, S), \quad x \in \text{supp}(\rho), \quad (3.35)$$

equazione generalizzata di Burgers con termine forzante per la variabile  $\bar{y}(x, t)$ , rappresentante il fenotipo cellulare dominante.

Il sistema di equazioni differenziali è stato ridotto ad un sistema di tre EDP, cioè (3.29), (3.30) e (3.35), in tre incognite, ossia  $\bar{y}(x, t)$ ,  $S(x, t)$  e  $k(x, t)$ . Si può quindi affermare che, conoscendo l'andamento di  $\bar{y}(x, t)$ , si può studiare il comportamento di  $\rho(x, t)$  da (3.28), di  $k(x, t)$  da (3.29) e, infine, di  $S(x, t)$  da (3.30). Per far ciò, analizziamo il modello nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante.

### 3.3.2 Onde viaggianti

Nella precedente analisi è stato considerato il riscaldamento del tasso di cambiamenti fenotipici indotti dall'ambiente locale come  $\phi(y, S) \equiv \epsilon \hat{\phi}(y, S)$ . Nel proseguire lo studio asintotico del modello, si assume

$$\phi(y, S) \equiv \epsilon^2 \hat{\phi}(y, S).$$

Tale assunzione coincide al supporre  $\phi(y, S) \equiv 0$  nell'equazione di Hamilton-Jacobi (3.18) per la concentrazione della popolazione cellulare e nell'equazione di Burgers (3.35) per lo stato fenotipico dominante. Infatti, l'EDP per  $n_\epsilon(x, y, t)$  del modello (3.13) diventa

$$\begin{aligned} \epsilon \partial_t n_\epsilon + \epsilon \chi(y) \partial_x (n_\epsilon \partial_x S_\epsilon) + \epsilon^2 \partial_y (\phi(y, S_\epsilon) n_\epsilon) &= R(y, \rho_\epsilon, S_\epsilon, k_\epsilon) n_\epsilon + \epsilon^2 \partial_{xx}^2 n_\epsilon + \epsilon^2 \partial_{yy}^2 n_\epsilon, \\ (x, y) &\in \mathbb{R} \times (0, Y) \end{aligned} \quad (3.36)$$

Di conseguenza, l'EDP (3.16) per  $u_\epsilon(x, y, t)$  diventa

$$\begin{aligned} \epsilon n_\epsilon \frac{\partial_t u_\epsilon}{\epsilon} + \epsilon \chi(y) \frac{\partial_x u_\epsilon}{\epsilon} \partial_x S_\epsilon + \epsilon \chi(y) n_\epsilon \partial_{xx}^2 S_\epsilon + \epsilon^2 n_\epsilon \partial_y \phi + \epsilon^2 \phi \frac{\partial_y u_\epsilon}{\epsilon} = \\ R(y, \rho_\epsilon, S_\epsilon, k_\epsilon) n_\epsilon + \epsilon^2 \left( \frac{1}{\epsilon^2} (\partial_x u_\epsilon)^2 + \frac{1}{\epsilon} (\partial_{xx}^2 u_\epsilon) \right) n_\epsilon + \epsilon^2 \left( \frac{1}{\epsilon^2} (\partial_y u_\epsilon)^2 + \frac{1}{\epsilon} (\partial_{yy}^2 u_\epsilon) \right) n_\epsilon, \\ (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \end{aligned} \quad (3.37)$$

Semplificando l'equazione precedente per  $n_\epsilon(x, y, t)$ , si ricava

$$\begin{aligned} \partial_t u_\epsilon + \chi(y) \partial_x u_\epsilon \partial_x S_\epsilon + \epsilon \chi(y) \partial_{xx}^2 S_\epsilon + \epsilon^2 \partial_y \phi + \epsilon \phi \partial_y u_\epsilon = \\ R(y, \rho_\epsilon, S_\epsilon, k_\epsilon) + (\partial_x u_\epsilon)^2 + \epsilon (\partial_{xx}^2 u_\epsilon) + (\partial_y u_\epsilon)^2 + \epsilon (\partial_{yy}^2 u_\epsilon), \\ (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \end{aligned} \quad (3.38)$$

Considerando  $\epsilon \rightarrow 0$ , si ottiene

$$\partial_t u + \chi(y) \partial_x u \partial_x S = R(y, \rho, S, k) + (\partial_x u)^2 + (\partial_y u)^2, \quad (x, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y), \quad (3.39)$$

che è la corrispondente equazione di (3.18) con la nuova assunzione. Si noti che  $u(x, y, t)$ ,  $\rho(x, t)$ ,  $S(x, t)$  e  $k(x, t)$  sono rispettivamente i termini di ordine principale dell'espansione asintotica di  $u_\epsilon(x, y, t)$ ,  $\rho_\epsilon(x, t)$ ,  $S_\epsilon(x, t)$  e  $k_\epsilon(x, t)$ .

Per quanto concerne (3.35), con il nuovo riscalamento della variabile  $\phi(y, S)$ , si ottiene

$$\partial_t \bar{y} + \chi(\bar{y}) \partial_x S \partial_x \bar{y} = - \frac{1}{\partial_{yy}^2 u(x, \bar{y}, t)} \partial_y R(\bar{y}, \rho, S, k), \quad x \in \text{supp}(\rho). \quad (3.40)$$

Analogamente a quanto sviluppato nella *Sezione 2.3.2*, analizziamo il modello nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante, tecnica matematica e fisica utilizzata per analizzare e comprendere il comportamento di onde che propagano nello spazio mantenendo la stessa forma e muovendosi a velocità costante. Questo approccio semplifica l'analisi di modelli le cui soluzioni sono difficili o impossibili da trovare analiticamente, permettendo di capire il comportamento qualitativo delle variabili di interesse. Tale metodo richiede l'introduzione della variabile  $z = x - ct$ , con velocità costante  $c > 0$ . Dunque, consideriamo le seguenti dipendenze

$$\begin{aligned}\rho(x, t) &= \rho(z), & u(x, y, t) &= u(z, t), & \bar{y}(x, t) &= \bar{y}(z), \\ k(x, t) &= k(z), & S(x, t) &= S(z).\end{aligned}$$

Quindi, riscriviamo le relazioni, trovate precedentemente, nel nuovo sistema di riferimento.

L'EDP (3.39) diventa

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

cioè,

$$(\chi(y)S' - c)\partial_z u = R(y, \rho, S, k) + (\partial_z u)^2 + (\partial_y u)^2, \quad (z, y) \in \mathbb{R} \times (0, Y). \quad (3.41)$$

Inoltre, le seguenti relazioni scritte nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante sono:

(3.19):

$$u(z, \bar{y}(z)) = \max_{y \in [0, Y]} u(z, y) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (3.42)$$

(3.20):

$$\partial_z u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad \partial_y u(z, \bar{y}(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (3.43)$$

(3.23):

$$ck' = d(\bar{y})\rho(z)k(z), \quad z \in \mathbb{R}, \quad (3.44)$$

(3.25):

$$cS' = g(\bar{y}(z), S(z))\rho(z), \quad z \in \mathbb{R}, \quad (3.45)$$

(3.27):

$$R(\bar{y}(z), \rho(z), S(z), k(z)) = 0, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (3.46)$$

dalla quale, per la definizione (3.7), si ricava

$$\rho(z) = (r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (3.47)$$

che permette di riscrivere (3.29):

$$ck' = d(\bar{y})(r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M k, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (3.48)$$

e (3.30):

$$cS' = g(\bar{y}, S)(r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (3.49)$$

Infine, (3.40) diventa:

$$-c\bar{y}' + \chi(\bar{y})S'\bar{y}' = -\frac{1}{\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})} \partial_y R(\bar{y}, \rho, S, k), \quad z \in \text{supp}(\rho).$$

cioè

$$(c - \chi(\bar{y})S')\bar{y}' = \frac{1}{\partial_{yy}^2 u(z, \bar{y})} \partial_y R(\bar{y}, \rho, S, k), \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (3.50)$$

dove  $S'$  e  $\bar{y}'$  rappresentano rispettivamente le derivate di  $S(z)$  e  $\bar{y}(z)$  rispetto alla variabile  $z$ .

### 3.3.3 Considerazioni biologiche

Biologicamente, si osserva che la densità cellulare tumorale decresce allontanandosi dal centro della massa tumorale, al contrario, a seguito dell'inoculazione di una terapia nei tessuti, la concentrazione massima del farmaco è raggiunta lontano del tumore e diminuisce avvicinandosi ad esso. Inoltre, ci si aspetta che il fenotipo cellulare dominante  $\bar{y}(z)$  cresca monotonamente lungo il fronte d'onda dal valore  $y = 0$  a  $y = Y$ . Queste considerazioni sono analoghe a quelle viste nella *Sezione 2.3.2*, ma viene ora aggiunta la condizione che il fattore chemiotattico  $S(x, t)$  raggiuga il valore di equilibrio prima dell'invasione delle cellule. Inoltre, si sta considerando il fattore chemiotattico come nutriente per la proliferazione cellulare, quindi  $S(x, t)$  viene maggiormente consumato dalle cellule al centro del tumore, essendo tali cellule con alto tasso proliferativo. Oltre a ciò, in accordo con l'assunzione (3.3), le cellule più proliferative sono considerate meno sensibili al gradiente del fattore chemiotattico.

*Proprietà di  $\rho(z)$  e  $\bar{y}(z)$*

Si cerca una soluzione  $\bar{y}(z)$  dell'EDP (3.50) soggetta alla condizione asintotica

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} \bar{y}(z) = 0, \quad (3.51)$$

e tale che sia monotonamente crescente, in quanto si vuole modellizzare una maggiore concentrazione di cellule più mobili nel fronte d'onda e più proliferative nella coda.

Dalla seconda assunzione espressa in (3.5) e dalla relazione (3.46), imponendo la condizione (3.51), ne consegue che

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} \rho(z) = \rho_M, \quad (3.52)$$

cioè la densità cellulare raggiunge la capacità massima  $\rho_M$  al centro della massa tumorale, localizzata in  $z = -\infty$ . Ciò è in accordo con l'associazione di cellule molto proliferative e poco mobili a bassi valori dello stato fenotipico  $y$ . Inoltre, tale ragionamento permette di affermare che la concentrazione di farmaco tende ad annullarsi per  $z \rightarrow -\infty$ ; questa osservazione viene analizzata successivamente. Sotto le assunzioni considerate, il comportamento di monotonicità crescente di  $\bar{y}(z)$  lungo il fronte d'onda si verifica solamente nella condizione in cui la velocità dell'onda viaggiante sia superiore della velocità minima, il cui valore può essere ricavato dall'equazione (3.50) come segue.

#### *Velocità minima*

La velocità minima  $c_{min}$  dell'onda viaggiante viene ricavata dall'equazione differenziale (3.50), nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante. In particolare, si osserva che il termine destro di tale equazione assume valori positivi per  $\forall z \in \text{supp}(\rho)$ ; ciò è dovuto alle condizione (3.6) sulla derivata del tasso netto di proliferazione  $R(y, \rho(x, t), S(x, t), k(x, t))$  rispetto alla variabile fenotipica  $y$  e all'assunzione della stretta convessità della funzione  $u(x, y, t)$ . Dunque, al fine di modellizzare  $\bar{y}$  monotonamente crescente in  $z$ , deve valere la seguente condizione

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

cioè

$$c > \chi(\bar{y})S', \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (3.53)$$

La derivata del fattore chemiotattico rispetto alla variabile  $z$  può essere riscritta nella seguente forma, ricavabile da (3.45),

$$S' = \frac{1}{c}g(\bar{y}(z), S(z))\rho(z), \quad z \in \mathbb{R}. \quad (3.54)$$

Sostituendo tale relazione in (3.53), si ottiene

$$c > \frac{1}{c}\chi(\bar{y})g(\bar{y}(z), S(z))\rho(z), \quad z \in \text{supp}(\rho) \quad (3.55)$$

nella quale si può sostituire la relazione (3.47), ricavando

$$c > \frac{1}{c}\chi(\bar{y})g(\bar{y}(z), S(z))(r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (3.56)$$

In tal modo, la velocità minima è stata ottenuta e si osserva essere

$$c > \sup_{z \in \text{supp}(\rho)} \frac{1}{c}\chi(\bar{y})g(\bar{y}(z), S(z))(r(\bar{y}, S) - d(\bar{y})f(k))\rho_M := c_{min}. \quad (3.57)$$

Possiamo quindi affermare che se (3.57) vale, allora

$$\bar{y}'(z) > 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (3.58)$$

Per quanto concerne lo studio del segno della densità cellulare  $\rho(z)$ , si introduce la seguente variabile

$$a(y, k) := r(y) - d(y)f(k) \quad (3.59)$$

che, per le ipotesi (3.6), assumendo la definizione (3.7) di  $R(x, y, t)$ , risulta essere tale che

$$\partial_y a(y, k) < 0, \quad \partial_k a(y, k) < 0, \quad (y, k) \in [0, Y) \times \mathbb{R}_*^+. \quad (3.60)$$

Si noti che, essendo  $k(z) \leq k_0$  per  $\forall z \in \mathbb{R}$  e  $f(k)$  una funzione monotona crescente di  $k$  per l'assunzione (3.10), allora  $f(k) \leq f(k_0)$  per  $\forall z \in \mathbb{R}$ .

La relazione (3.47) può essere riscritta nella seguente forma

$$\rho(z) = a(\bar{y}, k)\rho_M, \quad z \in \text{supp}(\rho), \quad (3.61)$$

e imponendo

$$a(\bar{y}, k_0) > 0, \quad \bar{y} \in [0, Y), \quad (3.62)$$

che, per la definizione (3.59), equivale a

$$r(\bar{y}) - d(\bar{y})f(k_0) > 0, \quad \bar{y} \in [0, Y), \quad (3.63)$$

ipotesi corrispondente all'assunzione (3.11), allora si può affermare che la densità cellulare  $\rho(z)$  è positiva per  $\forall \bar{y} \in [0, Y)$ , cioè  $z \in \text{supp}(\rho)$  se  $\bar{y} \in [0, Y)$ .

Inoltre, derivando  $\rho$  rispetto alla variabile  $z$  da (3.61), per le condizioni (3.58), (3.60) e notando da (3.48) che  $k'(z) \geq 0$  per  $z \in \text{supp}(\rho)$ , si osserva che

$$\rho'(z) = (\partial_y a(y, k)\bar{y}' + \partial_K a(y, k)k')\rho_M < 0, \quad z \in \text{supp}(\rho). \quad (3.64)$$

In aggiunta a ciò, considerando la prima assunzione di (3.5), sotto la condizione (3.46), per le relazioni di monotonicità (3.58) e (3.64), e per la condizione asintotica (3.52), si può affermare che la posizione del fronte dell'onda viaggiante coincide con un unico punto  $l \in \mathbb{R} \cup \{+\infty\}$  tale che

$$\rho(z) = 0 \text{ per } z \in (l, +\infty), \quad \bar{y}(l) = Y. \quad (3.65)$$

Quindi, si può dire che  $\text{supp}(\rho) = (-\infty, l)$ , intervallo nel quale  $\bar{y} \in [0, Y)$ .

Riassumendo, la funzione  $\rho(z)$  soddisfa le seguenti proprietà

$$\rho(z) \begin{cases} \in (0, \rho_M] & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = 0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}, \quad \rho'(z) \begin{cases} < 0 & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = 0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}. \quad (3.66)$$

Si noti che  $\rho(z)$  assume valori non negativi per  $\forall z \in \mathbb{R}$ , in accordo con la fisica. Inoltre, la funzione  $\bar{y}(z)$  è ben definita solamente per  $z \leq l$ . Quindi si deduce che  $\bar{y}(z)$  cresce monotonamente, assumendo valori da 0 a  $Y$ , per  $z \in (-\infty, l]$ , mentre la densità cellulare  $\rho(z)$  decresce monotonamente dal valore  $\rho_M$ , assunto a  $z = -\infty$ , fino ad annullarsi per  $z \in [l, +\infty)$ .

### Proprietà di $k(z)$

Per quanto concerne la distribuzione di  $k(z)$ , si richiede la condizione asintotica

$$\lim_{z \rightarrow +\infty} k(z) = k_0, \quad (3.67)$$

dove  $0 < k_0 < \infty$  è il valore massimo della concentrazione del farmaco nei tessuti prima dell'invasione cellulare. Associare l'equazione alle derivate ordinarie (3.44) alla precedente condizione asintotica, permette di trovare una soluzione semi-esplicita per la concentrazione di farmaco. In particolare, si ottiene

$$k(z) = k_0 \exp\left(-\frac{1}{c} \int_z^l d(\bar{y})\rho(z)dz\right) \quad (3.68)$$

da cui si deduce che

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} k(z) = 0, \quad (3.69)$$

essendo la variabile  $\rho(z)$  positiva per  $z \in (-\infty, l]$ .

Si osserva, inoltre, che  $k(z)$  nella forma (3.68) assume valore  $k_0$  quando la densità cellulare  $\rho(z)$  si annulla, cioè per  $z \in [l, +\infty)$ .

In tal modo si modella che il farmaco, inoculato con concentrazione  $k_0$ , venga consumato dalle cellule fino a decadere nel centro della massa tumorale, dove le cellule molto proliferative sono addensate, cioè la funzione  $k(z)$  è tale che

$$k(z) \begin{cases} \in [0, k_0) & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = k_0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}, \quad k'(z) \begin{cases} > 0 & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = 0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}. \quad (3.70)$$

### Proprietà di $S(z)$

Per quanto riguarda la concentrazione di fattore chemiotattico  $S(z)$ , si richiede che assuma il valore massimo  $0 < S_0 < \infty$  prima dell'invasione delle cellule, cioè

$$\lim_{z \rightarrow +\infty} S(z) = S_0. \quad (3.71)$$

Se consideriamo il termine  $g(\bar{y}(z), S(z))$  linearmente dipendente dal fattore chemiotattico  $S(z)$  tale che

$$g(\bar{y}(z), S(z)) = g(\bar{y}(z))S(z),$$

allora, associando l'equazione alle derivate ordinarie (3.45) alla condizione al bordo (3.71), si ottiene la soluzione semi-esplicita per  $S(z)$  nella forma

$$S(z) = S_0 \exp\left(-\frac{1}{c} \int_z^l g(\bar{y})\rho(z)dz\right). \quad (3.72)$$

Questa soluzione permette di affermare che la concentrazione di fattore chemiotattico al centro della massa tumorale tende ad annullarsi. Infatti, sapendo che la densità cellulare  $\rho(z)$  è strettamente positiva per  $z \in (-\infty, l)$ , vale

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} S(z) = 0. \quad (3.73)$$

Si noti, inoltre, che  $S(z)$  nella forma (3.72) assume valore  $S_0$  quando la densità cellulare  $\rho(z)$  si annulla, cioè per  $z \in [l, +\infty)$ .

L'andamento del fattore chemiotattico è quindi tale che, partendo dal valore asintotico  $S_0$  prima dell'invasione cellulare,  $S(z)$  decresca avvicinandosi alla massa tumorale fino ad annullarsi, cioè la funzione  $S(z)$  soddisfa

$$S(z) \begin{cases} \in [0, S_0) & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = S_0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}, \quad S'(z) \begin{cases} > 0 & \text{per } z \in (-\infty, l) \\ = 0 & \text{per } z \in [l, +\infty) \end{cases}. \quad (3.74)$$

### 3.3.4 Illustrazioni qualitative

Sotto le precedenti ipotesi, se si considera una popolazione cellulare localizzata con distribuzione fenotipica uniforme, questa evolve andando a creare un'onda viaggiante che presenta sul fronte cellule molto sensibili al fenomeno di chemiotassi, poco proliferative, con basso tasso di mortalità indotta dal farmaco e basso consumo del fattore chemiotattico, cioè con  $y \approx Y$ , mentre nella scia si trovano cellule con sensibilità chemiotattica bassa, molto proliferative, suscettibile a morte indotta dal farmaco e che consumano poco fattore chemiotattico, quindi con stato fenotipico  $y \approx 0$ .

Al fine di comprendere meglio l'andamento qualitativo delle concentrazioni delle cellule tumorali, del farmaco, dello stato fenotipico cellulare dominante e del fattore chemiotattico, si osservino i grafici in *Figura 2.2, 2.3 e 2.4* e il seguente grafico *3.2* per  $l = +\infty$ .

Invece, il comportamento qualitativo delle variabili di interesse nel caso in cui  $l < +\infty$  viene rappresentato dai grafici in *Figura 2.5, 2.6 e 2.7* dal seguente *3.3*.

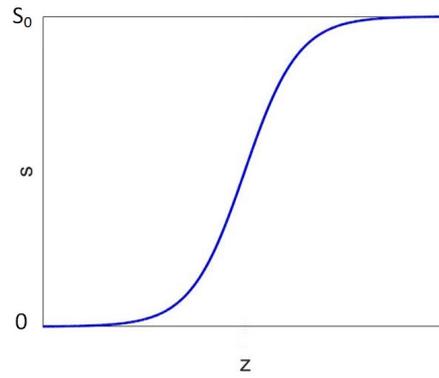


Figura 3.2. Grafico qualitativo della concentrazione del fattore chemiotattico  $S(z)$  con  $l = +\infty$ .

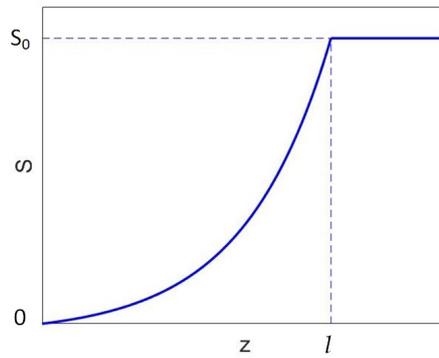


Figura 3.3. Grafico qualitativo della concentrazione del fattore chemiotattico  $S(z)$  con  $l < +\infty$ .

# Capitolo 4

## Conclusioni

Nell'elaborato sono stati sviluppati due modelli continui per lo studio della distribuzione cellulare tumorale in presenza di un farmaco citotossico. Si può osservare che dal modello presentato nel *Capitolo 2*, può essere ricavata la trattazione esposta in [1] se si assume l'assenza di farmaco, cioè  $k(x, t) = 0$ . Analogamente, si noti che, dall'analisi svolta per il modello nel *Capitolo 3*, si può derivare la discussione presentata in [2] con l'assunzione di assenza di farmaco.

I modelli presentati possono essere estesi a considerazioni biologiche e matematiche generalizzate che permettono di studiare in modo più preciso i comportamenti dedotti dalla conoscenza empirica. In primo luogo, come specificato nella *Sezione 2.2* e *Sezione 3.2*, nell'elaborato viene assunto uno specifico tipo di riscaldamento per facilitare l'analisi asintotica formale e per rispettare le ipotesi biologiche considerate. Estendere lo studio ad altri regimi di parametri permetterebbe di comprendere se le onde di propagazione sono universalmente previste o se possono essere ottenute dinamiche strutturalmente diverse, per esempio fronti accelerati che sono stati studiati in [3], [15], [16] e [17].

Inoltre, nella *Sezione 3.3.2* è stato introdotto un riscaldamento del tasso dei cambiamenti fenotipici indotti localmente dall'ambiente tale che nel modello risultasse  $\phi(y, S) \equiv 0$ . Questa assunzione può essere eliminata e in tal modo lo studio del modello nel sistema di riferimento dell'onda viaggiante viene generalizzato prendendo in esame anche il fenomeno d'influenza dell'ambiente sulle cellule.

Un'altra possibile generalizzazione del secondo modello sviluppato è quella di modificare l'EDP per la distribuzione del fattore chemiotattico considerando anche i fenomeni di diffusione e decadimento di tale fattore, processi che sono stati esclusi nella presente trattazione per semplificare l'analisi del modello. Supportati da simulazioni numeriche, si potrebbe affermare che i comportamenti qualitativi delle variabili di interesse risultano essere simili nelle due diverse casistiche.

Nell'analisi si potrebbero inoltre includere gli effetti delle interazioni meccaniche cellula-cellula, cellula-ECM e l'apoptosi, ossia il movimento cellulare direzionale in risposta alla concentrazione di proteine nella matrice extracellulare, per maggiori informazioni consultare [18]-[25]. In generale, si potrebbe studiare la distribuzione delle cellule tumorali considerando il movimento indotto da differenti stimoli esterni, oltre ai fenomeni di chemiotassi e apoptosi già visti; per esempio, si potrebbe introdurre la durotassi, cioè il moto cellulare indirizzato verso aree con maggiore rigidità del substrato, oppure la tensotassi, fenomeno che tiene conto di uno stimolo esterno meccanico, o ancora la fototassi, per la quale le cellule si dirigono verso zone con maggiore luce.

Le onde di propagazione sono state riscontrate in un elevato numero di applicazioni, sebbene sia necessario ricordare che nella nostra trattazione è stata inclusa la crescita della popolazione. Uno stimolante obiettivo potrebbe essere quello di comprendere cosa succederebbe in assenza di crescita cellulare durante l'invasione. La formazione di un impulso sostenuto in assenza di crescita cellulare richiede che ogni cellula mantenga il passo con l'onda. Per capire se tale comportamento sia riscontrabile nella realtà biologica, si dovrebbe intraprendere uno studio specifico e approfondito in quanto le cellule in posizioni diverse risentirebbero di condizioni ambientali differenti, quindi le cellule nella coda dell'onda, esposte a gradienti più lievi, rischierebbero di perdere contatto, e l'impulso potrebbe disperdersi.

Nella trattazione, è stata considerata una terapia citotossica, ma i modelli potrebbero essere sviluppati assumendo farmaci tumorali differenti. In primis, l'immunoterapia è un trattamento che agisce sul sistema immunitario del paziente in modo da potenziarne l'azione per individuare le cellule tumorali ed ucciderle.

Un'altra tecnica di ultima generazione è la terapia mirata (dall'inglese *target therapy*), che ha l'obiettivo di attaccare molecole specifiche che inducono il processo di carcinogenesi dei tumori. I farmaci di questo tipo risultano efficaci verso specifici tipi di neoplasie, sono quindi selettivi e generalmente dotati di effetti avversi di minore entità rispetto ai farmaci di tipo chemioterapico, che invece non agiscono secondo specificità cellulare, ma attaccando cellule con maggior tasso proliferativo. Spesso le varie tecniche farmacologiche vengono somministrate contemporaneamente al paziente al fine di ottenere massima efficacia terapeutica.

In conclusione, si può affermare che i modelli sviluppati nella tesi, sebbene considerino alcune semplificazioni matematiche e biologiche, forniscono una valida presentazione dei processi di crescita tumorale e possono quindi esser utilizzati nello studio della risposta delle cellule ai farmaci citotossici.

# Bibliografia

- [1] F. R. Macfarlane, X. Ruan e T. Lorenzi. “Individual-based and continuum models of phenotypically heterogeneous growing cell populations”. In: *AIMS Bioengineering* 9.1 (2022), pp. 68–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0212-0>,
- [2] T. Lorenzi e K. J. Painter. “Trade-offs between chemotaxis and proliferation shape the phenotypic structuring of invading waves”. In: *International journal of non-linear mechanics* 139.1 (2022), p. 103885. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijnonlinmec.2021.103885>,
- [3] T. Lorenzi, B. Perthame e X. Ruan. “Invasion fronts and adaptive dynamics in a model for the growth of cell populations with heterogeneous mobility”. In: *European Journal of Applied Mathematics* (2021), pp. 1–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0956792521000218>,
- [4] T. Lorenzi. “Partial integro-differential equation models for the spatial spread and evolutionary dynamics of heterogeneous cell populations”. In: *Mathematical Challenges in Modelling Cancer Dynamics* (2023),
- [5] G. Barles, S. Mirrahimi e B. Perthame. “Concentration in Lotka-Volterra parabolic or integral equations: a general convergence result”. In: *Methods Applications of Analysis* 16.3 (2009), pp. 321–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0956792521000218>,
- [6] O. Diekmann et al. “The dynamics of adaptation: an illuminating example and a Hamilton–Jacobi approach”. In: *Theoretical Population Biology* 67.4 (2005), pp. 257–271. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040580905000134>,

- 
- [7] A. Lorz, S. Mirrahimi e B. Perthame. “Dirac mass dynamics in multidimensional nonlocal parabolic equations”. In: *Communications in Partial Differential Equations* 36.6 (2011), pp. 1071–1098. DOI: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03605302.2010.538784>,
- [8] B. Perthame. “Transport Equations in Biology”. In: *Springer Science & Business Media* (2006),
- [9] B. Perthame e G. Barles. “Dirac concentrations in lotka-volterra parabolic PDEs”. In: *Indiana University Mathematics Journal* (2008), pp. 3275–3301. DOI: <https://www.jstor.org/stable/24903094>,
- [10] G. Barles, L. Evans e P.E. Souganidis. “Wavefront propagation for reaction-diffusion systems of PDE”. In: *Duke Mathematical Journal* 61.3 (1989), pp. 835–858. DOI: <https://www.jstor.org/stable/24903094>,
- [11] L.C. Evans e P.E. Souganidis. “A PDE approach to geometric optics for certain semilinear parabolic equations”. In: *Indiana University Mathematics Journal* 38.1 (1989), pp. 141–172. DOI: <https://www.jstor.org/stable/24895345>,
- [12] W.H. Fleming e P.E. Souganidis. “PDE-viscosity solution approach to some problems of large deviations”. In: *Annali della Scuola Normale Superiore di Pisa - Classe di Scienze* 13.2 (1989), pp. 171–192. DOI: [http://www.numdam.org/item/ASNSP\\_1986\\_4\\_13\\_2\\_171\\_0.pdf](http://www.numdam.org/item/ASNSP_1986_4_13_2_171_0.pdf),
- [13] Olivier B´enichou et al. “Front acceleration by dynamic selection in fisher population waves”. In: *Physical Review E* 86.4 (2012), p. 041908. DOI: <https://journals.aps.org/pre/abstract/10.1103/PhysRevE.86.041908>,
- [14] K. J. Painter. “Mathematical models for chemotaxis and their applications in self-organisation phenomena”. In: *Journal of Theoretical Biology*. Department of Mathematics & Maxwell Institute for Mathematical Sciences, Heriot-Watt University and Dipartimento di Scienze Matematiche, Politecnico di Torino (2018),
- [15] N. Berestycki, C. Mouhot e G. Raoul. “Existence of self-accelerating fronts for a non-local reaction-diffusion equations”. In: Department of Mathematics & Maxwell Institute for Mathematical Sciences, Heriot-Watt University

- and Dipartimento di Scienze Matematiche, Politecnico di Torino (2015). DOI: [arXivpreprintarXiv:1512.00903](https://arxiv.org/abs/1512.00903),
- [16] E. Bouin et al. “Invasion fronts with variable motility: phenotype selection, spatial sorting and wave acceleration,” in: *C. R. Math.* 350.15-16 (2012), pp. 761–766. DOI: [arXivpreprintarXiv:1512.00903](https://arxiv.org/abs/1512.00903),
- [17] E. Bouin, C. Henderson e L. Ryzhik. “Super-linear spreading in local and non-local cane toads equations”. In: *J. de MathÉmatiques Pures et AppliquÉes* 108.5 (2017). DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021782417300636>,
- [18] A. Arduino e L. Preziosi. “A multiphase model of tumour segregation in situ by a heterogeneous extracellular matrix”. In: *Int. J. Non-Linear Mech.* 75 (2015), pp. 22–30. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020746215000785>,
- [19] A. Chauviere, L. Preziosi e H. Byrne. “A model of cell migration within the extracellular matrix based on a phenotypic switching mechanism,” in: *Math. Med. Biol.* 27.3 (2010), pp. 255–281. DOI: <https://academic.oup.com/imamb/article-abstract/27/3/255/791818?redirectedFrom=fulltext>,
- [20] P. Ciarletta, L. Preziosi e G. Maugin. “Mechanobiology of interfacial growth,” in: *J. Mech. Phys. Solids* 61.3 (2013), pp. 852–872. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022509612002323>,
- [21] C. Giverso e L. Preziosi. “Mechanical perspective on chemotaxis”. In: *Phys. Rev. E* 98.6 (2018), pp. 852–872. DOI: <https://www.scopus.com/home.uri>,
- [22] C. Giverso, A. Arduino e L. Preziosi. “How nucleus mechanics and ECM microstructure influence the invasion of single cells and multicellular aggregates”. In: *Bull. Math. Biol.* 80.5 (2018), pp. 1017–1045. DOI: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11538-017-0262-9>,
- [23] L. Preziosi e A. Tosin. “Multiphase modelling of tumour growth and extracellular matrix interaction: mathematical tools and applications”. In: *Bull. Math. Biol.* 58.4 (2009), pp. 625–656. DOI: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00285-008-0218-7>,

- [24] C. Roux et al. “Prediction of traction forces of motile cells”. In: *Interface Focus* 6.5 (2016). DOI: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsfs.2016.0042>,
- [25] C. Verdier et al. “Rheological properties of biological materials”. In: *C. R. Physique* 10.8 (2009), pp. 790–811. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631070509001492>,
- [26] “A p62-dependent rheostat dictates micronuclei catastrophe and chromosome rearrangements”. In: *Science* (2024). DOI: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adj7446>,
- [27] “Micronuclear collapse from oxidative damage”. In: *Science* (2024). DOI: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adj8691>,
- [28] Rebecca M. Crossley et al. “Traveling waves in a coarse-grained model of volume-filling cell invasion: Simulations and comparisons”. In: *WILEY, studies in applied mathematics* (2023). DOI: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adj8691>,